T.C. Sağlık Bakanlığı

İSTANBUL İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERİSTESİ

İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KARDİYOLOJİ

İZOLE CABG OPERASYONU ÖNCESİ MİTRAL YETERSİZLİĞİNİN VARLIĞI VE DERECESİNİN POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYONUN GELİŞİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. Abdulrahman NASER

KLİNİK ŞEFİ VE TEZ DANIŞMANI: PROF. DR CEVAT KIRMA

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI: DOÇ. DR ALEV KILIÇGEDİK

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman tecrübe ve bilgi birikimleriyle kendisinden çok şeyler öğrendiğim ve akademik kariyerime başladığım günden beri yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretimi görevlisi ve Klinik Şefi PROF. DR. Cevat KIRMA hocama en içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım. Tez konusunun belirlenmesinden tezin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı yoğun iş temposu arasında, çok değerli vakitlerini ayırarak bana destek olan Tez Danışmanım değerli ablam DOÇ. DR. Alev KILIÇGEDİK'e teşekkürlerimi sunarım. Tezimin araştırma kısmında analizleri yapmamda büyük destek olan değerli hocam DOÇ. DR. Gökhan KAHVECİ'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen, en zor günlerimde yanımda olan ve bana her konuda yardımcı olan değerli aileme ve sevgili eşim Mehrunnisa SHİNWARİ' ye, teşekkür ederim.

Abdulrahman NASER

İSTANBUL-2018

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ:.....1

TANIM:.....1

EPİDEMİYOLOJİ:.....2

ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLGİLİ KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR:.....3

ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER VE DİĞER DURUMLAR:.....5

ATRİYAL FİBRİLASYON OLUŞUM MEKANİZMALARI:.....11

SINIFLAMA: ESC 2016.....13

AF KLİNİK TİPLERİ: ESC 2016.....15

SEMPTOM, DEĞERLENDİRME VE İZLEM:.....17

TEDAVİ:.....17

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ:.....26

HIZ TEDAVİSİ;.....26

RİTİM TEDAVİSİ;.....27

POST OPERATİF AF:.....31

PATOFİZİYOLJİ;.....32

RİSK FAKTÖRLERİ:.....33

POAF ÖNLENMESİ;.....35

MİTRAL YETERSİZLİĞİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ;.....39

REFERANSLAR:.....50

KISALTMALAR;

ACCF: Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AF: Atriyal fibrilasyon

AHA: Amerikan Kalp Derneği

AKS: Akut koroner sendrom

ASD: Atrial septal defekt

ARB: Anjiyotensin reseptörü blokeri

CHA2DS2VASc: Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş≥75 (iki katı), diyabet, inme (iki katı), damar hastalığı, yaş 65-74 ve cinsiyet kategorisi (kadın)

CHADS2: Kalp yetersizliği, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki katı)

CV: kardiyoversiyon

DC: Doğru akım kardiyoversiyon

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği

EKG: Elektrokardiyogram

ESC: Avrupa kardiyoloji derneği

GİA: Geçici iskemik atak

GFR: Glümerl filtrasyon hızı

HAS-BLED: Hipertansiyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan), inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol

HD: Hemodiyaliz

HOCM: Hipertrofik obstrüktif kardiomiyopati

HFrEF: Düşük ejeksiyon fraksyonlu kalp yetersizliği

HFpEF: Korunmuş ejeksiyon fraksyonlu kalp yetersizliğİ

KAH: Koroner arter hastalığı

KABG: Koroner arter baypas greftleme

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LA: Sol atriyal

LAA: Sol atriyal apendiks

LV: Sol ventrikül

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Mİ: Miyokard enfarktüsü

MVP; Mitral kapak prolapsusu

MY: mitral yetersizliği

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

NOAC: vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülan

OAK: Oral antikoagülan

OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

PAF: Paroksiismal atriyal fibrilasyon

PAH: Periferik arter hastalığı

POAF: Postoperatif atrial fibrilasyon

PIAF: Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Girişim

PV: Pulmoner ven

RA: Sağ atrium

RV: Sağ ventrikül

SCD: Ani kardiyak ölüm

STEMI: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü

SVC: Superior vena kava

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı

TİA: Geçi iskemik atak

TTR: Terapötik aralıkta zaman

UFH: Anfraksiyone heparin

VKA: Vitamin K antagonisti

ABSTRACT:

İZOLE CABG OPERASYONU ÖNCESİ MİTRAL YETERSİZLİĞİNİN VARLIĞI VE DERECESİNİN POST OPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYONUN GELİŞİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Biz bu çalışmada sol atriyumu belirgin olarak genişlememiş eser-hafif ve orta ve üzeri mitral yetersizliği olan izole CABG yapılacak hastalarda mitral yetersizliği derecesi ile postoperatif atriyal fibrilasyon(POAF) gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

METOTLAR: Ocak 2016 ve Mart 2017 tarihleri arasında hastanemizde CABG operasyonu geçirmiş toplam 262 hasta (51 POAF olan ve 211 POAF olmayan) geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili bütün veriler hastane dosyaları ve bilgisayar sistemi üzerinden elde edildi. Operasyon öncesi laboratuvar verileri ve sinüs ritmindeki elektrokardiyografileri (EKG) kayıt altına alındı. Operasyon sonrası ilk üç gün içinde atrial fibrilasyonlu en az 1 adet 12-lead EKG si olan hastalar POAF olan gruba dahil edildi. Bütün hastalara operasyon öncesi ,2-Boyutlu ve Doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

BULGULAR: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül end-diastolik çap (EDÇ) (p= 0.61), sol ventrikül end-sistolik çap (ESÇ) (p= 0.17)ve sol atrial çap (SAÇ) (p= 0.09) açısından POAF ı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Mitral yetersizliği eser-1 ve 2 derece olan grup ile orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grup karşılaştırıldığında; POAF ; orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grupta belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı.(p= 0.0001) Binary lojistik regresyon analizi ile “mitral yetersizliğinin orta ve üzeri olması“ (p=0,021 (1,1-5,7 %95 C.I)) ve ” ES verilmesi” nin (p=0,025 (1,1-4,6 %95 C.I)) POAF gelişiminin bağımsız prediktörü olduğu saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma ile izole CABG operasyonu geçirmiş hastalarda; mitral yetersizliği varlığı ve derecesinin sol atriyum boyutundan bağımsız olarak POAF gelişim riskinin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakımda eritrosit süspansiyonu verilmesinin de POAF gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.

ABSTRACT

The Effect of the Presence and Degree of Mitral Regurgitation in the Development of Postoperative Atrial Fibrillation After Isolated Coronary Artery By-pass Grafting Operation

Introductıon: In this study, we investigated the relationship between the degree of mitral regurgitation and the development of postoperative atrial fibrillation (POAF) in patients undergoing isolated CABG who had mild and moderate to upper degree of mitral regurgitation with no marked left atrial dilatation.

Methods: A total of 262 patients (51 patients with POAF, and 211 patients with non-POAF) undergoing CABG operation in our hospital between January 2016 and March 2017 were included in the study retrospectively. All data were provided by the patients' hospital files and the computer data system of our hospital. Preoperative laboratory data and electrocardiograms (ECG) with sinus rhythm were recorded. Patients that had at least one 12-lead electrocardiogram with atrial fibrillation in the first three postoperative days, were considered as having postoperative atrial fibrillation. Before CABG operation, all patients underwent a transthoracic 2-dimensional and Doppler echocardiographic assessment.

Results: Left ventricular ejection fraction (LVEF), LV end diastolic diameter (LVEDD) (p=0,61), LV end systolic diameter (LVESD) (p=0,17) and left atrial diameter (LAD) (P=0,09) were not statistically different between patients of POAF and non-POAF groups, As a result of comparison of mild with moderate to upper

degree of mitral regurgitation; POAF, revealed significantly higher in patients with moderate to upper mitral regurgitation

(p=0,0001). Binary logistic regression analysis were revealed “moderate to upper mitral regurgitation ” (p=0,021 (1,1-5,7 %95 C.I)) and “erythrocyte transfusion” (p=0,025 (1,1-4,6 %95 C.I)) as being independent predictors of POAF development.

Conclusion: This study showed that, in patients with isolated CABG operation; The presence and degree of mitral regurgitation were predictors of POAF development independent of left atrial size. In addition, the transfusion of erythrocyte suspension in the intensive care unit, was found to increase the risk of POAF development as well.

GİRİŞ:

Atriyal fibrilasyon (AF) genel nüfusun %1-2'sinde görülmekte olan, en yaygın rastlanan sürekli kardiyak aritmi tipidir.(1,2) Hastalığın prevalansının popülasiyonun yaşlanması ile gelecekte artması beklenmektedir.(3) AF, özellikle tromboembolik ve düşük kardiyak performans başta olmak üzere çeşitli komplikasyonlara neden olur. AF ile ilişkili komplikasyonların sıklığı başlangıçtaki hasta özelliklerine bağlıdır.(4,5) AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir(6) AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle daha özürlü kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüks yaşama olasılığı daha fazladır. Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır.(6-11) Hastaların çoğunluğunda, AF'nin ısrarcı veya kalıcı formuna ilerlemesi önlenemez gibi görünmektedir ve bu durum aritminin altında yatabilen hastalığın progresyonuile ilişkili olabilir. Atrial fibrilasyonun çoğunlukla "sessiz" yapısı nedeniyle aritminin erken dönemde tanınma sorunu daha da önem kazanmaktadır. Atrial fibrilasoynun çok daha erken evrede saptanması hastanın yalnızca aritminin sonuçları ve AF'nin kolayca tedavi edilen bir durumdan tamamıyla dirençli bir soruna progresyonundan korunmasına yönelik tedavilere zamanında başlanmasına yardımcı olabilir.

TANIM:

Atriyal fibrilasyon düzensiz, yüksek hızlı, kordine olmayan atriyal elektriksel aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmi olup, elektrokardiyografik olarak p dalgaları yerine, düzensiz, hızlı, değişik büyüklük ve şekilde fibrilasyon dalgaları ve düzensiz QRS kompleksiyle karakterizedir. Fibrilasyon dalgaları en iyi olarak V1, II, III ve aVF'de görülür.

AF'de, atriyum duvarı kendi içinde bölgesel değişimle birlikte ortalama 400-600 kez kasılır. Vagal, sempatik tonus, ilaç etkisi ve atriyoventriküler nodun filtre fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişici ve düzensizdir.

EPİDEMİYOLOJİ:

AF hızla büyümekte olan bir epidemidir, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere romatizmal kalp hastalığı hala önemli bir sorundur ve yüksek AF insidansıyla birliktedir. AF genel popülasyonun %1-2'sini etkilemekte ve bu oran gelecekte artma eğilimindedir.*(1,2)* Standart 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) kayıtları ile belirlenmiş olandan çok daha büyük bir oranda olmak üzere, akut inme hastalarında elektrokardiyografi takibi ile 20 hastadan 1'inde AF tanımlanır. Atriyal fibrilasyon uzun süre tanı konulmadan kalabilir (sessiz AF), (*12*) ve atriyal fibrilasyonu olan birçok hasta asla hastaneye başvurmayacaktır (*13*) AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0,5 iken 80 lı yaşlarda %5-15 olacak şekilde artmaktadır. (*1,2,14-16*) Erkekler kadınlara oranla daha fazla etkilenmektedir.(2) Yaşam boyu AF geliştirme riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir(17) Af'nin İnsidansı ve prevelansı yaş, kalp kapak hastalığı, obezite, metabolik sendrom, Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), diyabet, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, ile birlikte artmaktadır, 65 yaş üzeri toplumun %5'ini etkilemekte, 80 yaş üstündeki hasatalarda %8 gibi yüksek oranda görülmektedir.*(18,19)* Türkiyede yapılmış olan TEKHARF çalışmasının verilerine göre AF prevelansı %1,25 olarak belirtilmiştir (*20*). Önümüzdeki yıllarda görülme sıklığı- nın artacağı ve bunda en önemli rolü artan yaşlı nüfus oranının oynayacağı düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyon bu derece yaygın olmasına rağmen uzun süre medikal tedavi denenmiş fakat bunda istenen başarı düzeyine ulaşılamamıştır; bazı yayınlarda % 50 ila % 84 başarısızlık oranı bildirilmiştir (*21*)

ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLGİLİ KARDİYOVASKÜLER OLAYLAR:

İnme başta olmak üzere, tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş yaşam kalitesi ve sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir. Diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak ölüm oranları Atriyal fibrilasyon ile iki katına çıkmaktadır(*12*,*22*).Yalnızca antitrombotik ajanlarının AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir.(*23*) AF'de inme genellikle ağır seyr eder ve uzun vadeli özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır; bunun da ötesinde, tanı koyulmamış "sessiz AF" olasılıkla bazı "kriptojenik" stroklerin nedenidir.(*12*,*24*) inme, hastaların %25de bilinmeyen bir nedenin sonucudur, bu grub hastalarda subklinik(sessiz)atriyal fibrilasyon ortak bir etiyolojik faktör olabilir.(25). Paroksismal atriyal fibrilasyon(PAF) kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı oranda inme riskini taşımaktadır(*26*). AF'ye bağlı inme daha fatal ve şiddetlidir, İnme AF'nin en korkulan ve en yıkıcı komplikasyonudur.(8,6) AF bağımsız olarak inme riskini yaklaşık 5 kat artırmaktadır. Tüm iskemik inmelerin en az %15-20'si diğer faktörlerden bağımsız olarak doğrudan AF'ye bağlı olarak gelişmektedir.(*6*) AF ile birlikte mitral kapak darlığı olan hastalarda inme için relatif risk (yaklaşık 15 kat)daha yüksektir.(27) AF düşük ejeksiyon fraksyonlu kalp yetersizliğinin(HFrEF) yanısıra korunmuş ejeksiyon fraksyonlu kalp yetersizliğinin(HFpEF) da oluşumunda rol oynamaktadır.(*28*) Mortalite riski 1,9 kat, kalp yetersizliği oluşma riski 7 kat artmıştır.(*6*) Sol ventrikül (LV) işlevi çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktil işlev kaybı ve artmış diyastol sonu LV dolum basıncı ile bozulmaktadır. AF veya senkronize olmayan ventriküler pacing gibi hastalıklar, atriyal kontraksiyon kaybına yol açarak kardiyak outputta% 20 azalmaya katkıda bulunur.(29,30) . AF'de, atriyal senkronizasiyon kaybı ve taşikardi kalp yetmezliğine yol açabilir. Kontrol edilemeyen yüksek kalp hızları uzun sürdüğünde, miyokardiyumda, ilerleyici sol ventrikül dilatasyonuna ve sol ventrikül sistolik fonksiyonunda azalmaya yol

açabilen ultrastrüktürel ve mikroskopik değişiklikler oluşturur; Ki buna taşikardinin indüklediği –Taşikardiyomiyopati- denir(*31*) Atriyal sistolik fonksiyon kaybı, sol atriyum içinde staza ve intraatriyal trombüs oluşumuna sebep olur.(*32*). Artan yaş ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonunda azalma meydana geldiğinden atım hacmindeki azalma daha da fazladır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirebilir. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, bazı hastalarda oldukça kısıtlayıcı semptomların da eşlik edebildiği AF, klinik uygulamada en çok karşılaşılan aritmidir.(33) AF'ye bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenleridir. Atriyal fibrilasyonun klinik belirtileri, atriyal sistolik fonksiyonun kaybına ve düzensiz ventriküler yanıta bağlıdır. AF'nin tespiti ve tedavisinde sağlanan ilerlemelere rağmen, halen önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. AF inme ve ikincil bilişsel düşüşe katkıda bulunur. Belirgin inme olmadığında bile, vasküler demans da dahil olmak üzere AF bilişsel bozukluk ve hipokampal atrofi için bir risk faktörüdür. AF stroktan bağımsız olarak kognitif fonksiyonların bozulmasını 1,7-3,3 kat demans riskini ise 2,3 kat artırır.(34) AF pıhtılaşmayı aktive edebilir ve beyine zarar verebilecek serebral mikroemboliye neden olabilir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında kognetif işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmüştür.(24.)Genel olarak, yaşamı tehdit edici bir burum olarak kabul edilmese de, tedavi edilmeden bırakılırsa, AF'in yan etkileri yaşamı tehdit edebilir. AF ye bağlı yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi bozulmaktadır. (*35*). AF hastalarının yaşam kalitesi genel toplumla karşılaştırılınca kötüdür, fiziksel, sosyal ve ruhsal durumları KAH, post MI, KY hastalarından daha kötü olup günlük hayatı kronik hemodiyaliz kadar etkilemektedir . (*36*)

ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER VE DİĞER DURUMLAR:

YAŞLANMA: yaş AF gelişiminin ve paroksismal AF'den kalıcı AF'ye doğru ilerlemenin en önemli belirleyicisidir. Bu nedenle yaşlanma sürecinin kendisi ve ona eşlik eden değişiklikleri göz önünde tutmak AF'ye neden olan patolojik değişiklikleri tanımlama açısından önemlidir. Yaşa bağlı atriyal miyokart kaybı ve bununla birlikte iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır. Yaş ile ilgili sol atiumda yapısal, hücresel ve moleküler düzeydeki değişiklikler olmaktadır. Gelişen yaş ile birlikte, sol atriyumda yağlı infiltrasyon ve kollajen ve amiloid birikimi olmaktadır. Sol atrıumdeki miyosit sayısı ve boyutları, Sinoatriyal, AV nodlarda ve iletim dokusunda pacemaker hücre sayısı azalır ve daha sonra fibroz ile değiştirilir(*37*).

HİPERTANSİYON: hiperansiyon atriyal fibrilasyon (AF) ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biridir ve kardiyovasküler olay riskini artırır. Hipertansiyon ve AF arasındaki patofizyolojik bağlantı belirsizdir. Bununla birlikte, hipertansiyona ikincil sol atriyumun hemodinamik değişiklikleri ile açıklanabilir, bu da sol atriyum basıncına ve daha sonra sol atriyal büyümeye neden olur. Ayrıca, hipertansiyonu olan hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu sol atriyumda fibrozis yapmakta ve iletim bloğunu indükleyerek AF gelişmesine neden olur.(*38*)

KALP YETERSİZLİĞİ; Atriyal fibrilasyon (AF), kalp yetmezliği (HF) olan hastalarda en sık görülen aritmidir ve prevalansı, HF'nin şiddetine paralel olarak% 10 ila% 50 arasında artmaktadır.(6,39-42) New York Kalp cemiyeti (NYHA) sınıf II-IV olan kalp yetersizliği AF si olan hastaların %30'unda bulunmakta(*43*, *44*). Öte yandan AF altta yatan neden ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır. Kalp yetersizliğinin AF gelişimini tetiklediği, AF'nin ise var olan

kalp yetersizliğini ilerlettiği ve bu iki durumdan birine sahip olmanın, ötekini geliştirme riski nedeniyleprognozu olumsuz etkilediği bildirilmiştir.(45) Kalp yetersizliği artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil valvüler disfonksiyon ya da kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir. Yüksek bir ventrikül hızı olan ancak hiçbir yapısal kalp hastalığı belirtisi olmayan hastalarda LV fonksiyon bozukluğu gözlendiğinde taşikardiyomiyopatiden şüphelenilmelidir. Ki bu durum, AF hız kontrolü veya normal sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında LV fonksyonunun normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır.

HFPEF; Atriyal fibrilasyon (AF), % 20 ila% 40 prevalans ile korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde (HFpEF) en sık görülen aritmidir.(46). HFpEF'in AF'ye yol açtığı bilinen en yaygın mekanizma sol atriyumun yapısal ve işlevsel yeniden şekillenmesidir (LA) . Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) ve atriyal fibrilasyon (AF) yaygınlaşan ve sık olarak aynı klinik özellikleri paylaşan yaşla ilişkili durumlardır. HFpEF'in AF ile birlikte olduğunda tanı koyması, semptomların üstüste gelmesi nedeniyle zordur.

KALP KAPAK HASTALIKLARI;

Sol atriyum(SA)fonksiyonu, SA ardyükte değişikliklerden etkilenir. Mitral darlığı(MD), olan hastalarda diyastol süresinde kapak boyunaca oluşan gradient yüksekliği LA basıncı ve LA dilatasyonuna yol açar.(29) SA basıncındaki bu erken artış, LA genişlemesine yol açıyor ve hastaların AF' ve sistemik embolizme yatkın hale gelmesine neden olur.(47) Mitral darlığı (MD), atriyal aritmilerin ve özellikle atriyal fibrilasyonun en sık gözlendiği kapak hastalığıdır. Mitral kapak darlığında paroksismal veya kalıcı atriyal fibrilasyon insidansı %29 [48] Mitral darlığı yaş ve sol at
olanların %10-20'inde sol atriyal trombüs görülmekte ve sıklığı yaş, atriyal fibrilasyon, geniş

sol atriyum, küçük kapak alanı ve sol atriyal spontan eko kontrast varlığı ile artmaktadır (49) Sol atriyum üzerindeki basınç ve hacim yükü atriyal fibrilasyonun temel sorumlusudur. Basınç yüklenmesi, sol atriyumun belirgin yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesine yol açar (50). Stenosis ciddiyeti ve hemodinamik sonuçlar, MD'de AF'nin başlıca belirleyicileridir.(51) Framingham çalışması verilerine göre romatizmal kapak hastalığı varlığı atriyal fibrilasyon riskini erkeklerde 8.3, kadınlarda 15.3 kat arttırmaktadır. İlerleyen yıllarda mitral darlıklı hastaların sayıca azalması nedeniyle bu oranda düşmeler olmakla birlikte, günümüzde de MD, atriyal fibrilasyon için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

MİTRAL YETMEZLİĞİ; Atriyal fibrilasyon mitral stenoza oranla mitral yetmezliginde daha az görülmektedir (52). Mitral yetmezliği hem sol atriyumda, hem de sol ventrikülde yapısal değişikliklere neden olduğundan, bu durumda hem atriyal hem de ventriküler aritmi sıklığında artış olması şaşırtıcı olmayacaktır. Diker ve arkadaşları izole mitral yetmezlikli hastalarda atriyal fibrilasyon sıklığını %16, MD'ın eşlik ettiği mitral yetmezlikli hastalarda ise %52 olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmada, atriyal fibrilasyon gelişimi için en önemli risk faktörü olarak sol atriyum çapı belirlenmiştir. Kronik MR sırasında LA boyutunda tedrici bir artış kaydedilmiştir ve bu daha etkili bir LA pompa fonksiyonunu mümkün kılar. Hastalığın geç fazında artan LA basıncı, LA genişlemesine yol açarak uzun süreli komplikasiyon olarak AF ve tromboembolizm yol açmaktadır.(53)

AORT DARLIĞI; Aort stenozu, romatizmal kökenli olabileceği gibi dejeneratif nedenlere de bağlı olabilen bir kapak hastalığıdır. Etiyolojisi ne olursa olsun, aort kapağı darlıklarında hem ventriküler hem de atriyal aritmilerin sık görüldüğü bilinmektedir.
Aort kapağının izole ve kombine lezyonlarında % 5 oranında AF saptanmıştır.(48)

ATRİAL SEPTAL SEFEKT (ASD); AF, atriyal septal defekti olan yetişkinlerin yaklaşık olarak% 20'sinde bildirilmiştir.(54) ASD hastalarında AF, esas olarak RA ve LA

genişlemesinin yan ürünüdür. Atriyal fibrozise bağlı (yapısal yeniden biçimlenme) doku remodelinginin yanı sıra atriyal refrakterlikteki değişiklikler, iyonik akımlar ve atriyal iletim özellikleri (elektriksel yeniden modelleme) AF 'nın başlatılması ve konumlandırılması için uygun bir substrat oluşturur.(55)

KAH: Koroner arter hastalığı en sık görülen kardiyovasküler hastalık iken, atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyak aritmi tipidir. Her iki hastalık da ilişkili risk faktörlerini paylaşmakta - hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite ve uyku apnesi. Ayrıca, inflamasyon her iki hastalıkta da nedensel bir rol oynar. AF'li hastalarda koroner arter hastalık prevelansı% 17'den%46.5'e çıkarken, KAH olanlarda AF sıklığı düşüktür ve% 0.2'den% 5'e kadar olduğu tahmin edilmektedir. AF, akut miyokard enfarktüsü olan (AMI) hastalarda kötü ve uzun süreli prognozun iyi bilinen bir faktörüdür ve genel mortalitede belirgin bir artışla ilişkilidir.(56) Yeni başlangıçlı AF Atriyum veya sinüs düğümü iskemisine bağlı miyokart enfarktüslü hastaların% 10 ila 20'sinde görülür.(57). Mİ sonrası AF'nın yüksek insidansı, akut infarktlara eşlik eden nörohormonal faktörlere ve / veya atriyal iskemiye bağlı atriyal substrattaki değişikliklere sekonder olabilir.(58)

TİROİD HASTALIKLARI: AF tirotoksikoz ile sıklıkla beraber bulunur ve erkeklerde daha sık olmak üzere yaşla görülme sıklığı artar. Olası patofizyolojik mekanizmalar arasında tiroid hormonunun sempatik sinir sistemi (SSS) üzerindeki doğrudan etkileri ve kardiyovasküler risk faktörlerinin birikmesi yoluyla dolaylı etkileri sayılabilir. Bununla birlikte, tiroid fonksiyonu ve Atriyal Fibrilasyon arasındaki bağlantı, kan basıncı, diyabet ve kolesterol gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden büyük ölçüde bağımsız görünmektedir. (59,60) Hipertiroidizm ve atriyal fibrilasyon arasındaki bağlantı klinik ve deneysel veriler ile iyi bir şekilde kurulmuştur. Hipertiroidik olan hastaların% 10-25'inde AF gelişmektedir. Hipertiroidizm ve AF'si olan hastalarda, ilk tedavi hedefi tiroid fonksiyonunu

düzeltmektir. Etkin bir tedavi ile bir ötiroid durumu elde edildikten sonra, AF genellikle spontan olarak sinüs ritmine döner.(*61)*

OBEZİTE: Atriyal fibrilasyon (AF) genel olarak fazla kilo BMİ:25-30 ve obezite BMİ>30 ile ilişkilidir. Her iki durum da artan mortalite ve morbidite ile ilişkili majör global epidemiler olarak tanımlanmıştır. Aşırı kilolu olanlar, normal kilolu emsallar ile karşılaştırıldığında AF açısından daha yüksek insidans, prevalans, şiddet ve progresyona sahiptirler (62) Framingham Kalp Çalışmasında, vücut kitle indeksindeki her ünite artışı, AF riskinde% 4-5'lik bir artış ile korelasyon göstermiştir.(63)

OSAS: AF"lilerde OSAS prevelansı %32-49 OSAS"lılerde ise AF prevelansı %4,9 olup OSAS şiddeti ile AF prevelansı arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır(64,65). OSAS kardiovasküler hastalıklar, yaş, DM ve abdominal obezite gibi AF ile ilgili risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. OSAS ve AF arasındaki yakın ilişki uzun bir süredir yaygın olarak çalışılmış ve desteklenmiştir.(*66*) Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), temel olarak sol atriyal genişlemesine neden olarak atriyal fibrilasyon (AF) için bilinen bir risk faktörüdür.(*67*) OSAS sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, vasküler oksidatif stres ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik değişikliklere neden olur. Ki tüm bunlar, atriyal fibrilasyon (AF) da dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar ile ilgilidir.(*68*). Esc 2016 da Tıkayıcı uyku apnesinin tüm AF'li hastalarda akılda tutulması ve AF ile ilgili semptomların sorgulanması tavsiye yer almaktadır. Atriyum fibrilasyon nükslerini azaltıp, diğer AF tedavilerinin başarı ihtimalini artırabilmesi nedeniyle, uyku apnesinin tedavisinin en uygun hale getirilmesi önerilir.(*18*)

KOAH: Atriyal fibrilasyon ve KOAH sıklıkla birlikte bulunur. Kan gazındaki değişiklikler, pulmoner fonksiyonlardaki anormallikler ve pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan hemodinamik değişiklikler atriyal fibrilasyonun gelişmesine yol açabilir. AF'li hastalar

arasında KOAH daha fazla semptom yükü, daha kötü yaşam kalitesi ve daha kötü Kardiyovasküler ve kanama sonuçları ile ilişkilidir.*(69)*.

DİYABET: Diyabetli hastalarda AF sık görülür, her ikisinin de yaygınlığı arttacağından, bu iki durum gelecekte daha sık görülür. Diyabet, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, proinflamatuar mediyatörler, hemostaz anormallikleri, fibrinoliz, anjiyogenez ve ekstrasellüler matriks turnoveri gibi birçok metabolik bozukluklar ile ilişkilidir (*70-72*). Tüm bu metabolik değişiklikler AF oluşumundan sorumlu olabilecek olan, endotelyal disfonksiyona, reninangiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) anormal aktivasyonuna ve, aterogenzisin hızlanmasına yol açar.(*70-73)* Diyabet ayrıca yapısal, elektriksel, elektromekanik ve otonomik yeniden şekillenmeye de neden olabilir.(*74)*

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI (KBH): Cockroft–Gault formulu kullanılarak tahmini kreatinin klerensi (CrCl) < 60 mL / dk KBH'nin göstergesidir. Kronik böbrek hastalığı (CKD) atriyal fibrilasyonu olan yaşlı hastalarda yaygındır ve inme için bağımsız bir risk faktörüdür. KBH olan hastaların% 15-20'sinde AF mevcut.(*75*). Sistemik tromboembolizm ve kanama riskinin artmasına bağlı olarak terapötik bir ikilem oluşturmaktadırlar. Kronik böbrek hastalığının ayrıca ilaç seçiminde de etkileri var. (*28)*. AF kronik böbrek hastalarında, genel popülasyondan iki ila üç kat daha yüksek insidansı olan önemli ve sık görülen bir kardiyovasküler komplikasyondur.(76-79)

HOCM: HOCM'de AF en sık görülen aritmidir. Prevalansı hastalığın şiddetine bağlı olarak % 22-32 arasında değişmektedir. (*80,81*) HOCM'li hastalar, esas olarak ilerlemiş diyastolik disfonksiyon ve sol atriyal (LA) dilatasyon ve yeniden modellemeye bağlı olarak atriyal fibrilasyon (AF) gelişmesine yatkınlık gösterir. Atriyal fibrilasyon, özellikle hızlı ventriküler hızlar ve sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) tıkanıklığı durumunda artmış semptomatik ve fonksiyonel düşüşe ve ayrıca artmış tromboembolik risk ve mortaliteye neden olur.(*82*)

HOCM, hem AF hem de tromboembolik olayların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.(*83)*LA çapının, AF'nin kendisi ile ilişkili olduğu kadar, tromboembolik sonuçlar için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Özellikle, her 1 mm'lik artışın inme ile ilişkili ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir (HR 1.10,% 95 CI [1.00-1.20]). *(84).*

ATRİYAL FİBRİLASYON OLUŞUM MEKANİZMALARI:

Atriyal fibrilasyonun başlama mekanizması vakaların çoğunda belirsizdir ve multifaktöryel olduğu düşünülmekteir.

ATRIYAL FAKTÖRLER: Genelde her türlü yapısal kardiyak hastalık ventriküller ve atriyumlarda yavaş ancak ilerleyici bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. AF ile ilişkili yapısal anormallikler Ekstraselüler matriks değişimleri; İnterstisyel fibrozis, İnflamatuar değişiklikler ve Amiloid birikimi. Miyosit değişimleri; Apopitoz, Nekroz, Hipertrofi, Farklılaşmama, Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı ve İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen). Mikrovasküler değişimler ve Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis).İnsanlarda AF oluşumundan sonraki ilk günlerinde atriyal effektif refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir. (85). Elektriksel yeniden şekillenme AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. Refrakter dönemin kısalmasının altında yatan önde gelenmekanizmalar L tipi Ca2+ içeri akımının down-regülasyonu ve içeriye ise K+ akımlarının up-regülasyonudur. Normal atriyal refrakterliğinin geri kazanıması sinüs ritminin yeniden sağlanmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmektedir. AF oluştuktan birkaç gün sonra atriyal kontraktil fonksiyon da bozulmaktadır. Atriyal kontraktil fonksiyon bozukluğunun önde gelen hücresel mekanizmaları, içeri Ca2+ akımının down-regülasyonu, intraselüler Ca2+ depolarından Ca2+ salınımının bozulması ve miyofibriller enerjetiklerin değişimidir. AF,

pulmoner venlerden (PV) hızlı ateşleme (veya tetikleyiciler) ile başlatılır. AF seyrinde erken dönemde atriyum nispeten sağlıklıdır ve sonuç olarak sinüs ritmi kendiliğinden iyileşir. Substratın zamanla daha fazla değişmesiyle AF artık kendiliğinden sona ermez ve kalıcı hale gelir. Atriyal dokunun daha geniş çaplı yeniden modellenmesi ile, normal sinüs ritmini sağlamak giderek zorlaşır ve hasta ve hekim artık sinüs ritmini korumaya devam edemez, böylece AF kalıcı olarak kabul edilir (*86)*

ELEKTROFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR:AF başlangıcı için genellikle bir tetikleyici ve devamlığı için elektrofizyolojik ve anatomik bir substrat gerektirir. Birçok çalışma, torasik venlerin aritmojenik mekanizmalarını bir AF başlatıcısı olarak kanıtlamıştır. Multiple reentran dalga hipotezine göre, jeneralize olarak tüm atriyal dokuda iletim bozukluğu olduğu kabul edilir. Atriyal fibrilasyon sırasında, sağ ve sol atriyum içinde birden fazla reentran devre sistemi vardır ve bu da atriyal miyokardın homojen olmayan aktivitesine neden olur. Birden fazla dalgacık üreten bu devre sistemleri, genellikle, superior (SVC) ve inferior (IVC) vena kavalarının ağızları, pulmoner venlerin (PV) orifisi ve sağ (RAA) ve sol (LAA) atriyal apendiksler dadahil olmak üzere normal atriyal yapıları etrafında meydana gelir. Reentran mekanizmaları, hem refrakterliğin kısalmasıyla hem de doku fibrozundan kaynaklanan yapısal bozulmalarla desteklenmektedir. Bir dişli çark sisteminde olduğu gibi, bir döngü diğerini sürecek ve aritminin ilerlemesine yol açacaktır. Bununla birlikte, dişli çark sistemi kendiliğinden hareket etmeye başlamamaktadır. Yapısal kalp hastalıkları, aritmiler, yaşlanma veya kalıtsal hastalıkların, bu tekerleklerin bir veya daha fazlasının hareketini başlatması gerekmektedir. Patofizyolojik değişiklikler sonunda belirli bir eşik değere ulaştığında, AF başlayacaktır.Multiple reentran dalga hipotezindeki gibi deneysel modeli olmamasına rağmen FOKAL KAYNAK TEORİSİnde, AF'nin fokal odaktan ortaya çıktığına dair bir klinik kanıt vardır. AF'nin paroksismal formu hastaların çoğunda fokal kaynaklardan kaynaklanan impulsları hızla ateşleyerek tetiklenir. Bu fokal kaynakların atriyal boşluk dışında ve en sık

olarakpulmoner venlerde şaşırtıcı bir şekilde yatmakta olduğu tespit edilmiştir. (*87*).

Paroksismal AF'nin aksine, yaygın elektroyapısal değişikliklere maruz kalan atriyal dokunun uzun süreli persistan ve kalıcı AF formlarını sürdürdüğü düşünülmektedir. (88)

SINIFLAMA: ESC 2016

Birçok hastada, AF kısa ve seyrek ataklardandaha uzun ve daha sık epizodik duruma ilerler. Zamanla, birçok hasta AF sürekli formları gelişecektir. Sürekli ya da kalıcı AF'ye progrese olan PAF'lı hastaların yüzdesi zamanla artmaktadır, farklı raporlarda, kalıcı AF'ye ilerleme oranı sırasıyla bir, iki, dört ve beş yılda 8, 12, 18 ve 25'tir.(89-91) PAF'den persistan AF'ye geçiş, aynı zamanda aritminin altta yatan etiyolojisine de bağlıdır. Romatizmal mitral darlığı olan hastaların yaklaşık yüzde 66'sında, hipertansiyonlu yüzde 40'ında ve iskemik kalp hastalığında yüzde 27'sinde ilerleme kaydedilmiştir.(92,93). Hastaların küçük bir bölümünde, AF birkaç on yılda paroksismal formda kalır (AF hastalarının %2-3'ü).(*94*). AF kalıcı formundan paroksismal AF ye gerileme olabilir. Sınıflama AF'nin ilk tespit edilen atağı ile başlamaktadır. Eğer bir hasta iki veya daha fazla atağa sahipse, AF rekürren (tekrarlayan) olarak kabul edilmektedir. Atriyal fibrilasyon, spontan olarak sinus ritmine döndürülebilmesi, başvuru şekli ve oluşum süresine bağlı olarak beş ayrı gruba sınıflandırılmaktadır. AF genellikle bir yüzey EKG veya Holter kayıt ile teşhis edilir. Ancak, yeni başlangıçlı, paroksismal veya asemptomatik AF tanısı zor olabilir. Bir EKG sadece kalp ritminin birkaç saniyesini yakalar, bu nedenle kolayca gözden kaçabilir. Uzun süreli ambulatuar elektrokardiyografi cihazlarının veya implante edilebilir kaydedicilerin kullanılması AF paroksismlerini tespit etme şansını artırır.

AF TİPİ	TANIM
İlk kez teşhis edilen AF	AF varlığı, AF ilişkili semptom ciddiyeti veya aritmi süresinden bağımsız olarak daha önce tanı almayan ilk AF atağı
Paroksismal AF	Genellikle vakaların çoğunda ilk 48 saatte spontan olarak sinüs ritmine döner, bazıları güne kadar sürmektedir.7 gün içinde kardioversiyon uygulanarak sinus ritmine döndürülen AF epizodları da paroksismal AF olarak düşünülmelidir
Persistan-İNATÇI-AF	7 günden daha fazla süren ve 7 gün sonra ilaç veya DC-kardioversiyon uygulayarak sonlanan epizodlarını da içeren AF formu.
Uzun süreli persistan AF	1 yıldan daha fazla süren ve kardioversiyonla normal sinus ritmine dönme ihtimali olan AF formu.
Permenant (kalıcı) AF	Normal sinus ritmine dönme ihtimali olmayan AF formudur, bundan dolayı permenant AF formunda ritm düzenleyi müdaheler uygulnmamalı

AF ile ilgili bir başka bir sınıflandırma ise; kalp kapak patolojilerine bağlı oluşan valvular AF (romatizmal mitral kapak hastalığı, Protez kalp kapağı, onarılmış mitral kapak) ve herhangi bir kapak hastalığına bağlı oluşmayan nonvalvular AF'dir…

AF KLİNİK TİPLERİ: ESC 2016

AF TİPİ	KLİNİK PRESENTASYON
Yapısal kalp hastalıkalarına ikincil oluşan AF	Sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu, LVH ile birlikte uzun süre devam eden hipertansiyon ve diğer yapısal kalp hastalıklarına bağlı olan AF. Bu hasta grublarında AF başlangıcı hospitalizasyoun ana nedenidir.
Poligenik AF	Erkrn başlangıçlı af ile ilişki genomları taşıyanlarda olan AF
Monogenik AF	Kanalopati içeren kalıtımsal kardiomiyopatiler ile birlikte olan AF.
Atletlerdeki olan AF	Genellikle paroksismaldır. Egzersiz süresi ve ağırlığına bağlıdır.
Fokal AF	Kısa ve sık tekrarlayan paroksismal af episodlarıdır.ayırt edilebilir kaba atrial dalgalar, atrial ektopi ve AF ye bozulan atrial taşikardiler görülmekte. Genellikle genç hastalrda olur ve büyük ölçüde semptomatiktir
Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF)	Daha önce AF hikayesi olmayıp cerrahi öncesi sinus ritmindeki olan hasatalarda , major cerrahiler (tipik oalrak kardiyak cerrahi) sonrası gelişen yeni AF postoperatif atrial fibrilasyon (POAF) olarak değerlendiri
Protez kalp kapağı ve mitral stenozu olan hastalardaki AF	Mitral kapak darlığı, mitral kapak cerrahi girişimi sonrası ve diğer kapak ilişkili AF

SEMPTOM, DEĞERLENDİRME VE İZLEM:

AF'li hastalar, sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha kötü yaşam kalitesine sahiptir. AF genelde semptom vermeyebilir. Ayrıca, semptomatik AF'li hastalarda AF nin asemptomatik tekrarları yaygındır.*(88)* AF ile ilgili semptomlar, aritminin hem doğrudan hem de dolaylı etkileri nedeniyle multifaktöriyel olabilir. Atriyal fibrilasiyonu olanlar hastaların yaşadığı belirtiler ve semptomları; Çarpıntı(rahatsız edici, düzensiz kalp atışı) en

sık başvuru semptomudur, Güçsüzlük ve halsizlik, Düşük egzersiz yeteneği, Egzersiz dispnesi, Uyuşukluk, Uyku güçlüğü, Psikososyal sıkıntı, Yorgunluk, Baş dönmesi, Baş dönmesi, Nefes darlığı, Göğüs ağrısı, Konfüzyon, Anksiyite.

Atriyal fibrilasyonu olan bazı kişilerde herhangi bir semptom görülmedikleri için fiziksel muayenede keşfedilene kadar durumlarından habersizdirler. AF tanısı, kalp hızının belirlenmsi, iletim bozuklukları, iskemi ve yapısal kalp hastalığı belirtilerinin taraması için 12-lead-EKG çekilmesi önerilir.Şüpheli AF'si olan hastalarda, özellikle AF düşündüren semptomlar meydana geldiğinde AF tanısına yönelik bir çaba sarfedilmelidir.

AF ile ilgili semptomların ölçmesi ve değerlendirilmesi için klinik uygulama ve araştırmada basit bir semptom skoru (modifye-EHRA skoru) önerilmektedir.

EHRA I : "Semptom yok" AF harhangi bir semptoma neden olmaz.

EHRA IIa: "Hafif semptomlar" normal günlük aktivite AF ile ilgili semptomlardan etkilenmemektedir.

EHRA IIb: "Orta derece semptomlar" normal günlük aktivite AF ile ilgili semptomlardan etkilenmemesine rağmen hasta semptomlardan sıkıntı hissetmektedir.

EHRA III : "Ciddi semptomlar" normal günlük aktivite AF ile ilgili semptomlardan etkilenmektedir.

EHRA IV: "Özürlülüğe yol açan semptomlar" normal günlük aktivite semtom olmadan gerçekleştirilememektedir.

AF'si olan tüm hastalarda kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır, eşlik eden diğer kardiyovasküler hastalık ve aritmi ile ilgili detaylı öyküler alınmalıdır. 65 yaşın üzerindeki hastalarda AF taraması için nabız kontrolu veya EKG kaydı önerilmektedir. TIA veya iskemik inme geçirmiş olan hastalarda AF taraması için kısa süreli EKG kaydına müteakiben, en az 72 saat boyunca sürekli ECG kaıdı tesviye edilir. Uzun vadeli noninvaziv EKG monitörleri veya implante edilmiş loop kaydediciler ile yapılan ek EKG izlemi İnmeli hastalarda sessiz atriyal fibrilasyonu belgelemek için dikkate alınmalıdır. Ağır semptomları, belgelenmiş veya şüpheli kalp hastalığı veya risk faktörleri olan hastalarda, bir ekokardiyogram önerilmektedir. Antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda, ilaç etkinliği ve yan etkisi değerlendirilmesi için standart 12 derivasyonlu bir EKG izlem boyunca düzenli aralıklarla kaydedilmelidir. Şüpheli semptomatik AF'si olan hastalarda, aritminin belgelenmesi için ilave EKG takibi düşünülmelidir. AF ile ilgili bir komplikasiyonun sürmüş olabileceği hastalarda asemptomatik-"sessiz" AF tespiti için ilave EKG ve holter EKG takibi düşünülmelidir. Semptomatik AF'si veya AF ile ilgili komplikasiyonları olan hastalar için, bir kardiyoloğa sevk düşünülmelidir.(18)

TEDAVİ:

AF hastalarının tedavisi ile AF ile ilgilikomplikasyonların önlenmesi ve semptomların azaltılması amaçlanmaktadır. AF de tedavinin üç ana ilkesi vardır. 1-normal sinüs ritminin sağlanması ve idamesi 2-ventriküler cevabın kontrolü 3-tromboemboliden korunma. Tedavi ilkelerinden biri veya daha fazlası hastanın özelliğine göre uygulanabilir. AF süresi uzadıkça tromboemboli riski artmaktadır. Tedavi hedefleri AF'nin ilk başvurusuyla birlikte, paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili ağır komplikasiyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye ve ventrikül hızının kontrolüne ek olarak eşzamanlı kardiyak hastalıkların da yeterli

tedavisine dayanmaktadır. Antitrombotik tedavi tercihi yapılırken AF'nin paroksismal, persistan ya da permanent olması değil hastanın tromboembolik risk değerlendirmesi dikkate alınmalıdır.

ANTİTROMBOTİK TEDAVİ:

Atriyal fibrilasyonunun görülme sıklığı hem yaşla birlikte giderek artar, hem de AF'li hastalar yaşlandıkça inme riski giderek artmaktadır.(255). AF de inme riski için yaşın yanısıra, konjestif kalp yetersizliği, diyabet, hipertansiyon ve daha önce sistemik tromboemboli geçirmiş olma çok önemlidir. Ayrıca sol ventrikül(LV)disfonksiyonu, sol atrium(LA) genişliği ve mitral anulus kalsifikasyonu AF'li hastada emboli riskinin arttığını gösteren bulgulardır.(*17,256*). Atriyal Fibrilasyonda tromboembolizm iskemik inme ve sistemik arteriyel tıkanıkla ilişkilidir. Bekwelem ve arkdaşlarının yaptığı çalışma sonucunda (sistemik emboli insidansı 0.24 / 100 ve inme insidansı 1.92 / 100 hasta/yıl) da gösterildiği gibi AF de tromboembolizmlerin yaklaşık %90'ı serebral, %10'u ise sistemik olarak olmaktadır.(257) İnme toplum sağlığı açısından ciddi sorunlar olan bilişsel fonksiyonda bozulma ve engelilik durumuna nede olmaktadır. Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyoembolik inmelerin en yaygın nedenlerinden biridir. Antikoagülan ilaçlar, riskli hastalarda AF ile ilişkili inme riskini azaltmaktadır. Atriyal fibrilasyonda en önemli riski oluşturan sol atriyal trombüs gelişmesinin Virchow triadını oluşturan etkenlerle yani endotelyel disfonksiyon, staz; kan akımı yavaşlaması ve hiperkoagulablilite durumu ile yakın ilişkisi vardır(258) Diyabet, HT, Kalp yetersizliği ve Kalp kapak hastalıkları trombüs oluşumu için uygun ortamı hazırlarlar. Ayrıca AF'de özellikle trombosit(PLT) aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.(259). İskemik inmelerin yaklaşık %20'sine en yaygın olarak AF olmak üzere kalpte oluşan kan pıhtıları sebep olmaktadır(260).Kardiyoembolik olan inme olgularında kontrendikasyon yok ise antikoagülan tedavi uygulanması gerekmektedir. Antikoaülan

tedavi AF si olan hastalrda tromboemboizm gelişimini önlemekte. AF si olan hastalarda uygun antikoagülan kararı için hem tromboembolik komplikasiyon riski hemde kanama riskini göz önünüde tutlmalı. İnme ve kanama riskini değerlendirmek amacıyla antikoagülan ihtiyacını ve hangi ajanının kullanılacağı tercihinin belirli aralıklarla tekrar değerlendirilmeli.

Nonvalvuler AF hastalarında inme riskini değerlendirmek için CHA2DS2-VASc skorlaması önerilmektedir. CHA2DS2-VASc skoru AF hastalarında OAK başalma kararını basitleştirmektedir. Genel olarak, klinik inme risk faktörleri olmayan hastalarda antitrombotik tedavi gerekmez. İnme risk faktörleri olan hastalar (yani, erkeklerde 1 veya daha fazla CHA2DS2-VASc skoru ve kadınlarda 2 veya daha fazla) OAK'dan yararlanma olasılığı yüksektir.

CHA2DS2-VASC SKORLAMA SİSTEMİNDE İNME, GEÇİCİ İSKEMİK ATAK(GİA), VE SİSTEMİK EMBOLİZM İÇİN KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ;

			CHA2DS2-VAS SKOR	İNME RİSKİ/YIL
RİSK FAKTÖRÜ	SKOR		0	0%
KKY-LV Disfonksiyonu	1		1	1,30%
Hipertasiyon	1		2	2,20%
Yaş>75	2		3	3,20%
Diabet	1		4	4,00%
İnme/TİA/TE	2		5	6,70%
Vasküler hastalık	1		6	9,80%
Yaş 65-74	1		7	9,60%
Kakın cinsiyet	1		8	6,70%
TOTAL	9		9	15,20%

CHA2DS2 -VASc skoru gerçek düşük riskli hastaların belirlenmesinde ve OAK ihtiyacını ortaya koymada CHADS2 skoruna göre daha iyidir. CHADS2 Skoru avantajları ise uygulanmasının basit olması ve Warfarinin zararının faydasından fazla olduğu düşük riskli grubunun belirlerlnmesi.

CHADS2 SKORLAMA SİSTEMİ

					CHADS2 SKORU	İNME RİSKİ (%/YIL)
					0	1,9
	Risk faktörü		puan		1	2,8
C	KKY		1		2	4
H	Hipertasiyon		1		3	5,9
A	Yaş>75		1		4	8,5
D	Diabet		1		5	12,5
S	İnme		2		6	18,2

ESC 2016

ÖNERİLER	**ÖNERİ SINIFI**	**KANIT DÜZEYİ**
AF'li hastalarda inme riski tahmin etmek için CHA2DS2-VASc puanı tavsiye edilir.	I	A
Oral antikoagülasyon altındaki AF'li hastalarda majör kanamalar için değiştirilebilir kanama risk faktörlerinitanımlanmalı.	IIa	B
CHA2DS2-VASc skoru 2 veya daha fazla olantüm erkek AF hastalarda tromboemboliyi önlemek için antikoagülasyon tedavisi tavsiye edilir.	I	A
CHA2DS2-VASc skoru 2 veya daha fazla olantüm kadın AF hastalarda tromboemboliyi önlemek için antikoagülasyon tedavisi tavsiye edilir.	I	A
Bireysel özellikleri ve hasta tercihlerini dikkate alarak CHA2DS2-VASc skoru 1(bir) olan erkek AF hastalarda tromboemboliyi önlemek için antikoagülasyon tedavisi tavsiye edilimeli.	IIa	B
Bireysel özellikleri ve hasta tercihlerini dikkate alarak CHA2DS2-VASc skoru 1(bir) olan kadın AF hastalarda tromboemboliyi önlemek için antikoagülasyon tedavisi tavsiye edilimeli.	IIa	B
Orta-ağır mitral kapak darlığı veya mekanik kalp kapakçıkları olan AF hastalarında inmeyi önlemek için Vitamin K antagonist tedavisi (INR 2.0–3.0 veya daha yüksek) önerilir.	I	B
AF'li bir hastada antikoagülasyon başlanırken NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, ve rivaroxaban) için uygun olduğu halde, bir NOAC ın K vitamini antagonistine tercih edilmesi önerilir.	I	A
Hastalar bir K vitamini antagonisti(VKA) ile tedavi edildiğinde, terapötik aralıkta zaman (TTR) mümkün kadar yüksek tutulmalıdır ve yakından izlenmesi önerilir.	I	A
Trombosit inhibisyonu için başka bir endikasyon olmadığında oral antikoagülan ve trombosit inhibitörlerinin kombinasiyonları kanama riskini artırır ve AF hastalarında kullanılmasından kaçınılmalıdır.	III	B
İnme için risk faktörleri olmayan erkek veya kadın AF hastalarında inmeyi önlemek için antikoagülan veya antiplatelet tedavi önerilmemektedir.	III	B
İnme riskinden bağımsız olarak AF hastalarında inmeyi önlemek amaçlı antiplatelet monoterapisi önerilmemektedir.	III	A
Mekanik kalp kapakçığı (Kanıt düzeyi B) veya orta-ağır mitral kapak darlığı olan hastalarda (Kanıt düzeyi C)NOAC'ler (apixaban, dabigatran, edoxaban ve rivaroksaban) önerilmez.	III	B,C

Özellikle VKA kullanan hastalarda çeşitli kanama riski puanları geliştirilmiştir. Örneğin HAS-BLED; Hipertansyon, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu (her biri 1 puan), inme, kanama öyküsü veya yatkınlığı, labil INR, ileri yaş (>65), eşzamanlı olarak ilaçlar/alkol.ABC;yaş, biyobelirteçler, klinik öykü. ATRIA; Anemi, Ciddi böbrek hastalığı-GFR <30,yaş>75 Geçirilmiş kanama, Hipertansiyon. HEMORR2HAGES; karaciğer veya böbrekhastalığı, etanol kötüye kullanımı, malignite, yaş >75, düşük trombosit sayısı veya fonksiyonu, tekrar kanama riski (öncekikanama; 2 puan), kontrolsüz hipertansiyon, anemi, genetik faktörler (CYP 2C9 polimorfizmleri), aşırı düşme riski (nöropsikiyatrik hastalık dahil) ve inme. Yüksek kanama riski puanı genellikle OAK ajanın stoplanmasına neden olmamalıdır. Aksine, kanama risk faktörleri belirlenmeli ve tedavi edilebilir olan risk faktörleri düzeltilmelidir.

KANAMA RİSKİ SKORLARINA DAYANAN ANTİKOAGÜLAN HASTALARDA KANAMA İÇİN DEĞİŞTİRİLEBİLİR VE DEĞİŞTİRİLEMEZ RİSK FAKTÖRLERİ: ESC 2016

*DEĞİŞTİRİLEBİR KANAMA RİSK FAKTÖRLERİ
Hipertasiyon (özellikle SBP>180)
Labil INR veya TTR<%60
Kanama için predispozan etkisi olan ilaç kullanımı: NSAİ veya Antiplatelet ajanları
Aşırı alkol kullanımı
*POTANSİEL OALRAK DEĞİŞTİRİLEBİŞİR
Anemi
Bozulmuş böbrek fonksiyonu
Bozulmuş karaciğer fonksiyonu
Azalmış platelet fonksiyon ve sayısı
*DEĞİŞTİRİLEMEZ KANAMA RİSK FAKTÖRLERİ
Yaş >65
Geçirilmiş major kanama hikayesi
Geçirilmiş inme hikayesi
HD bağımlı KBH veya Bb nakilli
Karaciğer Sirozu
Malinite
Genetik faktörler

Gerçek yaşamda vitamin-K antagonisti olan varfarin gibi antikoagülan ilaçların kullanımı düşük seviyededir. Bu durumda, etkin olmayan INR düzeyleri nedeniyle AF ilişkili inme korunmasında yetersizliğe neden olmaktadır. NOAC, vitamin K antagonisti olmayan oral

antikoagülan olan direk trombin inhibitörü olan (dabigatran) ve faktör-Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksabanan, edoksaban) yeni oral antikoagülan ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. Bu yeni oral antikoagülanlar AF-ilişkili inmeyi önlemede en az varfarin kadar etkin ve güvenlidirler. Varfarin ile karşılaştırıldığında, öngörülebilir antikoagülan etkileri, daha az ilaç etkileşimi ve daha düşük intrakraniyal kanama oranları olması yeni oral antikoagülanların avantajlı yönleridir. Bununla birlikte, majör kanama varlığında kullanılabilecek etkin antidotlarının ve plazma konsantrasİyonunun ölçümü için standart bir laboratuvar testlerinin olmaması bu yeni oral antikoagülan ilaçların en önemli dezavantajıdır.

WARFARİN:

Varfarin pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'nun vitamin K gamma-karboksilasyonunu inhibe ederek protrombin kompleksinin inaktif koagülasyon proteinlerinin sentezine yol açar. Varfarin ve diğer VKA'lar AF hastalarında kullanılan ilk antikoagülanlardı. VKA tedavisi inme riskini üçte iki oranında ve mortaliteyi kontroller(aspirin veya tedavisi yok) ile karşılaştırıldığında dörtte bir oranında azaltır.(*95*). VKA'lar dünyada birçok hastada iyi sonuçlarla kullanılmıştır ve bu NOAC çalışmalarında warfarin kollarına yansımıştır*(96-98)*.

Dar bir tedavi aralığı ve sık kontrol gerektiren ve doz ayarlamaları VKA'ların kullanımını sınırlıdırmakta. VKA'lar yeterli terapötik aralıkta (TTR) kullanıldığında AF hastalarında inme önleme için etkilidir(99). VKA'lar şu anda romatizmal mitral kapak hastalığı ve/veya mekanik kalp kapakçığı olan AF hastalarında tek kanıtlanmış güvenli tedavi yöntemidir(100).

NOAC: VİTAMİN K ANTAGONİSTİ OLMAYAN ORAL ANTİKOAGÜLANLAR;

NOAC'lar (doğrudan trombin inhibitörü dabigatran ve Faktör Xa inhibitörleri apixaban, edoxaban ve rivaroksaban) AF'de inme önleme için VKA'lara uygun alternatif ilaçlardır. Klinik pratikte kullanımları hızla artmaktadır.(101). Tüm NOAC larda düzenli antikoagülasyon izlemeye gerek duyulmadan öngörülebilir bir başlangıç ve offset etkileri vardır.

APİXABAN: 5 mg 2x1, 2.5 mg 2x1 yaş ≥80 years, KG ≤60 kg ve serum kreatinin düzeyi ≥1.5 mg/dL (133 µmol/L)ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thrombo-embolic Events in Atrial Fibrillation) çalışmasında günde iki kez 5 mgapixaban warfarin ile karşılaştırıldığında inme ve sistemik embolizmi % 21 oranında majör kanamaları % 31 tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 11'lik bir oranda azatmış(hepsi istatistiksel olarak anlamlıdır). İskemik inme dışında hemorajik inme ve intrakranial kanama oranları apiksaban ile daha düşüktü. İki tedavi kolu arasında gastrointestinal kanama oranları benzerdi.(*102)*Apiksaban, AF hastalarında aspirin ile karşılaştırılan tek NOAC'dir. Aspirin ile karşılaştırıldığında apiksaban inme veya sistemik emboliyi % 55 oranınd önemli ölçüde azaltmış, hiç yadasadece çok az bir oran ile majör kanama veya intrakranial kanamayı azaltmıştır.(*103,104)*

DABİGATRAN:150 mg 2x1, 110 mg 2x. Bir serum esteraz tarafından hızlı bir şekilde dabigatrana dönüştürülen öncül ilaçtır. Klinikte kullanılabilen tek oral, potent, kompetitifdirekt trombin inhibitörüdür.RE-LY çalışmasında günde iki kez 150 mg dabigatran majör kanama olaylarında anlamlı bir fark olmaksızın, warfarine kıyasla% 35 inme ve sistemik embolizmda oranında azalma sağlamış. Dabigatran 110 mg günde iki kez warfarina ile kıyaslandığında inme ve sistemik embolinin önlenmesi açısında düşük

saptanmamış, aynı dozda önemli kanama olaylarını % 20 oranında azalmıştır.Her iki dabigatran dozu hemorajikinme ve intrakraniyal kanamayı önemli derecede azaltmış.

EDOXABAN: 60 mg , 30 mg 1x1. ENGAGE AF-TIMI 48 (*Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 48*) çalışmasında günde bir kez 60 mg edoxaban ve günde bir kez 30 mg edoxaban, düzeltilmiş doz varfarin ile karşılaştırıldı. Edoxaban 60 mg günde bir kez kullanıldığında etki açısından varfarine göre daha düşük saptanmamış. Varfarin ile karşılaştırıldığındagünde 30 mg ve 60 mg edoxabana randomize edilmiş hastalrda kardiyovasküler ölüm azalmış. AF'de inme önlemesi açısından sadece yüksek doz rejimi onaylanmış.

RİVAROXABAN:20 mg 1x1, 15 mg 1x1 = CrCl 30-49 mL/min

ROCKET-AF(*Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*) çalışmasında hastalar günde bir kez 20 mg (15 mg -CrCl 30-49 mL / dak olanlarda) rivaroksabana veya VKA randomize edildi, Rivaroksaban VKA'ya kıyaslamortalite, iskemik inme veya majör kanama olaylarını azaltmadı.Varfarin ile karşılaştırıldığında Rivaroksaban ile gastrointestinal kanama olaylarında artış görünürken intrakranial kanama ve hemorajik inmede önemli bir azalmaizlendi.

HIZ TEDAVİSİ;

Hız kontrolü AF hastalarının yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır,ve genellikle AF ile ilgili semptomları iyileştirmek için yeterlidir.Akut veya uzun süreli farmakolojik hız kontrolü Beta-blokerler, digoksin, kalsiyum kanal blokerleri diltiazem ve verapamil veya bunların

kombinasyon terapisi ile sağlanabilir. Bazı ntiaritmik ilaçlar ayrıca hız sınırlayıcı özelliklere de sahiptir (amiodaron, dronedarone, sotalol ve bir ölçüde propafenone), ama bunlar sadece ritim kontrol terapisine ihtiyaç duyulan hastalarda kullanılmalıdır.Bazen semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon(CV) ve ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritm kontrolü tedavisini gerektirebilir. Sinus ritmini sağlamak ve idame etmek için efektif olan çeşitli antiaritmik ilaç vardır. İlaçlardan özellikli olanını seçmek birçok faktöre bağlıdır, bunlar arasında allta yatan kardiovasküler hastalık varlığı ve tipi, eşlik eden renal ve hepatik hastalıklar sayılabilir. Akut yeni başlangıçlı AF vakalarında sıklıkla hız kontrolüne ihtiyacı vardır.Böyle durumlarda enfeksiyon, endokrin bozukluk, anemi ve pulmoner emboli gibi yüksek kalp hızının altında yatan nedenler değerlendirilmeli. Akut hız kontrolü için, beta-blokerler ve diltiazem / verapamil, hızlı bir etki başlangıcı ve yüksek etkinliklerinden dolayı digoksine tercih edilir.*(105-109).* Hedef kalp hızı ve ilaç seçimi hasta özellikleri, semptomlar, SVEF ve hemodinamik duruma bağlıdır.vHFrEF'li hastalarda,beta-blokerler, digitalis (digoksin veya digitoksin) veya bunların kombinasiyonu kullanılmalıdır. (*110,111*). LVEF<% 40 olan hastalarda hastalarda diltiazem ve verapamil negatif inotropik etkilere sahip olabilir. (112,*113*). Kritik hastalarda ve LV sistolik fonksiyonunun ciddi bozulduğu hastalarda, intravenöz amiodaron, aşırı kalp hızının hemodinamik instabilit'e yol açtığı durumlarda kullanılabilir.(*114-116*) kararsız hastalar acil kardiyoversiyon (CV) düşünülmelidir.

RİTİM TEDAVİSİ:

Sinüs ritmini yeniden sağlamak ve korumak AF yönetimnin ayrılmaz bir parçasıdır. Plaseboya kıyasla sinüs ritmini sağlamda Antiaritmik ilaçlar yaklaşık iki kat daha fazlaetkili bulunmuştur.(*117-121*). Kateter ablasyon veya kombinasiyon tedavisi antiaritmik ilaçlar başarısız olduğunda sıklıkla etkilidir.(*122-124*).Yeterli hız kontrol tedavisi ile semptomatik

kalanAF hastalarında semptomları iyileştirmek içinritim kontrol tedavisiendikedir. Farmakolojik kardiyoversiyon, yeni başlayan AF'lı hastaların yaklaşık% 50'sinde sinüs ritmini yeniden sağlar.*(125-127).* Farmakolojik kardiyoversiyona göre elektriksel kardiyoversiyon, kısa vadede sinüs ritmini daha etkili ve hızlı şekilde yeniden sağlar ve daha kısa hastanede yatış ile ilişkilidir.*(127-131)*.Flecainide ve propafenon, farmakolojik kardiyoversiyon için etkili ajanlardır, ancak kullanımları yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarla sınırlıdır. Amiodaron, kalp yetmezliği olan ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanılabilir.

KARDİYOVERSİYON(CV) ;

Senkronize doğru akım elektriksel kardiyoversiyon hızlı ve etkin bir şekilde AF'yi sinüs ritmine dönüştürür, ve hemodinamik olarak risk altındaki yeni başlangıçlı AF li hastalarda tercih edilen yöntemdir.(*132-134*). İntravenöz midazolam ve / veya propofol ile sedatifiye edilmiş hastalarda sürekli kan basıncı ve oksimetre kontrolu şartı ile elektriksel kardiyoversiyon güvenli bir şekilde yapılabilir.(135) Amiodaron, sotalol, ibutilid veya vernakalant ile ön tedavi, elektriksel kardiyoversiyonun etkinliğini artırabilir ve benzer etkileri flecainide ve propafenon için de olasıdır.(*121,136-138).* POAF hemodinamik instabilite, akut kalp yetmezliği ya da miyokardiyal iskemi ile sonuçlandığında ve farmakolojik girişimin sinüs ritmini sağlayamadığı zaman acilen veya elektifolarak ilk AF atağından sonra sinüs ritmini yeniden sağlamak içinElektriksel kardiyoversiyon yapılmalı.

ESC ÖNERİSİ	ÖNERİ SINIFI	KANIT DÜZEYİ
Peri-operatif oral beta-blokerler Kalp cerrahisi sonrası postoperatif AF önlenmesi için önerilir.	I	B
Elektriksel kardiyoversiyon veya antiaritmik ilaçlar ile hemodinamik instabilitesi olan postoperatif AF'de sinüs ritmi sağlanması önerilmektedir.	I	C
Kardiyak cerrahi sonrası semptomatik postoperatif AF hastalarında Antiaritmik ilaçlar sinüs ritmini yeniden sağlamak amacı ile düşünülmelidir.	IIa	C
Peri-operatif amiodaron Kardiyak cerrahi sonrası AF'yi önlemek için profilaktik tedavi olarak düşünülmelidir.	IIa	A
Asemptomatik postoperatif AF hasta başlangıç tedavisi hız kontrolü ve antikoagülasyon olmalı.	IIa	B
Bireysel inme ve kanama riski göz önünde bulundurularak, inme riski taşıyan kalp cerrahisi sonrası AF'li hastalarda uzun süreli antikoagülasiyon düşünülmelidir.	IIa	B
Beta-blokerler, digoksin, diltiazem, ya da verapamil LVEF ≥40% olan AF hastalarında kalp hızını kontrol etmek için tavsiye edilir.	I	B
Beta-blokerler ve / veya digoksin LVEF <% 40 olan AF hastalarında kalp hızını kontrol etmek için tavsiye edilir.	I	B
Af'li hastalarda semptomların iyileşmesi için ritim kontrol tedavisi endikedir.	I	B
Af'nin elektriksel kardiyoversiyonu kardiyak outputu sağlamak için akut hemodinamik instabilitesi olan hastalarda önerilmektedir.	I	B
Ritim kontrol tedavisinin bir parçası olarak af'nin kardiyoversiyonu (elektriksel veya farmakolojik) persistan veya uzun süreli persistan af olan semptomatik hastalarda önerilmektedir.	I	B
Amiodaron, flecainide, ibutilide veya propafenon ile ön tedavi, elektriksel kardiyoversiyon başarısını arttırmak ve tekrarlayan AF'yi önlemek için düşünülmelidir.	IIa	B
İskemik veya yapısal kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalarda yeni başlangıçlı AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonu için flecainide, propafenon veya vernakalant önerilmektedir.	I	B
İskemik veya yapısal kalp hastalığı öyküsü olmayan hastalarda, AF'nin farmakolojik CV için ibutilial düşünülmelidir.	IIa	B
Yeni ortaya çıkan AF ve belirgin bir yapısal veya iskemik kalp hastalığı olmayan seçilmiş hastalarda, tek bir oral dozda flecainide veya propafenon hastanın kendi kendini yönetimi ile ("cepte 'hap'yaklaşımı), kardiyoversiyon için dikkate alınmalıdır.	IIa	B
İskemik ve / veya yapısal kalp hastalığı olan hastalarda AF'nin kardiyoversiyonu için amiodaron önerilir.	I	A
AF / atriyal flatterin kardiyoversiyonu için, CV'den en az 3 hafta önce etkili antikoagülasyon önerilir.	I	B

Erken kardiyoversiyon planlandığında, kalp trombüsünü dışlamak için CV öncesi antikoagülasyona alternatif olarakTransözofageal ekokardiyografi (TOE) önerilmektedir.	I	B
Antiaritmik ilaç tedavisine (amiodaron, dronedaron, flecainide, propafenone, sotalol) rağmen semptomatik nüksleri olan semptomatik PAF'hastalarında semptomların iyileştirmesi ve daha ileri ritim kontrol tedavisini tercih eden hastalarda uygun eğitim düzeyi olan ve deneyimli bir merkezde kateter ablasyonu önerilir.	I	A
TOE ile trombüsün tespit edildiği hastalarda, en az 3 hafta boyunca etkili anticoagulasyon önerilir.	I	C
AAD'nin seçimi, komorbiditelerin varlığı, kardiyovasküler risk ve ciddi proaritmi, ekstrakardiyak toksik etkiler, hasta tercihleri ve semptom yükü potansiyeli dikkate alınarak dikkatle değerlendirilmelidir.	I	A
Kalp yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan semptomatik AF'nin önlenmesi için amiodaron önerilmektedir.	I	B
Sol ventrikül fonksiyonu normal olan ve patolojik sol ventrikül hipertrofisi olmayan hastalarda tekrarlayan semptomatik AF'nin önlenmesi için dronedaron, flecainide, propafenon veya sotalol önerilir.	I	A

POST-OPERATİVE ATRİYAL FİBRİLLATİON:

postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) : Daha önce AF hikayesi olmayıp cerrahi öncesi sinus ritmindeki olan hasatalarda, major cerrahiler (tipik oalrak kardiyak cerrahi) sonrası gelişen yeni AF POAF olarak değerlendirilir.(*18*) POAF, hastanede kalış süresinin artması, erken inme riskinin artması, hastanede ve uzun dönem sağ kalım süresinin azalmasıyla ilişkilidir.(*139*) POAF kardiotorasik ve kardiotorasik olmayan cerrahilerden sonra yaygın olarak bulunan potansiyel olarak önlenebilen bir komplikasyondur.(*140*). Kardiyotorasik cerrahi ile karşılaştırıldığında, nonkardiyotorasik cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon insidansı çok nadirdir. POAF ın insidansı kardiotorasik olan cerrahi geçiren hastalarda 16–46% , kardiotorasik olmayan cerrahi geçiren hastalarda 0.4% ile 12% arasında değişmektedir.(*141*). Kardiyak cerrahi sonrası AF nin insidansı ve prevelansı değişik çalışmalarda popülasyon profiline, cerrahi tipine ve kullanılan tanısal metodalara bağlı oalrak değişmektedir.(*142*). Post operative evredeki aritmik episodların çoğu (%76.8) sürekli monitörize takib ile tanınmaktadır oysa ki bu prevelans 12-lead elektrokardiogram (ECG) kullanılması ile %17,5e, fizik muayene ile %12,8 e düşmektedir.(143). POAF cerrahi sonrası erken evrede veya geç bir komplikasyon şeklinde ortaya çıkabilir. Postoperatif 2-3. günlerde pik insidansı olan POAF insidansı farklı çalışmalarda% 25 ila% 40 arasında değişmektedir, Postoperatif 4. günün sonunda hastaların% 70'i ve ameliyat sonrası 6. günün sonunda% 94 ü bu aritmiyi geliştirmektedir.(*144*), ve artan hastanede kalış süresi ve daha yüksek komplikasyon ve mortalite oranları ile ilişkilidir.(145)Genel popülasiyondaki AF insidansı güçlü bir şekilde yaşla ilişkili olmasınının bilinmesi üzerine, CABG operasyonu geçirecek hasta populasyonu yaşlandıkça, gelecekte bu rakamların yükselmesi beklenmektedir. Postop AF nin insidansı, sadece bypass geçiren hastalara göre kombine olarak bypass ve kapak operasyonu geçirmiş hastalarda daha fazladır. (*146*) Postoperatif AF her türlü izole kapak ameliyatından sonra yaygındır. Yapılan çalışmalarda AF oluşumu kapak cerrahisi geçirmiş hastalarda %37-50

(*147*), eş zamanlı mitral kapak replasmanı ve CABG yapılanlarda % 64, eş zamanlı aort kapak replasmanı ve CABG yapılanlarda %49, kalp nakli yapılanlarda %12(*148,149)*olarak belirtilmiştir. Postoperatif AF, artmış erken inme riski, artan morbidite ve 30 günlük mortalite ile ilişkilidir. (*145,150,151*). Ameliyattan sonra sinüs ritminde kalan hastalarla karşılaştırıldığında posteoeratif AF atağı geçiren hastalarda, AF uzun dönemde kardiyovasküler mortalitede iki kat artışa ve, gelecekte AF ve iskemik inme riskinin büyük ölçüde artmasına neden olur.(*19,139,151-155*).Cerrahi sonrası gelişen AF çarpıntı, hipotansyon, nefes drlığı, göğüs ağrısı, terleme veya hastanın hemodinamik durumundaki değişikliği gibi semptomlara yol açabilir. Atriyal atım kaybı ile birlikte kalp hızındaki artış, hipotansiyon, kalp yetmezliği veya miyokardiyal iskemiye neden olabilir. Post-CABG AF genellikle paroksismaldir.(156). Operasyon öncesi atrial aritmi hikayesi bulunmayan hastalarda POAF genellikle hastaların % 15 ila% 30 unda iki saat içinde ve% 80'e kadar 24 saat içinde sinüs ritmine sınırlanmaktadır.(157,158). CABG sonrası gelişen atrial fibrilasyon vakaların çoğunda benign ve geçici bir durum olup kendiliğinden sonlanmakla birlikte, hemodinamik bozukluğa, embolik olaylara, inmeye, ani kardiyak ölüme, perioperatif myocardial enfarktüs, ventrikular aritmi, yaşam kalitesinin azalmasına, hastanede kalış süresinin ve sağlık harcamaların artırmasına ve CABG ile ilgili mortalite ve morbiditenin artırmasına sebep olmaktadır.(*18,139,159,160*). POAF büyük bir sağlık sorunudur, hastane kaynaklarına etkisi önemli olup hastanede kalış süresini yaklaşık 4,9 gün uzatmaktadır.(*161*).

POAF PATOFİZYOLOJİSİ;

Post-CABG AF nın gelişmesi ile ilgili altta yatan mekanizma multifaktoryel olup hala araştırılmakta. Patofizyolojisinde aşağıdaki faktörler önemli rol oynamaktadırlar; atrial faktörler(yaş ile ilişkili yapısal değişiklikler örneğin: atrial dilatasyon, hipertrofi, fibrosis ve lokal interstisyel amiloidosis), postoperatif inflamasyon; atriyal iletimi değiştirebileceğini, re-

entry yi kolaylaştırabildiğini ve daha sonra POAF gelişimine yatkın olduğunu göstermiştir.(*162,163*), perikardit (164), elektriksel remodeling –efektif refrakter periodun kısalması-*(165-167*), otonomik imbalans(*168-171*), atriyal insizyon, perioperatif iskemi (*172*), atrial oksidatif stresteki değişimler*(142,173*), gap junction proteini olan connexin-40ın artmış ekspresiyonu (*174*), ekstrakorporeal dolaşım ile ilişkili enflamatvar mediatörler ve İlginç bir şekilde genellikle kardiyopulmoner baypastan sonraki günlerde karşılaşılan lökositozun POAF'ın ortaya çıkışı için bağımsız bir öngördürücü olduğunu,son zamanlarda bildirilmiştir. (*175,176).*Bundan önceki zamanlarda POAF ile ilgili çok risk fatkörleri araştırılmış olup, çok değişkenli büyük çalışmalarda tutarlı biçimde bulunmuş olanlara odaklanılmıştır. POAF gelişimi açısından bariz predispozan risk faktörleri olmayan bazı hastalarda da POAF gelişmesine rağmen, hasataların çoğunda en azından bir klinik prediktör mevcuttur.

POAF İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ;

PREOPERATİF RİSK FAKTÖRLERİ;

Koroner arter hastalığı cerrahisi, iskemik nedenli kalp hastalığının tedavisinde etkin bir yöntem olmasına rağmen, anlatılan nedenlerle postoperatif AF gelişmesini tetikleyebilen bir prosedürdür.(*177,178).*İleri yaş; Yapılan çalışmalarda yaş, postoperatif atriyal fibrilasyon için en önemli faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.(*139,143,179*), Erkek cinsiyeti; genetik predispozisyon interlukin-6 promoter gen variyantı ile incelenmiştir (*144,180*), hipertansyon(*144,179,181*) önceki AF (*143,182*)-mitral kapak cerrahisi geçirecek hastaların %50 sinde, koroner arter bypass veya aort kapak cerrahisi geçirecek hastaların %1-6 sında bulunmaktadır(*183-186*). Periferik vasküler hastalık (*139*) , LVH-sol ventrikül hipertrofisi

(*143*), vücüt yüzey alanı (*182,187*), kronik kalp yetersizliği hikayesi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (*143*), KOAH'ın postoperatif AF gelişimine etkisinin ise bu hasta grubunda premature atrial kontraksiyon insidansının yüksek olmasına, kan oksijen ve karbondioksit basınçlarında meydana gelen ani değişimlere bağlı olabileceği bildirilmiştir (*188,189*), kronik böbrek yetersizliği (*190*), diyabettus mellitus; Diyabet ise inflamatuar süreçler sonunda direk ve oluşan mikroanjiopati ve nöropati gibi sekonder patolojilerle indirek olarak AF gelişiminde etkili olabilmektedir.(*144,188,191-193*), romatizmal kalp hastalığı (*148*), hemoglobin A1c nın preoperatif olarak yüksek olması (*194*), önceki kardiyak cerrahi, metabolik sendrom ve obzite (*195-197*), Beta bloker ve ACE inhibitör tedavisinin olmaması veya ara verilmesi (*143*), sağ ventriküler disfonksiyonu (198), preop yüksek BNP-Brain Natriüretik Peptid- seviyesi (199), proksimal sağ koroner aterin ciddi tıkanıklığı (*200*) mitral kapak hastalığı (*201*) , artmış sol atrium boyutu (147,202), azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atrium volum indeksinin >75 mL/m olması (*203*), preoperatif p dalgası süresinin uzması -yüzeyel ekg ile (>116 ms) signal ortalamalı ekg ile (>140 ms)- ve cerrahi öncesi kan transfüzyonu (*204-207*).

İNTRAOPERATİFRİSKFAKTÖRLERİ;

Uzamış mekanik ventilasyon, atriyal iskemi ve hipokalemi(208) hipomagnezemi(209). Sistemik hipotermi (147), aortik kros-klap süresi (179), bikalval kanulasiyon ve cerrahi çeşidi(*143*), uzamış kardiopulmonary bypass süresi (179,210), perioperatif İABP ihtiyacı (*139,144*) POAF ile ilişkili diğer risk faktorleridir.

POSTOPERATİF RİSK FAKTÖRLERİ; Bazı risk faktörleri kalp cerrahi sonrası artan Postoperatif AF insidansı ile ilgilidir. Bu faktörler arasında Solunum yetmezliği (*144*) Kırmızı hücre transfüzyonu (*207*) yer almaktadır.

Yaş sabit bir şekilde POAF gelişmesi için çok güçlü bağımsız bir risk faktörü olarak ilişkilendirilmiş, özellikle 70 yaşın üzerindeki bireyler AF gelişmesi açısından yüksek riskli olarak sayılır. Leitch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, yaştaki her 10 yıllık artış, AF riskini %70 oranında arttırmaktadır (*211*). İlerlemiş yaşın atriyal dilatasyon, fibrosis, kas atrofisi, sinus nodunda yağ dokusunun ve fibroz dokusunun artması, nodal liflerin kaybı, fokal ventriküler fibrozis gelişimi, atriumda interstisyel amiloid depositlerinin oluşması ve azalmış iletim gibi yaş ilişkili dejeneratif ve enflamatvar atrial değişiklikler bu güçlü birlikteliği açıklayabilir.(148,188). Bir takım ilaçların postoperatif olarak uygulamsı veya ara verilmesi AF oluşumu ile ilişkidir. POAF en sık operasyon öncesi betabloker kullanan hastalarının operasyon sebebiyle ilaçlarının kesilmesi nedeniyle görülmektedir. Betabloker tedavisinin uzun süre sonlandırılması geri çekme etkisi ile sonuçlanarak, kalp hızınd,kan basıncında ve katekolamine konsantrasiyonunda artışa ve daha ilerisi AF duyarlılığını artırmakta (*193,212*). Beta bloker tedavisine devam edildiğinde veya postoperatif olarak başlandığında POAF riski %51-68 kadar azalmıştır (143). Artmış sempatik aktivasyon de AF gelişme için yatkınlık kazndırmakta. Sempatik aktivasyonnun markırı olarak, noraderenalinin konsantrasiyonu, postoperatif olarak AF gelişmeyen hastalara göre AF gelişen hastalarda daha fazla bulunmuştur(*193*). Adrenerjik ilaçların kullanılması post CABG AF için bağımsız risk faktörüdür (*213*).

POSTOPERATİF AF ÖNLENMESİ;

Genel bir kural olarak, eşlik eden komorbiditelerin yönetimi (örn. hipoksi) ve altta yatan elektrolit dengesizliğinin (özellikle potasyum ve magnezyum) düzeltilmesi, POAF'ın önleme

ve tedavi için yönetim stratejisinin bir parçasıdır. AF, kardiyovasküler cerrahiyi takiben hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmesine rağmen , *Abordo M* ve arkdaşlarının yaptığı çalışmada AF'nin çoğunun kendiliğinden sınırlı olduğunu gösterilmiştir ve AF'nin antiaritmik ilaçlar ile baskılanması 24 saat e kadar gecikebiliceğini önermiştir. (*214).*

POAF geçici ve genel olarak kendi kendini sınırlayıcı olmakla birlikte, semptomatik kalan, hemodinamik olarak stabil olmayan ve kardiyak iskemi veya kalp yetmezliği belirtilerini geliştiren hastalar için tedavi endikedir. Geleneksel tedavi stratejileri tromboembolik olayların önlenmesini, ventriküler cevabın kontrolü ve sinüs ritmini yeniden sağlanmasını ve korumasını içerir.Önleyici seçenekler ile ilgili olarak, beta blokerler, hız sınırlayıcı kalsiyum kanal antagonistleri ve amiodaron postoperatif AF baskılanması üzerinde güçlü bir etki göstermiştir. Hemodinamik instabilitesi olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon gerekebilir. En çok üzerine çalışılan ilaç olan propranolol ile tedavi grubunun% 16,3'ünde, kontrol grubunun ise %31.7 nda AF görüldü. (*215*). Birkaç meta-analiz sonucuna göre Amiodaron beta-bloker tedavisine kıyasla psotoperatif AF insidansı ve hastanede kalış süresini azaltmış.(*215-218*). Son yıllarda çalışan kalpte koroner bypass cerrahi tekniğinin kullanımının artması ile birlikte, daha iyi miyokardial ve renal korunma, minimal İnflamatuar cevap, daha düşük morbidite ve mortalite oranları, daha düşük maliyet oranları rapor edilmiştir. Aynı zamanda çalışan kalpte koroner bypass serilerinde postoperatif AF oranlarının da daha düşük olduğu raporlanmıtır(*219,220).*

MİTRAL YETERSİZLİĞİ VE ATRİYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ;

Kongenital ve kazanılmış kapak ilişkili hastalıklar AF nin klinik etkisine ve yaygınlığına katkıda bulunmaktadır. Özelikle mitral kapağı içeren romatizmal kalp hastalığı, inflmasyon ve fibrosis ile birlikte sol atriumda yapısal bozukluğa neden oluyor, artmış sol atrium basıncı sol atrium genişlemesine ve artmış duvar stresine sebep olmakta. Bu edinilen lokal özellikler AF gelişmesi için predispozan faktörler olarak düşünülmektedir (*221*,*222*). Romatizmal hastalığın erken fazında, sinus ritmi olan hastalarda en sık ekokardiografik bulgu sol atrium genişlemesidir. Sol atrium genişlemesi atrial rentery ve atriyal fibrailasyon gelişmesine katkıda bulunmaktadır (*223*). Sinus ritmi olan romatizmal mitral kapak hastaların %50 sinde 10 yıllık süre içinde en sonunda paroxismal ve permenent AF geliştirmekte (*224*).

Valvüler kalp hastalığı bağımsız olarak AF ile ilişkilidir(*225*). AF hastalarının yaklaşık %30'unda Kalp kapak hastalıklarının bazı formları bulunmaktadır ve genellikle sadece ekokardiyogram ile tespit edilir(*43*,*44*,*225*). AF şiddetli valvüler kalp hastalığı olan olgularda prognozu kötüleştirir(*226*). Valvüler kalp hastalığı artmış tromboembolik risk ile ilişkili olabilir ve muhtemelen AF hastalarında inme riskine de katkıda bulunur.(227)
Kalp yetmezliğine benzer şekilde, kalp kapak hastalığı ve AF birbiriyle etkileşime girer, hacim ve basınç aşırı yüklenmesi, taşikardiyomiyopati ve nörohumoral faktörler yolu ile birbirinin sürmesini sağlamakta(*228-234*) . Kapak disfonksiyonu şiddetli olduğunda, AF ilerleyici hastalık için bir belirteç olarak kabul edilir ve böylece kapak onarımı veya değiştirmesini tercih ettirir(*235*). Geleneksel olarak, AF'li hastalar ikiye ayrılır 'Valvular' ve 'non-valvular' AF.(*236*). Biraz farklı tanımlamalar kullanılmış olmasına rağmen valvüler AF romatizmal kapak hastalığı (baskın olarak orta ve ileri derece mitral kapak darlığı) veya mekanik kalp kapakları olan AF hastalarına atf edilir.Özellikle mitral darlığı ve regürjitasyona sahip olan romatizmal kalp hastalarında atriyal fibrilasyon sıklığı ve

komplikasiyonları daha sıktır. Sol atriyal gerilmeye bağlı olarak gelişen Atrial Fibrilasyon, mitral stenoz ve mitral yetmezliğinin bir erken evre belirtisidir. Atriyal fibrilasyon aort kapak hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir. "Romatizmal AF" geçmişte sık rastlanan bir bulgu iken, günümüzde özellikle Avrupa'da nispeten seyrektir.Sol atriyal genişleme bozulmuş mitral aparat fonksiyonuna ve koaptasyon kaybına neden olarak mitral yetersizliğe yol açar. Öte yandan, sol atriyal genişleme, atriyal re-entry ve atriyal fibrilasyon oluşumuna katkıda bulunur. Progresif sol atriyal genişleme AF gelişme riskini artırır. Atriyal fibrilasyon, mitral yetersizliği ve genişlemiş sol atriyumlu yaşlı ve hipertansif hastalarda daha sıktır.(*57*). Farklı kalp ritmi durumları ile farklı mitral kapak hastalık,(MVD) tipleri değişken atriyal yapısal yeniden biçimlenme ile ilişkilidir. Farklı atriyal yapısal yeniden biçimlenme, MVD'ler ile artan AF riskine katkıda bulunabilecek bir mekanizmadır. Majör komponenti tip I ve tip III kollajen olan ekstraselüler matriksin aşırı birikmesi ile karakterize Atriyal fibrozis yapısal yeniden biçimlenmenin ana özelliğidir. Farklı tip MVD'lere sahip AF hastalarında farklı düzeylerde daha yüksek interstisyel fibrozis izlenmiştir. İlginç bir şekilde, elektron mikroskobu da farklı tiplerde MVD'leri olan AF hastalarında farklı ultrastrüktürel değişiklikleri gösterdi. Sinus ritminde MVD'li hastaları ile karşılaştırıldığında, hem kollajen Tip I hem de III içeriğinin MVD'li AF hastalarında anlamlı olarak arttığını bulnudu.(*237*).Mitral kapak hastalıkları (MVD) güçlü bir şekilde AF ile ilişkilidir, ancak mitral darlıkta (MD) ve mitral yetersizliğinde (MR) AF sıklığı aynı değildir. MD'li hastaların çoğu sonunda AF geliştirir; Bununla birlikte, MR li hastalar daha az oranda AF geliştirir.(*48*).Organik MR'da, yüksek LA indeksi çoklu fizyolojik etkilerin birleşik sonucudur ve bağımsız olarak prognostik bilgi sağlar. Bazal LA indeksi >40 mL / m2 olan hastalar normal LA'lı olanlara göre daha yüksek bir AF insidansına sahipl olurlar. AF MR'de, yüksek regurgitant volüm (RVol) ile birlikte LA genişlemesinin en güçlü belirleyicileri olduğu gösterilmiş (P <0.0001) ki daha sonra bunları yaş, kadın cinsiyet,

yüksek sol ventrikül sistol sonu hacmi ve kitle (tüm için P <0.001) izlemektedir.(*228*). Önemli derecede organik MR'li hastalarda AF'nin yıllık insidansı% 5'tir ve görünümü sağkalımın azalması ile ilişkilidir. Tanı anında sinüs ritminde olan Dejeneratif MR li hastalarda olduğu gibi flail leaflet nedenli MR veya MVP konzervatif yönetim ile takib edildiğinde AF görülme insidansı yüksek ve benzerdir. AF, başlangıçta sinüs ritminde olan genç MR li hastalarda da sık görülür, 10 yılda neredeyse dörtte birinde görülür ki buyaşlanmaya bağlı değişen atriyal yapısal veya fonksiyonel özelliklerinin dışında diğer predispozan faktörlerin AF'ye yol açabileceğini düşündürür.(*185*). İzole mitral yetersizliği olan hastalarada yapılan bir çalışmada 74 hastanın sadece 12'sinde (% 16) AF tespit edilmiş. Mitral yetmezlik derecesi ile AF görülme sıklığı arasında korelasyongörülmemiş. Mitral yetmezlik triküspid yetersizliği ile birlikte ortaya çıktığında, AF sıklığının % 16'dan% 52'ye yükseldiği izlenmiştir. (48). Bentivoglio ve arkadaşlarının 65 izole mitral yetersizliği hastalarda yaptığı çalışmada ise % 75 oranında kronik AF bildirilmiş.(*238*).

ABSTRACT:

İZOLE CABG OPERASYONU ÖNCESİ MİTRAL YETERSİZLİĞİNİN VARLIĞI VE DERECESİNİN POST OPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYONUN GELİŞİMİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Biz bu çalışmada sol atriyumu belirgin olarak genişlememiş eser-hafif ve orta ve üzeri mitral yetersizliği olan izole CABG yapılacak hastalarda mitral yetersizliği derecesi ile postoperatif atriyal fibrilasyon(POAF) gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

METOTLAR: Ocak 2016 ve Mart 2017 tarihleri arasında hastanemizde CABG operasyonu geçirmiş toplam 262 hasta (51 POAF olan ve 211 POAF olmayan) geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili bütün veriler hastane dosyaları ve bilgisayar sistemi üzerinden elde edildi. Operasyon öncesi laboratuvar verileri ve sinüs ritmindeki elektrokardiyografileri (EKG) kayıt altına alındı. Operasyon sonrası ilk üç gün içinde atrial fibrilasyonlu en az 1 adet 12-lead EKG si olan hastalar POAF olan gruba dahil edildi. Bütün hastalara operasyon öncesi ,2-Boyutlu ve Doppler ekokardiyografik değerlendirme yapıldı.

BULGULAR: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül end-diastolik çap (EDÇ) (p= 0.61), sol ventrikül end-sistolik çap (ESÇ) (p= 0.17)ve sol atrial çap (SAÇ) (p= 0.09) açısından POAF ı olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Mitral yetersizliği eser-1 ve 2 derece olan grup ile orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grup karşılaştırıldığında; POAF ; orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grupta belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı.(p= 0.0001) Binary lojistik regresyon analizi ile “mitral yetersizliğinin orta ve üzeri olması“ ve ” ES verilmesi” nin POAF gelişiminin bağımsız prediktörü olduğu saptandı.

SONUÇ: Bu çalışma ile izole CABG operasyonu geçirmiş hastalarda; mitral yetersizliği varlığı ve derecesinin sol atriyum boyutundan bağımsız olarak POAF gelişim riskinin

öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakımda eritrosit süspansiyonu verilmesinin de POAF gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.

GİRİŞ:

Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) , koroner arter bypass greftleme (CABG) operasyonu sonrası en sık görülen aritmidir ve CABG ye giden hastaların %10-40 ını etkiler.(1,2) Bu aritmi kısa ve uzun dönem mortalite oranları ve daha yüksek postoperatif komplikasyon (inme, pnömoni,solunumsal yetersizlik ve daha uzun hastane yatışı gibi) prevalansı ile ilişkilidir. (139,240-242) POAF mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Mitral yetersizliğine (MY) en sık eşlik eden aritmi atrial fibrilasyondur. Mitral yetersizliği bulunan hastalarda atriyal fibrilasyon gelişmesi için risk faktör değerlendirmesi önemlidir ve birçok çalışmada hem preoperatif hem de POAF gelişiminde yaş ve sol atriyum genişliği bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır(239,240) İzole CABG sonrası POAF nin uzun dönem takipte artmış AF ve inme gelişim riskini dört kat arttırdığı saptanmıştır(243). Bu nedenle POAF nedenlerinin saptanması ve ortadan kaldırılması önem arz eder.

Biz bu çalışmada sol atriyumu belirgin olarak genişlememiş eser-hafif ve orta ve üzeri mitral yetersizliği olan izole CABG yapılacak hastalarda mitral yetersizliği derecesi ile POAF gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Ocak 2016 ve Mart 2017 tarihleri arasında hastanemizde CABG operasyonu geçirmiş toplam 262 hasta (51 POAF olan ve 211 POAF olmayan) geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. 18 yaş üzeri ve operasyon öncesi sinüs ritminde olan hastalar sırasıyla çalışmaya alındı. Hastalar ile ilgili bütün veriler hastane dosyaları ve bilgisayar sistemi üzerinden elde edildi. Daha önce atriyal aritmi öyküsü, aktif enfeksiyonu , belirgin anemi ya da böbrek yetersizliği

olan CABG ye ek olarak kapak tamiri ya da replasmanı yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hiçbir hasta için kronik inflamatuar bir hastalık belirtilmemişti. Operasyon öncesi tam kan sayımı, biyokimyasal inceleme ve ek olarak beyaz kan hücresi sayımı (WBC), C-reaktif protein (CRP) gibi enflamatuvar belirteçleri içeren laboratuvar verileri ve sinüs ritmindeki elektrokardiyografileri (EKG) kayıt altına alındı.

Operasyon sonrası ilk üç gün içinde medikal ya da elektriki kardiyoversiyon yapılmış ya da yapılmamış atriyal fibrilasyonlu en az 1 adet 12-lead EKG si olan hastalar POAF ı olan gruba dahil edildi. Bütün hastaların operasyondan 24 saat önce ve CABG operasyonu sonrası ilk 72 saatteki 12-lead EKG leri kayıt altına alındı. Bütün hastalar 72 saat monitorize edilmişti ve AF gelişen hastaların da 12 lead –EKG leri elde edildi. Bütün EKG ler uzman kardiyolog tarafından analiz edildi.

Bütün hastalara operasyon öncesi ,2-Boyutlu ve Doppler ekokardiyografik değerlendirme 1-5 MHz S5-1 transducer (iE33, Philips Healthcare, Inc.,Andover, MA) ile yapıldı.

Hastalar sol lateral pozisyonda değerlendirildi. Ardışık 3 kalp döngüsünün ortalaması alındı. Tüm standart 2-D ekokardiyografik parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört,üç ve iki boşluk görüntüleri, renkli Doppler görüntüleri QRS kompleksi ile tetiklenmiş sine-loop formatında kaydedildi. Sol ventriküler diastolik ve sistolik çaplar M-mode ya da 2D ekokardiyografik olarak ölçüldü. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) Simpson's formülüne göre sistol ve diastolde dört ve iki boşluk apikal görüntülerden hesaplandı. Mitral yetersizliği derecelendirmesi, yeterli veri olan hastalarda kantitatif, olmayan hastalarda semikantitatif yöntemlerle yapılmıştır.

Lokal etik kurul tarafından çalışma onaylandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analiz SPSS 17.0 (Chicago) kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi verilerin normal dağılıp dağılmadığını analiz için kullanıldı. Devamlı veriler ortalama± standart sapma ve kategorik veriler yüzdeler şeklinde ifade edildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerdeki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişki verilerin normal dağılımına göre Pearson's ya da Spearman korelasyonu kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası farklar Mann-Whitney U veya Student's T testi kullanılarak test edildi. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 olan değerler istatistiksel anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR:

Hastaların demografik bulguları tablo 1 de gösterilmiştir. Hasta grubumuzda POAF insidansı %19.5 olarak saptanmıştır. POAF gelişen ya da gelişmeyen hasta grupları arasında yaş (p= 0.27), cinsiyet (p= 0.33), diabetes mellitus (p= 0.61), hipertansiyon (p= 0.70), hiperlipidemi, BMI (p= 0.09) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Eritrosit verilen hasta sayısının verilmeyenlere kıyasla POAF olan grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlendi.(p= 0.005)

Hastaneye başvuru tanısı da iki grup arasında benzerdi (p= 0.37). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül end-diastolik çap (EDÇ) (p= 0.61), sol ventrikül end-sistolik çap (ESÇ) (p= 0.17)ve sol atrial çap (SAÇ) (p= 0.09) arasında da anlamlı fark saptanmadı. (Tablo2) Mitral yetersizliği eser-1 ve 2 derece olan grup ile orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grup karşılaştırıldığında; POAF ın ; orta ve üzeri mitral yetersizliği olan grupta belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı.(p= 0.0001)

Laboratuvar bulguları tablo 3 te gösterilmiştir. Sadece RDW nin POAF grubunda daha fazla olduğu saptandı. (p= 0.002)

Binary lojistik regresyon analizi ile "mitral yetersizliğinin orta ve üzeri olması" (p=0,021 (1,1-5,7 %95 C.I)) ve " ES verilmesi"nin (p=0,025 (1,1-4,6 %95 C.I)) POAF gelişiminin bağımsız prediktörü olduğu saptandı. (Figür 1)

TARTIŞMA

Bizim çalışmamız göstermiştir ki sol atriyal çapları arasında istatistiksel fark olmayan izole CABG operasyonu yapılan hastalarda mitral yetersizliği varlığı ve derecesi POAF gelişiminin öngördürücüsüdür.

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalarla (240,244) uyumlu olarak POAF insidansı %19.5 olarak bulunmuştur. Atrial fibrilasyon, en sık görülen kardiyak ritim bozukluğudur ve genellikle yapısal kalp hastalığı ile ilişkilidir.(245) AF patogenezinde sayısız mekanizma yeralmaktadır. Bunlar; akut atrial gerilim, yapısal ve elektrofizyolojik değişiklikler, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, otonomik dengesizlik, atrial fibroz veya lokal atrial miyokardit, genetik yatkınlık, obezite, uyku apne, metabolik sendrom, alkol tüketimi, dayanıklılık sporlarıdır.(246,247) Bu çalışmada hastaların CRP, NLR, WBC gibi enflamatuar belirteçleri ve BMI leri her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi.

Birçok çalışmada preoperatif olarak ileri yaş, arterial hipertansiyon, erkek cinsiyet, önceki AF öyküsü POAF prediktörü olarak saptanmıştır(144,248) Folla ve ark larının yaptığı bir çalışmada sol atrial çap ve yaş POAF için prediktör olarak saptanmıştır.(240) Bizim çalışmamızda, sol atrial çap ve yaşları arasında istatistiksek olarak anlamlı fark olmayan izole CABG yapılan hasta grubunda mitral yetersizliği derecesi ve operasyon sonrası eritrosit süspansiyonu verilmesinin POAF gelişimininin bağımsız öngördürücüsü olduğu gözlendi.

Dejeneratif ya da organik kapak anormalliklerinden kaynaklı mitral yetersizliği yılda %5 oranında kronik AF gelişimiyle ilişkilidir.(185) Sol atriyum çapı arttıkça AF gelişim riski artar. MY ye bağlı gelişen "atriyal hipertansiyon ve gerilim" ; "lone AF" gelişimindeki olası mekanizmalar olarak açıklanmıştır.(246) Ayrıca mitral kapak hastalığı olan hastalarda daha fazla atriyal fibrozis vardır.(249) Sharma ve ark larının yaptığı bir çalışmada , "Lone AF" olan hastalarda ,orta mitral yetersizliği daha yaygın olarak gözlenmiştir.(246) Bu çalışmaya göre; mitral yetersizliği olan hastalarda annuler dilatasyon atrial dilatasyondan daha önce gerçekleşir ve "lone AF" gelişiminin erken döneminde belirgin olmayabilir. Avdic ve ark larının yaptığı bir çalışmada sol atrial volüm indeksi POAF gelişiminde bağımsız prediktör olarak bulunmuştur(250) MY derecesi arttıkça sol atriyal volüm indeksi de artar.sol atrial remodelling ve atriyal dilatasyon ile birlikte mekanik stres selüler hipertrofi ve interstisyal fibrosise sebep olarak atriyal fibrilasyon gelişimi için uygun ortamı oluşturur.(251)

Mitral yetersizliğinde ventriküler miyokarda nazaran atriyal miyokardiyumda daha yaygın ve ciddi dejeneratif değişiklikler olur. MY derecesi arttıkça sol atrial miyokard hücrelerinde hipertrofi ve ardından apoptozis ve sonuçta fibrosis gelişir.(16) İnterstisyal fibrosis ve hücresel disosiyasyon iletimi yavaşlatır ve reentry mekanizmasının oluşmasını sağlayarak atrial fibrilasyon gelişimine neden olur. (252) Kronik mitral yetersizliğine bağlı atriyal genişlemenin atriyal elektrofizyoloji ve doku yapısında değişiklikler yaparak AF gelişimini arttırdığı hayvan çalışmaları ile de gösterilmiştir.(253) Mitral yetersizliği derecesi arttıkça sol atriyumdaki gerilim ve yapısal değişiklikler daha yaygın hale gelir ve AF gelişim riski artar.

Atriyal fibrozisin önemli göstergelerinden biri olan atriyal strain ile henüz sol atrial dilatasyon olmadan sol atrial fonksiyonundaki değişiklikler saptanabilir. Kronik MY si olan hastalarda global sol atriyal peak longitudinal strain (PALS) in MY derecesinden belirgin olarak etkilendiği gösterilmiştir. Hafif MY si olan hastalarda artmış atrial kompliyansa bağlı olarak

süpernormal PALS bulunurken ciddi MY si olan hastalarda PALS değerlerinde kuvvetli depresyon izlenmiş ve bu depresyonun paroksismal AF atağı geçirenlerde daha belirgin olduğu saptanmış .(254)

Koch ve ark larının yaptığı çalışma ile korele olarak bizim çalışmamızda da yoğun bakımda eritrosit süspansiyonu verilen hastalarda POAF gelişim riski daha fazla saptandı. İnflamatuar mediyatörlerin direk infüzyonu ile oluşan inflamatuar yanıtın atrial doku hasarına sebep olarak AF gelişim riskini arttırdığı ileri sürülmüştür.(207)

Bu çalışma ile hastaların hastaneye başvuru tanılarının postoperatif AF ilişkisi saptanmamıştır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI:

Çalışmamız retrospektif özelliktedir ve bütün veriler hasta dosyaları ve bilgisayar verilerinden elde edilmiştir. Uzun dönem takipler mevcut değildir. Bu çalışmanın sonuçlarının randomize kontrollü prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

SONUÇ:

Bu çalışma ile izole CABG operasyonu geçirmiş hastalarda; mitral yetersizliği varlığı ve derecesinin sol atriyum boyutundan bağımsız olarak POAF gelişim riskinin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yoğun bakımda eritrosit süspansiyonu verilmesinin de POAF gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.

	POSTOP AF VAR n:51	*POSTOP AF YOK N: 211*	*P değeri*
Yaş (YIL)	64.4±7.9	61.2±7.9	0.27
Cinsiyet E/K (n)	38/13	170/41	0.33
BMI	28.7±3.7	27.7±3.5	0.09
DM (n/N)	20/51	91/211	0.61
HT (n/N)	30/51	118/211	0.70
Sigara (n/N)	23/51	76/211	0.23
Geliş			
SAP (n)	1	1	
USAP (n)	18	98	0.37
NSTMI (n)	23	83	
STMI (n)	9	29	
ES			
İHTİYACI OLAN	37	107	
İHTİYACI OLMAYAN	14	104	0.005

TABLO-1 POSTOPERATİF AF OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

E;erkek K;kadın BMI :body mass index; DM, diabetes mellitus; HT, hypertension;

SAP: stabil anjina pektoris USAP; unstabil anjina pektoris STMİ:st elevasyonlu miyokard enfarktüsü NSTMİ:st elevasyonlu olmayan miyokard enfarktüsü ES:eritrosit süspansiyonu

TABLO-2 POSTOPERATİF AF OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA EKOKARDİYOGRAFİK ÖZELLİKLER

	POSTOPAF VAR n:51	POSTOP AF YOK N:211	P değeri
Preop EF (%)	54.9 (30-35)	54.5 (30-65)	0.92
LAÇ (cm)	3.9 (3.0-5.2)	3.7 (2.8-5.0)	0.09
EDÇ (cm)	4.95 (4.1-6.4)	4.9 (4.0-6.8)	0.61
ESÇ (cm)	3.3 (2.1-5.0)	3.2 (2.1-5.8)	0.17
MY (n) ESER-1-2 ORTA-İLERİ	 30 21	 182 29	 0,000

EF, ejeksiyon fraksiyonu ; LAÇ, sol atrial çap; EDÇ: diyastol sonu çap ESÇ:sistol sonu çap MY:mitral yetmezliği

TABLO-3 POSTOPERATİF AF OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN LABORATUVAR BULGULARI;

	POSTOPAF VAR n:51	POSTOPAF YOK N:211	p değeri
KŞ	141 (50-346)	146 (59-544)	0.91
ÜRE (mg/dl)	41 (24-70)	41 (11-155)	0.63
CREA (mg/dl)	1.0 (0.6-4.5)	0.98 (0.4-6.5)	0.27
HGB (g/dl)	12.7 ±1.8	13.2±1.7	0.07
PLT (k/ul)	244±73	235±70	0.42
WBC (k/ul)	7.8 (4.4-13.1)	8.2 (4.1-17.5)	0.14
CRP (mg/dl)	1.7 (0.3-14.2)	2.0 (0.3-18)	0.84
RDW %	14.6 (12.8-25.8)	14 (12.1-21.7)	0.002
NLR (k/ul)	3.0 (1.26-11.1)	2.9 (0.9-14.8)	0.65
TK (mg/dl)	197±51	193±49	0.65
LDL (mg/dl)	120±42	120±41	0.98
HDL (mg/dl)	41 (24-70)	39.3 (16-78)	0.19
TRİG (mg/dl)	176 (77-383)	176 (39-2337)	0.30

NLR ; nötrofil lenfosit oranı; WBC, beyaz kan hücresi; HGB, hemoglobin; PLT, platelet; RDW, red cell distribution width; CRP, C-reactive protein; CREA, creatine; UA, urinalysis; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein. KŞ:kan şekeri.

FİGÜR-1 POSTOPERATİF AF OLAN HASTALARIN BINARY LOGISTIC ANALİZİ

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	yaş	0,021	0,019	1,227	1	0,268	1,021	0,984	1,06
	hgb2	-0,146	0,13	1,26	1	0,262	0,864	0,67	1,115
	la	0,484	0,438	1,221	1	0,269	1,622	0,688	3,828
	rdw	0,006	0,134	0,002	1	0,962	1,006	0,774	1,308
	m	-0,065	0,535	0,015	1	0,903	0,937	0,328	2,674
	na	0,089	0,057	2,441	1	0,118	1,093	0,978	1,221
	rdw2	0,146	0,122	1,441	1	0,23	1,158	0,911	1,47
	eritrosit.gr(1)	0,818	0,366	4,991	1	0,025	2,265	1,106	4,642
	my.grup(1)	0,943	0,409	5,329	1	0,021	2,568	1,153	5,719
	Constant	-17,226	8,396	4,209	1	0			

KAYNAKLAR

1-Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. Heart 2001;86:516–521.

2-Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–2375.

3-ESC ,EHRA,EACTS 2010Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31: 2369-429.

4-Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. Am J Cardiol 1998;82:1545–1547, A8.

5-Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, Al-Saady NM, Camm AJ. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. J Am Coll Cardiol 2002;40:926–933.

6-Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946-952

7-Wolf PA et al. Stroke 1991;22:983–988;

8-Fuster V et al. Circulation 2006;114:e257–e354;

9-Lin HJ et al. Stroke 1996;27:1760–1764;

10-Jørgensen HS et al. Stroke 1996;10:1765–1769;

11-Page RL et al. Circulation 2003;107:1141–1145;

12-Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U,

Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference 56 Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 4 Atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzu organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803–2817

13-Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. Br J Gen Pract 1997;47:285–289.

14-Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006;114:119–125.

15-Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J 2006;27:949–953.

16-Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534–1539.

17-Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. Circulation 2004;110:1042–1046

18-Esc 2016

19-Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. Circulation 2008;118:1612–1618.

20-Uyarel H, Onat A, Yuksel H, et al. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. Turk Kardiyol Dern Ars 2008;36:214-222

21-Lundstrom T. and Ryden L. Chronic atrial fibrillation. Long-term results of direct current

conversion. Acta Medica Scandinavica 1988;223:53-9.

22-Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113:359–364

23-Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. N Engl J Med 2003;349:1019–1026

24-Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. Eur Heart J 2008;29:2125–2132.

25-Healey, J. S., Connolly, S. J., Gold, M. R., Israel, C. W., Van Gelder, I. C., Capucci, A., … Hohnloser, S. H.. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. New England Journal of Medicine, (2012)366(2), 120–129. doi:10.1056/nejmoa1105575 .

26-Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010;31:967–975.

27-Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1995;108:352S—9S.

28-Bhatia RS, Tu JV, Lee DS et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006;355:260–9.

29-Stefanadis, C.; Dernellis, J.; Tsiamis, E.; Toutouzas, P. Effects of pacing-induced and balloon coronary occlusion ischemia on left atrial function in patients with coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 1999, 33, 687–696.

30-Kagawa, K.; Arakawa, M.; Miwa, H.; Noda, T.; Nishigaki, K.; Ito, Y.; Hirakawa, S. Left atrial. function during left ventricular diastole evaluated by left atrial angiography and left ventriculography.J. Cardiol. 1994, 24, 317–325.

31-Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Sheinman MM, Tachycardiainduced cardiomyopathy: a rewiev of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997;29:709-15

32-Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state Lancet 1995;346:1313-4

33-Scalvini S, Piepoli M, Zanelli E, Volterrani M, Giordano, A, Glisenti F. Incidence of atrial fibrillation in an Italian. population followed by their GPs through a telecardiologyservice. Int J Cardiol 2005;98:215-20.

34-S. UDOMPANICH , G.Y.H. LIP, S. APOSTOLAKIS , D.A. LANE.trial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review . Q J Med 2013; 106:795–802

35-Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med 2006;119:448 e1–e19

36-Dorian P et al, J Am Coll Cardiol, 36(4), 1303-1309 (2000).

37-Lakatta EG. Research agenda for cardiovascular aging: humans to molecules. Am. J. Geriatr. Cardiol. 9(5), 251–262 (2000)

38- Lau YF Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications.J Hum Hypertens.2012 Oct;26(10):563-9. doi: 10.1038/jhh.2011.105. Epub 2011 Dec 1.

39-Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy *Am J Cardiol* 2003 **91** 2D–8D

40-Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Poole-Wilson P.Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET *Eur Heart J* 2005 **26**1303–1308

41-van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, Dunselman PH, Gullestad L, Halinen M, Kjekshus J, Ohlsson L, Wedel H, Wikstrand JMERIT-HF Study Group Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study *Eur J Heart Fail* 2006 **8**539–546

42-Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial fibrillation and heart failure: treatment consideratons for a dual epidemic*Circulation* 2009 **119** 2516–2525

43-Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26:2422–2434. 15.

44-Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. Europace 2009;11:423–434

45-Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf, PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality:

the Framingham Heart Study. * Circulation 2003; 107:2920-5.

46-Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:18–28.

47-Keren, G.; Etzion, T.; Sherez, J.; Zelcer, A.A.; Megidish, R.; Miller, H.I.; Laniado, S. Atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with mitral stenosis. Am. Heart J. 1987, 114, 1146–1155.

48-Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. Am J Cardiol 1996;77:96–8.

49-Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. Ann Intern Med. 1998; 128: 885889.

50-Iung B, et al. Heart 2018;104:1062–1068. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis

51-Moreyra AE, Wilson AC, Deac R, et al. Factors associated with atrial fibrillation in patients with mitral stenosis: a cardiac catheterization study. Am Heart J 1998;135:138–45.

52-Cohn LH, et al. Mitral valve repair. Cardiac Surgery in the Adult.2008; 1: 1013- 1030.

53-Kihara, Y; Sasayama, S.; Miyazaki, S.; Onodera, T.; Susawa, T.; Nakamura, Y.; Fujiwara, H.; Kawai, C. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. Circ. Res. 1988, 62, 543–553.)

54-Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH .Atrial fibrillation in atrial septal defect.Arch Intern Med. 1968;121(5):402

55- George E Blake Atrial Septal Defect and Atrial Fibrillation: The Known and Unknown , J Atr fibirillation . 2008 Sep-Nov; 1(3): 45. Published online 2008 Sep 16.

56-Michniewicz E Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. 2018 Mar;63(1):30-35. doi: 10.1016/j.advms.2017.06.005. Epub 2017 Aug 14.

57-Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba follow-up study. Am J Med 1995; 98: 476-84.

58-Tjandrawidjaja Michael C, Fu Yuling, Kim Daniel H, Burton Jeffrey R, Lindholm Lee, Armstrong Paul W. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. J Electrocardiol. 2005 Jul;38 (3):271–8

59-Collet et all. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality.Arch intern med. 2012 May 28;172(10):799-809.

60-Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, et al. Normal thyroid function and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3718–3724.

61-ACCF/AHA/HRS 2011 focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.

62-Chrishan Joseph Nalliah, Prashanthan Sanders, +1 author Jonathan M. Kalman

Published 2016 in European heart journal.

63-. Wang TJ , Parise H , Levy D , vasan RS ,Benjamin EJ.Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004 Nov 24;292(20):2471-7.

64-Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy insight: inter-actions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2005;2:145–9

65-Genevieve Digby and Adria Baranchuk Sleep Apnea and Atrial Fibrillation; 2012 Curr cardiol Rev. 2012 Nov; 8(4): 265–272.

66-Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L: Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. Europace 2010;12: 1084–1089

67-Al-Khadra Y, Darmoch F, Alkhatib M, Baibars M, Alraies MC. Risk of Left Atrial Enlargement in Obese Patients With Obesity-Induced Hypoventilation Syndrome vs Obstructive Sleep Apnea. Ochsner J. 2018.

68-Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK: Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. JAMA 2003;290:1906–1914.

69-Durheim MT, Holmes DN, Blanco RG, Allen LA, Chan PS, Freeman JV, Fonarow GC, Go AS, Hylek EM, Mahaffey KW, Pokorney SD, Reiffel JA, Singer DE, Peterson ED, Piccini JP. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation Heart. 2018 Jun 6. pii: heartjnl-2017-312735. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312735

70-Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? J Cardiovasc Dis Res 2010;1:10—1.

71-Tayebjee MH, Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase1 and -2 in type 2 diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. Diabetes Care 2004;27:2049—51.

72-Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Diabetes mellitus, the reninangiotensin-aldosterone system, and the heart. Arch Intern Med 2004;164:1737—48.

73-Martin-Timon I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Canizo-Gomez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: have all risk factors the same strength? World J Diabetes 2014;5:444—70.

74-Zhang Q, Liu T, Ng CY, Li G. Diabetes mellitus and atrial remodeling: mechanisms and potential upstream therapies. Cardiovasc Ther 2014;32:233—41

75-Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Can J Cardiol 2013;29: S71–78

76-Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Fosbøl EL, Staerk L, Carlson N, Torp-Pedersen C, Gislason G, Olesen JB: Renal function and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation: An observational cohort study. Stroke 47: 2707–2713, 2016

77-Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE; ATRIA Study Investigators: Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. Circulation 119: 1363–1369, 2009

78-LeeM, SaverJL,Chang KH, Liao HW,Chang SC, Ovbiagele B: Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. BMJ 341: c4249, 2010

79-Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, Patel MR, Mahaffey KW, Halperin JL, Breithardt G, Hankey GJ, Hacke W, Becker RC, Nessel CC, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Steering Committee and Investigators: Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation 127: 224–232, 2013

80-Olivotto I, Cecchi F, Casey S A, Dolara A, Traverse J H, Maron B J. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2001 Nov 20;104 (21):2517–24

81-Wilke Iris, Witzel Katrin, Münch Julia, Pecha Simon, Blankenberg Stephan, Reichenspurner Hermann, Willems Stephan, Patten Monica, Aydin Ali. High Incidence of De Novo and Subclinical Atrial Fibrillation in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Cardiac Rhythm Management Device. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2016 Jul;27 (7):779–84.

82-Kaivan Vaidya, Christopher Semsarian Kim H. Chan. Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy Heart, Lung and Circulation (2017)

83-Kirchhof P Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–962.

84-Tian T, Wang Y, Sun K et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. Cardiology. 2013;126:258–64. doi: 10.1159/000354953.

85-Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996; 94:1600–1606

86-Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. Circulation 2001; 103:769.

87-Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah D C, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N. Engl. J. Med. 1998 Sep 03;339 (10):659–66

88-Kirchhof Paulus, Bax Jeroen, Blomstrom-Lundquist Carina, Calkins Hugh, Camm A John, Cappato Ricardo, Cosio Francisco, Crijns Harry, Diener Hans-Christian, Goette Andreas, Israel Carsten W, Kuck Karl-Heinz, Lip Gregory Y H, Nattel Stanley, Page Richard L, Ravens Ursula, Schotten Ulrich, Steinbeck Gerhard, Vardas Panos, Waldo Albert, Wegscheider Karl, Willems Stephan, Breithardt Günter. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. Eur. Heart J. 2009 Dec;30 (24):2969–77c.

89-*Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2005; 149:489.

90-Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, et al. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Am J Cardiol 1995; 76:355.

91-Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, et al. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. Am Heart J 2000; 140:142.

92-Godtfredsen J. Atrial fibrillation — Etiology, course and prognosis: A followup of 1212 patients, University of Denmark, Copenhagen 1975.

93-Aboaf AP, Wolf PS. Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. Arch Intern Med 1996; 156:362

94-Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007;115:3050–3056

95-Hart RG, Pearce LA,Aquila Mİ.Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann intern med.2007 Jun 19;146(12):857-67.

96-Raunso J, Selmer C, Olesen JB, Charlot MG, Olsen AM, Bretler DM, Nielsen JD, Dominguez H, Gadsboll N, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33: 1886–1892.

97-Sjogren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GY, Svensson PJ, Sjalander A. Safety and efficacy of well managed warfarin. A report from the Swedish quality register Auricula. Thromb Haemost 2015;113:1370–1377.

98-Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015;131: 157–164.

99-Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. Chest 2013;144:1555–1563

100-Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, Blatchford J, Devenny K, Friedman J, Guiver K, Harper R, Khder Y, Lobmeyer MT, Maas H, Voigt JU, Simoons ML, Van de Werf F, RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 2013; 369:1206–1214.

101-Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, Kober L, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Fosbol EL. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. Europace 2015;17:187–193

102-Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction

in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol 2014;63:2141–2147.

103-Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanas-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S, AVERROES Steering Committee Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806–817

104-Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Kaatz S, Budaj A, Husted S, Yusuf S, Lip GY, Hart RG. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. Stroke 2012;43:3291–3297

105-Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. In. J Fam Practice 2000; 49:47–59.

106-Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. Ann Emerg Med 1997;29:135–140.

107-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 2009;37: 2174–2179; quiz 2180.

108-Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RS, Paone G, Frank DM, Borzak S. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Am Heart J 1998;135:739–747.

109-Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus betablockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. Acad Emerg Med 2013;20:222–230

110-Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Eur Heart J 2015;36:3250–3257.

111-Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:927–931

112-Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology 1998;89:38–46.

113-Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse

Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation 1991;83:52–60.

114-Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol 1998;81:594–598.

115-Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. Crit Care Med 2001;29:1149–1153.

116-Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. 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 1995;16:521–528.

117-Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero. MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD005049.

118-Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med 2000;342:913–920.

119-Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358: 2667–2677

120-Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter.N Engl J Med 2007;357:987–999.

121-Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, Ravens U, Samol A, Steinbeck G, Treszl A, Wegscheider K, Breithardt G. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. Lancet 2012;380:238–246

122-Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med 2012;367:1587–1595.

123-Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA, ThermoCool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303:333–340.

124-Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, Laroche C, Anselme F, Inama G, Jais P, Kalarus Z, Kautzner J, Lewalter T, Mairesse GH, Perez-Villacastin J, Riahi S, Taborsky M, Theodorakis G, Trines SA, Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2014;35: 1466–1478

125-Dankner R, Shahar A, Novikov I, Agmon U, Ziv A, Hod H. Treatment of stable atrial fibrillation in the emergency department: a population-based comparison of electrical direct-current versus pharmacological cardioversion or conservative management. Cardiology 2009;112:270–278.

126-Chen WS, Gao BR, Chen WQ, Li ZZ, Xu ZY, Zhang YH, Yang K, Guan XQ. Comparison of pharmacological and electrical cardioversion in permanent atrial fibrillation after prosthetic cardiac valve replacement: a prospective randomized trial.J Int Med Res 2013;41:1067–1073.

127-Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. Clin Res Cardiol 2013;102:713–723.

128-Cristoni L, Tampieri A, Mucci F, Iannone P, Venturi A, Cavazza M, Lenzi T. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the short observation unit: comparison of a protocol focused on electrical cardioversion with simple antiarrhythmic treatment. Emerg Med J 2011;28:932–937.

129-Bellone A, Etteri M, Vettorello M, Bonetti C, Clerici D, Gini G, Maino C, Mariani M, Natalizi A, Nessi I, Rampoldi A, Colombo L. Cardioversion of acute atrial fibrillation in the emergency department: a prospective randomised trial. Emerg Med J 2012;29:188–191.

130-Crijns HJ, Weijs B, Fairley AM, Lewalter T, Maggioni AP, Martin A, Ponikowski P, Rosenqvist M, Sanders P, Scanavacca M, Bash LD, Chazelle F, Bernhardt A, Gitt AK, Lip GY, Le Heuzey JY. Contemporary real life cardioversion of atrial fibrillation: Results from the multinational RHYTHM-AF study. Int J Cardiol 2014;172: 588–594.

131-Lip GY, Gitt AK, Le Heuzey JY, Bash LD, Morabito CJ, Bernhardt AA, Sisk CM, Chazelle F, Crijns HJ. Overtreatment and undertreatment with anticoagulation in relation to cardioversion of atrial fibrillation (the RHYTHM-AF study).Am J Cardiol 2014;113:480–484

132-Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. Circulation 2000;101:1282–1287.

133-Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bo¨cker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anteriorlateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. Lancet 2002;360:1275–1279.

134-Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). Eur Heart J 2005;26: 1292–1297.

135-Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. Heart 2015; 101:1526–1530.

136-Singh SN, Tang XC, Reda D, Singh BN. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial. Heart Rhythm 2009;6:152–155.

137-Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. Eur Heart J 2004;25:144–150.

138-Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, Morady F. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. N Engl J Med 1999;340:1849–1854. Mussigbrodt A, uropace 2016.

139-Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery.J Am Coll Cardiol. 2004;43:742–8.

140-Hollenberg SM, Dellinger RP. Noncardiac surgery: postoperative arrhythmias. *Critical Care Medicine*. 2000;28(10, supplement):N145–N150

141-Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(3):779–786.

142-Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med. 2001;135:1061–73

143-Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer DC, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA 2004;291:1720 –1729.

144-Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, Vliet MV, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors for atrial fibrillation after coronary artery surgery. Circulation 1996;94:390 –397.

145-Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. Clin Cardiol 2014;37:7–13.

146-Creswell LL, Damiano RJ. Postoperative atrial fibrillation: An old problem crying for new solutions. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 21: 638–41

147-Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, 3rd, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery.Am J Cardiol. 1998;82:892–5.

148-Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg. 1993;56:539–49.

149-Pavri BB, O'Nunain SS, Newell JB, Ruskin JN, William G. Prevalence and prognostic significance of atrial arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1673–80.

150-LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. Ann Thorac Surg 2014;98:527–533; discussion 533.

151-Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients).Am J Cardiol 2012;109:219–225.

152-Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. JAMA 2014;312:616–622.

153-Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. Scand Cardiovasc J 2009;43: 330–336.

154-Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. Eur J Cardiothorac Surg 2010;37:1353–1359

on: the role of novel risk factors. Eur Heart J 2005;7:C5-11.

155-Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2015;48:817–824.

156-Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, et al. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 94: 331–5.

157-Soucier RJ, Mirza S, Abordo MG, et al. Predictors of conversion of atrial fibrillation after cardiac operation in the absence of class I or III antiarrhythmic medications. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2001;72(3):694–697.

158-Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, et al. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized pilot study. *American Heart Journal*. 2000;140(6):871–877.

159-Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):793–801

160-Ashraf mostafa, et all. Atrial fibrillation post cardiac bypass surgery Avicenna J Med.2012 Jul-Sep; 2(3): 65–70.

161-American heart association heart disease and stroke statistics Circulation. 2007;115(5):e69–171

162-Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP, et al. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. Circulation. 2005;111:2881–8.

163-Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, Gaudette GR, Saltman AE. Inflammation effects on the electrical properties of atrial tissue and inducibility of postoperative atrial fibrillation. J Surg Res. 2006;135:68–75.

164-Willems S, Weiss C, Meinertz T. Tachyarrhythmias following coronary artery bypass graft surgery: Epidemiology, mechanisms, and current therapeutic strategies. Willems S, Thorac Cardiovasc Surg. 1997;45:232–7.

165-Zipes DP. Electrophysiological remodeling of the heart owing to rate. Circulation. 1997;95:1745–8.

166-Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca2+ currents and human atrial fibrillation. Circ Res. 1999;85:428–36.

167-Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca2+ channel abnormalities: Cause, consequence, or innocent bystander? Circ Res. 1999;85:473–6.

168-Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, et al. Focal atrial fibrillation: Experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:592–9.

169-Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 2002;105:2753–9.

170-Zimmermann M, Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001;12:285–91.

171-Dimmer C, Tavernier R, Gjorgov N, Van Nooten G, Clement DL, Jordaens L. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol. 1998;82:22–5.

172-Kanoupakis EM, Manios EG, Mavrakis HE, Kaleboubas MD, Parthenakis FI, Vardas PE. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. Kanoupakis EM, Am J Cardiol. 2000;86:954–8

173-Carnes CA, Chung MK, Nakayama T, Nakayama H, Baliga RS, Piao S, et al. Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation. Circ Res. 2001;89:E32–8.

174-Dupont E, Ko Y, Rothery S, Coppen SR, Baghai M, Haw M, et al. The gap-junctional protein connexin-40 is elevated in patients susceptible to postoperative atrial fibrillation. Circulation. 2001;103:842–9.

175- Abdelhadi RH, Gurm HS, Van Wagoner DR, Chung MK. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. Am J Cardiol. 2004;93:1176–8.

176-Lamm G, Auer J, Weber T, Berent R, Ng C, Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006;20:51–6.

177-Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhytmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med. 1997;336:1429-1434

178-Raja SG, Dreyfus GD. Incidence of atrial fibrillation after off-pump and on-pump coronary artery surgery: current best available evidence. Internet J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 2(6).

179-Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarval A, Moritz TE, Henderson Wg, Tarazi R, Shroyer L, Sethi GK, Grover FL, Hammermeister KE. Atrial fibrillation after cardiac surgery. A major morbid event? Ann Surg 1997;226:501 – 513

180-Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. İs atrial fibrillation an inflammatory complication? Circulation. 2003;108(Suppl1):II195–9

181-Roche F, Gaspoz JM, Da Costa A, Isaaz K, Duverney D, Pichot V, Costes F, Lacour JR, Barthe´le´my JC. Frequent and prolonged asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation revealed by automatic long-term event recorders in patients with a negative 24 h Holter. Pacing Clin Electrophysiol 2002;25: 1587–1593

182-Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery. Anesth Analg 2004;98:303 – 310

183-Cox J.L: Intraoperative options for treating atrial fibrillation associated with mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122: pp. 212-215.

184-Ad N. and Cox J.L: Combined mitral valve surgery and the maze III procedure. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: pp. 206-209.

185-Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:84-92.

186-Quader M.A, McCarthy P.M, Gillinov A.M., et al: Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? Ann Thorac Surg 2004; 77: pp. 1514-1522.

187-Leung JM, Bellows WH, Schiller NB. Impairment of left atrial function predicts post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Eur Heart J 2004;25:1836 – 1844.

188-Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. Europace. 2012; 14: 159–174.

189-Incalzi RA, Pistelli R, Fuso L, Cocchi A, Bonetti MG, Giordano A. Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990;97:1092-7

190-Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery. A prospective, randomized study. Circulation 2000;102:1530 –1535.

191-Baeza VR, Garayar PB, Moran VS, Zalaquett SR, Irarrázaval Ll MJ, Becker RP, et al. Risk factors for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. A prospective analysis. Rev Med Chil. 2007;135:967-74.

192-Hohnloser SH. Can we predict atrial fibrillation after coronary surgery and why should we? Eur Heart J 1998;19:684-5.

193-Kalman JM, Munavar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G et al. Atrial fibrillation after coronary artery by pass grafting associated with sympathetic activation. Ann Thorac Surg 1995;60:1709- 1715

194-Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, et al. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2012; 41:102.

195-Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort.the framingham heart study. JAMA. 1994;271:840–4

196-Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation. 2005;112:3247–55

197-Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Despres JP, O'Hara G, Champagne J, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2007;116(Suppl 11):I213–9.

198-Pei-chi ting MD et all. Relationship Between Right Ventricular Function and Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2017-10-01, Volume 31, Issue 5, Pages 1663-1671, Copyright © 2017 Elsevier Inc

199-Ata Y, Turk T, Ay D, Eris C, Demir M, Ari H, et al. Ability of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Heart Surg Forum. 2009;12:E211–6),

200-Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, Podrid PJ, Cupples LA, Shemin RJ, Ryan TJ, Davidoff R. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 1995;25:198 –202.

201-Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Jr, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. Shen J, J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141:559–70

202-Hayashida N, Shojima T, Yokokura Y, Hori H, Yoshikawa K, Tomoeda H, Aoyagi S. P-wave signal-averaged electrocardiogram for predicting atrial arrhythmia after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2005;79:859 –864

203-Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. Nature. 2002;415:219–26

204-Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: A model for preoperative risk stratification. Circulation. 2000;101:1403–8

205-Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, Gelernt M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P-wave signal-averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. Circulation. 1993;88:2618–22

206-Buxton AE, Josephson ME. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias. Chest. 1981;80:68–73.

207-Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gilinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atria fibrillation. Ann Thorac Surg 2006;82:1747 – 1756.

208-Wahr JA, Parks R, Boisvert D, Comunale M, Fabian J, Ramsay J, et al. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. multicenter study of perioperative ischemia research group. JAMA. 1999;281:2203–10.

209-England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery.A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. JAMA. 1992;268:2395–402

210-Benedetto U, Melina G, Roscitano A, Ciavarella GM, Tonelli E, Sinatra R. Clinical utility of tissue Doppler imaging in prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting, Ann Thorac Surg , 2007, vol. 83 (pg. 83-88)..

211-Leitch JW, Thomson D, Baird KD, Haris JP. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:338-42

212-White HD, Antman EM, Glynn MA, Collins JJ, Cohn LH, Shemin R, et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhtyhmias after coronary artery bypass surgery. Circulation. 1984;

213-Salaria V, Mehta NJ, Abdul-Aziz S, Mohiuddin SM, Khan IA. Role of postoperative use of adrenergic drugs in occurrence of atrial fibrillation after cardiac surgery. Clin Cardiol. 2005;28:131–5.

214-Abordo M, Soucier R, Berns E, Silverman DI. Early antiarrhythmic therapy is no better than rate control therapy alone for suppression of atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Non-Invasive Electrocardiol 2000;5:365–72.

215-Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:Cd003611

216-Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 2006;27:2846–2857.

217-Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: a network regression meta-analysis.Pacing Clin Electrophysiol 2013;36: 1017–1023.

218-Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. Zhu J, Intern Med J 2012;42:1078–1087.

219-Rostagno C, Blanzola C, Pinelli F, Rossi A, Carone E, Stefàno PL. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery. Incidence, long term effects and relation with operative technique. Heart Lung Vessel. 2014;6:171- 9.

220-Matsuura K, Mogi K, Sakurai M, Kawamura T, Misue T, Hatakeyama I, et al. Preoperative high N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level can predict the incidence of postoperative atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2013;19:375-81.

221-Morton J.B. Sanders P. Vohra J.K, Sparks P.B. Morgan J.G.,Spence S.J., Grigg L.E., Kalman J.M. Effect of chronic right atrial stretch on atrial electrical remodeling in patients with an atrial septal defect. Circulation. 2003;107(13):1775–1782. doi: 10.1161/01.CIR.0000058164.68127.F2.

222-Kistler P.M, Sanders P. Fynn S.P, Stevenson I.H, Spence S.J, Vohra J.K, Sparks P.B, Kalman J.M. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. J. Am. Coll. Cardiol. 2004;44(1):109–116. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.044.

223-A. D. Krahn, J. Manfreda, R. B. Tate, F. A. L. Mathewson, T. E. Cuddy, 1995 Thenaturalhistory of atrialfibrillation: Incidence, risk factors, andprognosis in theManitobafollow-upstudy. Am J Med 1995; 98 476 84.

224-M. Enriquez-Sarano, A. J. Tajik, H. V. Schaff, et al. 1994 Echocardiographicprediction of leftventricularfunctionaftercorrection of mitral regurgitation: resultsandclinicalimplications. J AmCollCardiol 1994; 24 1536 43.

225-Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74:236–241

226-Moretti M, Fabris E, Morosin M, Merlo M, Barbati G, Pinamonti B, Gatti G, Pappalardo A, Sinagra G. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction.Am J Cardiol 2014;114:1722–1728.

227-Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. Stroke 1988;19:937–941.

228-Messika-Zeitoun D, Bellamy M, Avierinos JF, Breen J, Eusemann C, Rossi A, Behrenbeck T, Scott C, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Left atrial remodelling in mitral regurgitation—methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study. Eur Heart J 2007;28:1773–1781.

229-Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berruezo A, Sitges M, Brugada J, Mont L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. Int J Cardiol 2013;168: 4093–4097.

230-Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpo B, Edvardsson N, Rosenqvist M. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. Br Heart J 1995;74:261–267

231-Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, Keane MG, Silvestry FE. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. J Am Coll Cardiol 2011;58:1474–1481.

232-Kihara T, Gillinov AM, Takasaki K, Fukuda S, Song JM, Shiota M, Shiota T. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: an echocardiographic study. Echocardiography 2009;26:885–889.

233-Zhou X, Otsuji Y, Yoshifuku S, Yuasa T, Zhang H, Takasaki K, Matsukida K, Kisanuki A, Minagoe S, Tei C. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation. Circ J 2002;66:913–916.

234-Ring L, Dutka DP, Wells FC, Fynn SP, Shapiro LM, Rana BS. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15:500–508

235-Vahanian A,Alfieri O,Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:S1–44.

236-Molteni M. et all. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. Europace 2014 Dec;16(12):1720-5.

237-Qian Y, Meng J, Tang H, Yang G, Deng Y, Wei D, Xiang B, Xiao X. Different structural remodelling in atrial fibrillation with different types of mitral valvular diseases. Europace 2010; 12: 371

238--Bentivoglio LG. Uricchio JF. Waldow A, Likoff W. Golberg H. An electrocardiographic analysis of sixty-five cases of mitral regurgitation. Circulation 1958: 18~572-579.

239-Anatoĺevna RO, Veniaminovich FO, Mikhaylovich KS. Predictors of new on-set atrila fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronery bypass graft. J Geriatr Cardiol. 2016 Jul;13(5):444-9. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.05.017

240-Folla CO, Melo CC, Silva RC. Predictive factores of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Einstein (Sao Paulo). 2016 Oct-Dec;14(4):480-485. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3673

241-Bohatch Júnior MS, Matkovski PD, Di Giovanni FJ, Fenili R, Varella EL, Dietrich A. incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing off-pumo coronary artery bypass grafting Rev Bras Cir Cardiovasc. 2015 Jul-Sep;30(3):316-24. doi: 10.5935/1678-9741.20150040.

242-Mansoor E. De novo atrial fibrillation post crdiac surgery : Thr durban experience Cardiovasc J Afr. 2014 Nov-Dec;25(6):282-7. doi: 10.5830/CVJA-2014-067.

243-Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G . postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predicts long term atrial fibrillation and stroke Isr Med Assoc J. 2016 Dec;18(12):744-748.

244-Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Posteprative atrial fibrillation. İncidence Mechanisms and Clinical Correlates. Heart Fail Clin. 2016 Apr;12(2):299-308.

245-KopeckySL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL the natural history of lone atrial fibrillation. a population based study over thee decades N Engl J Med. 1987 Sep 10;317(11):669-74.

246-Sharma S, Lardizabal J, Monterroso M, Bhambi N, Sharma R, Sandhu R, Singh S. Clinically unrecognized mitral regurgitation is prevalent in lone atrial fibrillation.World J Cardiol. 2012 May 26;4(5):183-7.

247-Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention and treatment of atrial fibrilation after . J Am Coll Cardiol. 2008 Feb 26;51(8):793-801.

248-Ferro CR, Oliveira DC, Nunes FP, Piegas LS. Postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Arq Bras Cardiol. 2009 Jul;93(1):59-63

249-Geuzebroek GS, van Amersfoorth SC, Hoogendijk MG, Kelder JC, van Hemel NM, de Bakker JM, Coronel R İncrease amount of atrial fibrosis in patient with atrila fibrillation secondery to mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Aug;144(2):327-33.

250-Avdic S, Osmanovic E, Kadric N, Mujanovic E, Ibisevic M, Avdic A. Time of Occurrence and Duration of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. Med Arch. 2016 Apr;70(2):97-100.

251-Cameli M, Incampo E, Mondillo S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. Int J Cardiol Heart Vasc. 2017 Oct 3;17:17-22.

252-Thiedemann KU, Ferrans VJ. . Left atrial ultrastruture im mitral valvular disease

Am J Pathol. 1977 Dec;89(3):575-604

253-Verheule S, Wilson E, Everett T 4th, Shanbhag S, Golden C, Olgin J alteration in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine midel of chronic atrial fibrillation due to mitral regurgitation. Circulation. 2003 May 27;107(20):2615-

254-Cameli M, Mandoli GE, Nistor D, Lisi E, Massoni A, Crudele F, Stricagnoli M, Lunghetti S, Mondillo S. Left heart longitudinal deformation analusis in mitral regurgitation Int J Cardiovasc Imaging. 2018 Nov;34(11):1741-1751.

255-Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:517-84

256-Gersh BJ, Tsang TS, Barnes ME, Seward JB. The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. Eur Heart J 2005;7:C5-11.

257-Bekwelem, W., Connolly, S. J., Halperin, J. L., Adabag, S., Duval, S., Chrolavicius, S., … Hirsch, A. T. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation,2015. 132(9), 796–803

258-Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. Lancet. 2009;373:155–66.

259-Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelets and atrial fibrillation.Eur Heart J 2001;22:2233-42.

260-Paciaroni M et al. Stroke 2007;38:423–430