

TÜM YÖNLERİ İLE AF VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Editör

Veysel OKTAY



© Copyright 2022

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-8299-28-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Tüm Yönleri İle AF ve Tedavi Yaklaşımları	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Veysel OKTAY	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0001-6905-0776	
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED010000
	DOI
	10.37609/akya.1962

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Atriyal fibrilasyon (AF) ülkemizde ve dünya genelinde en sık görülen kronik aritmi olup, sıklığı yaşlanmayla birlikte artmaktadır. AF'nin neden olduğu sistemik emboli ve iskemik inme, kardiyovasküler nedenli morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. İlerleyen yıllarda yaşlanan nüfusun artmasıyla birlikte AF sıklığının artmasına paralel olarak AF'ye ikincil morbidite ve mortalitenin artış göstereceği aşikardır. Klinik pratikte AF tanı ve tedavisinde sorumluluk üstlenen sağlık personelinin AF ile ilgili güncel, pratik ve doğru kaynaklara yönelmesi hastalığın tanı ve tedavisindeki başarı oranını yükseltecektir.

'Tüm Yönleri ile Atriyal Fibrilasyon ve Tedavi Yaklaşımları' başlıklı kitabımız detaylı bir çalışmanın sonucu olarak ortaya çıkmış, AF ile ilgili genel bilgilerin yanı sıra klinisyenlere günlük pratikte cevabını bulmakta zorlandıkları soruların da cevabını sunmayı amaçlamıştır. Kitabımızın basım aşamasında ve siz değerli meslektaşlarımıza ulaştırılmasında koşulsuz desteklerini esirgemeyen Bayer Türk firmasına teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Veysel OKTAY
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Kardiyoloji Enstitüsü

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Atriyal Fibrilasyon Tanımlaması, Tanısı ve Epidemiyolojisi.....	1
	<i>Aykan ÇELİK</i>	
Bölüm 2	Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi	9
	<i>Aykun HAKGÖR</i>	
Bölüm 3	Atriyal Fibrilasyon Semptomatolojisi ve Atriyal Fibrilasyon İle İlişkili Klinik Durumlar	17
	<i>Ayşe ÇOLAK</i>	
Bölüm 4	Atriyal Fibrilasyon Hastalarına Genel Yaklaşım.....	29
	<i>Ayşegül ÜLGEN KUNAK</i>	
Bölüm 5	Atriyal Fibrilasyon Tarama Modaliteleri	37
	<i>Burak SEZENÖZ</i>	
Bölüm 6	Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Entegrasyon Stratejileri.....	45
	<i>Büşra GÜVENDİ ŞENGÖR</i>	
Bölüm 7	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde İnme Riskinin Değerlendirilmesi	51
	<i>Can Baba ARIN</i>	
Bölüm 8	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Geleneksel Ajan Varfarinin Kullanımı ve Olası Riskler	59
	<i>Ece ÇELEBİ COŞKUN</i>	
Bölüm 9	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Antitrombositler Ajanların Yeri	65
	<i>Elif İlkay YÜCE ERSOY</i>	

Bölüm 10	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde NOAK'lara Genel Bakış	71
	<i>Emrah AKSAKAL</i>	
Bölüm 11	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kullanılan Yeni Nesil Oral Antikoagulanların Gerçek Yaşam Verilerinin Analizi.....	79
	<i>Emre Can KIRIK</i>	
Bölüm 12	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kanama Riskinin Değerlendirilmesi	87
	<i>Emre Emrah DEMİRCİ</i>	
Bölüm 13	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Sol Atriyal Appendiks Kapatma Endikasyonları	97
	<i>Erol KALENDER</i>	
Bölüm 14	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Hız ve Ritim Kontrolünde Kullanılan Ajanlar.....	107
	<i>Ertan AYDIN</i>	
Bölüm 15	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Ritim Kontrol Stratejisi –Medikal ve Elektiriksel Kardiyoversiyon (Kime, Ne Zaman, Nasıl?).....	117
	<i>Faruk BOYACI</i>	
Bölüm 16	Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Ablasyon Yöntemi.....	127
	<i>Fatih AKKAYA</i>	
Bölüm 17	Postoperatif Atriyal Fibrilasyon	135
	<i>Gülden GÜVEN</i>	
Bölüm 18	Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Risk Modifikasyonu	145
	<i>Hakan UYAR</i>	
Bölüm 19	Yeni Tanı Atriyal Fibrilasyon Hastasına Acil Servis ve Poliklinikte Yaklaşım.....	151
	<i>Hasan DEĞİRMENCİ</i>	

Bölüm 20	Akut ve Kronik Koroner Sendromlarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	159
	<i>Hüseyin KARAKURT</i>	
Bölüm 21	Oral Antikoagülan Tedavi Alan Atriyal Fibrilasyon Hastasında Akut İskemik İnme ve İntrakraniyal Kanamaya Yaklaşım.....	169
	<i>Kerem KÖZ</i>	
Bölüm 22	Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral Antikoagülan Tedavi Altında Gelişen Akut Kanamalara Yaklaşım	179
	<i>Kubilay ERSELCAN</i>	
Bölüm 23	LVEF'si Düşük Kalp Yetersizliği Hastalarında Atriyal Fibrilasyon'ye Yaklaşım	187
	<i>Mehmet ARSLAN</i>	
Bölüm 24	LVEF'si Korunmuş Kalp Yetersizliği Hastalarında Atriyal Fibrilasyon'a Yaklaşım	193
	<i>Mehmet Şahin ADIYAMAN</i>	
Bölüm 25	Kalp Kapak Hastalıklarında Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım	203
	<i>Meltem TEKİN</i>	
Bölüm 26	Kronik Böbrek Yetersizliği (Evre 3 ve 4) Hastalarında Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım	209
	<i>Nail Burak ÖZBEYAZ</i>	
Bölüm 27	Diyaliz Hastalarında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	219
	<i>Nedret ÜLVAN</i>	
Bölüm 28	Yaşlı ve Kırılgan Hastalarda Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım	227
	<i>Neryan ÖZGÜL</i>	
Bölüm 29	Gebelikte Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	239
	<i>Oğuz KILIÇ</i>	

Bölüm 30	Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Cinsiyet Faktörü	243
	<i>Onur AKHAN</i>	
Bölüm 31	Diyabetik Hasta Popülasyonunda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	249
	<i>Ömer BEDİR</i>	
Bölüm 32	Hipertansiyon Hastalarında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	255
	<i>Önder DEMİRÖZ</i>	
Bölüm 33	Obez Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	259
	<i>Özge ÇAKMAK KARAASLAN</i>	
Bölüm 34	Zayıf Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	267
	<i>Özkan BEKLER</i>	
Bölüm 35	Endokrin Bozukluklarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi (Hiper ve Hipotiroidi).....	273
	<i>Ramazan GÜNDÜZ</i>	
Bölüm 36	Pıhtılaşma Bozukluğu Olan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi	279
	<i>Sabri ABUŞ</i>	
Bölüm 37	oklu İlaç Kullanımında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi.....	285
	<i>Seda TÜKENMEZ KARAKURT</i>	
Bölüm 38	Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral Antikoagölan Tedaviye Uyum	289
	<i>Selçuk OPAN</i>	
Bölüm 39	Atrial Fibrillasyon Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagulan Tedavi Sonrası İzlem	297
	<i>Sinan AKINCI</i>	

- Bölüm 40** Atriyal Fibrilasyonda Perioperatif Antikoagülan
Tedavi Yönetimi 301
Şerif Ahmet KANDEMİR
- Bölüm 41** Covid 19 Enfeksiyonu, Atriyal Fibrilasyon ve Tedavisi.....311
Yakup BALABAN
- Bölüm 42** Kanserli Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi327
Yusuf DEMİR
- Bölüm 43** Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Antikoagülan Tedavide
ESC/ACC ve Kanada Kılavuzlarının Karşılaştırılması335
Zafer KÖK
- Bölüm 44** NOAK'ların Farmakokinetiği, Klinik Pratikte Sık
Kullanılan İlaçlarla ve Besinlerle Etkileşimi.....339
Nart Zafer BAYTUĞAN

YAZARLAR

Uzm. Dr. Sabri ABUŞ

Adiyaman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0003-2464-4970

Uzm. Dr. Mehmet Şahin

ADİYAMAN

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kardiyoloji
Kliniği

ID 0000-0003-2817-0629

Uzm. Dr. Onur AKHAN

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0003-4440-9599

Dr. Öğr. Üyesi Sinan AKINCI

Başkent Üniversitesi Alanya
Uygulama ve Araştırma Merkezi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-5250-5404

Dr. Öğr. Üyesi Fatih AKKAYA

Ordu Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Kardiyoloji AD.

ID 0000-0002-9016-4986

Uzm. Dr. Emrah AKSAKAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum
Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-5765-4281

Uzm. Dr. Can Baba ARIN

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

ID 0000-0003-1647-3120

Uzm. Dr. Mehmet ARSLAN

Çanakkale Mehmet Akif Ersoy
Devlet Hastanesi

ID 0000-0001-8785-7944

Dr. Öğr. Üyesi Ertan AYDIN

Giresun Üniversitesi Tıp Fakóltesi,
Kardiyoloji AD.

ID 0000-0002-7280-5137

Öğr. Gör. Dr. Yakup BALABAN

İstinye Üniversitesi, Sağlık Meslek
Yüksekokulu

ID 0000-0001-7553-5075

Uzm. Dr. Nart Zafer BAYTUĞAN

Gebze Fatih Devlet Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0003-4732-9367

Uzm. Dr. Ömer BEDİR

SBÜ Adana Şehir Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği

ID 0000-0002-2508-6707

Uzm. Dr. Özkan BEKLER

Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0002-0031-6457

Uzm. Dr. Faruk BOYACI

SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0002-3125-9328

Uzm. Dr. Ece ÇELEBİ COŞKUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji BD.,

ID 0000-0002-0002-8578

Uzm. Dr. Aykan ÇELİK

İzmir Torbalı Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-7261-8668

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe ÇOLAK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp
Fakültesi Kardiyoloji AD.

ID 0000-0002-1958-6158

Uzm. Dr. Emre Emrah DEMİRÇİ

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-7271-6858

Uzm. Dr. Yusuf DEMİR

Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-9167-493X

Uzm. Dr. Önder DEMİRÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0002-2401-6109

Uzm. Dr. Hasan DEĞİRMENÇİ

Tekirdağ İ.Fehmi Cumalıoğlu Şehir
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0001-5212-2358

Uzm. Dr. Kubilay ERSELCAN

Tekirdağ Dr. İ. Fehmi Cumalıoğlu
Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

ID 0000-0002-4038-2352

Uzm. Dr. Elif İlkay YÜCE ERSOY

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

ID 0000-0001-9078-0941

Uzm. Dr. Ramazan GÜNDÜZ

Manisa Şehir Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği

ID 0000-0001-7133-4604

Gülden GÜVEN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0003-4212-2121

Uzm. Dr. Aykun HAKGÖR

İstanbul Medipol Mega niversite
Hastanesi Kardiyoloji AD.
ID 0000-0001-8252-0373

Uzm. Dr. Erol KALENDER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye
Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0003-0479-0866

Uzm. Dr. Şerif Ahmet KANDEMİR

Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0002-8479-3735

**Uzm. Dr. Özge ÇAKMAK
KARAASLAN**

Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği
ID 0000-0003-0173-4017

Uzm. Dr. Hüseyin KARAKURT

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs
Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
ID 0000-0003-2041-0413

**Uzm. Dr. Seda TÜKENMEZ
KARAKURT**

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs
Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve
Araştırma
ID 0000-0002-4887-3084

Uzm. Dr. Oğuz KILIÇ

Karaman Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
ID 0000-0002-5126-0959

Uzm. Dr. Emre Can KIRIK

Konya Şehir Hastanesi Kardiyoloji
Kliniği
ID 0000-0003-3005-5232

Uzm. Dr. Ayşegül ÜLGEN KUNAK

Antalya zel Medstar Topçular
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0002-8930-3651

Uzm. Dr. Zafer KÖK

Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0001-7458-9135

Uzm. Dr. Kerem KZ


Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0002-9440-8247

Uzm. Dr. Selçuk OPAN

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
ID 0000-0002-6335-5250

Uzm. Dr. Nail Burak ÖZBEYAZ

Pursaklar Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği

 0000-0002-7132-4286

Uzm. Dr. Neryan ÖZGÜL

Kastamonu Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

 0000-0002-6724-1445

Dr. Öğr. Üyesi Burak SEZENÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD.

 0000-0002-6386-7045

Büşra GÜVENDİ ŞENGÖR

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji
Kliniği

 0000-0001-7946-1229


Uzm. Dr. Meltem TEKİN

Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

 0000-0003-2455-4334

Uzm. Dr. Hakan UYAR

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

 0000-0002-7226-4836

Uzm. Dr. Nedret ÜLVAN

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji
Kliniği

 0000-0001-5295-5704

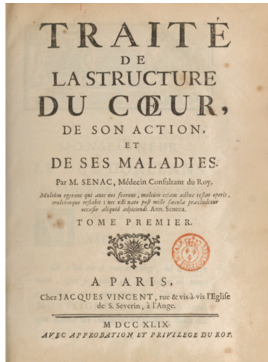
BÖLÜM 1

Atriyal Fibrilasyon Tanımlaması, Tanısı ve Epidemiyolojisi

Aykan ÇELİK¹

1. GİRİŞ

William Harvey, 17. Yüzyılda ölmekte olan deney hayvanlarının sağ atriyumlarında olağan dışı kaotik hareketler tariflemiştir (1). Ardından Jean-Baptiste de Sénac tarafından 1749'da kardiyoloji alanının ilk ders kitabı olarak da değerlendirilen “*Traité de la structure du coeur, de son action, et de ses maladies*” (Kalbin yapısı, işleyişi ve hastalıkları üzerine inceleme) eserinde (*Resim 1*) ve 1774 yılında yayınladığı “*Traité des Maladies du Coeur*” (Kalp hastalığı tedavisi) eserinde insanlarda düzensiz kalp atışlarını ve buna neden olarak da mitral kapak hastalığını vurgulamıştır (2, 3).



Resim 1. *Traité de la structure du coeur, de son action, et de ses maladies*, Jean-Baptiste de Sénac, 1749.Fransa Ulusal Kütüphanesi

¹ Uzm. Dr., İzmir Torbalı Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, draykancelik@windowslive.com

gelişen teknoloji sayesinde de yeni tanı yöntemlerinin ortaya çıkması, AF insidansında ve prevalansında artışa neden olmaktadır. Günlük pratiğimizde artık karşımıza daha fazla çıkan AF, sadece kardiyologlar ve nörologlar tarafından değil tüm hekimlerce iyi tanınmalı ve yönetimi konusunda deneyim sahibi olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McMichael J. History of atrial fibrillation 1628-1819 Harvey - de Senac - Laennec. *Br Heart J*. 1982;48(3):193-7.
2. Sénac J-Bd. *Traité de la structure du coeur, de son action, et de ses maladies*1749.
3. Wooley CF. Jean-Baptiste de Senac. *Clin Cardiol*. 1995;18(12):741-2.
4. MacKenzie J. The interpretation of the pulsations in the jugular veins. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1907;134:12-34.
5. Lewis T. Report Cxix. Auricular Fibrillation: A Common Clinical Condition. *Br Med J*. 1909;2(2552):1528.
6. Cushny A, Edmunds, CW. Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. In: Bulloch W, editor. *Studies in Pathology*. Aberdeen, Scotland: Published by The University of Aberdeen; 1906. p. 95-110.
7. Calkins H, Tomaselli, F.G., Morady, F. Atrial Fibrillation: Clinical Features, Mechanisms, and Management. In: Libby P, O Bonow, Robert., L Mann, Douglas., F Tomaselli, Gordon., L Bhatt, Deepak., D Solomon, Scott., editor. *Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 1272.
8. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
9. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(7):e006274.
10. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19(2):169-79.
11. Gorenek B, Boriani G, Dan GA, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2018;20(6):895-6.
12. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.
13. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, Fauchier L, Lane DA, Larsen TB, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart

- Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA Heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(11):1757-8.
14. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(16):e750-e72.
 15. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.
 16. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
 17. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
 18. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, et al. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018;361:k1453.
 19. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njolstad I, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588-97.
 20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042-6.
 21. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746-51.
 22. Falk RH. Atrial fibrillation or sinus rhythm? Controversy and contradiction in quality of life outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):731-3.
 23. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448 e1-19.
 24. Savelieva I, Paquette M, Dorian P, Lüderitz B, Camm AJ. Quality of life in patients with silent atrial fibrillation. *Heart*. 2001;85(2):216-7.
 25. Lee E, Choi EK, Han KD, Lee H, Choe WS, Lee SR, et al. Mortality and causes of death in patients with atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209687.
 26. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
 27. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31(5):1062-8.
 28. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke*. 2009;40(1):235-40.
 29. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva M, Tuttle E, Castor AR, Jackman W, et al. Economic burden and co-morbidities of atrial fibrillation in a privately insured population. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1693-9.
 30. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):313-20.

31. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, Jonsson B, Fidan D, Maggioni AP, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10(4):403-11.
32. Lee WC, Lamas GA, Balu S, Spalding J, Wang Q, Pashos CL. Direct treatment cost of atrial fibrillation in the elderly American population: a Medicare perspective. *J Med Econ*. 2008;11(2):281-98.
33. Sussman M, Menzin J, Lin I, Kwong WJ, Munsell M, Friedman M, et al. Impact of atrial fibrillation on stroke-related healthcare costs. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(6):e000479.c

BÖLÜM 2

Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

Aykun HAKGÖR¹

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF) dünya genelinde 30 milyondan fazla kişide görülen ve özellikle gelişmiş toplumlarda ortalama yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte yıllık insidansı gittikçe artan sık bir aritmi türüdür (1). AF'nin, hastalarda yaşam kalitesinde bozulmaya sebebiyet vermenin ötesinde ölüm, miyokart enfarktüsü, iskemik inme gibi majör kardiyak advers olaylar ile de ilişkili olması bakımından tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir (2).

AF patofizyolojisinde karmaşık ve heterojen birçok mekanizma birlikte rol oynamaktadır. Uzun yıllardır AF gelişiminde rol oynayan genetik, hücresel, moleküler ve elektrofizyolojik düzeyde birçok mekanizma ortaya atılmış olmasına rağmen halen bu konuda net bir ortak görüş oluşturacak düzeyde bilimsel veriye ulaşılamamıştır. Bu durumun önemli bir sebebi patofizyolojik mekanizmanın heterojen yapısı ve farklı AF alt tiplerinde farklı mekanizmaların bir veya birkaçının değişken derecelerde eşlik ediyor olmasıdır (3). Özellikle son yıllarda hızlı bir gelişme gösteren üst düzey elektrofizyolojik haritalama

¹ Uzm. Dr., İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi Kardiyoloji AD., aykunhakgor@gmail.com

ATRIYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİNDE GELECEĞE DAİR PERSPEKTİFLER

AF temelde hızlı ve kontrolsüz atriyal elektriksel aktivite ile karakterize bir aritmi olmakla birlikte günümüze kadar yapılan çalışmalarda halen AF patogenezinin sorumlu elektriksel patern net olarak belirlenememiştir. Her hastada heterojen yapıda farklı elektriksel ve yapısal substrat komponentleri gözlenmektedir. Tetikleyiciler ve substrat arasındaki ilişkiden doğan elektriksel ve mekanik yeniden yapılanmanın ortaya çıkmasında genetik ve edinilmiş birçok faktör rol oynamaktadır. Bunlara paralel olarak ablasyon tedavisi uygulanan hastalarda da kısa ve uzun dönem başarı değişkenlik göstermektedir. Özellikle yeni nesil teknolojilerin kullanıldığı ileri elektrofizyolojik haritalama yöntemleri ve KMR rehberliğinde yapılan çalışmalar AF patofizyolojisindeki elektriksel ve doku düzeyindeki yapısal değişikliklerin aydınlatılmasında ve ablasyon tedavisinde doğru hasta seçimi noktasında yakın gelecekte önemli rol oynayabileceği ön görülmektedir.

Bunların ötesinde, daha güncel çalışmalarda AF'nin yalnızca atriyal düzeyde bir hastalık olmanın ötesinde sistemik inflamasyon, endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilité, kardiyometabolik hastalık ve miyokart yapı ve fonksiyonlarındaki okült bozukluklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (21).

Önümüzdeki yıllarda AF patofizyolojisini anlamak ve özellikle persistan ve kronik AF alt gruplarındaki ritim kontrol tedavilerinin etkinliğini arttırabilmek amacıyla çok sayıda klinik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1000-7.
3. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
4. Li D, Zhang L, Kneller J, et al. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res* 2001;88:1168-75.
5. Iwasaki Y-ki, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124:2264-74.
6. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.

7. Santangeli P, Marchlinski FE. Techniques for the provocation, localization, and ablation of non-pulmonary vein triggers for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:1087-96.
8. Stavrakis S, Po S. Ganglionated Plexi ablation: physiology and clinical applications. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;6:186-90.
9. Lewis T. Oliver-Sharpay lectures on the nature of flutter and fibrillation of the auricle. *BMJ* 1921;1:590-3.
10. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
11. Guillem MS, Climent AM, Rodrigo M, et al. Presence and stability of rotors in atrial fibrillation: evidence and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 2016;109:480-92.
12. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130:530-8.
13. Yue L, Feng J, Gaspo R, et al. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circ Res* 1997;81:512-25.
14. Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res* 2014;114:1483-99.
15. Igarashi T, Finet JE, Takeuchi A, et al. Connexin gene transfer preserves conduction velocity and prevents atrial fibrillation. *Circulation* 2012;125:216-25.
16. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
17. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of left atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging: methodology and clinical implications. *JACC Clin Electrophysiol* 2017;3:791-802.
18. Reilly SN, Jayaram R, Nahar K, et al. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins. *Circulation* 2011;124:1107-17.
19. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2010;304:2263-9.
20. Roselli C, Chaffin MD, Weng L-C, et al. Multi-Ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nat Genet* 2018;50:1225-33.
21. Wijesurendra RS, Casadei B. Atrial fibrillation: effects beyond the atrium? *Cardiovasc Res* 2015;105:238-47.

BÖLÜM 3

Atriyal Fibrilasyon Semptomatolojisi ve Atriyal Fibrilasyon İle İlişkili Klinik Durumlar

Ayşe ÇOLAK¹

GİRİŞ

Atriyal fibrillasyon (AF) en yaygın kardiyak aritmidir. Türkiye’de 2008 yılında yapılan orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerden oluşan bir çalışmada AF insidansının yılda binde 1.35, prevelansının %1.25 olduğu ve ülkemizde her yıl 35 bin kişide yeni kronik AF geliştiği ve prevelansının da 310 bin olduğu tahminine varılmıştır (1). Ülkemizde 2020 yılında yaşlı nüfus tüm populasyonun %9.5’ini oluşturmakta iken 2080 yılında bu oranın %25.6’ya yükseleceği tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde ve dünyada artan yaşlanmanın bir sonucu olarak özellikle AF prevelansının daha da artması beklenmektedir.

SEMPTOMLAR

AF’si olan hastaların çoğunda AF ilişkili semptomlar görülürken; hastaların önemli bir kısmında AF atakları asemptomatik kalır (3,4). AF ile ilişkili klinik sendromlar, tesadüfi bir elektrokardiyografik bulgudan akut kalp yetersizliği-ne ve senkopa kadar uzanan bir yelpazede yer alır. Bildirilen en yaygın semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve çarpıntıdır. AF ile ilişkili semptomlar, aritminin hem doğrudan hem de dolaylı etkileri nedeniyle oluşur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD.,
aysecolak1@windowslive.com

8. OSA

Yapılan çalışmaların hepsi birbirleri ile tutarlı olmasa da, AF ile OSA arasında nedensel bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir. AF patogeneğinde OSA'nın önemli olabileceği hipotezinin güçlü fizyolojik temelleri vardır. Üst hava yolunun daralması ve kollapsı ile sürekli solunum eforu sonucunda intratorasik basınçta tekrarlayan dalgalanmalar oluşur. Bu kuvvetler, AF'de elektriksel deşarjların yayıldığı pulmoner ven ostiumunda doku gerilmesi ve yeniden şekillenmesinde önemli bir faktör olabilir. İntermittan hipoksi ve artmış intratorasik basınç nedeniyle artan sempatik aktivite ve oksidatif stres sonucunda hem atriyum hem de ventriküllerde elektriksel ve mekanik yeniden şekillenme meydana gelir ve bu da AF'ye neden olabilmektedir (64-65).

Özellikle antiaritmik ilaçlar veya ablasyon gibi ritm kontrol stratejilerinin risklerin olması ve tam olarak etkili olamamaları nedeniyle hastaların semptomlarının ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerinin klinisyenler tarafından iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Şiddetli semptomları olan hastalar önerilen tedavilerden büyük fayda görürken, minimal semptomları olan hastalar daha az fayda görmektedir. Bununla birlikte AF ile ilişkili klinik durumların farkında olunması, önlenmesi ve tedavi edilmesi ile hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme sağlanabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, et al. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jun;36(4):214-22.
2. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar, 2020, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yasli-lar-2020-37227>.
3. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, et al. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005 Feb;2(2):125-31. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.10.042.
4. Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med*. 2013 Jan 28;173(2):149-56. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.1561.
5. Strickberger SA, Ip J, Saksena S, et al. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005 Feb;2(2):125-31. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.10.042.
6. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, et al. Atrial High Rate Trial Investigators. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 Mar;30(3):404-11. doi: 10.1111/j.1540-8159.2007.00682.x.
7. Quirino G, Giammaria M, Corbucci G, et al. Diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation in patients with implanted pacemakers: relationship to symptoms and other variables. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Jan;32(1):91-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02181.x.

8. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, et al. Understandingatrialsymptomreports: objectiveversussubjectivepredictors. *PacingClinElectrophysiol.* 2005 Aug;28(8):801-7. doi: 10.1111/j.1540-8159.2005.00171.x.
9. Barsky AJ, Ahern DK, Brener J, et al. Palpitationsandcardiacawarenessafterhearttransplantation. *PsychosomMed.* 1998 Sep-Oct;60(5):557-62. doi: 10.1097/00006842-199809000-00007.
10. Packer M. Whatcausesexertionaldyspnoea in patientswithatrialfibrillation?Implicationsfor catheterablation in patientswithheartfailure. *Eur J Heart Fail.* 2021 May;23(5):797-799. doi: 10.1002/ejhf.2164.
11. Alboni P, Scarfò S, Fucà G, et al. Hemodynamics of idiopathicparoxysmalatrialfibrillation. *PacingClinElectrophysiol.* 1995 May;18(5 Pt 1):980-5. doi: 10.1111/j.1540-8159.1995.tb04738.x.
12. Huang HD, Waks JW, Contreras-Valdes FM, et al.Incidenceand risk factorsforsymptomaticheartfailureaftercatheterablation of atrialfibrillationandatrialf flutter. *Europace.* 2016 Apr;18(4):521-30. doi: 10.1093/europace/euv215.
13. Range FT, Schäfers M, Acil T, et al. Impairedmyocardialperfusionandperfusionreserveassociatedwithincreasedcoronaryresistance in persistentidiopathicatrialfibrillation. *EurHeart J.* 2007 Sep;28(18):2223-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehm246.
14. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of an irregularventricularrhythm on cardiacoutput. *Am J Cardiol.* 1996 Dec 15;78(12):1433-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)89297-1.
15. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Role of autonomicreflexes in syncopeassociatedwithparoxysmalatrialfibrillation. *J AmCollCardiol.* 1993 Oct;22(4):1123-9. doi: 10.1016/0735-1097(93)90426-2.
16. Goldstein DS. Cardiacectomy in chronicautonomicfailure. *ClinAutonRes.* 2010 Apr;20(2):85-92. doi: 10.1007/s10286-009-0043-0.
17. Agostoni P, Emdin M, Corrà U, et al.Permanentatrialfibrillationaffectsexercisecapacity in chronicheartfailurepatients. *EurHeart J.* 2008 Oct;29(19):2367-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehn361.
18. Ueshima K, Myers J, Ribisl PM, et al. Hemodynamicdeterminants of exercisecapacity in chronicatrialfibrillation. *AmHeart J.* 1993 May;125(5 Pt 1):1301-5. doi: 10.1016/0002-8703(93)90998-o.
19. Lee SH, Jung JH, Choi SH, et al.Exercisecapacity in patientswithatrialfibrillation: clinicalandechocardiographicdeterminants of exercisecapacity. *J AmSocEchocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1349-54. doi: 10.1016/j.echo.2005.04.007.
20. Verma A, Kalman JM, Callans DJ. Treatment of PatientsWithAtrialFibrillationandHeartFailureWithReducedEjectionFraction. *Circulation.* 2017 Apr 18;135(16):1547-1563. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026054.
21. Kareti KR, Chiong JR, Hsu SS, et al. Congestiveheartfailureandatrialfibrillation: rhythm-versus rate control. *J Card Fail.* 2005 Apr;11(3):164-72. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.09.011.
22. SAMET P, BERNSTEIN W, LEVINE S. SIGNIFICANCE OF THE ATRIAL CONTRIBUTION TO VENTRICULAR FILLING. *Am J Cardiol.* 1965 Feb;15:195-202. doi: 10.1016/0002-9149(65)90454-6.
23. Dandamudi G, Rampurwala AY, Mahenthiran J, et al.Persistentleftventriculardilatation in tachycardia-inducedcardiomyopathypatientsafterappropriatetreatmentandnormalization of ejectionfraction. *HeartRhythm.* 2008 Aug;5(8):1111-4. doi: 10.1016/j.hrthm.2008.04.023.
24. Ohkusa T, Ueyama T, Yamada J, et al.Alterations in cardiacsarcooplasmicreticulum Ca²⁺ regulatoryproteins in theatrialtissue of patientswithchronicatrialfibrillation. *J AmCollCardiol.* 1999 Jul;34(1):255-63. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00169-2.

25. Li D, Fareh S, Leung TK, et al. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999 Jul 6;100(1):87-95. doi: 10.1161/01.cir.100.1.87.
26. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
27. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 6;49(9):986-92. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.062.
28. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 Jul;11(7):676-83. doi: 10.1093/eurjhf/hfp085.
29. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 1979 Nov 15;301(20):1080-5. doi: 10.1056/NEJM197911153012003.
30. Sankaranarayanan R, James MA, Nuta B, et al. Does atrial fibrillation beguete ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Dec;31(12):1612-9. doi: 10.1111/j.1540-8159.2008.01234.x.
31. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T; Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 May;76(5):679-83. doi: 10.1136/jnnp.2004.048827.
32. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, et al. Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1973-80. doi: 10.1161/01.CIR.0000118472.77237.FA.
33. De Caterina R, Connolly SJ, Pogue J, et al. Mortality predictors and effects of antithrombotic therapies in atrial fibrillation: insights from ACTIVE-W. *Eur Heart J*. 2010 Sep;31(17):2133-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehq250.
34. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, et al. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978 Oct;28(10):973-7. doi: 10.1212/wnl.28.10.973.
35. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):155-66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
36. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):120-9. doi: 10.1056/NEJMoa1105575. Erratum in: *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):998.
37. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Atrial fibrillation and the risk of ischemic stroke: does it still matter in patients with a CHA₂DS₂-VASc score of 0 or 1? *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2551-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667865.
38. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1500-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303772.
39. González Toledo ME, Klein FR, Riccio PM, et al. Atrial fibrillation detected after acute ischemic stroke: evidence supporting the neurogenic hypothesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Nov;22(8):e486-91. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.015.
40. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement (Amst)*. 2017 Feb 9;7:69-87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005.

41. Lip G, Freedman B, De Caterina R, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1230-1239. doi: 10.1160/TH16-11-0876.
42. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
43. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 19;62(21):1990-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.
44. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 19;62(21):1990-1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.
45. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol*. 2017 Sep;16(9):730-740. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5. Epub 2017 Jul 14.
46. Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk Factors and Cognitive Relevance of Cortical Cerebral Microinfarcts in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2016 Oct;47(10):2450-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278.
47. Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology*. 2017 Dec 5;89(23):2327-2334. doi: 10.1212/WNL.0000000000004707. Epub 2017 Nov 8.
48. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015 Apr 14;131(15):1333-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438.
49. Lavy S, Stern S, Melamed E, et al. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980 Jan-Feb;11(1):35-8. doi: 10.1161/01.str.11.1.35.
50. Patel D, McConkey ND, Sohaney R, et al. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: the mind-heart link. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013:159850. doi: 10.1155/2013/159850. Epub 2013 Apr 27.
51. Penela Maceda D, Berrueto A. Atrial fibrillation: Not just an electrical and single organ disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jan;26(2):185-186. doi: 10.1177/2047487318816386. Epub 2018 Nov 30.
52. von Eisenhart Rothe AF, Goette A, Kirchhof P, et al. Depression in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients: a cross-sectional comparison of patients enrolled in two large clinical trials. *Europace*. 2014 Jun;16(6):812-9. doi: 10.1093/europace/eut361.
53. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):112-20. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.065.
54. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: Implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1303-1309.
55. Son YJ, Baek KH, Lee SJ, et al. Health-Related Quality of Life and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation: An Integrative Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Aug 22;16(17):3042. doi: 10.3390/ijerph16173042.
56. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

57. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, et al. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2016 Dec;182:135-143. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.003.
58. Cherian TS, Shrader P, Fonarow GC, et al. Effect of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke Risk, and Quality-of-Life Scores in Patients With Heart Failure (from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation [ORBIT-AF]). *Am J Cardiol*. 2017 Jun 1;119(11):1763-1769. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.050.
59. Durheim MT, Holmes DN, Blanco RG, et al. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Heart*. 2018 Nov;104(22):1850-1858. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312735.
60. Chalazan B, Dickerman D, Sridhar A, et al. Relation of Body Mass Index to Symptom Burden in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2018 Jul 15;122(2):235-241. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.011.
61. Christiansen CB, Olesen JB, Gislason G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions associated with atrial fibrillation: a Danish nationwide, retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013 Jan 24;3(1):e001800. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001800. Erratum in: *BMJ Open*. 2014;4(11). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001800corr1.
62. DeVore AD, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Hospitalizations in patients with atrial fibrillation: an analysis from ROCKET AF. *Europace*. 2016 Aug;18(8):1135-42. doi: 10.1093/europace/euv404.
63. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, et al. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014 May;167(5):735-42.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.003.
64. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1439-51. doi: 10.1183/09031936.00128412.
65. Arias MA, Sánchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007 Sep;18(9):1006-14. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00891.x.

BÖLÜM 4

Atriyal Fibrilasyon Hastalarına Genel Yaklaşım

Ayşegül ÜLGEN KUNAK¹

Genellikle kardiyovasküler risk faktörleri veya komorbiditeleri olan hastalarda ortaya çıkan atriyal fibrilasyon (AF), bazen henüz teşhis edilememiş durumların göstergesi de olabilir. Bu nedenle, tüm AF hastalarına kapsamlı bir kardiyovasküler değerlendirme yapılmalıdır.

AF hastalarının tanısız değerlendirmesine yönelik “standart paket”, eksiksiz tıbbi öykü ve eşlik eden durumların, AF paterninin, inme riskinin, AF ile ilgili semptomların, tromboemboli riskinin ve sol ventrikül işlev bozukluğunun değerlendirmesini içermelidir (Şekil 1) (1).

ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

AF ile ilgili semptomlar hiç semptom olmaması durumundan engelleyici semptomlara kadar değişebileceğinden ve ritim kontrolü tedavi kararları (kater ablasyonu dahil) semptom şiddetinden etkilendiğinden, hastaların semptom durumu Avrupa Kalp Ritmi Birliği (EHRA) semptom skalası (2) (Tablo 1) kullanılarak karakterize edilmelidir ve semptomların (özellikle nefes darlığı, yorgunluk, göğüs rahatsızlığı vb. gibi spesifik olmayan durumlarda) AF ile ilişkisi açıklığa kavuşturulmalıdır. Çünkü semptomlar teşhis edilmemiş veya optimal olmayan bir şekilde tedavi edilen eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri

¹ Uzm. Dr., Antalya Özel Medstar Topçular Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, aysegululgen@yahoo.com

tiaritmik ilaçlar kontrendike olduğundan, AF için farmakoterapiye rehberlik etmede yararlıdır. Ek olarak, stres testi, egzersiz sırasında AF'de kalp hızı kontrolünün yeterliliğini ölçmede yardımcı olabilir. AF'de yetersiz kalp hızı kontrolü egzersiz intoleransı için önemli bir faktördür. Koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için BT koroner anjiyografi yapılabilir. Beyin BT/MRG/ Difüzyon MRG, inme şüphesi olduğunda yapılabilir. Sol atriyum genişlemesi, spontan sol atriyum kontrastı, azalmış sol atriyum straini, sol atriyal apendiks trombüsü, sol atriyal apendiks düşük tepe hızı (<20 cm/s) ve sol atriyal apendiks tavuk kanadı dışındaki konfigürasyonda olması (BT'de) inmenin spesifik öngördürücüleri olarak belirtilmiştir (7).

KAYNAKLAR

1. 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;37:2893-2962
2. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16:965-972.
3. De With RR, Rienstra M, Smit MD, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves quality of life in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 study. *Europace* 2019;21:563-571
4. Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:393-402.
5. Robert O. Bonow Douglas Mann Douglas Zipes Peter Libby, *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Single Volume 9th Edition, 2011
6. Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:355-383.
7. Delgado V, Di Biase L, Leung M, et al. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3157-3172

BÖLÜM 5

Atriyal Fibrilasyon Tarama Modaliteleri

Burak SEZENÖZ¹

GİRİŞ

Tarama toplum için önemli olan bir hastalığı, hastalığın görülme riski yüksek bireylerde bir test veya soruşturma neticesinde saptanarak ileri tetkikini ve önleyici önlemlerin alınmasını sağlamaya yönelik yapılan uygulamalardır. Hastalık taramaları toplumsal sağlığın iyileştirilmesi amacıyla tüm dünyada belirli hastalıklar için yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından herhangi bir hastalığın tarama programına alınması için bazı önkoşullar tanımlanmıştır (1). Bu tanıma göre; (1) hastalığın öncelikle önemli bir sağlık sorunu olması, (2) tanı koyulduğu zaman kabul gören bir tedavi yönteminin bulunması, (3) tanı ve tedavi için yeterli tesislerin bulunması, (4) hastalığın farkedilebilir latent veya erken semptomatik dönemi olması gerekmektedir. Toplumda en sık görülen aritmi olması, paroksizmal ataklar şeklinde başlayıp ilerleyici doğası, tedavi edilmediği zaman hayati öneme sahip yan etkilere sebep vermesi nedeniyle atriyal fibrilasyon (AF) tüm bu gereklilikleri karşılamaktadır. (2) AF taraması altında yatan mantık güvenilir bir şekilde tanı konulup tedavi edildiği takdirde toplum sağlığında önemli bir iyileşme sağlayacağına inanılmasıdır. Bu nedenle son dönemde etkin ve güvenli şekilde AF ilişkili komplikasyonların önlenilebilir olması; özellikle teknolojik gelişmelerin neticesinde AF tanısı için kullanılabilir enstrümanların çeşitlenmesi ve daha doğru tanı koyabilir hale gelmesi bu konudaki çalışmalara hız kazandırmıştır. Bu bölümde AF tarama modaliteleri konusundaki gelişmeleri irdedeceğiz.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., drburaksezenoz@gmail.com

Sonuç olarak; AF toplumda sık görülen, tedavi edilmediği takdirde ölüm oranlarında artışa ve hayat kalitesinde belirgin azalmaya neden olabilen bir halk sağlığı sorunudur. Mevcut durumda tarama sonucu AF tanısı koyulan hastaların benzer klinik sonuçlarına sebep olup olmadığı konusunda net bir kanıt bulunmamakla birlikte rutin AF taramasının toplum sağlığını iyileştireceğine yönelik veriler sınırlıdır. Teknolojik gelişmeler neticesinde AF taramasında alternatif tetkik çeşitlerinin artmış olması ve bu tanı metotları sayesinde daha fazla hastayı daha erken yakalama şansını elde etmiş olsak da; tarama neticesi tanı koyulan asemptomatik AF hastalarının doğal seyri; hangi hastaların, hangi yöntemle taranması gerektiği; ne kadar sıklıkta AF yükü olan hastaya tedavi uygulanması gerektiği konusunda daha fazla uzun dönem takipli karşılaştırmalı net klinik faydanın araştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65(4):281-393.
2. Ponamgi SP, Siontis KC, Rushlow DR, Graff-Radford J, Montori V, Noseworthy PA. Screening and management of atrial fibrillation in primary care. BMJ. 2021;373:n379.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
4. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(20):1582-90.
5. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Can J Cardiol. 2020;36(12):1847-948.
6. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366(2):120-9.
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014;129(8):837-47.
8. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Atrial Fibrillation: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2022;327(4):360-7.
9. Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, Krass I, McLachlan AJ, Redfern J, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. Thromb Haemost. 2014;111(6):1167-76.

10. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, Murray E, Jowett S, Bryan S, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess.* 2005;9(40):iii-iv, ix-x, 1-74.
11. Taggar JS, Coleman T, Lewis S, Heneghan C, Jones M. Accuracy of methods for detecting an irregular pulse and suspected atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(12):1330-8.
12. Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, Bartels GL, Posma JL, Cator R, et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace.* 2014;16(9):1291-5.
13. Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M, Lombardo M, Pelliccia F, Righi D, et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 blood pressure monitors to detect atrial fibrillation in hypertensive patients. *Adv Ther.* 2012;29(1):64-70.
14. Wiesel J, Arbesfeld B, Schechter D. Comparison of the Microlife blood pressure monitor with the Omron blood pressure monitor for detecting atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1046-8.
15. Diederichsen SZ, Haugan KJ, Kronborg C, Graff C, Hojberg S, Kober L, et al. Comprehensive Evaluation of Rhythm Monitoring Strategies in Screening for Atrial Fibrillation: Insights From Patients at Risk Monitored Long Term With an Implantable Loop Recorder. *Circulation.* 2020;141(19):1510-22.
16. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017;136(19):1784-94.
17. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1498-506.
18. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2017;135(19):1851-67.
19. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1909-17.
20. Guo Y, Wang H, Zhang H, Liu T, Liang Z, Xia Y, et al. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2365-75.
21. Verbrugge FH, Proesmans T, Vijgen J, Mullens W, Rivero-Ayerza M, Van Herendael H, et al. Atrial fibrillation screening with photo-plethysmography through a smartphone camera. *Europace.* 2019;21(8):1167-75.
22. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Hojberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10310):1507-16.

BÖLÜM 6

Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Entegrasyon Stratejileri

Büşra GÜVENDİ ŞENGÖR¹

Atriyal fibrilasyon (AF) yönetiminde entegre yaklaşım, AF sonuçlarını iyileştirmek için farklı disiplinlerdeki uzmanların koordineli bir şekilde çalıştığı, hasta merkezli yaklaşım olarak tanımlanır (1). Entegre strateji, AF hastalarının yönetimindeki beş temel basamağı (akut stabilizasyon, tanının koyulması, alta yatan komorbiditelerin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi, inmenin önlenmesi için uygun oral antikoagulan tedavi, hız/ritm kontrol tedavisi) içine alırken merkezine hastayı koyar (2,3). Tedavi seçenekleri, hasta ve ilgili hekimlerce tartışılarak, en uygun tedavi planı seçilirken; tedavi, yeni risk faktörlerinin, semptomların ve hastalığın seyrine göre zaman içinde değişiklik gösterebilir (3).

MULTİDİSİPLİNER AF TAKIMLARI

Entegre AF yönetimi, hastaların bireysel ihtiyaçlarına ve ilgili merkezin imkanlarına göre oluşturulmuş, koordineli çalışan, multidisipliner bir takım gerektirir. Hasta, hasta yakını ya da bakıcısı, hemşire, kardiyoloji uzmanı, aile hekimi ve eczacı takımın ana elemanları iken, ihtiyaç halinde göğüs hastalıkları ve nöroloji gibi diğer branşlar da ekibe dahil olur (3). Hastanın ve ailesinin dahil edilmesi, AF yönetiminin başarısı için vazgeçilmezdir.

¹ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, guvendi2861@hotmail.com

çalışmalar, hemşire merkezli entegre yönetim ile kardiyovasküler nedenlerden hastaneye yatışın ve ölümün önemli ölçüde azaldığını göstermişken, entegre bakımın bu sonuçlar üzerinde etkisinin olmadığını savunanlar da vardır (20,21). Entegre bakımın normal tedavi ile karşılaştırdığı IMPACT-AF çalışmasında, entegre tedavi ile OAK kullanım oranlarında artış görülürken, planlanmamış acil servis başvurusu, hastaneye yatış ve majör kanama açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (22).

Entegre AF yönetiminin günlük klinik pratiğimizde uygulanıp uygulanmadığı ve önemli sonuçları (ölüm, inme, hastaneye yatış, yaşam kalitesi) üzerine etkisinin olup olmadığı konusunda uluslararası, standartize edilmiş veriler toplanmasının, zamanla bu konudaki kafa karışıklığını gidereceği düşünülmektedir (23).

KAYNAKLAR

1. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. *Europace*. 2018;20(3):395-407. doi:10.1093/europace/eux318.
2. Carter L, Gardner M, Magee K, et al. An Integrated Management Approach to Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002950. Published 2016 Jan 25. doi:10.1161/JAHA.115.002950.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194]. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. Hendriks J, Tomini F, van Asselt T, et al. Cost-effectiveness of a specialized atrial fibrillation clinic vs. usual care in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(8):1128-1135. doi:10.1093/europace/eut055.
5. Charles C, Whelan T, Gafni A. What do we mean by partnership in making decisions about treatment?. *BMJ*. 1999;319(7212):780-782. doi:10.1136/bmj.319.7212.780.
6. Lane DA, Aguinaga L, Blomström-Lundqvist C, et al. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2015;17(12):1747-1769. doi:10.1093/europace/euv233.
7. McCabe PJ, Schumacher K, Barnason SA. Living with atrial fibrillation: a qualitative study. *J Cardiovasc Nurs*. 2011;26(4):336-344. doi:10.1097/JCN.0b013e31820019b9.
8. Borg Xuereb C, Shaw RL, Lane DA. Patients' and physicians' experiences of atrial fibrillation consultations and anticoagulation decision-making: A multi-perspective IPA design. *Psychol Health*. 2016;31(4):436-455. doi:10.1080/08870446.2015.1116534.

9. Seaburg L, Hess EP, Coylewright M, et al. Shared decisionmaking in atrial fibrillation: where we are and where we should be going. *Circulation*. 2014;129(6):704-710. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004498.
10. McCabe PJ, Schad S, Hampton A, et al. Knowledge and self-management behaviors of patients with recently detected atrial fibrillation. *Heart Lung*. 2008;37(2):79-90. doi:10.1016/j.hrtlng.2007.02.006.
11. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):209-218. doi:10.1160/TH16-10-0757.
12. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, et al. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient-Related Outcome Meas*. 2012;3:39-49. doi:10.2147/PROM.S34681.
13. Tran VT, Harrington M, Montori VM, et al. Adaptation and validation of the Treatment Burden Questionnaire (TBQ) in English using an internet platform. *BMC Med*. 2014;12:109. Published 2014 Jul 2. doi:10.1186/1741-7015-12-109.
14. Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, et al. European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their healthcare providers. *Europace*. 2018;20(2):225-233. doi:10.1093/europace/eux299.
15. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(11):627-628. doi:10.1038/nrcardio.2017.153.
16. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med*. 2018;131(11):1359-1366.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2018.06.012.
17. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway and Healthcare Costs in Atrial Fibrillation: The ATHERO-AF Study. *Am J Med*. 2019;132(7):856-861. doi:10.1016/j.amjmed.2019.01.003.
18. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-2996. doi:10.1093/eurheartj/ehx739.
19. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(6):583-596. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
20. Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation [published correction appears in *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(6):408]. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2692-2699. doi:10.1093/eurheartj/ehs071.
21. Wijtvliet EPJP, Tieleman RG, van Gelder IC, et al. Nurse-led vs. usual care for atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;41(5):634-641. doi:10.1093/eurheartj/ehz666.
22. Cox JL, Parkash R, Abidi SS, et al. Optimizing primary care management of atrial fibrillation: The rationale and methods of the Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation (IMPACT-AF) study. *Am Heart J*. 2018;201:149-157. doi:10.1016/j.ahj.2018.04.008.

BÖLÜM 7

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde İnme Riskinin Değerlendirilmesi

Can Baba ARIN¹

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF)'nin görülme sıklığı artmaktadır. Her 3 kişiden birinde ömrü boyunca görülebilir. Görülme sıklığındaki bu artış nüfusun yaşlanması, artan kalp yetmezliği yükü, diyabet, obezite ve metabolik hastalık tablosunun artması ile paralellik gösterir. AF'nin artan yükü, olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkisi göz önüne alındığında önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur (1).

AF tromboemboli için Amerika Birleşik Devletleri'nde kriptojenik inmelerin %20'sinden, 80 yaş üzeri nüfusta inme geçirmiş hastaların %36'sından ve iskemik inmenin %15'inden sorumludur. Dahası AF tarafından husule gelen kardiyembolik inmeler geniş ve çoklu olup iki taraflı inmelerdir. En yüksek ölüm riskine sahip olup ve kalıcı maluliyete neden olurlar. Özellikle AF'si olan inmelerde bir yıl içinde ölüm oranı yaklaşık %50 iken AF nedeni olmayan inmelerdeki yıllık ölüm oranı %27'dir (2).

¹ Uzm. Dr., Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, canbabaarin@yahoo.com

%33,1'i antikoagulan tedavi almamıştır. Bu nedenle araç, tedavi seçenekleri hakkında tartışmaları içeren klinisyen/hasta bazlı bir platform sağlamak üzere tasarlanmıştır (7).

GARFIELD-AF klinisyenlerin mortalite için tek bir hesaplama yapmasına olanak tanır. İkincisi hem antikoagulan hem de antikoagüle olmayan hastalar için ve NOAC ile VKA tedavisinin etkisi hakkında bilgi sağlar. Üçüncüsü, ölüm riski üzerine önemli veriler sağlar. Dördüncüsü, iyi performans göstermeyen CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skoru düşük olan hasta gruplarında daha doğru risk tahmini sağlar. Son olarak, bu aracın uygulanması ile kılavuz tavsiyeleri ve klinik uygulama arasındaki boşluğun doldurulmasına yardımcı olacaktır(7).

SONUÇ

Antikoagülasyon tromboembolik olaylardan korunmada en önemli basamak olup bunun için yukarıda açıklanan birçok çalışmadan en uygunu ve pratik olanı CHA2DS2-VASc skorunun kullanılmasıdır.(8)

Antitrombotik tedavi için öneriler yüksek, orta veya düşük risk kategorilerine yapılan yapay bir sınıflandırmadan ziyade, inme ve tromboembolizm için risk faktörlerinin varlığına (veya yokluğuna) dayandırılmalıdır. Bunun için de klinik pratikte tedavi kılavuzları bize yol gösterici olarak karşımıza çıkmaktadır. (9)

Kılavuza göre AF'de tromboembolik olaylardan korunma ile tavsiyelerde de belirtildiği üzere; mekanik kalp kapağı olmayan veya orta -şiddetli mitral darlığı olmayan seçilmiş AF hastaların tümüne NOAK (yeni nesil antikoagulan) veya vitamin K antagonisti başlanması sınıf I ve kanıt düzeyi olarak belirtilmiştir. (9)

KAYNAKLAR

1. David D. Berg, Christian T. Ruff, and David A. Morrow Clinical Chemistry 67:1 Mini-Review 87-95 (2021) Biomarkers for Risk Assessment in Atrial Fibrillation.
2. Ziad F. Issa MD, John M. Miller MD and Douglas P. Zipes MD Clinical Arrhythmology and Electrophysiology, 15, 421-548, Third Edition 2019 by Elsevier, Inc
3. Philip A. Wolf, MD; Robert D. Abbott, PhD; and William B. Kannel, MD Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke: The Framingham Study
4. Atriyal fibrilasyon tedavisi kılavuzu Türk Kardiyol Dern Arş 2010, Suppl 4.

5. Gregory Y.H. Lip, George Tran, AshGenaidyImprovingdynamicstroke risk prediction in non-anticoagulatedpatientswithandwithoutatrialfibrillation: comparingcommonclinical risk scoresandmachinelearningalgorithmsEuropean HeartJournal - Quality of CareandClinicalOutcomes (2021).
6. KazuoWashida, HisatomoKowa, HirotoshiHamaguchi, Validation of the R2CHADS2 and CHADS2 ScoresforPredicting Post-strokeCognitiveImpairmentInternMed 56: 2719-2725, 2017
7. Keith A.A. Fox, SaverioVirdone,Karen S. Pieper. GARFIELD-AF risk scoreformortality, stroke,andbleedingwithin 2 years in patientswithatrialfibrillationEuropean HeartJournal - Quality of CareandClinicalOutcomes (2022).
8. Gregory F. Michaud, M.D.,William G. Stevenson, M.D.AtrialFibrillationThe New EnglandJournal of MedicineJanuary 28, 2021
9. GerhardHindricks, TatjanaPotpara, NikolaosDagres. 2020 ESC Guidelinesforthediagnosi sandmanagement of atrialfibrillationdeveloped in collaborationwiththe European AssociationforCardio-ThoracicSurgery (EACTS). European HeartJournal (2020) 42, 373498

BÖLÜM 8

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Geleneksel Ajan Varfarinin Kullanımı ve Olası Riskler

Ece ÇELEBİ COŞKUN¹

AF başta serebral emboli olmak üzere tüm sistemik emboli riskinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle günümüze kadar antiagregan ve antikoagülan tedavilerin iskemik inmeyi önlemedeki etkileri klinik çalışmalarda araştırılmıştır. SPAF-1, SPAF-2, SPAF-3, AFASAK, BAATAF, SPİNAF ve CAFA gibi çalışmalarda varfarin tedavisi, plasebo ve antitrombotik tedavi ile karşılaştırılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmalarda primer sonlanım noktası serebrovasküler olay olup bu çalışmalar varfarin kullanımının iskemik inme oranlarını 2-3 kat azalttığını göstermiştir.(1-3)

2020 ESC Atriyal fibrilasyon (AF) kılavuzunda mekanik kalp kapağı ve orta-ileri derecede mitral darlığı hastaları dışında NOAK'ların varfarine öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği belirtilmesine karşılık varfarin, uzun dönem etkilerinin gözlemlenebildiği geniş çalışmalarının olması, düşük maliyeti ve kanama durumunda etkisini geri döndürebilmek için gerekli ajanların varlığı nedeniyle AF tedavisinde önemini korumaktadır (4).

Varfarin kanda pik seviyesine yaklaşık 4 saatte ulaşmaktadır. Yarılanma ömrü 36-42 saat olup albümine bağlanmakta, karaciğerden metabolize olmaktadır. Oral antikoagülan olarak varfarin tercih edilmesi durumunda hedef INR aralığı 2-3 arasında olmalı ve TTR oranı %65 üstünde, mümkünse ideal ola-

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji BD., ececelebi639@hotmail.com

Varfarin başlanmadan önce hastalarda INR, aPPT, tam kan sayımı, kreatinin, GFR, hepatik fonksiyon testleri bakılmalıdır. Varfarin genetik polimorfizmden etkilenen bir ilaç olup genotipe dayalı varfarin doz ayarlanan hastalarla standart doz kullanılan hastalar karşılaştırıldığında hedef INR aralığında kalma süresinin standart tedavi alanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Major kanamalarda iki yaklaşım arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (26). Başlangıç dozu olarak 5 mg ve altı dozlar tercih edilmelidir. Daha önce daha yüksek dozlarda varfarin kullanan hastalarda tekrar varfarin başlandığında başlangıç dozu olarak 5 mg üstü dozlar tercih edilebilir. 5 mg ve 10 mg varfarin başlanan hastalar karşılaştırıldığında hedef aralığa ulaşma süresinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemekle birlikte 10 mg ile başlanan grupta kanama oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (27,28). Yaşlı hastalarda, böbrek, karaciğer ve kalp yetmezliği olan hastalarda 2.5 mg gibi daha düşük dozlarda varfarin başlanması tercih edilmelidir. Hastanede yatan hastalarda her gün, ayaktan hastalarda ise 3.gün INR bakılarak değerine göre dozaj ayarlanmalıdır. INR etkin aralığa ulaşip stabilize olduktan sonra 2 ya da 4 hafta aralıklarla INR takibi yapılmalıdır. INR stabil seyreden hastalarda 12 hafta aralıklarla INR takibi yapılabileceği belirtilen çalışmalar bulunmaktadır. (20)

Oral antikoagülanlar arasında değişim dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Dabigatrandan varfarine geçilirken GFR 50 üstünde dabigatran kesilmeden 3 gün önce, GFR 30-50 ise kesilmeden 2 gün önce, GFR 15-30 ise kesilmeden 1 gün önce varfarin başlanmalıdır. (29) Apiksaban kullananlarda apiksaban kesilerek parenteral ajan başlanmalıdır (30). Edoksaban kullananlarda ise 60 mg alanlarda dozu yarıya azaltılarak 30 mg'a düşülmeli, 30 mg alanlarda 15 mg'ye düşülmeli, INR etkin aralığa ulaşınca edoksaban kesilme- lidir (31). Rivaroksaban kullananlarda rivaroksaban kesilerek parenteral ajana geçilmelidir (32). Varfarin tedavisinden NOAK'lara geçerken, varfarin kesilerek dabigatran ve apiksaban için INR 2'nin, edoksaban için 2.5'un, rivaroksaban için 3'ün altında iken NOAK başlanmalıdır. (33-36)

KAYNAKLAR

1. Singer DE, Chang Y, Fang MC et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):297.
2. Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial associated outcomes with warfarin in

- prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172(8):623.
3. Johnsen SP, Svendsen ML, Hansen ML et al. Preadmission oral anticoagulant treatment and clinical outcome among hospitalized patients with acute stroke and atrial fibrillation: a nation-wide study. *Stroke*. 2014 Jan;45(1):168-75. Epub 2013 Nov 26.
 4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498.
 5. Proietti M, Lane DA, Lip GY. Relation of the SAME-TT2R2 score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol*. 2016;216:168–72.
 6. Roldán V, Cancio S, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, Marín F, et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective 'real-world' inception-cohort study. *Am J Med*. 2015;128:1237–43.
 7. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007; 177:369.
 8. Nathisuwan S, Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, et al. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139:1130.
 9. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1347.
 10. Greger J, Bates V, Mechtler L, Gengo F. A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. *J Clin Pharmacol* 2020; 60:432.
 11. Roth JA, Bradley K, Thummel KE, et al. Alcohol misuse, genetics, and major bleeding among warfarin therapy patients in a community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24:619.
 12. Cotrufo M, DeFeo M, De Santo et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35.
 13. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, Kumar A. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: in search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2016;106:142.
 14. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 34, 07 September 2018, Pages 3165–3241.
 15. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatient taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897.
 16. Farrow GS, Delate T, McNeil K, et al. Vitamin K versus warfarin interruption alone in patients without bleeding and an international normalized ratio > 10. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1133.
 17. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. *Ann Intern Med* 2001; 135:393.
 18. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th

- Edition). Chest 2008; 133:160S.
19. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e152S.
 20. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. Blood Adv 2018; 2:3257.
 21. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. Arch Dermatol 1993; 129:766.
 22. Teepe RG, Broekmans AW, Vermeer BJ, et al. Recurrent coumarin-induced skin necrosis in a patient with an acquired functional protein C deficiency. Arch Dermatol 1986; 122:1408.
 23. Bols A, Nevelsteen A, Verhaeghe R. Atheromatous embolization precipitated by oral anticoagulants. Int Angiol 1994; 13:271.
 24. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, Melton LJ (1999). "Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture". *Archives of Internal Medicine*. 159 (15): 1750-1756.
 25. Weijts B, Blaauw Y, Rennenberg RJ, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. Eur Heart J 2011; 32:2555.
 26. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. N Engl J Med 2013; 369:2294.
 27. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med 1999; 159:46.
 28. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomogram together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138:714.
 29. <http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf> (Accessed on April 30, 2015).
 30. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202155s000lbl.pdf (Accessed on June 02, 2015).
 31. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf (Accessed on April 30, 2015).
 32. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf (Accessed on June 02, 2015).
 33. <http://bidocs.boehringer-ingenelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf> (Accessed on April 30, 2015).
 34. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf (Accessed on April 30, 2015).
 35. http://www.xareltohcp.com/sites/default/files/pdf/xarelto_0.pdf (Accessed on April 30, 2015).
 36. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf (Accessed on April 30, 2015).

BÖLÜM 9

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Antitrombositer Ajanların Yeri

Elif İlkay YÜCE ERSOY¹

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur. Yaşla birlikte prevalansı artmaktadır. Ritim bozukluğu nedeni ile hastaneye yatışların yaklaşık 1/3'ü AF'ye bağlıdır. AF'de sol atriyumdaki kanın stazı nedeniyle oluşan trombüs, sistemik emboli ve iskemik inmeye yol açabilir. AF'de inme önemli morbidite nedenidir. AF'li hastalarda inmenin önlenmesi morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Bu nedenle geçmişten günümüze birçok antitrombotik tedavi denenmiştir.

Birçok çalışma K vitamini antagonisti (varfarin) ile tekli ve/veya ikili antitrombosit (aspirin + klopidogrel) tedavisini karşılaştırmıştır. Etkin dozda varfarin, aspirin ile karşılaştırıldığında inmelerde %37, iskemik inmede ise %52 rölatif risk azalması sağlamıştır (1). Klopidogrel gibi diğer antitrombositer ajanlarda iskemik inmenin önlenmesinde oral antikoagülanlara (OAK) göre daha az etkilidir ve antikoagülan kullanımına benzer kanama riski vardır (2). Sonuç olarak AF hastalarında inmenin önlenmesinde antitrombositer tedavinin etkinliği antikoagülan tedaviye göre daha düşük olmakla birlikte kanama riskinde de azalma görülmemiştir. Bu nedenlerden dolayı AF hastalarında sistemik emboli ve iskemik inmenin önlenmesinde uzun süreli oral antikoagülan tedaviler önerilmektedir (3,4). Oral antikoagülan tedaviler içinde vitamin K antagonist-

¹ Uzm. Dr., Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, i.elif9@hotmail.com

tamamlaması önerilir. Daha sonra, oral antikoagülan monoterapisine devam önerilir.

- Prasugrel veya tikagrelor kullanımı, klopidogrel ile karşılaştırıldığında daha büyük bir majör kanama riski ile ilişkilendirilmiştir ve AF'si olan AKS hastalarında klopidogrel kullanımı önerilmektedir.
- Cerrahi koroner revaskülarizasyon ile tedavi edilen AF hastalarında, kanama kontrol altına alınır alınmaz, mümkünse klopidogrel ile kombinasyon halinde OAK tedaviye yeniden başlanmalı ve üçlü tedaviden kaçınılmalıdır.

2019 Amerikan ACC/AHA AF tanı ve tedavi güncelleme kılavuzu da ikili tedavileri üçlü tedavilere göre önermektedir. İkili tedavi olarak ise varfarinle birlikte klopidogrel veya tikagrelor, dabigatran 150mg 2x1 ile klopidogrel, rivaroksaban 15mg 1x1 ile birlikte klopidogrel tedavilerini sınıf IIa endikasyonla önermektedir. Eğer üçlü tedavi yapılacaksa aspirin ve oral antikoagülanın yanına klopidogrel eklenmesi sınıf IIa endikasyonla önerilmektedir (4).

SONUÇ

AF hastalarda inmenin önlenmesi için kullanılan antikoagülan ajanların kanamayı artıran özellikleri mevcutken bir de araya perkütan koroner girişim girmesiyle tedaviye eklenecek olan antitrombositer ajanlarla kanama riski daha da artacaktır. Hem iskemiden hem de inmeden koruyarak, aynı zamanda da kanamanın önlenmesi için verilmesi gereken uygun tedavi rejimleri ve süreleri halen tartışmalıdır. Şu anki bilgilerimiz ışığında ortak öneriler; PKG uygulanmış AF hastalarında oral antikoagülan olarak mümkünse YOAK kullanımı ve ikili tedavi rejimine eklenecek olan antitrombositer tedavinin klopidogrel olmasıdır. Üçlü tedavi rejiminin süresi hastanın mevcut durumu (inme ve kanama) ve stent trombozu riski düşünülerek belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lip GY. The role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(10):602-606. Published 2011 Jul 26. doi:10.1038/nrcardio.2011.112
2. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433-1441. doi:10.1001/archinternmed.2010.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears

- in *EurHeart J*. 2021 Feb 1;42(5):507] [published correction appears in *EurHeart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547] [published correction appears in *EurHeart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194]. *EurHeart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
4. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 30;74(4):599]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011
 5. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation: implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(8):818-825. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.035
 6. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000;101(9):969-974. doi:10.1161/01.cir.101.9.969
 7. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
 8. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):981-989. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.029
 9. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, et al. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etexilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol*. 2016;39(10):555-564. doi:10.1002/clc.22572
 10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J*. 2015;169(4):472-8.e5. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.006
 11. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-1524. doi:10.1056/NEJMoa1817083
 12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1335-1343. doi:10.1016/S0140-6736(19)31872-0
 13. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2060-2066. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.036
 14. Jackson LR 2nd, Ju C, Zettler M, et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(14):1880-1889. doi:10.1016/j.jcin.2015.08.018
 15. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(16):1619-1629. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.050

BÖLÜM 10

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde NOAK'lara Genel Bakış

Emrah AKSAKAL¹

Atriyal fibrilasyon (AF) toplumda en sık görülen ritim bozukluğudur. İskemik hadise (inme, sistemik emboli) riskinde artışa yol açmaktadır. Ayrıca hastaneye yatışta artışa, morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır. Oral antikoagülan tedavi ile iskemik hadiselerde azalma sağlanmıştır. Bu amaçla kullanılan varfarin tedavisinin dar terapötik aralığa sahip olması, ilaç ve besin etkileşiminin çok olması, düzenli INR takibi gerektirmesi gibi nedenlerden dolayı kısıtlılıkları bulunmaktadır.

İskemik olayların azaltılması ve önlenmesinde, en az varfarin kadar etkili, daha geniş terapötik aralığa sahip, daha az ilaç ve besin etkileşimi olan ve sabit doz aralığı olup rutin takip gerektirmeyen ilaçlarla birlikte AF tedavisinde köşe taşı olacak bir tedavi şekli doğmuştur. Yeni nesil oral antikoagülanlar (NOAK) olarak adlandırılan bu farmakolojik ajanlarla ilgili birçok çalışma yayınlanmış ve bu ilaçlar non-valvüler AF tedavisinde vazgeçilmez ilaçlar olarak günlük klinik pratiğimize girmişlerdir.

NOAK ÇALIŞMALARI

AF tedavisinde kullanılan 4 adet molekül bulunmaktadır. Her molekül etkililiğini ve güvenliliğini kanıtlamak için AF'de uzun yıllardır tek başına kullanılan varfarin ile kıyaslanmıştır. Bu çalışmalar ışığında ESC kılavuzun, AF hastasında NOAK tedavisinin varfarine tercih edilmesini sınıf 1 olarak önerilmiştir (1).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, emrahaksakal@gmail.com

Bilimsel veriler ışığında yapılacak meta-analizler, gerçek yaşam çalışmaları ve bire bir karşılaştırmalı randomize çalışmalar neticesinde daha net veriler elde edilebilecek ve ilaç seçimi ona göre yapılacaktır. Hastalık yoktur, hasta vardır prensibi gereğince her hasta ayrı olarak ele alınmalı, hastanın risk faktörleri ve eşlik eden hastalık durumları değerlendirilmeli ve hastanın tedaviye uyumu göz önüne alınarak bireyselleştirilmiş tedavi başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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;37:2893-2962.
2. Schaefer JK, McBane RD, Wysokinski WE. How to choose appropriate direct oral anticoagulant for patient with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Hematol* 2016;95:437-49.
3. Steinberg BA, Washam JB. Appropriate dosing of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med* 2017;27:567-572.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
8. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.

BÖLÜM 11

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kullanılan Yeni Nesil Oral Antikoagulanların Gerçek Yaşam Verilerinin Analizi

Emre Can KIRIK¹

Gerçek yaşam verilerini içeren çalışmalar randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilere tamamlayıcı bilgiler sağlar. Bu nedenle sağlık profesyonelleri açısından önem arz ederler (1). Deneme aşamasındaki çalışmalarda elde edilen sonuçların gerçek dünyadaki tutarlılığını saptar ve tedavinin daha uzun bir takip süresi boyunca farklı hasta popülasyonları için nasıl bir performans gösterdiğini ortaya koyar. Hasta popülasyonlarının ve diğer değişkenlerin kontrol edilemediği gerçek dünya ortamındaki etkililiği gösterir (2). Randomize çalışmalara göre avantajları hastaların bireysel ihtiyaçlara göre tedavi edilmesi, gerçek dünya ortamını yansıtması ve örnek sayısının fazla olması olarak özetlenebilir. Dezavantajları ise bias ihtimalinin yüksek olması ve hasta popülasyonunun çok çeşitli olmasıdır.

NOAK'lar (Non-Vitamin K Oral Antikoagulan), atriyal fibrilasyon (AF) veya venöz tromboemboli tanılı hastalarda antikoagulan tedavide, orta-ciddi mitral darlık ve mekanik protez kapak replasmanı olan hastalar haricinde ilk basamak tedavide yer almaktadır (3-5).

NOAK'lar öngörülebilir farmakokinetik etkinlikleri, kullanım kolaylığı, varfarine kıyasla eşit derecede veya daha iyi klinik sonuçları nedeniyle AF'si olan hastalarda daha fazla oranda tercih edilmektedir (5).

¹ Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, emrecankirik@hotmail.com

inme, ölüm ve kanama oranları açısından incelenmiştir. Tüm NOAK'lar kendi aralarında varfarin ile birebir kıyaslanmıştır. NOAK kullanan hastalarda inme görülme oranı varfarin kullanan hastalara kıyasla daha az görülmüştür. Major kanama ve intrakranyal kanama, NOAK kullanan hastalarda daha az tespit edilmiştir. GİS kanama ise apiksaban ve edoksaban kullanan hastalarda varfarin kullanan hastalara kıyasla daha az görülmüştür ancak dabigatran ve rivaroksaban kullanan hastalarda varfarin kullanan hastalar ile benzer düzeyde görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı mortalite ise apiksaban, dabigatran ve edoksaban kullanan hastalarda daha az görülürken , rivaroksaban kullanan hastalarda varfarin kullanan hastalar ile benzer düzeyde görülmüştür (24).

ABD'de yapılan ve 2021 yılında JAMA'da yayınlanan çalışmada ise Ocak 2013-Kasım 2018 tarihleri arasında rivaroksaban ve apiksaban kullanan 65 yaş üzeri 581.451 hasta değerlendirilmiştir. Apiksaban kullanan hastalarda inme, sistemik emboli, majör kanama, GİS kanama, total mortalite, rivaroksaban kullanan hastalara kıyasla daha az görülmüştür. Azaltılmış doz tedavi alan hastalarda total mortalite her 2 grupta benzer düzeyde saptanmıştır ancak diğer sonlanım noktaları rivaroksaban kullanan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (25).

2020 yılında ABD'de yayınlanan bir çalışmada Aralık 2012-Ocak 2019 tarihleri arasında apiksaban 5 mg 2x1 ve rivaroksaban 20 mg 1x1 başlanan hastalar inme, emboli ve kanama açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Apiksaban kullanan hastalarda sistemik emboli, iskemik inme, majör kanama, GİS kanama ve intrakranyal kanama rivaroksaban kullanan hastalara kıyasla daha az görülmüştür. 70 yaş üzeri hastalarda da benzer sonuçlar görülmüştür. Hastalar hepatit , vaskülit ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış açısından değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan benzer sonuçlar bulunmuştur ancak hepatit apiksaban kullanan hastalarda , vaskülit ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış rivaroksaban kullanan hastalarda sayısal olarak daha fazla tespit edilmiştir (26).

KAYNAKLAR

1. Berger, M.L., et al., *Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making*. 2017. **20**(8): p. 1003-1008.
2. Katkade, V.B., K.N. Sanders, and K.H.J.J.o.m.h. Zou, *Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making*. 2018. **11**: p. 295.

3. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report*. 2016. **149**(2): p. 315-352.
4. Lip, G.Y., et al., *Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report*. 2018. **154**(5): p. 1121-1201.
5. January, C.T., et al., *2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. 2019. **74**(1): p. 104-132.
6. Gong, I.Y. and R.B.J.C.J.o.C. Kim, *Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban*. 2013. **29**(7): p. S24-S33.
7. Reilly, P.A., et al., *The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)*. 2014. **63**(4): p. 321-328.
8. Ruff, C.T., et al., *Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial*. 2015. **385**(9984): p. 2288-2295.
9. Marston, X., et al., *Comparison of clinical outcomes of edoxaban versus apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in Germany: A real-world cohort study*. 2022. **346**: p. 93-99.
10. Lee, S.-R., et al., *Effectiveness and safety of contemporary oral anticoagulants among Asians with nonvalvular atrial fibrillation*. 2019. **50**(8): p. 2245-2249.
11. Lip, G.Y., et al., *Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients: the ARISTOPHANES study*. 2018. **49**(12): p. 2933-2944.
12. Yao, X., et al., *Effectiveness and safety of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. *J Am Heart Assoc*. 2016; **5** (6). 2020.
13. Larsen, T.B., et al., *Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study*. 2016. **353**.
14. Okumura, Y., et al., *Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry*. 2017. **33**(4): p. 289-296.
15. Lee, W.-C., et al., *The impact on renal function after long-term use of anticoagulants in atrial fibrillation patients*. 2021. **19**(1): p. 1-11.
16. Khwaja, A.J.N.C.P., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. 2012. **120**(4): p. c179-c184.
17. Pastori, D., et al., *Association of different oral anticoagulants use with renal function worsening in patients with atrial fibrillation: a multicentre cohort study*. 2020. **86**(12): p. 2455-2463.
18. Van Gorp, R.H. and L.J.J.N. Schurgers, *New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs)*. 2015. **7**(11): p. 9538-9557.
19. Willems, B.A., et al., *The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification*. 2014. **58**(8): p. 1620-1635.
20. Brodsky, S.V.J.K.R. and C. Practice, *Anticoagulants and acute kidney injury: clinical and pathology considerations*. 2014. **33**(4): p. 174-180.
21. Marcelino, G., O.M. Hemett, and E.J.C.R.i.N. Descombes, *Acute renal failure in a patient with rivaroxaban-induced hypersensitivity syndrome: a case report with a review of the literature and of pharmacovigilance registries*. 2020. **2020**.

22. Brodsky, S.V., et al., *Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy*. 2017. **36**(4): p. 387.
23. DiMaria, C., et al., *Direct oral anticoagulant and AKI: apixaban-induced acute interstitial nephritis*. 2019. **12**(6): p. e230371.
24. Waranugraha, Y., et al., *Direct comparison of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of real-world evidences*. 2021. **73**(1): p. 1-17.
25. Ray, W.A., et al., *Association of rivaroxaban vs apixaban with major ischemic or hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation*. 2021. **326**(23): p. 2395-2404.
26. Fralick, M., et al., *Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study*. 2020. **172**(7): p. 463-473.

BÖLÜM 12

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Emre Emrah DEMİRCİ¹

Atriyal fibrilasyonun (AF) en korkulan komplikasyonlarından olan tromboembolik olayların önlenmesinde ve tedavisinde antikoagülan ilaçların önemi bilinmektedir. Varfarinin tromboza karşı etkili bir koruyuculuk sağladığı aşıkardır ancak dar terapötik penceresi, çeşitli ilaç ve besin etkileşimlerinin olması, geniş doz varyasyonu bulunması ve rutin olarak belirli aralıklarla kanada INR (International Normalized Raito) ölçümünün gerekliliği ilacın klinikte kullanımını zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda antikoagülan etkinliği değerlendirmek için ölçüm gerektirmeyen ve sabit dozla etkinlik sağlayabilecek yeni antikoagülan ilaç çalışmaları artmıştır (1,2).

Yeni oral antikoagülan (YOAK)'lar koagülasyon kaskadında spesifik enzimleri inhibe eden, oral olarak kullanılan ilaçlardır. Klinik kullanımda olan YOAK'lar direk trombin (faktör IIa) inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörleridir. Klinik kullanımda sadece dabigatran oral direk trombin inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Parenteral olarak kullanılan direk trombin inhibitörleri ise argatroban ve bivalirudin'dir. Rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve betriksaban ise kullanılan oral direk faktör Xa inhibitörleridir. Direk faktör Xa inhibitörleri'nin sonunda "Xa-ban" bulunmaktadır (ör; rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban). Diğer antikoagülanlarda dolaylı olarak faktör Xa ve trombin'i inhibe etmektedir. Heparin (faktör Xa ve trombin'i inhibe eder) ve

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, emrelvan@icloud.com

İskemik inme veya TIA geçiren AF'li hastalarda uzun dönem sekonder korunmada vitamin K antagonisti kullanılması mutlak endike değilse öncelikli YOAK tercih edilmesi önerilmektedir (Öneri Düzeyi Sınıf:I, Kanıt Düzeyi:A).

Akut iskemik inme geçiren AF'li hastalarda ilk 48 saat heparin ve türevleri ile vitamin K antagonistlerinin kullanımı kontrendikedir (Öneri Düzeyi Sınıf:III, Kanıt Düzeyi:B).

Travma sonrası veya spontan gelişen intrakranial kanamalar sonrası iskemik inme riski yüksek AF hastalarında risk-zarar hesabı yapılarak öncelikli olarak YOAK olmak üzere oral antikoagülan başlanması (ilk başlangıç ve ya halihazırda kullanan hastada tekrar başlama) için nörolog görüşü alınması Sınıf:IIa, Kanıt Düzeyi:C olarak önerilmektedir (18-20).

NICE 2021 ATRİYAL FİBRİLASYON TANI VE YÖNETİMİ KILAVUZUNDA ANTİKOAGÜLAN KULLANIMI VE KANAMA RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

NICE 2021 Atriyal Fibrilasyon Tanı ve Yönetimi Kılavuzu'nda AF hastalarına antikoagülan başlanmadan önce veya daha önce antikoagülan kullanan hastalarda kanama riskinin değerlendirilmesi için ORBIT kanama risk skorunun kullanımı önerilmektedir. NICE kılavuzu, diğer kanama risk skorlarına kıyasla daha yüksek kanama tahmini başarısı nedeniyle ORBIT kanama risk skorunun kullanımını önermektedir. NICE kılavuzu; ORBIT kanama risk skorunun HASBLED'den istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü bulunmamasına rağmen, ORBIT risk skorunun daha yakın zamanda oluşturulması ve YOAK kullanan hastalarda da geçerli olması nedeniyle klinik kullanımda öncelikli olarak ORBIT risk skorunu önermektedir (21).

KAYNAKLAR

1. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115(1):15-20.
2. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events- European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16(1):6-14.
3. Çağdas M, Rencuzogulları I, Karakoyun S. Direkt Oral Antikoagülan Kullanan Hastalarda Kanama Riskinin Değerlendirilmesi ve Antidot Kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2018;11(2):98-108.

4. Roskell NS, Samuel M, Noack H, Monz BU. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving vitamin K antagonists: a systematic review of randomized and observational studies. *Europace* 2013;15(6):787-97.
5. Koretz RL. Neither dabigatran nor rivaroxaban were linked to increased GI bleeding compared with warfarin. *Ann Intern Med* 2015; 163(6):JC13.
6. Xu Y, Schulman S, Dowlathshahi D, Holbrook AM, Simpson CS, Shepherd LE, et al. Direct Oral Anticoagulant- or Warfarin-Related Major Bleeding: Characteristics, Reversal Strategies, and Outcomes From a Multicenter Observational Study. *Chest* 2017;152(1):81-91.
7. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(14):1272-4.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383(9921):955-62.
9. Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA; ROCKET AF Executive Committee and Investigators. Point-of-Care Warfarin Monitoring in the ROCKET AF Trial. *N Engl J Med* 2016;374(8):785-8.
10. Lopes RD, Guimarães PO, Kolls BJ, Wojdyla DM, Bushnell CD, Hanna M, et al. Intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulation therapy. *Blood* 2017;129(22):2980-7.
11. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *The National Consortium of Anticoagulation Clinics. Ann Intern Med* 1996;124(11):970-9.
12. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(5):857-64.
13. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(4):395-401.
14. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151(3):713-9.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: *the Euro Heart Survey. Chest* 2010;138(5):1093-100.
16. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313(19):1950-62.
17. Piccini JP, Fraulo ES, Ansell JE, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, et al. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF. *Am Heart J* 2011;162(4):606-612.e1.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2020 00,1-125
19. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289-1367.
20. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612-1676.
21. Atrial fibrillation: diagnosis and management. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline (NG196) Published: 27 April 2021 Last Updated: 30 June 2021c*

BÖLÜM 13

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Sol Atriyal Appendiks Kapatma Endikasyonları

Erol KALENDER¹

Atriyal fibrilasyon (AF), iskemik inme riskinde 4 ila 5 kat artışla ilişkilidir (1). AF, 80-89 yaş arasında görülen inmelerin yaklaşık %23'ünden sorumludur (2). Hiperkoagulabilite, staz ve endotel hasarından oluşan Virchow triadı, AF'de görülen intrakardiyak trombuslerin oluşumuna da zemin hazırlar. Orta-ileri mitral darlık ve mekanik protez kapağın bulunduğu valvuler AF'nin aksine nonvalvuler AF'de trombus kaynağı çok daha büyük bir oranda (%57'ye %91) sol atriyal appendikstir (3).

Atriyal appendiks, primordiyal sol atriyumun embriyolojik bir kalıntısıdır (4). Kardiyak output'a katkı sağlayabilecek bir mekanik işlevi olmasa da sol atriyal basıncın arttığı durumlarda atriyal natriüretik peptid salgılayarak nöro-hormonal düzenleyici olarak görev yapar. Şekli, boyutu ve lob sayısı varyasyon gösterir. En sık tavuk kanadı şeklinde görülür (5). Rüzgar tulumu ve kaktüs şekilleri daha az sıklıkta görülür. Karnabahar şeklindeki atriyal appendiks en az sıklıkta görülmekle birlikte trombusun en sık görüldüğü tiptir. Lob sayısı da trombus oluşumu ile ilişkilidir. Sıklıkla iki lobludur, azalan sıklıkla tek lob ve üç loblu olabilir. Nadiren dört ve üzeri lob görülebilir. Üç ve üzeri lob sayısı trombus riskini belirgin ölçüde artırmaktadır (6).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, kalenderer@hotmail.com

Sol atriyal appendiks kapatılmasının NOAK'lara göre etkinlik ve güvenliğinin değerlendirilmesi için yeterli düzeyde kanıt yoktur. NOAK'ların non-valvuler AF'de inmeyi önlemede en az varfarin kadar etkin ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır ve bu hasta grubunda günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. NOAK ve LAAO karşılaştırılmasında ilk veri gözlemsel çalışmalardan gelmiştir. Kanama riski yüksek nonvalvuler AF hastalarında NOAK ve LAAO tromboemboli ve major kanama açısından benzer etkinlik ve güvenlikte bulunmuştur (21). İlk randomize kontrollü noninferiorite çalışmasında da yüksek riskli AF hastalarında LAAO'nun NOAK'a göre hem iskemik hem kanama komplikasyonlarını önlemede noninferior olduğu gösterilmiştir (22). Hem kanama riski, hem de inme riskinin yüksek olduğu daha büyük bir hasta popülasyonunda LAAO'nun NOAK ve varfarin ile karşılaştırıldığı prospektif randomize kontrollü CLOSURE-AF çalışması ise henüz sonuçlanmamıştır. AmplatzerAmulet cihazının NOAK ile karşılaştırıldığı CATALYST ve WATCHMAN FLX cihazının NOAK ile karşılaştırıldığı CHAMPION-AF çalışmaları da devam etmektedir.

LAAO sonrası antitrombotik tedavinin tipi ve süresi konusu da henüz netliğe kavuşmamıştır. Henüz sonuçlanmamış ANDES çalışmasında cihaz ilişkili trombozu önlemede 8 haftalık NOAK, antiplatelet tedavi ile karşılaştırılmaktadır. ADRIFT çalışması düşük doz NOAK'ların etkinliği konusunda ümit vericidir; LAAO sonrası 10-15 mg rivaroksaban kullanımı ile dual antiplatelete göre daha düşük tromboz oluşumu gösterilmiştir (23).

Farklı cihazların etkinlik ve güvenliklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar da yürütülmektedir. 5 yıllık takip süresi olan randomize kontrollü AMULET-IDE çalışmasında Amplatzer Amulet cihazı etkinlik ve güvenlik açısından WATCHMAN ile karşılaştırılmaktadır. İlk sonuçlara göre Amulet etkinlik ve güvenlikte noninferior iken, cihaz çevresi rezidüel kaçakları azaltmada WATCHMAN'ın göre superior bulunmuştur (10).

KAYNAKLAR

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. HeartDiseaseandStrokeStatistics 2022 Update: A Report FromtheAmericanHeartAssociation. *Circulation*. 2022;145:e153–e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
2. Wolf PA, Abbott RD, andKannel WB. Atrialfibrillation as an independent risk factorforstroke: theFraminghamstudy. *Stroke*. 1991;22:983–988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983
3. Blackshear JL, OdellJA. Appendageobliteration toreducestroke in cardiacsurgicalpatientswithatrialfibrillation. *AnnThoracSurg*. 1996; 61:755–759. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X

4. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Leftatrialappendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999; 82:547–554. doi: 10.1136/hrt.82.5.547
5. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. Theleftatrialappendage: anatomy, function, andnoninvasiveevaluation. *JACC Cardiovasclmaging*. 2014; 7:1251–1265. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009
6. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N,et al. Complexleftatrialappendagemorphologyandleftatrialappendagethrombusformation in patientswithatrialfibrillation. *CircCardiovasclmaging*. 2014; 7:337–343. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001317
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelinesforthediagnosisandmanagement of atrialfibrillationdeveloped in collaborationwiththeEuropeanAssociationforCardio-ThoracicSurgery (EACTS): theTask Force forthediagnosisandmanagement of atrialfibrillation of theEuropeanSociety of Cardiology (ESC) Developedwiththespecialcontribution of theEuropeanHeartRhythmAssociation (EHRA) of the ESC. *EurHeart J* 2021;42:373-498.
8. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focusedupdate of the 2014 AHA/ACC/HRS Guidelineforthemangement of patientswithatrialfibrillation: a report of theAmericanCollege of Cardiology/AmericanHeartAssociationTask Force on ClinicalPracticeGuidelinesandtheHeartRhythmSociety. *J AmCollCardiol* 2019;74:104-32.
9. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expertconsensusstatement on catheter-basedleftatrialappendageocclusion - an update. *EuroIntervention* 2020;15:1133-80.
10. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amulet IDE Investigators. Amplatzer™ Amulet™ leftatrialappendageoccluderversuswatchman™ deviceforstrokeprophylaxis (Amulet IDE): a randomizedcontrolledtrial. *Circulation* 2021; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057063.
11. Lempereur M, Aminian A, Freixa X, et al. Device-associatedthrombusformationafterleftatrialappendageocclusion: a systematicreview of eventsreportedwiththeWatchman, theAmplatzerCardiac Plug andtheAmulet. *CatheterCardiovasclnterv*. 2017; 90:E111–E121. doi: 10.1002/ccd.26903
12. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, et al. Safety of percutaneousleftatrialappendageclosure: resultsfromtheWatchmanLeftAtrialAppendageSystemforEmbolicProtection in Patientswith AF (protect AF) clinicaltrialandthecontinuedaccessregistry. *Circulation*. 2011; 123:417–424. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449
13. Pracon R, Bangalore S, Dzielinska Z, et al. Device thrombosisafterpercutaneousleftatrialappendageocclusion is relatedtopatientandproceduralcharacteristics but not toduration of postimplantationdualantiplatelettherapy. *CircCardiovasclnterv*. 2018; 11:e005997. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005
14. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG et al. PROTECT AF Investigators. Percutaneousclosure of theleftatrialappendageversuswarfarintherapyforprevention of stroke in patientswithatrialfibrillation: a randomisednon-inferioritytrial. *Lancet*. 2009;374: 534-42.
15. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomizedevaluation of theWatchman-LeftAtrialAppendageClosuredevice in patientswithatrialfibrillationversuslongtermwarfarintherapy: the PREVAIL trial. *J AmCollCardiol*. 2014;64:1-12.
16. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. PREVAIL and PROTECT AF Investigators. 5-Year OutcomesAfterLeftAtrialAppendageClosure. Fromthe PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J AmCollCardiol*. 2017;70:2964-75.
17. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, et al. EWOLUTION investigators. Implantsuccessandsafety of leftatrialappendageclosurewiththe WATCHMAN device: peri-proceduraloutcomesfromthe EWOLUTION registry. *EurHeart J*. 2016;37:2465-74.

18. Rillig A, Tiltz RR, Lin T, et al. Unexpectedly high incidence of stroke and left atrial appendage thrombus formation after electrical isolation of the left atrial appendage for the treatment of atrial tachyarrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003461.
19. Badhwar V, Rankin JS, Damiano RJ, et al. The society of thoracic surgeons 2017 clinical practice guidelines for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2017; 103:329–341. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.076
20. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. LAAOS III Investigators. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;384:2081-91.
21. Godino C, Melillo F, Bellini B, et al. Percutaneous left atrial appendage closure versus non-vitamin K oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and high bleeding risk. *EuroIntervention* 2020;15:1548-54.
22. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. PRAGUE-17 Trial Investigators. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3122-35.
23. Duthoit G, Silvain J, Marijon E, et al. Reduced rivaroxaban dose versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage closure: ADRIFT a randomized pilot study. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008481.

BÖLÜM 14

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Hız ve Ritim Kontrolünde Kullanılan Ajanlar

Ertan AYDIN¹

HIZ KONTROLÜ

AF yönetiminde hız kontrolü, semptomların azaltılmasında önemli bir rol oynar. Hız kontrolünün hangi yoğunlukta yapılması gerektiği ile ilgili sağlam kanıt sayısı azdır (1-3). RACE ve AFFIRM çalışmalarının ışığında <110/dakika altında olan ılımlı bir kalp hızı hedefi güncel bir öneri olarak kabul edilmektedir (4-6). Tabiki taşikardiyomyopati gibi sol ventrikül (LV) fonksiyonlarının deprese olması, CRT hastalarında optimal biventriküler pace ihtiyacı ya da ılımlı hız kontrolü stratejisi ile devam eden semptomlar olması, hız kontrolü hedefini sıkılaştırmalıdır. (istirahatte <80/dakika, hafif-orta düzeydeki egzersizde <110/dakika)

İLAÇLAR

Hız kontrolü için birinci basamak yaklaşım olarak b-blokerler, non- dihidropiridin (ND) grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve digital glikozidleri tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir (Tablo 1). Mevcut birinci basamak ilaçların tek başına tolere edilebilen maksimum dozlarda yada kombine kullanımı ile hedeflenen hız kontrolü sağlanamıyor ise daha çok ritim kontrolü stratejisi için tercih ettiğimiz bazı antiaritmik ajanlar (amiodarone,sotalol vs.) tedaviye eklenebilir. Hız kırıcı ajanların seçiminde komorbid durumlar ve ilaç yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Şekil 1).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD., drertaydin@gmail.com

Vernakalant:

3 mg/kg dozunda min. 10 dakikada iv olarak uygulanır. Başlangıç dozundan 10-15 dakika sonra 2 mg/kg dozunda min. 10 dakikada olacak şekilde idame doz verilir. Hastanın yaklaşık %50'sinde 10 dakika içinde sinüs ritmine dönüş izlenir (29-32). Sistolik kan basıncının 100 mmHg'nın altında olduğu hastalar, son 1 ay içinde AKS geçirmiş hastalar, klas III-IV semptomları olan kalp yetmezliği hastaları, uzun QT ve ileri AD hastaları kontrendikasyon oluşturan durumlardır. Hipotansiyon, QT uzaması ve non sustained VT açısından dikkatli olunmalıdır.

Amiodarone:

5-7 mg/kg dozunda min. 1-2 saatte uygulanacak olan başlangıç dozu sonrası 24 saatte 1,2 gr'ı geçmeyecek şekilde 50 mg/saatten idame doz verilir. Flebit riski sebebiyle geniş perifer veya santral venler tercih edilmeli ve infüzyon süresi 24 saati geçmemelidir. Hipotansiyon, bradikardi ve QT uzaması açısından dikkatli olunmalıdır. Etkisi 8-12 saatten birkaç gün sonraya kadar geç sürede ortaya çıkabilir. Ortalama %44 oranında sinüs ritmine konversiyon sağlar (31-32).

İbutilide:

1 mg dozunda min. 10 dakikada iv olarak uygulanır. (60 kg altında 0,01 mg doz önerilir). 10-20 dakikada sonra başlangıç dozu tekrarlanabilir. Özellikle AF-latter'in sinüs ritmine konversiyonunda etkilidir (33) (yaklaşık 1 saat içinde %63-73 oranında sinüs ritmine konversiyon). Uzamış QT'de, ciddi sol ventrikül hipertrofisinde ve düşük EF'li kalp yetersizliğinde kullanılması önerilmez. Uygulanmasından en az 4 saat sonrasına kadar proaritmik olaylar gelişme riski sebebiyle monitörize olarak izlenmelidir (34).

KAYNAKLAR

1. Al-Khatib SM, AllenLaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate-andrhythm-controltherapies in patientswithatrialfibrillation: a systematicreview. *AnnInternMed*2014;160:760773
2. Tamariz LJ, Bass EB. Pharmacological rate control of atrialfibrillation. *Cardiol Clin*2004;22:3545
3. Nikolaidou T, Channer KS. Chronicatrialfibrillation: a systematicreview of medicalheart rate controlmanagement. *PostgradMed J* 2009;85:303312

4. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillegge HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Ranchor AV, Van Gelder IC; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:17951803
5. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillegge HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:13631373
6. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, Cooper HA, Olshansky B, Hagens VE, Crijns HJ; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006;8:935942
7. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:22352243
8. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517524
9. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, Hilgers R. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy trial. *Circulation* 1996;94:346352
10. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hanselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schroder C, Veltmann C, Stork S, Bohm M, Koch A, Bauersachs J; DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGIToxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:676684
11. Clemon 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;81:594598
12. Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007;9:498505
13. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long-term survival and predictors of permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:10351038
14. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD; Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:18611872
15. Gilbert KA, Hogarth AJ, MacDonald W, Lewis NT, Tan LB, Tayebjee MH. Restoration of sinus rhythm results in early and late improvements in the functional reserve of the heart following direct current cardioversion of persistent AF: FRESH-AF. *Int J Cardiol* 2015;199:121125

16. Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T; AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: a crossover study of flecainide and pilsicainide. *J Arrhythm* 2017;33:310317
17. Capucci A, Piangerelli L, Ricciotti J, Gabrielli D, Guerra F. Flecainide-metoprolol combination reduces atrial fibrillation clinical recurrences and improves tolerability at 1-year follow-up in persistent symptomatic atrial fibrillation. *Europace* 2016;18:16981704
18. Bayes de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayes-Genis A, Guindo J, Vinolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445451
19. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno W, Idmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehrmann H, Arentz T. The duration of the amplified sinus-p-wave identifies presence of left atrial low voltage substrate and predicts outcome after pulmonary vein isolation in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:531543
20. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:27412762
21. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:588592
22. Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen S, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C, ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace* 2018;20:731732
23. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med* 2018;54:320327
24. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class I drugs for cardioversion of recent onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255262
25. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, Trisolino G, Binetti N, Cavazza M, Fontana G, Magnani B. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:6972
26. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, Lee KY, Weekes JN, Murdock CJ, Clarke GM. Efficacy of flecainide for the reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;70:50A-54A; discussion 54A-55A
27. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, Niemeth C, Aicher F, Grandt W, Heinze G, Kuhn P, Siostrzonek P. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:13181324
28. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121128.

29. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167179
30. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652659
31. Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Tsatsakis AM, Simantirakis EN, Chlouverakis GI. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000;117:1538154
32. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrbach K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012;26:167179
33. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K, Ruda MY, Van Wijk LV, Harry JD, Perry KT, Touboul P, Steinbeck G, Wellens HJ. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998;79:568575
34. Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier de la Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 2001;80:715

BÖLÜM 15

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Ritim Kontrol Stratejisi –Medikal ve Elektiriksel Kardiyoversiyon (Kime, Ne Zaman, Nasıl?)

Faruk BOYACI¹

Atriyal fibrilasyon (AF) yetişkinlerde en sık görülen kardiyak aritmidir (1) AF'nin yönetimindeki gelişmelere rağmen kardiyovasküler olay riskinde artış devam etmektedir. AF özellikle kalp yetmezliği (KY), inme ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (2). AF yönetiminde normal sinüs ritmini yeniden sağlamayı ve sürdürmeyi amaçlayan ritim kontrolü ve uygun kalp hızını hedefleyen hız kontrolü olmak üzere iki temel tedavi stratejisi vardır. Hız kontrolü AF yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır ve ilgili semptomları iyileştirmek için genellikle yeterlidir. Genellikle semptom yükünü hafifletmek için ritim kontrol stratejileriyle birlikte AF hastalarında hız kontrol tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Ritim kontrolü yeterli hız kontrolü ile birlikte antiaritmik ilaç (AAİ) tedavisi, kardiyoversiyon veya AF ablasyonu kullanılarak sinüs ritmini sağlama ve sürdürme girişimlerini ifade eder (2).

AF yönetimi için üstün strateji olarak ritim ve hız kontrolünün karşılaştırılması literatürde tartışmalı bir alan olmaya devam etmektedir. Hız kontrolü AF'si olan tüm hastaların ilk basamak yönetiminde vardır ve yapılan çalışmalar hız kontrol stratejilerinin tercihli olarak özellikle yaşlı hastaların yönetiminde kullanıldığını (3), ritim kontrol stratejilerinin ise öncelikle AF ile ilişkili semptomları azaltmak için kullanıldığını göstermektedir (4). AFFIRM çalışması dahil olmak üzere ritim kontrolü ve hız kontrol stratejilerini karşılaştıran önceki

¹ Uzm. Dr., SBÜ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, faruk_0601@hotmail.com

hemfikiridir. Amiodaron genel olarak bir sınıf III ajan olarak sınıflandırılmasına rağmen birden fazla etki mekanizmasına sahiptir. Amiodaron sınıf I AA ilaçlarla karşılaştırılabilir genel etkinliğe sahiptir fakat daha yavaş etki eder ve dönüşüm genellikle gecikmeli bir şekilde gerçekleşir (25). Amiodaron sınıf I AA ilaçların kullanılmadığı yapısal kalp hastalığı ve LV işlev bozukluğunun olduğu durumlarda tercih edilir

KAYNAKLAR

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. . Heartdiseaseandstrokestatistics—2020 update: a reportfromtheAmericanHeartAssociation. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Hindricks G.,Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelinesforthediagnosisandmanagement of atrialfibrillationdeveloped in collabora-tionwiththeEuropeanAssociation of Cardio-ThoracicSurgery (EACTS) *Eur. Heart J*. 2021;42:373–489. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. FumagalliS, Said SA, Laroche C, et al. Age-relateddifferences in presentation, treatment, andoutcome of patientswithatrialfibrillation in Europe: the EORP-AF general pilot registry (EUObservationalResearchProgramme-AtrialFibrillation). *J AmCollCardiol*. 2015 ;1(4):326-334. doi: 10.1016/j.jacep.2015.02.019.
4. Bunch TJ, Steinberg BA.Revisiting rate versusrhythmcontrol in atrialfibrillation-timing-matters. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1383–1384. doi: 10.1056/NEJMe2027180.
5. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate controland rhythmcontrol in patientswithatrialfibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833. doi: 10.1056/NEJ-Moa021328
6. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythmcontrolversus rate controlforatrialfibrillationand-heartfailure. *N Engl J Med*. 2008; 358:2667–2677. doi:10.1056/NEJMoa0708789
7. Guglin M, Chen R, Curtis AB. Sinusrhythm is associatedwithfewerheartfailuresymptoms: insightsfromthe AFFIRM trial. *HeartRhythm*. 2010;7(5):596-601. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.01.003.
8. Maan A, Zhang Z, Qin Z, et al.Impact of treatmentcrossovers on clinicaloutcomes in the rate andrhythmcontrolstrategiesforatrialfibrillation: Insightsfromthe AFFIRM (AtrialFibrillationFollow-upInvestigation of Rhythm Management) trial. *PacingClinElectrophysiol*. 2017 ;40(7):770-778. doi: 10.1111/pace.13112.
9. deDenus S, Sanoski CA, Carlsson J, et al. Rate vsrhythmcontrol in patientswithatrialfib- rillation: a meta-analysis.*ArchInternMed*. 2005;165(3):258–262. doi: 10.1001/archinte.165.3.258.
10. Craig T January, L SamuelWann, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guidelineforthe Management of PatientsWithAtrialFibrillation: A Report of theAmericanCollege of Cardiology/AmericanHeartAssociationTask Force on ClinicalP- racticeGuidelinesandtheHeartRhythmSociety *J AmCollCardiol*. 2019;74(1):104-132. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
11. Wolfes J, Ellermann C, Frommeyer G, et al. Evidence-basedtreatment of atrialfibrillatio- naroundtheglobe: comparison of thelatest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS guidelines on themanagement of atrialfibrillation. *RevCardiovascMed*. 2022 ;23(2):56. doi: 10.31083/j. rcm2302056.

12. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1305–1316. doi: 10.1056/nejmoa2019422.
13. Thind M, Holmes DN, Badri M, et al. Embolic and Other Adverse Outcomes in Symptomatic Versus Asymptomatic Patients With Atrial Fibrillation (from the ORBIT-AF Registry) *Am J Cardiol.* 2018 ;122(10):1677-1683. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.07.045.
14. Gibbs H, Freedman B, Rosenqvist M, et al. Clinical Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation Presentations in GARFIELD-AF: Implications for AF Screening *Am J Med.* 2021 ;134(7):893-901.e11. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.01.017.
15. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry *Am J Med.* 2015; 128(5):509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.026
16. Willems S, Borof K, Brandes A, et al. Systematic early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J.* 2022; 43(12):1219-1230. doi: 10.1093/eurheartj/ehab593.
17. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation.* 2021;144(11):845858. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323.
18. Pluymaekers N.A, Dudink E.A, Luermans J.G, et al. Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:1499–1508. doi: 10.1056/NEJMoa1900353.
19. Nuotio I, Hartikainen J.E.K, Grönberg T, et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014 ;312(6):647-649. doi: 10.1001/jama.2014.3824.
20. Warden B.A, MacKay J, Jafari M, et al. Use of Direct Oral Anticoagulants among Patients Undergoing Cardioversion: The Importance of Timing before Cardioversion. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e010854. doi: 10.1161/JAHA.118.010854.
21. Reers S, Karanatsios G, Borowski M, et al. Frequency of atrial thrombus formation in patients with atrial fibrillation under treatment with non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to vitamin K antagonists: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2018;23:49. doi: 10.1186/s40001-018-0350-9.
22. Schmidt A.S, Lauridsen K.G, Torp P, et al. Maximum-fixed energy shocks for cardiovertin atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2019;41:626–631. doi: 10.1093/eurheartj/ehz585.
23. Müssigbrodt, A, John, S, Kosiuk, J et al. Vernakalant-facilitated electrical cardioversion: comparison of intravenous vernakalant and amiodarone for drug-enhanced electrical cardioversion of atrial fibrillation after failed electrical cardioversion. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2016 ;18(1):51-56. doi: 10.1093/europace/euv194.
24. Markey, GC, Salter, N, Ryan, J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med.* 2018;54(3):320-327. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.11.016.
25. Chevalier P, Dubief A, Burri H, et al. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ;41(2):255-262. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02705-5.

BÖLÜM 16

Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Ablasyon Yöntemi

Fatih AKKAYA¹

Atriyal Fibrilasyon (AF), erişkin yaşlarda klinikte çok sık karşılaşılan inmenin bağımsız risk faktörü olarak yüksek morbitide ve mortalite ile ilişkili bir ritim bozukluğudur. AF ile ilgili detaylı konu başka bölümlerde anlatıldığı için bu bölümde sadece ablasyon yöntemi tartışılacaktır. Gün geçtikçe teknolojik ilerlemeler göz önüne alındığında AF hastalarında kateter ablasyonu ön plana çıkmakta ve giderek kullanımı artmaktadır. AF ablasyonu için en önemli unsur doğru hasta seçiminin yapılmasıdır. 3 boyutlu haritalama sistemlerinin gelişmesi daha önce yapılamayan veya nüks eden olgularda ablasyona imkan tanımıştır. AF mekanizmasının karmaşık olmasının yanında ablasyona yönelik hala tam bir uzlaşma mevcut değildir. Ancak son kılavuzlar ablasyon yöntemini giderek daha da ön plana çıkarmıştır (2, şekil 1). Deneyimli merkezlerde tecrübe artıkça buna paralel komplikasyonlar düşmekte ve başarı oranı artmaktadır. Özellikle yapısal kalp hastalığı olmayan ve sol atriyumunu normal olan vakalarda başarı oranı çok yüksek olmaktadır. Bu yüzden paroksizmal AF tanılı hastalarda sınıf 2A öneri ile ablasyon direk önerilirken ilaca dirençli vakalarda sınıf 1 öneri ile ablasyon önerilmektedir. Yüksek olasılıkla taşikardiyo-miyopatiye bağlı olduğu düşünülen düşük EF li vakalarda ise yine sınıf 1 öneri ile kateter ablasyon önerilmektedir. Komorbiditesi yüksek veya sol atriyumunu

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD., drfatihakkaya@gmail.com

Sonuç olarak AF ablasyonları son yıllarda ivmelenerek yapılan teknolojik gelişmelerle paralel etkin sonuçlar doğuran ve komplikasyon riski giderek düşen işlemler haline gelmiştir. Operatörün tecrübesi bu işlemdeki başarıyı oluşturan temel etken olabileceği gibi hastanın anatomik özellikleride diğer önemli unsurlardır. Uzun süre AF de kalmış ve atriyumu çok genişlemiş vakalarda başarı şansı diğer vakalara göre düşük seyretmektedir. Bu açıdan bakıldığında uygun hastalarda erken ablasyon stratejileri hem nüksleri ve semptomları engelleyecektir hem de kalpteki yapısal değişikliklerin önüne geçecektir. Ablasyondan başarı şansı en yüksek hasta grubu sol atriyumu çok genişlememiş , yapısal kalp hastalığı olmayan semptomatik vakalar gibi görünmektedir. Fakat sol atriyumu genişlemiş veya yapısal kalp hastalığının olması AF ablasyonu için engel bir durum oluşturmayıp başarılı sonuçlar alınmaktadır. Tecrübeli merkezlerde RF ablasyon ile kriyobalon ablasyonların başarıları birbirine denk görünmektedir. PFA için ise ileri çalışmaları ihtiyaç vardır. Ablasyon önerilen hastalara işlemin olası riskleri ve komplikasyonları anlatılmalıdır. En korkutucu komplikasyonlar kardiyak perforasyon ve tamponad, serebrovasküler olay ve özefageal fistüldür. Diğer önemli komplikasyonlar pulmoner ven stenozu ve frenik sinir paralizisidir (12,13,14). Operatörün acil durumlar karşısında dikkatli olması ve olası komplikasyonları erken tanınması çok önemlidir. Gün geçtikçe bu komplikasyonlar azalmakta tecrübeli merkezlerde yok denecek kadar az görünmekte ve başarılı ablasyon işlemlerinin sayısı artmaktadır. Ablasyon sonrası rekürrens gerçekleşmesi durumunda hastaların tekrar ablasyon işlemine alınmasında engel bir durum yoktur (15).

KAYNAKLAR

1. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol.* 2021 Oct;37(10):1607-1618. doi: 10.1016/j.cjca.2021.06.011. Epub 2021 Jun 26. PMID: 34186113.
2. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
3. Luik A, Kunzmann K, Hörmann P, Schmidt K, Radzewitz A, Bramlage P, Schenk T, Schymik G, Merkel M, Kieser M, Schmitt C. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 May 25;17(1):135. doi: 10.1186/s12872-017-0566-6. PMID: 28545407; PMCID: PMC5445510.
4. Kuck KH, Albenque JP, Chun KJ, Fürnkranz A, Busch M, Elvan A, Schlüter M, Braegelmann KM, Kueffer FJ, Hemingway L, Arentz T, Tondo C, Brugada J; FIRE AND ICE Investigators. Repeat Ablation for Atrial Fibrillation Recurrence Post Cryoballoon or Radi-

- ofrequency Ablation in the FIRE AND ICE Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019 May 22;12(6):e007247. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007247. PMID: 31693319.
5. Yorgun H, Canpolat U, Okşul M, Şener YZ, Ateş AH, Crijns HJGM, Aytemir K. Long-term outcomes of cryoballoon-based left atrial appendage isolation in addition to pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2019 Nov 1;21(11):1653-1662. doi: 10.1093/europace/euz232. PMID: 31504432.
 6. Erden İ, Erden EÇ, Golcuk E, Aksu T, Yalin K, Güler TE, Özcan KS, Turan B. Impact of transesophageal echocardiography during transeptal puncture on atrial fibrillation ablation. *J Arrhythm.* 2016 Jun;32(3):170-5. doi: 10.1016/j.joa.2015.12.005. Epub 2016 Jan 28. PMID: 27354860; PMCID: PMC4913159
 7. Temel Kardiyak Elektrofizyoloji ve Transkateter Ablasyon, Ali Oto, Bülent Özin, Editör , ss.51-56, 2018 ISBN :978-605-83462-0-8
 8. Kozluk E., Gaj S., Piatkowska A., Kiliszek M., Lodzinski P., Dabrowski P. et al. Evaluation of safety and the success rate of cryoballoon ablation of the pulmonary vein ostia in patients with atrial fibrillation—a preliminary report. *Kardiol Pol*, 68 (2), 175-180.
 9. Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020 Aug;31(8):2136-2147. doi: 10.1111/jce.14414. Epub 2020 May 16. PMID: 32107812.
 10. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, Petru J, Funosako M, Cochet H, Sediva L, Chovanec M, Dukkupati SR, Jais P. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 23;74(3):315-326. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.021. Epub 2019 May 11. PMID: 31085321.
 11. Reddy VY, Dukkupati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 May;7(5):614-627. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33933412.
 12. Saad H, Myers DT, Song TK, Nadig J. Radiologic Manifestations of Pulmonary Vein Ablation Complications: A Pictorial Review. *J Thorac Imaging.* 2021 Sep 1;36(5):W89-W95. doi: 10.1097/RTI.0000000000000561. PMID: 32960836.
 13. Rostamian A, Narayan SM, Thomson L, Fishbein M, Siegel RJ. The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014 Jun;40(1):63-74. doi: 10.1007/s10840-014-9885-z. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24626996
 14. Tsai J, Chishinga N, Velutha Mannil S, Schaffer R, Kuchciak A, Gomez SI, Dylewski J, Sciarra J. Acute Cardiac Tamponade as a Complication of Pulmonary Vein Isolation Ablation. *Cureus.* 2021 Nov 14;13(11):e19572. doi: 10.7759/cureus.19572. PMID: 34926044; PMCID: PMC8671051.
 15. Miao C, Ju W, Chen H, Yang G, Zhang F, Gu K, Li M, Wang Z, Liu H, Chen M. Clinical and electrophysiological characteristics predicting the re-ablation outcome for atrial fibrillation patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Nov;59(2):373-379. doi: 10.1007/s10840-019-00666-0. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31784867.

BÖLÜM 17

Postoperatif Atriyal Fibrilasyon

Güliden GÜVEN¹

Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) şu şekilde tanımlanır: Önceden atriyal fibrilasyon (AF) tanısı olmayan bir hastada postoperatif dönemde AF olması durumudur. Uzun süre ameliyat sonrası geçici sınırlı klinik önemi olan bir fenomen olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda POAF'ın neden olduğu morbidite ve mortalitenin anlaşılmasıyla POAF klinisyenlerin dikkatini daha çok çeker olmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ , RİSK FAKTÖRLERİ VE İNSİDANS

POAF en sık karşılaşılan perioperatif ritim bozukluğudur. POAF insidansı cerrahi tipine göre değişkenlik göstermektedir. POAF, kalp dışı cerrahi geçiren 45 yaş üstündeki yetişkinlerin %3'ünde gelişirken, bu oran göğüs cerrahisi sonrası % 30'lar, kalp cerrahisi sonrası ise %40'lar düzeyinde görülmektedir (1). Passman ve meslektaşları non kardiyak cerrahi sonrası POAF gelişimi değerlendirme amaçlı cinsiyet (erkek), yaş ve kalp hızından oluşan bir risk skoru üretmiştir. Çalışma, cerrahinin tüm alt tipleri için uygun görülmüş ve c-istatistiklerinin 0.65 ile 0.73 arasında değiştiği saptanmıştır. Ancak skor, tek bir merkezden sadece 856 hastanın verileri kullanılarak geliştirildiğinden daha fazla doğrulama gerektirmektedir. (11) Ameliyat öncesi POAF riskini belirlemek

¹ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, gldngvn89@gmail.com

ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ

PAOF'ta genel prensip, AF'si 48 saatten uzun süren hastalar için cerrahi ekip ile riskleri ve faydaları tartışıldıktan sonra hastanın antikoagüle edilmesidir. Yeni kuşak antikoagulanlarla ilgili yeterli veri olmadığı için varfarin önerilen tedavidir ancak YOAK'larla yapılan yeni çalışmalar antikoagülasyonun YO-AK'larca yapılması lehinedir. POAF sonrası antikoagülasyon süresi hastanın risk faktörüne göre belirlenmelidir. Sinüs ritmine dönen ve eşlik eden risk faktörü olmayan hastalarda 1 aylık antikoagülan tedavi yeterli olurken, AF'si devm eden hastalarda uzun dönemli antikoagülasyon gereksinimi hasta bazlı değerlendirilmelidir.

2020 ESC KILAVUZUNDA POAF ÖNERİLERİ

Perioperatif amidaron ya da beta bloker tedavisi, kalp cerrahisi sonrası AF'nin önlenmesi için önerilir (sınıf I A).

Tromboembolik olayları önlemek için uzun süreli OAK tedavisi, kalp dışı cerrahiden sonra postoperatif AF ile inme riski altında olanlara, OAC tedavisinin beklenen net klinik faydası ve bilinçli hasta tercihleri göz önünde bulundurularak düşünülmelidir. (Sınıf IIA B)

Tromboembolik olayları önlemek için uzun süreli OAK tedavisi, beklenen net klinik göz önüne alındığında, kalp cerrahisi sonrası postoperatif AF ile inme riski olan hastada düşünülebilir (Sınıf IIB B).

Beta-blokerler, kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası AF'nin önlenmesi için rutin olarak kullanılmamalıdır (Sınıf 3).

KAYNAKLAR

1. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 1061– 73.
2. Koshy AN, Hamilton G, Theuerle J, et al. Postoperative atrial fibrillation following noncardiac surgery increases risk of stroke. *Am J Med* 2020;133(3),311–22.e5.
3. Karamchandani K, Khanna AK, Bose S, et al. Atrialfibrillation: current evidence and management strategies during the perioperative period. *Anesth Analg* 2020;130(1):2–13.
4. Chebbout R, Heywood EG, Drake TM, et al. A systematic review of the incidence of and risk factorsfor postoperative atrial fibrillation following general surgery. *Anaesthesia* 2018;73(4):490–8.
5. Shrivastava V, Nyawo B, Dunning J, et al. Is there arole for prophylaxis against atrial fibrillation for patientsundergoing lung surgery? *Interact CardiovascThorac Surg*2004;3(4):656–62

6. Bagheri R, Yousefi Y, Rezaei R, et al. Atrial fibrillation after lung surgery: incidence, underlying factors, and predictors. *Kardiocir Torakochirurgia Pol* 2019; 16(2):53–6.
7. Siu CW, Tung HM, Chu KW, et al. Prevalence and predictors of new-onset atrial fibrillation after elective surgery for colorectal cancer. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(Suppl 1):S120–3.
8. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surg Today* 2014; 44(5):839–47.
9. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374(20):1911–21.
10. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, et al. New-onset atrial fibrillation after PCI or CABG for left main disease: the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(7):739–48.
11. Passman RS, Gingold DS, Amar D, Lloyd-Jones D, Bennett CL, Zhang H, Rusch VW. Major kalp dışı torasik cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon için tahmin kuralı. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1698 – 703.
12. Turagam MK, Mirza M, Werner PH, et al. Circulating biomarkers predictive of postoperative atrial fibrillation. *Cardiol Rev* 2016; 24(2):76–87.
13. Heintz KM, Hollenberg SM. Perioperative cardiac issues: postoperative arrhythmias. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 1103– 14, viii.
14. Walsh SR, Tang T, Gaunt ME, Schneider HJ. New arrhythmias after non-cardiothoracic surgery. *BMJ* 2006; 333: 715
15. Bhavne PD, Goldman LE, Vittinghoff E, Maselli J, Auerbach A. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2012; 164: 918– 24
16. Danelich IM, Lose JM, Wright SS, Asirvatham SJ, Ballinger BA, Larson DW, Lovely JK. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 831– 41
17. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta F, Iacoviello L, Donati MB, Schiavello R, Maseri A, Possati G. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003; 108(Suppl. 1): II195–
18. Polanczyk CA, Goldman L, Marcantonio ER, Orav EJ, Lee TH. Kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda supraventriküler aritmi: klinik korelasyonlar ve kalış süresine etkisi. *Ann Intern Med* 1998; 129: 279 – 85.
19. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperatif atriyal fibrilasyon ve uzun vadeli iskemik inme riski. *JAMA* 2014; 312: 616 – 22.
20. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Kalp dışı cerrahi geçiren hastalarda uzatılmış salımlı metoprolol süksinatın etkileri (POISE çalışması): randomize kontrollü bir çalışma. *Lancet* 2008; 371: 1839 – 47.
21. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Putnam JB Jr. Kalp dışı torasik cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon ile ilişkili risk faktörleri: 2588 hastanın analizi. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 779 – 86.
22. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, O'Brien S, Harpole D. Akciğer kanseri ameliyatı sonrası atriyal fibrilasyon için risk faktörleri: Göğüs Cerrahları Derneği genel göğüs cerrahisi veritabanının analizi. *Ann Göğüs Cerrahisi* 2010; 90: 368 – 74.
23. Simmers D, Potgieter D, Ryan L, Fahrner R, Rodseth RN. Göğüs cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonun bir belirleyicisi olarak preoperatif B tipi natriüretik peptidin kullanımı: sistematik derleme ve meta-analiz. *J Kardiyotorak Vask Anestezi* 2015; 29: 389 – 95.

24. Zhao BC, Huang TY, Deng QW, et al. Prophylaxis against atrial fibrillation after general thoracic surgery: trial sequential analysis and network metaanalysis. *Chest* 2017; **151**(1):149–59.
25. Fauchier L, Clementy N, Babuty D. Statin tedavisi ve atriyal fibrilasyon: yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik incelemesi ve güncellenmiş meta-analizi . *Curr Opin Cardiol* 2013 ; **28** : 7 – 18 .
26. Chopra V , Wesorick DH , Sussman JB , Greene T , Rogers M , Froehlich JB , Eagle KA , Saint S . Perioperatif statinlerin ölüm, miyokard enfarktüsü, atriyal fibrilasyon ve kalış süresi üzerindeki etkisi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz . *Arch Surg* 2012 ; **147** : 181 – 9 .
27. Asher CR , Miller DP , Grimm RA , Cosgrove DM 3rd , Chung MK . Kalp kapak cerrahisi sonrası erken dönemde atriyal fibrilasyon gelişimi için risk faktörlerinin analizi . *Ben J Cardiol* 1998 ; **82** : 892 – 5 .
28. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; **374**(20): 1911–21
29. Aranki SF , Shaw DP , Adams DH , Rizzo RJ , Couper GS , VanderVliet M , Collins JJ Jr , Cohn LH , Burstin HR . Koroner arter cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonun tahmin edicileri. Mevcut eğilimler ve hastane kaynakları üzerindeki etkisi . *Dolaşım* 1996 ; **94** : 390 – 7 .
30. Melby SJ , George JF , Picone DJ , Wallace JP , Davies JE , George DJ , Kirklin JK . Kalp ameliyatı sonrası postoperatif atriyal fibrilasyon için zamana bağlı parametrik risk faktörü analizi . *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 ; **149** : 886 – 92 .
31. Ambrosetti M , Tramari R , Griffo R , De Feo S , Fattiroli F , Vestri A , Riccio C , Temporelli PL , ISYDE, ICAROS İtalyan Kardiyovasküler Önleme Derneği Araştırmacıları R, Epidemiyoloji . Kardiyak cerrahi sonrası geç postoperatif atriyal fibrilasyon: kardiyak rehabilitasyon ortamında ulusal bir anket . *J Cardiovasc Med* 2011 ; **12** : 390 – 5 .
32. Auer J , Weber T , Berent R , Ng CK , Lamm G , Eber B . Kalp cerrahisi sonrası postoperatif atriyal fibrilasyon risk faktörleri . *J Card Surg* 2005 ; **20** : 425 – 31 .
33. Olşanski B. Otonom sinir sistemi ve atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkiler . *Prog Kardiyovasküler Dis* 2005 ; **48** : 57 – 78 .
34. Al-Shanafey S , Dodds L , Langille D , Ali I , Henteleff H , Dobson R. Koroner arter baypas greft cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon için bir risk faktörü olarak nodal damar hastalığı . *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; **19** : 821 – 6 .
35. Kolvekar S , D'Souza A , Akhtar P , Reek C , Garratt C , Spyt T. Koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişiminde atriyal iskeminin rolü . *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; **11** : 70 – 5 .
36. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Kardiyak cerrahi sonrası postoperatif atriyal fibrilasyon riskini tahmin etmek için başucu aracı: POAF Skoru. *J Am Heart Doç.* 2014; **3**(2):1-9.
37. Maesen B , Nijs J , Maessen J , Allesie M , Schotten U. Ameliyat sonrası atriyal fibrilasyon: bir mekanizma labirenti . *Avrupa* 2012 ; **14** : 159 – 74 .
38. Almassi GH , Schowalter T , Nicolosi AC , Aggarwal A , Moritz TE , Henderson WG , Tarazi R , Shroyer AL , Sethi GK , Grover FL , Hammermeister KE . Kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon: majör bir morbid olay mı? *Ann Surg* 1997 ; **226** : 501 – 11 tartışma 11–3.
39. Aranki SF , Shaw DP , Adams DH , Rizzo RJ , Couper GS , VanderVliet M , Collins JJ Jr , Cohn LH , Burstin HR . Koroner arter cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonun tahmin edicileri. Mevcut eğilimler ve hastane kaynakları üzerindeki etkisi . *Dolaşım* 1996 ; **94** : 390 – 7 .
40. Mathew JP , Fontes ML , Tudor IC , Ramsay J , Duke P , Mazer CD , Barash PG , Hsu PH , Mangano DT , Investigators of the Ischemia R, Education F, Perioperatif İskemi Araştırmasının Çok Merkezli Çalışması G . Kalp cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon için çok merkezli bir risk indeksi . *JAMA* 2004 ; **291** : 1720 – 9
41. Wahr JA , Parks R , Boisvert D , Comunale M , Fabian J , Ramsay J , Mangano DT . Kalp cerrahisi hastalarında preoperatif serum potasyum seviyeleri ve perioperatif sonuçlar. Perioperatif İskemi Araştırma Grubunun Çok Merkezli Çalışması . *JAMA* 1999 ; **281** : 2203 – 10 .

42. Aaglio LS , Stanford GG , Maddi R , Boyd JL 3rd , Nussbaum S , Chernow B . Hipomagneze-mi, kalp cerrahisini takiben sık görülür . *J Kardiyotorak Vask Anestezi* 1991 ; **5** : 201 – 8 .
43. Hernandez-Leiva E , Dennis R , Isaza D , Umama JP . Hemogloblin ve B-tipi natriüretik pep-tit ameliyat öncesi değerleri, ancak enflamatuar belirteçler değil, kalp cerrahisinde ameliyat sonrası morbidite ile ilişkilidir: ileriye dönük bir kohort analitik çalışması . *J Kardiyotorasik Cerrahi* 2013 ; **8** : 170 .
44. Mendes LA , Connelly GP , McKenney PA , Podrid PJ , Cupples LA , Shemin RJ , Ryan TJ , Davidoff R . Sağ koroner arter stenozu: koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonun bağımsız bir belirleyicisi . *J Am Coll Cardiol* 1995 ; **25** : 198 – 202 .
45. Melduni RM , Suri RM , Seward JB , Bailey KR , Ammash NM , Oh JK , Schaff HV , Gersh BJ . Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda diyastolik disfonksiyon: ameliyat sonrası yeni baş-layan atriyal fibrilasyonun başlamasının altında yatan patofizyolojik bir mekanizma . *J Am Coll Cardiol* 2011 ; **58** : 953 – 61 .
46. Wijesundera DN , Beattie WS , Rao V , Karski J . Kalsiyum antagonistleri, kalp cerrahisi sonrası kardiyovasküler komplikasyonları azaltır: bir meta-analiz . *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **41** : 1496 – 505
47. Mitchell LB , Komite CCSAFG. Kanada Kardiyovasküler Derneği atriyal fibrilasyon kılavuzları . kalp cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonun önlenmesi ve tedavisi . *Can J Cardiol* 2010 ; **2011** (27) : 91 – 7 .
48. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, et al. 2018 focused update of the canadian cardio-vascular society guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2018;34(11):1371–92.
49. Yamashita MH, Kearns M, et al. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;95(2):533–41.
50. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care* 2017;42:6977. 1396.
51. Tabbalat RA, Hamad NM, Alhaddad IA, Hammoudeh A, Akasheh BF, Khader Y. Effect of Colchicine on the Incidence of atrial fibrillation in open heart surgery patients: END-AF trial. *Am Heart J* 2016;178:102107. 1397.
52. Ali-Hasan-Al-Saegh S, Mirhosseini SJ, Liakopoulos O, Sabashnikov A, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Ghaffari N, Vahabzadeh V, Aghabagheri M, Mozayan MR, Popov AF. Posterior pericardiotomy in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2015;23:354362. 1398.
53. Hu XL, Chen Y, Zhou ZD, Ying J, Hu YH, Xu GH. Posterior pericardiotomy for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2016;215:252256. 1399.
54. Wang W, Mei YQ, Yuan XH, Feng XD. Clinical efficacy of epicardial application of drug-releasing hydrogel to prevent postoperative atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:8085.
55. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, vander Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group. Intraoperative high-dosedexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:17611767. 1401.
56. Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar J, C, Zuo Y, Avezum A, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:12431253.

57. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, *et al.* Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; **12**: 1360– 420.
58. Chapin TW, Leedahl DD, Brown AB, *et al.* Comparison of anticoagulants for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020;**25**(6):523–30.

BÖLÜM 18

Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Risk Modifikasyonu

Hakan UYAR¹

Atriyal fibrilasyon (AF) sık görülen aritmidir. Çoğunlukla asemptomatik seyretmektedir. AF tanısı konulup ritm ve komplikasyonların kontrolünden sonra; sinüs ritminin devamı için risk faktörlerinin modifikasyonu önemli yer tutmaktadır (1). Risk faktörlerinin modifikasyonu; eşlik eden komorbiditelerin kontrolünü ve yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir.

AF ile ilişkili durumlar:

1. Yaşam tarzı değişiklikleri
 - Obezite ve kilo kaybı
 - Alkol, sigara ve kafein kullanımı
 - Fiziksel aktivite
2. Eşlik eden komorbiditeler
 - Hipertansiyon
 - Diyabetes mellitus
 - Uyku apne sendromu

¹ Uzm. Dr., Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, hakanuyar33@hotmail.com

Sonuç olarak AF yüksek semptom yükü ve tekrarlama riski ile yaşam konforunu etkileyen bir aritmidir. AF gelişiminden önce ve sonra eşlik eden risk faktörlerinin ve komorbiditelerin kontrolü daha düşük AF riski ve tekrarı ile birliktedir. Klinisyenin AF yönetiminde risk modifikasyonunu dikkate alması, tedavi ve komplikasyonları önlemek kadar önemlidir.

Kaynaklar

1. Hindricks g. Et. Al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
2. WANG TJ, PARISE H, LEVY D, D'AGOSTINO RB, SR., WOLF PA, VASAN RS et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7. doi:10.1001/jama.292.20.2471;
3. Carl J. Lavie, MD,a Ambarish Pandey, MD,b Dennis H. Lau Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 70, NO. 16, 2017*
4. Kiran Sidhu, MD FRCPC, Anthony Tang, MD FRCPC Modifiable risk factors in atrial fibrillation: the role of alcohol, obesity and sleep apnea DOI: 10.1016/j.cjca.2017.04.006
5. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjostrom L, Karason K. Bariatric surgery and the risk of new-onset atrial fibrillation in Swedish obese subjects. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 2497–504.
6. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–60.
7. Rajeev K. Pathak, MBBS,* Melissa E. Middeldorp,* Megan Meredith Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY) ,*JAMA VOL. 65, NO. 20, 2015*
8. Rajeev K. Pathak, MBBS,* Melissa E. Middeldorp,* Dennis H. Lau Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation The ARREST-AF Cohort Study, *JAMA VOL. 64, NO. 21, 2014*
9. Vegard Malmo, MD; Bjarne M. Nes, PhD; Aerobic Interval Training Reduces the Burden of Atrial Fibrillation in the Short Term A Randomized Trial (*Circulation*. 2016;133:466-473. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018220.
10. GALLAGHER C, HENDRIKS JML, ELLIOTT AD, WONG CX, RANGNEKAR G, MIDDELDORP ME et al. Alcohol and incident atrial fibrillation - A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;246:46-52. doi:10.1016/j.ij-card.2017.05.133.
11. Arthur R. Menezesa , Carl J. Laviea , Alban De Schutter Lifestyle Modification in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation *Progress in cardiovascular diseases* 58 (2015) 117-125
12. Patil H, Lavie CJ, O'Keefe JH. Cuppa joe: friend or foe? Effects of chronic coffee consumption on cardiovascular and brain health. *Mo Med*. 2011;108:431-438.
13. Cheng M, Hu Z, Lu X, et al. Caffeine intake and atrial fibrillation incidence: dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Can J Cardiol*. 2014;30(4):448-454
14. SABZWARI SRA, GARG L, LAKKIREDDY D, DAY J. Ten lifestyle modification approaches to treat atrial fibrillation. *Cureus*. 2018;10(5):e2682. doi:10.7759/cureus.2682.

15. AUNE D, SCHLESINGER S, NORAT T, RIBOLI E. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European journal of preventive cardiology*. 2018;25(13):1437-51. doi:10.1177/2047487318780435.
16. VAN GELDER IC, HOBBELT AH, BRUGEMANN J, RIENSTRA M. Time to implement fitness and reduction of fatness in atrial fibrillation therapy. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology. Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(4):513-4. doi:10.1093/europace/euw287.
17. PROIETTI M, BORIANI G, LAROCHE C, DIEMBERGER I, POPESCU MI, RASMUSSEN LH et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology. Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2017;19(4):535-43. doi:10.1093/europace/euw150.
18. DRCA N, WOLK A, JENSEN-URSTAD M, LARSSON SC. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(20):1627-30. doi:10.1136/heartjnl2014-307145
19. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017;230:293-300
20. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):369-372.
21. Menezes AR, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ, et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):394-409
22. Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, et al. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens*. 2008;21(10):1111-1116
23. Go O, Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2009;11(6):430-435.
24. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):403-411.
25. PALLISGAARD JL, SCHJERNING AM, LINDHARDT TB, PROCIDA K, HANSEN ML, TORP-PEDERSEN C et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(6):621-7. doi:10.1177/2047487315599892.
26. AUNE D, FENG T, SCHLESINGER S, JANSZKY I, NORAT T, RIBOLI E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018;32(5):501-11. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004.
27. YANG PS, KIM TH, UHM JS, PARK S, JOUNG B, LEE MH et al. High plasma level of soluble RAGE is independently associated with a low recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in diabetic patient. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology. Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016;18(11):1711-8. doi:10.1093/europace/euv449.
28. GOUDIS CA, KORANTZOPOULOS P, NTALAS IV, KALLERGIS EM, LIU T, KETIKOGLU DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International journal of cardiology*. 2015;184:617-22. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.052.

BÖLÜM 19

Yeni Tanı Atriyal Fibrilasyon Hastasına Acil Servis ve Poliklinikte Yaklaşım

Hasan DEĞİRMENCI¹

Acil servis veya poliklinikte gözlenen yeni tanı atriyal fibrilasyon (AF) hastasına yaklaşımda ilk bakılması gereken hastanın kliniği yani hemodinamik açıdan stabil olup olmadığıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Avrupa Kardiyolo-Torasik Cerrahi Derneği (EACTS) işbirliğiyle geliştirilen AF tanı ve yönetimi 2020 kılavuzunda (1) belirtildiği üzere bu hasta grubunda geleneksel AF yaklaşım basamakları haricinde ABC yolunun mutlaka değerlendirilmesi gerekliliğinin öne çıktığı açıkça ifade edilmiştir.

ABC yolu olarak adlandırılan sistemik yaklaşım;

'A' Antikoagülasyon / Felçten kaçınma;

'B' Better-Daha iyi semptom kontrolü;

'C' Kardiyovasküler ve Komorbid sorunların optimizasyonunu içerir (2).

Bu yaklaşım tüm sağlık birimi basamaklarında AF hastalarının bakımını kolaylaştırmıştır. Olağan bakım ile karşılaştırıldığında, ABC yolu, tüm nedenlere bağlı ölüm riskinin azalması, inme / majör kanama / kardiyovasküler ölümlerin bileşik sonucu ve ilk hastaneye yatış, daha düşük kardiyovasküler ölüm oranları ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Sağlıkla ilgili maliyetlerin

¹ Uzm. Dr., Tekirdağ İ.Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
drhasandegirmenci@yahoo.com

2DS2-VASc skorundan bağımsız olarak kardiyoversiyon öncesi (>48 saat veya bilinmeyen süre ise) ve kardiyoversiyon sonrası antikoagülasyon sağlanması gerektiğini belirtmek önemlidir. Bu durum tromboemboli riskinde artış ile ilişkilidir.

Yeni başlayan AF'si olan hastalar için, erken/acil (tanı konduktan sonraki birkaç saat içinde) veya daha sonra kardiyoversiyon, AF epizodunun spontan olarak sinüs ritmine dönüşmeyeceği netleştikten sonra kabul edilebilir bir yönetim stratejisidir. Kardiyoversiyonun zamanlaması (stabil olmayan hastalar hariç) kısmen epizodun süresine ve AF'ye neden olan akut bir durumun olup olmadığına ve hastanın son üç hafta veya daha uzun süredir antikoagülasyon kullanıp kullanmadığına göre belirlenir. Aritmi süresi 48 saatten az ise ve transtorasik ekokardiyografide kardiyak anormallikler (özellikle mitral kapak hastalığı veya kardiyomyopatiye bağlı önemli sol ventrikül genişlemesi) yoksa sistemik embolizasyon riski düşüktür (17). Bu 48 saatlik kuralın bir sınırlaması, hastanın hekimi bilgilendirmesine ve AF epizodunun ne zaman başladığını gerçekten bilmesine dayanmasıdır. Bu nedenle, gecikmeli kardiyoversiyondan ziyade acil kardiyoversiyonun bir avantajı olup olmadığı bilinmemektedir.

Yeni başlayan AF (ve paroksizmal AF), genellikle aritminin süresine bağlı olarak sinüs ritmine kendiliğinden döndüğü gözlemlenmiştir (18). Yeni başlayan AF'li hastaların çoğunda spontan sinüs ritmine dönüşün meydana geldiğini bildiğimizden, hasta stabil ise, genellikle başlangıçtan sonraki ilk 24 saat içinde kardiyoversiyon girişiminde bulunmayız. 48 saatten uzun süren yeni başlangıçlı AF'si olan hastaların çoğunda kardiyoversiyon, üç haftalık etkili antikoagülasyon sağlanana veya bir transözofageal ekokardiyogram yapılana ve sol atriumda trombüs olmadığı görüntülenene kadar ertelenmelidir (19).

KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. Published online August 29, 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627-628.
3. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:1359-1366.e6.
4. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care)

- pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:16951703.
5. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:12611267
 6. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, Violi F, Lip GY. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHERO-AF study. *Am. J. Med.* 2019, 132, 856–861
 7. Guo Y, Lane DA, Wang L; mAF-App II Trial Investigators, et al. Mobile health technology to improve care for patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:15231534
 8. Dell'Orfano JT, Kramer RK, Naccarelli GV. Cost-effective strategies in the acute management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:23.
 9. Kim MH, Conlon B, Ebinger M, et al. Clinical outcomes and costs associated with a first episode of uncomplicated atrial fibrillation presenting to the emergency room. *Am J Cardiol* 2001; 88:A7, 74.
 10. Michael JA, Stiell IG, Agarwal S, Mandavia DP. Cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33:379.
 11. Domanovits H, Schillinger M, Thoenissen J, et al. Termination of recent-onset atrial fibrillation/flutter in the emergency department: a sequential approach with intravenous ibutilide and external electrical cardioversion. *Resuscitation* 2000; 45:181.
 12. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370:2478.
 13. Walkey AJ, Benjamin EJ, Lubitz SA. New-onset atrial fibrillation during hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:2432.
 14. Tung P, Levitzky YS, Wang R, et al. Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.
 15. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, et al. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2022.
 16. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292:2471.
 17. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126:615.
 18. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:588.
 19. Grewal GK, Klosterman TB, Shrestha K, et al. Indications for TEE before cardioversion for atrial fibrillation: implications for appropriateness criteria. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:641.

BÖLÜM 20

Akut ve Kronik Koroner Sendromlarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Hüseyin KARAKURT¹

Atriyal fibrilasyon (AF), 50 yaş üzeri kadınlarda ve erkeklerde yaşam boyu 1/3 oranında görülme olasılığı ile yeryüzündeki en yaygın sürekli aritmidir (1).

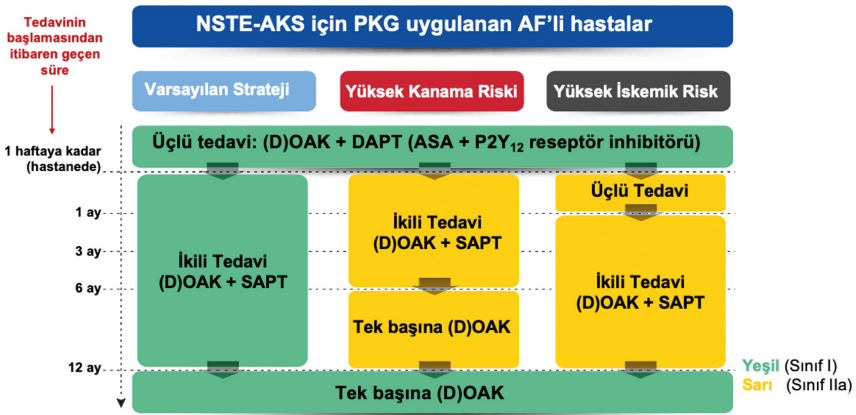
Toplumun yaşlanması ile birlikte AF görülme sıklığı giderek artmaktadır (2-4). Yaş artışı ile birlikte koroner arter hastalıkları görülme riski de arttığından iki durumun birlikteliği giderek daha sık olarak karşımıza gelmektedir.

AF, %6 ile %21 arası değişen insidans ile akut miyokart enfarktüsü (AME) klinik tablosunu komplike etmektedir (5) ve bu aritminin AME sonrası kısa ve uzun dönemde mortalite prediktörü olduğu bilinmektedir (6-8). 7 Avrupa ülkesinde yürütülen ve AF hastalarının değerlendirildiği çok merkezli PREFER AF çalışmasında koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve geçirilmiş stent öyküsü sıklığı sırası ile %23.4, %10.7 ve %10.2 olarak saptanmıştır (9).

Birlikteliğin önemi ve sıklığı bilinmekle birlikte, AF hastalarında koroner arter hastalığının doğru şekilde saptanması; AF hastalarında daha az sıklıkla uygulanan stress testleri, hızlı AF atakları sırasında koroner iskemi nedeniyle semptomlarla karışabilecek bulguların ve EKG değişikliklerinin oluşması, yüksek kalp hızı ve düzensiz atımlar nedeni ile koroner BT anjiyografi tetkikinin prediktif değerinin düşmesi gibi nedenlerle güç olmaktadır (10).

¹ Uzm. Dr., İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, hsynkarakurt@gmail.com

ve bir P2Y12 inhibitöründen oluşan üçlü tedavi sonrası 12 aya kadar bir oral antikoagülan ve tercihen P2Y12 inhibitörü bir antiagregan ajandan oluşan ikili tedavi ve 12 ay sonunda ise sadece oral antikoagülan tedavidir. Yine tabloda görüleceği şekilde yüksek iskemik risk ağır bastığında üçlü tedavi 1 ay boyunca uygulanabilir ve tam tersi yüksek kanama riski baskın risk olduğunda 1 yıldan daha erken ikili tedaviye geçiş düşünülebilir. Yine kılavuz, uygun endikasyonda oral antikoagülan tercihinin, özellikle kanama riski azalma avantajı nedeni ile vitamin K antagonisti yerine bir DOAK olmasını önermektedir. Aynı zamanda, Sarafoff ve ark. yaptığı çalışmada üçlü tedavi kombinasyonunda prasugrel kullanılmasının klopidogrel kullanılmasına oranla majör kanamalarda üç kat artışla sonlanması (26) da göz önüne alınarak kombinasyon tedavisi gerektiğinde seçilecek P2Y12 inhibitörünün klopidogrel olması önerilmektedir.



Şekil 2. Atriyal fibrilasyon ve akut koroner sendrom birlikteliğinde antitrombotik tedavi (şekil “2020 ESC non-STEMI kılavuzu”ndan uyarlanmıştır) NSTE-AKS: ST segmentelevasyonu olmayan akut koroner sendrom, PKG: perkütan koroner girişim, AF: segment elevasyonu, SAPT:teklantiplatelet tedavi, DAPT: ikili antiplatelet tedavi, DOAK: direkt etkili oral antikoagülan, OAK: oral antikoagülan

KAYNAKLAR

1. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, *et al.* Sexdifferencesandsimilarities in atrialfibrillationepidemiology, risk factors, andmortality in communitycohorts: resultsfromtheBio-marCaREConsortium (biomarkerforcardiovascular risk assessment in Europe). *Circulation*2017;136:1588–1597.
2. Heeringa J, van der KuipDA,Hofman A, *et al.* Prevalence, incidenceandlifetime risk of atrialfibrillation: the Rotterdam study. *EurHeart J*2006;27:949–953.

3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–1046.
4. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, *et al.* Rapid increase in estimated number of persons with atrial fibrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. *J Epidemiol* 2005;15:194–196.
5. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, *et al.* Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038–1045.
6. Jabre P, Roger VL, Murad MH, *et al.* Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587–1593.
7. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, *et al.* Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867–873.
8. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, *et al.* Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):406–413.
9. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, *et al.* Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of Thromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16:6–14.
10. Androulakis AE, Aznaouridis KA, Stougiannos PN, *et al.* Predictors of obstructive coronary artery disease in otherwise ‘healthy’ individuals with ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 10;170(2):e25–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.049. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24176124.
11. Writing Committee M, Antman EM, Anbe DT, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Executive Summary. *Circulation* 2004;110:588–636.
12. Writing Group M, Wann LS, Curtis AB, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). *Circulation* 2011;123:104–123.
13. Gerhard-Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, *et al.* ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
14. Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Robert A Byrne, *et al.* ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213–260, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
15. Gibson CM. Going polymer free and dual antiplatelet free earlier. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:172–175.
16. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin

- K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–1974.
17. Ibanez B, James S, Agewall S, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
 18. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1015.
 19. Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434.
 20. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–43.
 21. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–1524.
 22. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, *et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–1524.
 23. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103–1113.
 24. Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612–1676, <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
 25. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, *et al.* ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 12891367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
 26. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, *et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–2066.

BÖLÜM 21

Oral Antikoagülan Tedavi Alan Atriyal Fibrilasyon Hastasında Akut İskemik İnme ve İntrakraniyal Kanamaya Yaklaşım

Kerem KÖZ¹

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), inme ve geçici iskemik atak (GİA) gibi artmış tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkilidir. AF ilişkili iskemik inmeler sıklıkla ölümcül ve sekel bırakıcıdır. AF ile ilişkili iskemik inmelerin üçte ikisi oral antikoagülan tedavi (OAT) ile önlenmektedir. Ancak OAT ile kanama komplikasyonları artış göstermektedir (1).

Akut iskemik inme (Aİİ) ve non-valvüler AF'li hastalar yüksek erken rekürrens riski (48 saatten 2 haftaya kadar) taşımaktadırlar (2). Bu hastalarda antikoagülan terapi rekürren iskemik inmeden korunmada önemli role sahiptir. Ancak erken hemorajik transformasyon riski nedeni ile antikoagülan terapinin optimal başlanma zamanı konusunda görüş birliği yoktur (3).

Aİİ geçiren AF'li hastalarda intraserebral hemorajik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlar; antikoagülasyon terapi sırasında oluşan intrakraniyal kanama (İKK), akut enfarktlı beyin alanında hemorajik enfarktten parankimal hemorajiye kadar değişebilen spektrumda hemorajik transformasyon ve Aİİ sonrası başlanan antikoagülan terapiye bağlı hemorajik transformasyonun kötüleşmesidir (4). Özellikle büyük kardiyembolik lezyonların ilk günlerinde

¹ Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, kerem_koz00@hotmail.com

kıyaslandığında antiplatelet ajanlar iskemik inme riskini azaltmamış ve İKK riskini ise arttırmıştır. Oral antikoagulan ve antiplatelet ajan tedavileri tüm nedenlerden kaynaklanan mortaliteyi azaltmamışlardır. VKA ile kıyaslandığında YOAK kullanımı ile benzer iskemik inme riski, İKK'de ise anlamlı olmayan azalma ve tüm nedenlerden kaynaklı ölüm riskinde anlamlı derecede azalma saptanmıştır. İKK ve AF'si bulunan hastalarda OAT iskemik inme riskini azaltması nedeni ile önerilmektedir. Bununla beraber İKK rekürrens riski artmamaktadır. Sağ kalımdaki olumlu etkileri nedeni ile varfarine ile kıyaslandığında YOAK kullanımı önerilmektedir (29).

KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Saxena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2001;32:2333-2337. Doi:10.1161/hs1001.097093
3. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12), e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034.
4. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(22): e010133. doi: 10.1161/JAHA.118.010133
5. Von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: . classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015;46:2981-2986. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049
6. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249-22. Doi:10.1161/STROKEAHA.107.510321.
7. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII. doi: 10.1177/2396987321989865. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33817340
8. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA*. 2012; 307: 2600-2608. DOI: 10.1001/jama.2012.6756
9. Jalini S, Jin AY, Taylor SW. Reversal of warfarin anticoagulation with prothrombin complex concentrate before thrombolysis for acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33: 597. DOI: 10.1159/000339014
10. Toyoda K, Yamagami H, Koga M. Consensus guides on stroke thrombolysis for anticoagulated patients from Japan: application to other populations. *J Stroke*. 2018; 20: 321-331. DOI: 10.5853/jos.2018.01788

11. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136
12. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation*. 2015; 132: 1261-1269. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015484
13. Pikija S, Sztrihai LK, Sebastian Mutzenbach J, et al. Idarucizumab in dabigatran-treated patients with acute ischemic stroke receiving alteplase: a systematic review of the available evidence. *CNS Drugs*. 2017;31:747-757. doi: 10.1007/s40263-017-0460-x
14. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke*. 2017; 12: 9-12. DOI: 10.1177/1747493016669849
15. Goldhoorn RB, Van de Graaf RA, Van Rees JM, et al.; MR CLEAN Registry Investigators-Group Authors. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in patients on oral anticoagulants: results from the MR CLEAN registry. *Stroke*. 2020; 51: 1781-1789. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028675
16. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke*. 1983; 14: 688-93. DOI: 10.1161/01.str.14.5.688
17. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke*. 2015;46:2175-2182. Doi:10.1161/STROKEAHA.115.008891
18. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2007;38:423-430. Doi: 10.1161/01.STR.0000254600.92975.1f.
19. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J*. 2019;4:198-223. DOI: 10.1177/2396987319841187
20. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical "1-2-3-4-Day" Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study *Stroke*. 2022;53(5):1540-1549. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036695
21. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74:1206-1215. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2161
22. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12), e007034. doi: 10.1161/JAHA.117.007034.
23. Seiffge D, Paciaroni M, Wilson D, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists After Recent Ischemic Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Ann Neurol*. 2019;85(6):823-834. doi: 10.1002/ana.25489
24. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, et al. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:836-840. doi: 10.1136/jnnp.2006.106500
25. Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:309-315. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.098

26. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28. PMID: 26022637
27. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal-full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377(5):431-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278
28. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):294-306. doi: 10.1177/2396987319849763. Epub 2019 May 14.
29. Shin-Yi Lin, Yu-Chen Chang, Fang-Ju Lin, et al. Post-Intracranial Hemorrhage Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart. Assoc.* 2022;11:e022849. doi: 10.1161/JAHA.121.022849.

BÖLÜM 22

Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral Antikoagülan Tedavi Altında Gelişen Akut Kanamalara Yaklaşım

Kubilay ERSELCAN¹

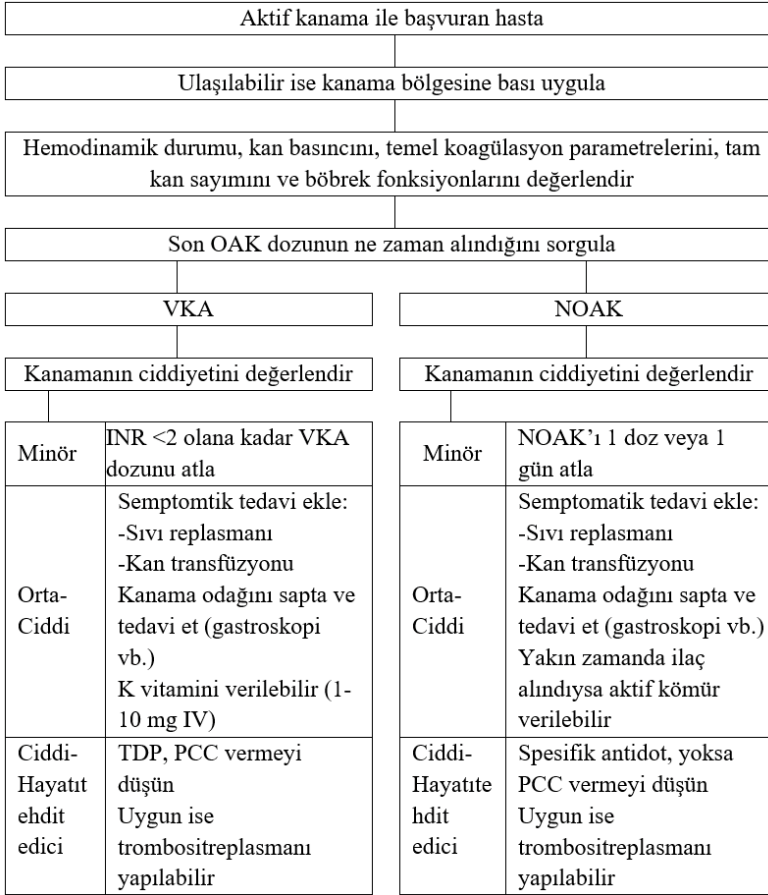
Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında yetişkinlerde en sık görülen kardiyak aritmi olup önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. İlerleyen yaş ve ek hastalıklar AF sıklığını artırmakla birlikte tromboembolizm ve kanama riskini de artırmaktadır (1). Dolayısıyla pek çok AF hastasında tromboembolizm ve kanama riski birlikte yükselmektedir.

AF hastalarında en önemli hedef, hastayı iskemik inmeden korumaktır. Bu riskin belirlenmesinde kullanılan CHA₂DS₂-VASc skoruna göre oral antikoagülan (OAK) tedavi başlanmaktadır. K vitamini antagonistleri (VKA) tüm AF hastalarında kullanılabilirken, K vitamini antagonistisi olmayan oral antikoagülanlar (NOAK) sadece valvuler olmayan AF hastalarında kullanılabilir. Verilen tedavi ile koagülasyon kaskadı inhibe edildiği için hastalarda kanama riskinde bir miktar artış olmaktadır. HAS-BLED skoru kanama riskini tahmin etmede kullanılır ancak bu skora göre herhangi bir OAK kontrendikasyonu söz konusu değildir (1).

Yapılan çalışmalar NOAK ajanların kanama konusunda VKA'lara kıyasla daha güvenli olduğunu göstermiştir. Ancak dabigatran 150 mg 2x1 ve Rivaroksaban 15-20 mg 1x1 tedavi rejimlerinde gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının varfarin'e kıyasla anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür (Tablo 1) (2,3,4,5).

¹ Uzm. Dr., Tekirdağ Dr. İ. Fehmi Cumalioğlu Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, kubilayerselcan@gmail.com

Şekil 1'de OAK kullanan hastalarda aktif kanamaya yaklaşım basamakları özetlenmiştir (1).



Şekil 1. OAK kullanan hastalarda aktif kanamaya yaklaşım basamakları

KAYNAKLAR

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) European Heart Journal (2020) 00, 1_125, doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H,

- Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139_1151.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883_891.
 4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committee and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981_992.
 5. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093_2104.
 6. Fauchier L, Bisson A, Clementy N, Vourc'h P, Angoulvant D, Babuty D, Halimi JM, Lip GYH. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2018;198:39_45.
 7. Pastori D, Lip GYH, Farcomeni A, Del Sole F, Sciacqua A, Perticone F, Marcucci R, Grifoni E, Pignatelli P, Violi F, ATHERO-AF study group. Incidence of bleeding in patients with atrial fibrillation and advanced liver fibrosis on treatment with vitamin K or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Int J Cardiol* 2018;264:58_63.
 8. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, Mueck W. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89_98.
 9. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:241_247.
 10. Kulkarni A, Manek M. Interruption and Reversal of Direct Oral Anticoagulants in Preprocedural and Acute Settings. *J Am Board Fam Med*. 2018;31(5):817-827.
 11. Kolb JM, Flack KF, Chatterjee-Murphy P, Desai J, Wallentin LC, Ezekowitz M, Connolly S, Reilly P, Brueckmann M, Ilgenfritz J, Aisenberg J. Locations and mucosal lesions responsible for major gastrointestinal bleeding in patients on warfarin or dabigatran. *Dig Dis Sci* 2018;63:1878_1889
 12. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, Hamilton M, Horblyuk R, Gupta K, Luo X, Mardekian J, Friend K, Nadkarni A, Pan X, Lip GYH. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1072_1082.

BÖLÜM 23

LVEF'si Düşük Kalp Yetersizliği Hastalarında Atriyal Fibrilasyon'ye Yaklaşım

Mehmet ARSLAN¹

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında yaş ve kalp yetersizliği ilerledikçe AF sıklığı da artmaktadır (1). AF ve kalp yetersizliği (KY) ortak etyolojik faktörler paylaşan iki önemli klinik tablodur. AF birçok mekanizmalarla KY'ye etki eder. Atriyumdan ventriküle kan geçişindeki atriyal katkının azalması ile kalp debisini düşürür. Kalp hızındaki artış ve diyastolik dolum süresinin azalması kalp debisini azaltabilir. Kalp hızı yüksek olmasa bile kardiyak döngü sürelerinin farklı uzunluklarda olması da kardiyak debiyi %25 oranında azaltabilir (2). Hızlı ventriküler yanıtı AF taşikardi nedenli kardiyomiopatiye neden olabilir (3,4). KY de AF gelişmesine katkıda bulunur. KY neden olduğu atriyal dilatasyon ve atriyal basıncın artması AF'nin temel mekanizmalardır. Ayrıca AF hastalarında tromboliemboli için risk faktörlerinde biridir. AF gelişen KY hastaları mortalite ve inme açısından daha kötü prognoz göstermektedir (5). AF ve DEF-KY farklı mekanizmalarla birbirlerini tetiklemekte ve prognozlarına etki etmektedir (6).

DEF-KY VE AF HASTALARINDA RİTİM KONTROLÜ MÜ HIZ KONTROLÜ MÜ?

KY hastalarında ritim kontrolü ve hız kontrolünün karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan en önemlisi AF-CHF çalışmasında 1367 LVEF'si

¹ Uzm. Dr., Çanakkale Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, mehmet_arslan@outlook.com.tr

boembolik olayların önlenmesi için tercih edilir (23). DEF-KY hastalarında DOAK, vitamin K antagonistlerinde tercih edilmelidir (21).

AF için kateterablasyon uygulanan DEF-KY hastalarında ESC 2020 klavuzunda en az 2 ay süre ile varfarin veya DOAK devam edilmesi önerilmektedir. Kateter tedavisinin başarısından bağımsız olarak daha uzun süreli tedavi için hastanın inme risk profili göz önünde bulundurulmalıdır. (Sınıf I, kanıt düzeyi C) (6).

Oral antikoagülan kontrendikasyonu olan hasta sol atriyal appendiks kapa- ma alternatif olarak göz önünde bulundurulmalıdır (24).

SONUÇ

AF tedavisi, KY ve diğer altta yatan kardiyovasküler hastalıkların optimal tıbbi tedavisi ile başlar. Ritim kontrolü, kalp yetersizliği olan hastalarda AF yükünü azaltabilir ve sinüs ritminin sürdürülmesini iyileştirebilir ve ayrıca özellikle taşikardiyomiyopatisi olanlarda prognostik etkileri olabilir. Ablasyondan fayda görebilecek hasta seçimi ablasyonun etkinliğinde büyük öneme sahiptir. Yüksek iskemik inme riski nedeniyle her hasta OAK tedavi açısından değerlendirilmelidir. AF ve KY hastaları için kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(9):1030–40.
2. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review. *Am J Med.* 2010;123(3):198–204. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.033>
3. Lee JZ, Cha YM. Atrial fibrillation and heart failure: A contemporary review of current management approaches. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(6):762–70. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.11.006>
4. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, et al. Atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy and heart failure: an underappreciated and elusive condition. *Heart Fail Rev.* 2022;1–17.
5. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(20):2490–500.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42(5):373–498.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. *nengl j med.* 2008;358:2667–77.
8. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFÉ-II Study). *Heart.* 2009;95(11):924–30.

9. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB. Comparison of Rate Versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction (from the AFFIRM Study). *Am J Cardiol.* 2007 Jul 15;100(2):247–52.
10. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: Results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm.* 2005;2(1):19–24.
11. Mulder BA, Rienstra M, Van Gelder IC, et al. Update on management of atrial fibrillation in heart failure: A focus on ablation. *Heart.* 2022;108(6):422–8.
12. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, et al. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2019;12(9).
13. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: An updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2018;269:170–3.
14. Sohns C, Zintl K, Zhao Y, et al. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology Impact of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms on Outcomes Post Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure CASTLE-AF Trial. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2020;13:8461.
15. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417–27.
16. Brachmann J, Sohns C, Andresen D, et al. Atrial Fibrillation Burden and Clinical Outcomes in Heart Failure: The CASTLE-AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 May 1;7(5):594–603.
17. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(13):1261–74.
18. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation.* 2021; 143(14):1377–90.
19. Cleland JGF, Bunting K V, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39:26–35.
20. Kotecha D, Bunting K V, Gill SK, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(24):2497–508.
21. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, *European Heart Journal.* 2021. p. 3599–726.
22. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21(1):66–73
23. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2014;383(9921):955–62.
24. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013;127(6):720–9.
25. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1472–81.
26. Lim KT, Davis MJE, Powell A, et al. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace.* 2007;9(7):498–505.

BÖLÜM 24

LVEF'si Korunmuş Kalp Yetersizliği Hastalarında Atriyal Fibrilasyon'a Yaklaşım

Mehmet Şahin ADIYAMAN¹

GİRİŞ

Tüm kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) korunmuş kalp yetersizliği (HFpEF) hastalığı, önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1). HFpEF karmaşık bir sendromdur. Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon (AF) ve kardiyak amiloidoz HFpEF gelişmesine neden olan komorbiditelerdendir (2,3). Multidisipliner bir takip ve tedavi yaklaşımıyla kalp yetmezliği ve komorbid hastalıkların kontrolünün sağlanması, hastaların klinik seyirlerinde iyileşme sağlayacağı aşıkardır.

HFpEF'NİN TANISI VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Yapılan çalışmalarda farklı tanımlama kriterleri kullanılmış olup HFpEF tanısı için kesin tanı kriterleri henüz belirlenememiştir. Genel olarak kabul gören tanısal yaklaşım kalp yetmezliği semptom ve belirtileri ile birlikte LVEF \geq %50 olması ve istirahat, egzersiz ve provakasyon testleri ile artmış sol ventrikül doluluk basıncı bulgularının gösterilmesidir (4). Artmış natriüretik peptitler, LV diyastolik disfonksiyonu ve artmış LV doluluk basıncının varlığı ile tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin varlığı tanıyı

¹ Uzm. Dr., Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, drsahinadiyaman@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Kaniewska M, Schuetz GM, Willun S, et al. Non invasive evaluation of global and regional leftventricular function using computed tomography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *EurRadiol.* 2017; 27:1640–1659.
2. Takx RA, Moscariello A, Schoepf UJ, et al. Quantification of left and right ventricular function and myocardial mass: comparison of low-radiation dose 2nd generation dual-source CT and cardiac MRI. *Eur J Radiol.* 2012;81:598-604.
3. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, et al. EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry: results of the German pilot phase. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:1457–1466.
4. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation.* 2019;140:353-365.
5. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-3317.
6. Playford D, Strange G, Celermajer DS, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021;22:505–515.
7. Nauta JF, Hummel YM, van der Meer P, et al. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1303-1311.
8. Barandiaran Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:413–421.
9. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:559-573.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1609–1620.
11. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003;362:777–781.
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383–1392.
13. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–2467.
14. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation.* 2006;114:397–403.
15. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:131–147.
16. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J.* 2005;26:1303–1308.
17. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, et al. PREVENTion and regressive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *EP Europace.* 2018;20(12):1929-1935.

18. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2197–204.
19. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104(21):2608–14
20. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:845–854.
21. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363–1373.
22. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al. Does intensity of rate control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*. 2006;8:935–942.
23. Sartipy U, Savarese G, Dahlstrom U, et al. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:471–479.
24. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2497–2508.
25. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1944–1951.
26. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, et al. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81:594–598.
27. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis of biventricular vs. right ventricular pacing mode. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:661–667.
28. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6.4: e005309.
29. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690–1696.
30. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the Better Effectiveness After Transition--Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016; 176:310–318.
31. Galinier M, Roubille F, Berdague P, et al. Telemonitoring versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:985–994.
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
33. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. 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.
34. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, et al. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:818–828.

35. Gasparini M, Kloppe A, Lunati M, et al. Atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation treated with cardiac resynchronization therapy: positive impact on ventricular arrhythmias, implantable cardioverter-defibrillator therapies and hospitalizations. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1472–1481.
36. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:583–590.
37. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263–272.
38. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:295–301.
39. Jung H, Sung JH, Yang PS, et al. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2409–2411.
40. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
41. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis – Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087–1107.
42. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139–1151.
43. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
44. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
45. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
46. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138:1519–1529.
47. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Circulation.* 2013;127:720–729.

BÖLÜM 25

Kalp Kapak Hastalıklarında Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım

Meltem TEKİN¹

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında erişkinlerde görülen en sık aritmi türüdür (1). Gerek tanı ve tedavisi gerekse morbidite ve mortalite üzerine etkileri nedeniyle hem sağlık sistemlerini hem de ülke ekonomilerini büyük bir yük ile karşı karşıya bırakır.

Kalp kapak hastalıkları, AF risk faktörleri arasında önemli bir yer tutar. AF hastalarının %4-30'una kalp kapak hastalıkları eşlik eder. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalıkları prevalansı hala yüksektir. Bu toplumlarda AF oluşumunun temelinde romatizmal kapak hastalıkları ilk sıralarda yer alır. Buna bağlı olarak, gelişmiş ülkelere kıyasla rölatif olarak daha genç popülasyon AF'un olumsuzlukları ile karşı karşıya kalır. Gelişmiş ülkelerde ise ortalama yaşam sürelerinin artması ile birlikte AF prevalansında artış söz konusudur.

AF ile en sık birliktelik gösteren kapak hastalığı mitral kapak hastalığıdır. İzole mitral darlığı olan hastaların %29'unda AF görülürken izole mitral yetersizliğinde bu oran %16, mitral darlık ve mitral yetersizlik birlikteliğinde ise %52'dir. Aort kapak hastalıklarında ise AF oranı oldukça düşüktür (2). Mitral kapak hastalıklarında AF varlığı semptomlarda kötüleşme, fonksiyonel kapasitede azalma, sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyetinde artış ve daha geniş sol atriyum ile birliktelik gösterir.

¹ Uzm. Dr., Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, meltemtekin@gmail.com

Bu oranlar AF'nin paroksizmal ya da persistan olmasından bağımsız olarak artmaktadır. Ciddi mitral yetersizliğinde ise romatizmal mitral darlık ile kıyaslandığında tromboemboli riski daha düşüktür (9). Mitral yetersizliğinde sol atrial trombüs prevalansı %8.3 iken mitral darlığında bu oran %54'tür (6). Kapak hastalığının eşlik etmediği AF hastalarında gelişen trombüslerin %90'ı izole olarak sol atrial appendikse yerleşirken, mitral kapak hastalığı ile birlik-telik gösteren AF hastalarında sol appendiksin yanısıra sol atrium gövdesinde de trombüs izlenebilmektedir (10).

Görüldüğü üzere AF'a eşlik eden kapak hastalığı varlığında inme, tekrarlayan olaylar ve sol atrial trombüs gelişimi ihtimali artmaktadır. Bu artış özellikle mitral darlığında daha belirgin hale gelmektedir. Dolayısıyla kalp kapak hastalığı ve AF'si olan hastalarda tromboembolik olay riski yüksek ise oral antikoagülan tedavi gerekmektedir. Oral antikoagülan olarak kullanılan ajanlar, vitamin K antagonistleri (VKA) (varfarin) ve vitamin K antagonisti olmayan oral antikoagülanlar (NOAK) (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban ve dabigatran) olarak iki gruba ayrılır. Orta ya da ciddi romatizmal mitral darlık ve AF birlikteliğinde kontrendikasyon yoksa VKA ile antikoagülasyon sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Cerrahi ya da transkateter yolla bioprotez kapak raplasmanı yapılan hastalarda ilk 3 ay oral antikoagülan olarak VKA sınıf 2a endikasyonla kullanılmaktadır. Orta ya da ciddi romatizmal mitral darlık dışındaki nativ kalp kapağı hastalıklarında ya da bioprotez kapak implantasyonunun üzerinden 3 aydan fazla zaman geçen hastalarda ise CHA2DS2-Vasc skoruna göre NOAK'lar ile yapılan antikoagülasyon sınıf I endikasyonla önerilmektedir. VKA'nin class I endikasyon ile kullanıldığı AF hasta grubu mekanik kalp kapağı olan ya da orta-ciddi mitral darlığı olan hastalardır. Oral antikoagülan kullanım endikasyonu olan diğer tüm AF hastalarında NOAK'lar önerilmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. Lancellotti P, Rosenhek R, Pibarot P et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper-heart valve clinics: organisation, structure, and experiences. *European Heart Journal*. 2013;34:1597-1606.
2. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, Kural T, Polat K, Cehreli S, Erdogan A, Göksel S. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *American Journal of Cardiology*. 1996 Jan 01;77 (1):96-8.
3. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of non rheumatic atrial fibrillation [Abstr]. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;0:0-0.

4. Potpara TS, Stankovic GR, Beleslin BD et al. A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: Implications of arrhythmia progression on prognosis: The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest*. 2012;141:339-347.
5. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:801-807.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006 Aug 01;114 (5):e84-231.
7. Wipf J E, Lipsky B A. Atrial fibrillation. Thromboembolic risk and indications for anticoagulation. *Archives of Internal Medicine*. 1990 Aug;150 (8):1598-603.
8. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 1994 Jul 11;154 (13):1449-57.
9. Karatasakis G T, Gotsis A C, Cokkinos D V. Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *American Journal of Cardiology*. 1995 Aug 01;76 (4):279-81.
10. Jordan R A, Scheifley C H, Edwards J E. Mural thrombosis and arterial embolism in mitral stenosis; a clinico-pathologic study of fifty-one cases. *Circulation*. 1951 Mar;3 (3):363-7.
11. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2022;43:561-632.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;42:373-498.

BÖLÜM 26

Kronik Böbrek Yetersizliği (Evre 3 ve 4) Hastalarında Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım

Nail Burak ÖZBEYAZ¹

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen böbrekte yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle karakterize ilerleyici kronik bir hastalıktır. Klasik olarak tanımı glomerüler filtrasyon oranının (eGFR) 60 mL/dk'nın altına düşmesi veya böbrek hasarının dolaylı laboratuvar göstergelerinin ya da görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bulgularının en az üç aydır var olması durumudur. GFR 15 mL/dk altında ise hastalar son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olarak nitelendirilmekte ve renal replasman tedavilerine ihtiyaçlar duymaktadırlar (1). Atriyal fibrilasyon (AF) ve KBY birlikteliği mortalite ve morbiditenin artmasına sebep olan hastalıklardır. AF'nin KBY progresyonunu arttırdığı, KBY'nin ise AF gelişimini kolaylaştırdığı bir çok gözlemsel çalışmada saptanmıştır. AF gelişme riski KBY olan hastalarda %47 oranında artmaktadır, yine benzer şekilde KBY olan hastalarda ise AF sıklığı %64 oranında daha fazla görülmektedir (2, 3). KBY olan hastaların %15-20' sinde AF görülmektedir ve renal replasman tedavisi alan hastaların da %15 ile %40 arasında değişen oranlarda AF'ye sahip oldukları bilinmektedir. Burada her iki hastalığında ortak etyopatogeneze sahip olması ve çift yönlü ilişkiye sahip olması bu kuvvetli birlikteliği açıklıyor olabilir (Şekil 1) (4). Bütün bu bilgiler değerlendirildiğinde KBY ve AF tedavisi sadece tek başına değeren-

¹ Uzm. Dr., Pursaklar Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, drozbeyaz@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *The Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
2. Stefil M, Nabrdalik K, Lip GYH. Renal Disease and Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13(1):95-112.
3. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*. 2009;158(4):629-36.
4. Benn M. Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Eur Heart J*. 2021;42(29):2824-6.
5. Schwartzberg S, Lev EI, Sagie A, Korzets A, Kornowski R. The Quandary of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2016;117(3):477-82.
6. Tapoi L, Ureche C, Sascau R, Badarau S, Covic A. Atrial fibrillation and chronic kidney disease conundrum: an update. *J Nephrol*. 2019;32(6):909-17.
7. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701-9.
8. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Ärnlov J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in Therapeutic Range and Outcomes After Warfarin Initiation in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).
9. Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Roldán-Rabadán I, Roldán V, Muñoz J, Raña-Míguez P, et al. Relation of Renal Dysfunction to Quality of Anticoagulation Control in Patients with Atrial Fibrillation: The FANTASIA Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):279-87.
10. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LN, Yang SJ, Chen W, Spencer HT, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):645-51.
11. Quinn LM, Richardson R, Cameron KJ, Battistella M. Evaluating time in therapeutic range for hemodialysis patients taking warfarin. *Clin Nephrol*. 2015;83(2):80-5.
12. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103(11):818-26.
13. Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, Russo D, Russo L, Di Iorio B, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2017;155:38-47.
14. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951-9.
15. Stamellou E, Floege J. Novel oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(10):1683-9.
16. Chen HY, Ou SH, Huang CW, Lee PT, Chou KJ, Lin PC, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(4):341-51.
17. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2888-99.
18. Ravera M, Bussalino E, Paoletti E, Bellasi A, Di Lullo L, Fusaro M. Haemorrhagic and thromboembolic risk in CKD patients with non valvular atrial fibrillation: Do we need a novel risk score calculator? *Int J Cardiol*. 2019;274:179-85.

19. Andrade JG, Hawkins NM, Fordyce CB, Deyell MW, Er L, Djurdjev O, et al. Variability in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Dose Adjustment in Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction: The Influence of Renal Function Estimation Formulae. *Can J Cardiol.* 2018;34(8):1010-8.
20. Xue X, Jiang L, Duenninger E, Muenzel M, Guan S, Fazakas A, et al. Impact of chronic kidney disease on Watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center. *Heart Vessels.* 2018;33(9):1068-75.
21. Kefer J, Tzikas A, Freixa X, Shakir S, Gafoor S, Nielsen-Kudsk JE, et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2016;207:335-40.
22. Genovesi S, Slaviero G, Porcu L, Casu G, Bertoli S, Sagone A, et al. Implant success and safety of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients: Peri-procedural outcomes from an Italian dialysis population. *Int J Cardiol.* 2018;262:38-42.
23. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL, Roberts MA, Hackam DG, Oliver MJ, et al. β -Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):987-96.
24. Tieu A, Velenosi TJ, Kucey AS, Weir MA, Urquhart BL. β -Blocker Dialyzability in Maintenance Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):604-11.
25. Calò LA, Semplicini A, Davis PA. Antioxidant and antiinflammatory effect of carvedilol in mononuclear cells of hypertensive patients. *The American journal of medicine.* 2005;118(2):201-2.
26. Epstein M, Oster JR, Hollenberg NK. Beta-blockers and the kidney: implications for renal function and renin release. *Physiologist.* 1985;28(1):53-63.
27. Bakris GL, Hart P, Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70(11):1905-13.
28. Diemberger I, Genovesi S, Massaro G, Reggiani MLB, Frisoni J, Grolato G, et al. Meta-analysis of Clinical Outcomes of Electrical Cardioversion and Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Curr Pharm Des.* 2018;24(24):2794-801.
29. Nammias W, Airaksinen JK, Paana T, Karjalainen PP. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with atrial fibrillation: Reappraisal of the available evidence. *Heart Rhythm.* 2016;13(12):2388-94.

BÖLÜM 27

Diyaliz Hastalarında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Nedret ÜLVAN¹

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ve diyaliz ihtiyacı olan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olanlarda atriyal fibrilasyon (AF) riskinin arttığı bilinmektedir. AF prevalansı, KBH popülasyonunda %8-%18, hemodiyaliz (HD) tedavisi alan hastalarda ise %7-%27'lere kadar çıkabilmektedir (1). KBH hem protrombotik hem de prohemorajik bir durumdur. İskemik olay riski AF varlığında katlanarak artmakla birlikte eşzamanlı verilen antikoagülan tedavi de kanama riskini arttırmaktadır (2). Bu bağlamda, KBH ve AF'nin bir arada olduğu vakaların tedavisinde güçlükler vardır. Ayrıca, SDBH popülasyonundaki kanıtlar sınırlıdır.

HD tedavisi gören SDBH olanlarda da diğer AF hastalarında olduğu gibi inme riskini öngörmede güncel kılavuzlar tarafından önerilen risk skorlama sistemi CHA2DS2-VASc skorudur. Bu kriterler AF'si olan HD tedavisi gören popülasyona uygulandığında, hemen hemen tüm hastalar oral antikoagülan tedaviye (OAK) hak kazanmaktadır (3,4). HD tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmalar, CHADS2 ve CHA2DS2-VASc (5,6) ve risk skorlarının iskemik inmeyi doğru öngörebileceğini ancak HAS-BLED (5) skorunun kanama olaylarını ve bireysel kanama sonuçlarını öngöremeyeceğini göstermektedir. Ancak CHA2DS2-VASc skorunun geçerliliği SDBH popülasyonunda pek çok açıdan tartışmaya açıktır. Bu hasta grubunda yaklaşık %80 gibi yüksek bir oranda CHA2DS2-VASc skoru 2 veya yüksek saptanmıştır (7).

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ndrtersoy@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Tonelli M, Karumanchi SA, Thadhani R. Epidemiology and mechanisms of uremia-related cardiovascular disease. *Circulation* 2016;133:518-36.
2. Hu A, Niu J, Winkelmayer WC. Oral anticoagulation in patients with end-stage kidney disease on dialysis and atrial fibrillation. *Semin Nephrol* 2018;38:618-28.
3. Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1299–1308.
4. Königsbrügge O, Posch F, Antlanger M et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna InVestigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on HemoDialysis (VIVALDI). *PLoS ONE* 2017; 12: e0169400.
5. Wang TK, Sathananthan J, Marshall M, Kerr A, Hood C. Relationships between anticoagulation, risk scores and adverse outcomes in dialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016;25:243–9.
6. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014;11:1752–9.
7. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-82.
8. Apostolakis S, Guo Y, Lane DA, Buller H, Lip GY. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial. *Eur Heart J* 2013;34:3572-9.
9. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, Fernández H, Gallego P, Valdés M, et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013;109:956-60.
10. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. 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 (Anti-coagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224-32.
11. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77:1098-106]
12. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35.
13. Sood MM, Rigatto C, Bueti J, Lang C, Miller L, Ponnampalam A, et al. Thrice weekly warfarin administration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3162- 7
14. Galloway PA, El-Damanawi R, Bardsley V, Pritchard NR, Fry AC, Ojha SK, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015;129:197-201.
15. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 2016;149:951-9. ,34 Brodsky SV. Anticoagulants and acute kidney injury: clinical and pathology considerations. *Kidney Res Clin Pract* 2014;33:174-80.

16. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2621-32.
17. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-29.
18. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019.
19. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474-83.
20. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H et al. Safety and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021: ASN.2020111566. doi: 10.1681/ASN.2020111566.
21. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
22. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019;140:e125-51.
23. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Shortterm safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J* 2015;79:1486-95.
24. Van Zyl M, Abdullah HM, Noseworthy PA, Siontis KC. Stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease. *J Clin Med* 2020;9:123.
25. De Vriese AS, Caluwé R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:91-8.
26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330- 93.
27. Casu G, Gulizia MM, Molon G, Mazzone P, Audio A, Casolo G, et al. ANMCO/AIAC/SICCI-GISE/SIC/SICCH consensus document: percutaneous occlusion of the left atrial appendage in non-valvular atrial fibrillation patients: Indications, patient selection, staff skills, organisation, and training. *Eur Heart J Suppl* 2017;19:D333-D53.
28. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-962.
29. Xue X, Jiang L, Duenninger E, Muenzel M, Guan S, Fazakas A, et al. Impact of chronic kidney disease on Watchman implantation: experience with 300 consecutive left atrial appendage closures at a single center. *Heart Vessels* 2018;33:1068-75.
30. Gómez-Outes A, García-Fuentes M, Suárez-Gea ML. Discovery methods of coagulation-inhibiting drugs. *Expert Opin Drug Discov*. 2017;12(12):1195-1205.
31. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377 (5):431-441.
32. Heo YA. Andexanet alfa: first global approval. *Drugs*. 2018;78 (10):1049-1055.

33. J.I. Weitz, J.C. Fredenburgh. Factors XI and XII as targets for new anticoagulants. *Front Med*, 4 (2017), p. 19.
34. D. Gailani, T. Renné. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (2007), pp. 2507-2513.
35. A.-M. Pirlog, C.D. Pirlog, M.A. Maghiar. DOACs vs vitamin K antagonists: a comparison of phase III clinical trials and a prescriber support tool. *Open Access Maced J Med Sci*, 7 (2019), pp. 1226-1232.
36. A.P. Wheeler, D. Gailani. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol*, 9 (2016), pp. 629-637.
37. K. Gomez, P. Bolton-Maggs. Factor XI deficiency. *Haemophilia*, 14 (2008), pp. 1183-1189.
38. J.I. Weitz, N.C. Chan. Advances in antithrombotic therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39 (2019), pp. 7-12.
39. Al-Horani RA, Desai UR. Factor XIa inhibitors: a review of the patent literature. *Expert Opin Ther Pat*. 2016;26(3):323–345. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]• Thorough review of patent literature (~2016) for agents targeting FXI(a).
40. Al-Horani RA, Afosah DK. Recent advances in the discovery and development of factor XI/ XIa inhibitors. *Med Res Rev*. 2018;38 (6):1974–2023. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]• Thorough review of peer-reviewed literature for agents targeting FXI(a).
41. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232–240.
42. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130–139.

BÖLÜM 28

Yaşlı ve Kırılgan Hastalarda Atriyal Fibrilasyona Yaklaşım

Neryan ÖZGÜL¹

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en çok karşılaştığımız aritmidir (1). Yaş faktörü AF insidansını 2 yönlü etkileyen kuvvetli bir parametre olup; yaş arttıkça AF insidansı da artarken yaştan azalması, görülme sıklığını azaltması yanında AF üzerinde koruyucu bir etki de oluşturmaktadır (2). Bu nedenle 55 yaşın altında insidansı %0.1'lerde iken 80 yaş sonrası bu oran %9'lara kadar çıkmaktadır (1). Bu sayının 2050 yılında yaşam beklentisi artması ile birlikte, 80 yaş ve üzeri kişi sayısının artmasına bağlı olarak, 4 kat artacağı beklenmektedir (1, 3).

KIRILGANLIK VE AF İLİŞKİSİ

Frajilite (kırılganlık) ; birçok sistemde ilerleyici fizyolojik rezerv düşüşünün görüldüğü , özellikle yaşlı hastalarda bir stresör tarafından tetiklenen sakatlık riskinde , mortalitede, hastane yatışlarında artış ve fonksiyonel kapasitede düşüş ile birlikte giden kişinin güvenlik açığında artış olarak tanımlanan bir durumu ifade eder (4). 65 yaş ve üzerinde kırılganlık prevalansı %4 ile %16 arasında değişmektedir (5). Yapılan çalışmalarda frajilite genellikle REFS (Reported Edmonton Frail Scale) sistemi olarak adlandırılan bir skala ile değerlendirilmiştir. Bu sisteme göre hastalar kognitif, genel sağlık durumu, fonksi-

¹ Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
neryan_ozgul@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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(18):2370-5.
2. Laredo M, Waldmann V, Khairy P, Nattel S. Age as a Critical Determinant of Atrial Fibrillation: A Two-sided Relationship. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(11):1396-406.
3. World Health Organization. Facts about aging, 2014. Available at: [http:// www.who.int/ageing/about/facts/en/](http://www.who.int/ageing/about/facts/en/). Accessed November 4, 2014. [Internet]. November 4, 2014.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
5. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(8):1216-23.
6. Hilmer SN, Perera V, Mitchell S, Murnion BP, Dent J, Bajorek B, et al. The assessment of frailty in older people in acute care. *Australas J Ageing*. 2009;28(4):182-8.
7. Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, Gravina EM, Vetrano DL, Bernabei R, et al. Frailty and atrial fibrillation: A systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;56:33-8.
8. Son YJ, Lee K, Kim BH. Gender Differences in the Association between Frailty, Cognitive Impairment, and Self-Care Behaviors Among Older Adults with Atrial Fibrillation. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13).
9. Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, Ansell JE, Fonarow GC, Hylek EM, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2019;211:77-89.
10. Guo Q, Du X, Ma CS. Atrial fibrillation and frailty. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(2):105-9.
11. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):295-304.
12. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
13. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(6):1870.
14. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38(2):156-62.
15. De Breucker S, Herzog G, Pepersack T. Could geriatric characteristics explain the under-prescription of anticoagulation therapy for older patients admitted with atrial fibrillation? A retrospective observational study. *Drugs Aging*. 2010;27(10):807-13.
16. Orlandi M, Dover DC, Sandhu RK, Hawkins NM, Kaul P, McAlister FA. The Introduction of Direct Oral Anticoagulants Has Not Resolved Treatment Gaps for Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2022;38(1):77-84.
17. Requena Calleja MA, Arenas Miquélez A, Díez-Manglano J, Gullón A, Pose A, Formiga F, et al. Sarcopenia, frailty, cognitive impairment and mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(8):424-32.
18. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. Atrial fibrillation in older inpatients: are there any differences in clinical characteristics and pharmacological treatment between the frail and the non-frail? *Intern Med J*. 2016;46(1):86-95.

19. Wilkinson C, Todd O, Clegg A, Gale CP, Hall M. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019;48(2):196-203.
20. Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, Kang MG, Cho Y, Oh IY, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;70:1-7.
21. Fox KAA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand JP, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017157.
22. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, Bessette LG, Lee H, Glynn RJ, et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1214-23.
23. Zhang J, Wang X, Liu X, Larsen TB, Witt DM, Ye Z, et al. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(8):793-812.
24. Amin A, Garcia Reeves AB, Li X, Dhamane A, Luo X, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213614.
25. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1735-45.
26. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, Haugaa KH, Dobreanu D, Proclemer A, et al. Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2017;19(11):1896-902.
27. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12.
28. Amplatz Amulet LAAO vs. NOAC (CATALYST). *ClinicalTrials.gov*. Accessed November 16, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04226547>.
29. Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical Outcomes of Rate vs Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(1):19-26.
30. Dalgaard F, Pallisgaard JL, Numé AK, Lindhardt TB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, et al. Rate or Rhythm Control in Older Atrial Fibrillation Patients: Risk of Fall-Related Injuries and Syncope. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(10):2023-30.
31. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-74.
32. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(24):2497-508.
33. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(13):1261-74.
34. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):44-51.

35. Brenner R, Ammann P, Yoon SI, Christen S, Hellermann J, Girod G, et al. Reduction of falls and fractures after permanent pacemaker implantation in elderly patients with sinus node dysfunction. *Europace*. 2017;19(7):1220-6.
36. Fumagalli S, Valsecchi S, Boriani G, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, et al. Comparison of the usefulness of cardiac resynchronization therapy in three age-groups (<65, 65-74 and ≥75 Years) (from the InSync/InSync ICD Italian Registry). *Am J Cardiol*. 2011;107(10):1510-6.
37. Bogale N, Priori S, Cleland JG, Brugada J, Linde C, Auricchio A, et al. The European CRT Survey: 1 year (9-15 months) follow-up results. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):61-73.
38. Fumagalli S, Pieragnoli P, Ricciardi G, Mascia G, Mascia F, Michelotti F, et al. Cardiac resynchronization therapy improves functional status and cognition. *Int J Cardiol*. 2016;219:212-7.
39. Barra S, Providência R, Paiva L, Heck P, Agarwal S. Implantable cardioverter-defibrillators in the elderly: rationale and specific age-related considerations. *Europace*. 2015;17(2):174-86.
40. Fumagalli S, Gasparini M, Landolina M, Lunati M, Boriani G, Proclemer A, et al. Determinants of all-cause mortality in different age groups in patients with severe systolic left ventricular dysfunction receiving an implantable cardioverter defibrillator (from the Italian ClinicalService Multicenter Observational Project). *Am J Cardiol*. 2014;113(10):1691-6.
41. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB, et al. Management of Atrial Fibrillation in Patients 75 Years and Older: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):166-79.
42. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
43. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42(14):1289-367.
44. Kim D, Yang PS, Yu HT, Kim TH, Jang E, Sung JH, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2313-23.
45. Rydén L, Zettergren A, Seidu NM, Guo X, Kern S, Blennow K, et al. Atrial fibrillation increases the risk of dementia amongst older adults even in the absence of stroke. *J Intern Med*. 2019;286(1):101-10.
46. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732-e40.

BÖLÜM 29

Gebelikte Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Oğuz KILIÇ¹

Atriyal fibrilasyon (AF) gebelikte nadir görülen aritmilerden bir tanesidir (1). Genellikle yapısal kalp hastalığı olanlarda ve ileri yaş gebeliklerde görülmektedir. AF, hem anne hem de bebek için artmış komplikasyon ile ilişkilidir (2-3). AF'li gebe hastalar, yüksek riskli hasta grubunda olup kardiyoloji, obstetri ve neonatoloji uzmanları tarafından multidisipliner yaklaşımla takip edilmelidir.

HIZ KONTROLÜ

Literatürde gebe hastalara özgü veri yoktur. Gebe kadınlarda da tedavide hedef kalp hızı 110 atım/ dk'dır. Beta blokerler (atenolol hariç), verapamil, diltiazem ve digoksin Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından gebelik güvenlik kategorisi C olarak bildirilen ve hız kontrolünde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Bu ilaçların, en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süreli kullanımı önerilmektedir. Bu grupta yer alan ilaçların hepsi plasentayı kolayca geçebilirler. Hiçbirinin teratojenik özelliği bildirilmemiştir (4). İlk planda selektif beta bloker (BB)'ler önerilmektedir. Akut hız kontrolünde BB'ler genellikle güvenilir ve ilk seçenektir. BB'ler uzun süre kullanıldığında intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. 20. gebelik haftasından sonra büyüme taramalarının yapılması önerilmektedir (5). BB'lerle tedaviye yanıt alınamaz ise

¹ Uzm. Dr., Karaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dr.kilicoguz@gmail.com

(DMAH) plasentayı geçmez. İkisi de hamilelikte güvenli kabul edilir. Ayrıca DMAH, trombositopeni, kanama ve osteoporoz gibi daha az yan etki ile daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir (15). Yeni nesil oral antikoagülan ajanlar gebelikte önerilmemektedir.

Hamilelik esnasında, antikoagülan tedavi maternal ve fetal riskler arasında dikkatli bir denge gerektirmektedir. Bu hastalarda komplikasyonlardan kaçınmak son derece önemlidir. Hastanın günlük warfarin ihtiyacı <5 mg ise gebeliği boyunca warfarin ile takip edilebilir. Doğum öncesi UFH'a geçilmelidir. Daha yüksek doz warfarin ihtiyacı olanlarda ise ilk trimestırda DMAH'a geçilmesi önerilmektedir. 2. ve 3. Trimestırda warfarin ile devam edilebilir. Doğum öncesi UFH'a geçilmelidir (12).

Gebelikte, plazma hacminde, glomerülerfiltrasyon hızında ve heparinin protein bağlanmasında artış olur. Ayrıca, heparinin plasentadan geçişi esnasında yıkılması nedeniyle antikoagülan etkinliği sağlayabilmek için daha yüksek dozda ve daha sık UFH veya LMWH uygulaması gerekir. Tam doz antikoagülasyon için DMAH subkutan olarak günde iki kez 100 anti-Xa U/kg dozunda verilmeli ve doz, enjeksiyondan 4 ila 6 saat sonra anti-Xa seviyesini 0,5 ila 1,0 U/mL arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. UFH terapötik (X1.5-2.5) aralıkta aPTT'yi hedefleyecek şekilde ayarlanmalıdır. Warfarin dozu INR 2-3 aralığında olacak şekilde ayarlanmalıdır. UFH veya DMAH, planlanan doğum indüksiyonundan 12 saat önce kesilmelidir. Kontrendike değil ise öncelikle normal doğum önerilmektedir. Doğum sonrası heparin veya DMAH başlanmalı ve 4 ile 5 gün boyunca warfarin ile birlikte verilmelidir. Kanama komplikasyonlarını en aza indirmek için, antikoagülasyonun yeniden başlatılması vajinal doğumdan 12 saat sonrasına, sezaryan doğumlarda ise genel anestezi yapılanlarda 12-24 saate kadar ertelenmesi önerilirken, epidural anestezi de en erken 2. saatten sonra başlanmalıdır (16-18).

KAYNAKLAR

1. Vaidya VR, Arora S, Patel N, et al. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;135:619621.
2. Lee MS, Chen W, Zhang Z, et al. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003182.
3. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, et al. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *ClinCardiol* 2008;31:538541
4. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995; 130:871-876.

5. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002863.
6. Mitani GM, Steinberg I, Lien EJ, et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:253–291.
7. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003;88:129–133.
8. Joint Formulary Committee. British National Formulary (online). [http:// www.medicines-complete.com](http://www.medicines-complete.com) (2 December 2014).
9. Tromp CHN, Nanne ACM, Pernet PJM, et al. Electrical cardioversion during pregnancy: safe or not? *Neth Heart J* 2011;19: 134–136.
10. Wang YC, Chen CH, Su HY, et al. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2006;126:268269.
11. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J* 2018;39:14421445.
12. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:31653241.
13. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315:1390– 1393.
14. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104:515–521.
15. Caldeira D, David C, Santos AT, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. *J Thromb-Haemost* 2014;12:650659.
16. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2019;40:38483855
17. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: results from the registry of pregnancy and cardiac disease. *Circulation* 2018;137:806816.
18. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132142.

BÖLÜM 30

Atriyal Fibrilasyon Yönetiminde Cinsiyet Faktörü

Onur AKHAN¹

İNME RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Atriyal fibrilasyon (AF) yönetiminde kadın cinsiyeti, başlı başına bir risk faktörü olmaktan ziyade yaşa bağlı inme riski değiştiricisidir (1,2). Gözlemsel çalışmalar, başka hiçbir risk faktörü olmayan [CHA2DS2-VASc skoru (C:Konjestif kalp yetmezliği, H:hipertansiyon, A2: 75 yaş ve üstü olma, D: diyabet, S: İnme, V: Vasküler hastalıklar, A: 65-74 yaş olma durumu, S: cinsiyet) 1 olan] kadınların, CHA2DS2-VASc skoru 0 olan erkeklere benzer şekilde, düşük inme riskine sahip olduğunu göstermiştir (3). Basitleştirilmiş CHA2DS2-VA skoru, AF hastalarında oral antikoagulan ile ilgili ilk karara rehberlik edebilir, ancak cinsiyet bileşenini dikkate almamak, AF'si olan kadınlarda inme riskinin azımsanmasına sebep olacaktır (4,5).

Cinsiyet haricinde birden fazla inme risk faktörünün mevcut olması durumunda, AF'si olan kadınlar erkeklere göre sürekli bir şekilde daha yüksek inme riskine sahiptir (6,7).

İNMENİN ÖNLENMESİ İLE İLGİLİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Kontrol veya plasebo ile karşılaştırıldığında, vitamin K antagonist (VKA) tedavisi inme riskini %64 ve mortaliteyi %26 azaltır (8) ve halen dünya çapında birçok AF hastasında kullanılmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, akhanonur@gmail.com

Tablo 1. AF'de cinsiyete bağlı farklılıklara ilişkin kılavuz önerileri (6)

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
AF'li kadın ve erkeklere, inme ve AF ile ilgili diğer komplikasyonları önlemek için tanısal değerlendirme ve tedavilerin eşit olarak sunulması önerilir.	I	A
Semptomatik paroksizmal veya kalıcı AF'si olan kadınlara, tıbbi nedenlerle uygun olduğunda, AF kateter ablasyonu da dahil olmak üzere ritim kontrol tedavilerine zamanında erişim sunulmalıdır.	IIa	B

KAYNAKLAR

1. Wu VC, Wu M, Aboyns V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-540.
2. Tomasdottir M, Friberg L, Hijazi Z, et al. Risk of ischemic stroke and utility of CHA2 DS2-VASc score in women and men with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2019;42:1003-1009.
3. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3522.
4. Overvad TF, Potpara TS, Nielsen PB. Stroke risk stratification: CHA2DS2-VA or CHA2DS2-VASc? *Heart Lung Circ* 2019;28:e14e15.
5. Nielsen PB, Overvad TF. Female sex as a risk modifier for stroke risk in atrial fibrillation: using CHA2DS2-VASc versus CHA2DS2-VA for stroke risk stratification in atrial fibrillation: a note of caution. *Thromb Haemost* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710014. Epub ahead of print
6. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182-191.
7. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832-840.
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857867.
9. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, et al. 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.
10. Proietti M, Lip GY. Simple decision-making between a vitamin K antagonist and a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: using the SAME-TT2R2 score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:150-152.
11. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, Mori F, et al. National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace* 2019;21:1468-1475.
12. Lip GY, Laroche C, Boriani G, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Observational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015;17:24-31.
13. Schnabel RB, Pecan L, Ojeda FM, et al. Gender differences in clinical presentation and 1-year outcomes in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:1024-1030.

14. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, et al. Gender-related differences in presentation, treatment and longterm outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161:39-44.
15. Potpara TS, Blomstrom-Lundqvist C. Sex-related differences in atrial fibrillation: can we discern true disparities from biases? *Heart* 2017;103:979-981.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
17. Linde C, Bongiorno MG, Birgersdotter-Green U, et al; ESC Scientific Document Group. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20:1565-1565ao.
18. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, et al; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:282-291.
19. Lang C, Seyfang L, Ferrari J, et al; Austrian Stroke Registry Collaborators. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry. *Stroke* 2017;48:778-780.
20. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, et al. Relation of genderspecific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol* 2012;110:1799-1802.
21. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
22. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J, et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. *BMJ* 1998;316:1784-1785.
23. Mont L, Tamborero D, Elosua R, et al; GIRAF Investigators. Physical activity, height, and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. *Europace* 2008;10:15-20
24. Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Hagens VE, et al; RACE Investigators. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1298-1306.
25. Lehmann MH, Timothy KW, Frankovich D, et al. Age-gender influence on the rate-corrected QT interval and the QT-heart rate relation in families with genotypically characterized long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:93-99.
26. Di Carlo A, Bellino L, Consoli D, et al, National Research Program: Progetto FAI. La Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace* 2019;21:1468-1475.
27. Ecker V, Knoery C, Rushworth G, et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2018;41:862-870.
28. Zylla MM, Brachmann J, Lewalter T, et al. Sex-related outcome of atrial fibrillation ablation: insights from the German Ablation Registry. *Heart Rhythm* 2016;13:1837-1844.
29. Patel N, Deshmukh A, Thakkar B, et al. Gender, race, and health insurance status in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:1117-1126.

BÖLÜM 31

Diyabetik Hasta Popülasyonunda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Ömer BEDİR¹

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen sürekli aritmi türüdür ve sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu yazıda diyabet ile AF arasındaki ilişki ve diyabetik hasta popülasyonunda AF yönetimi ele alınacaktır.

DİYABET VE AF ARASINDAKİ İLİŞKİ

Yakın tarihli bir çalışmada, diyabetin özellikle genç hastalarda AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (1). Diyabetik hastaların %15'inde AF olduğu (2) ve AF'li hastaların %30'unda diyabet olduğu tahmin edilmektedir (3). Nonvalvüler AF hastaları ile yapılan, direkt etkili oral antikoagülan (DOAK) ilaçlarla varfarinin karşılaştırıldığı çalışmalarda (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48) diyabet ve AF birlikteliği %23-40 oranında saptanmıştır.

Diyabet ve AF gelişimi arasındaki ilişki henüz kapsamlı bir şekilde aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalar ile AF arasında, mekanik ve elektriksel sol atriyal yeniden şekillenmeye yol açan oksidatif stres, insülin direnci, hemostaz ve fibrinoliz bozuklukları veya endotel disfonksiyonu gibi

¹ Uzm. Dr., SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, dromerbedir@gmail.com

Diyabet, AF'li hastalarda antikoagülan tedavi endikasyonu için kullanılan çoğu risk puanlama şemasının bir parçası olduğundan birçok diyabetik hasta antikoagülan tedavi almaktadır. Bununla birlikte, diyabet muhtemelen CHA_2DS_2 -VASc skorunda 1 puan tahsis edilen bireysel risk faktörlerinin en güçlüsü olduğundan, özellikle diyabet bir süredir mevcutsa veya kontrolsüz bir glisemik durumla ilişkiliyse, AF'si olan her diyabetik hastada antikoagülan tedavi önerilebilir. Randomize kontrollü çalışmalar DOAK'larla varfarine karşı daha iyi sonuçlar göstermiştir. Bu nedenle genel popülasyonda olduğu gibi, hastalarda, risk altındaki AF hastalarında DOAK kullanımı varfarine tercih edilebilir (27).

KAYNAKLAR

1. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrialfibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621-627. doi: 10.1177/2047487315599892
2. Sun Y, Hu D. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1:10-11. <https://doi.org/10.4103/0975-3583.59978>
3. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, et al. Care patterns and outcomes in atrial fibrillation patients with and without diabetes: ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1325-1335. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.755
4. Ziolo MT, Mohler PJ. Defining the role of oxidative stress in atrial fibrillation and diabetes. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(2):223-225. <https://doi.org/10.1111/jce.12560>
5. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1128-1135. doi:10.1093/eurheartj/ehp055
6. Overvad TF, Skjøth F, Lip GY, et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke* 2015;46:2168-74. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009371
7. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients: ATRIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:239-47. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.080
8. Chang, Shang-Hung, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovascular Diabetology*, 2014, 13.1: 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>
9. Zhang Z, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Thiazolidinedione use and atrial fibrillation in diabetic patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:96. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.07.011>
10. Yu O, Azoulay L, Yin H, et al. Sulfonylureas as initial treatment for type 2 diabetes and the risk of severe hypoglycemia. *Am J Med* 2018;131:317. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.09.044
11. Liou YS, Yang FY, Chen HY, et al. Anti-hyperglycemic drug use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case-control study. *PLoS One* 2018;13:e0197245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>
12. Newman JD, Vani AK, Aleman JO, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1856-69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.071>

13. Fauchier L, Clementy N, Pelade C, et al. Patients with ischemic stroke and incident atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Stroke* 2015;46:2432–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010270
14. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–72. doi: 10.1378/chest.09-1584
15. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012;107:1172–9. doi: 10.1160/TH12-03-0175
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42:373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
17. Patti G, Cavallari I, Andreotti F, et al. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from anti-thrombotic therapy to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 16, 113–130 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0080-2>
18. Ashburner JM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of diabetes and glycemic control on ischemic stroke risk in AF patients ATRIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:239–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.080>
19. Patti G, Lucerna M, Cavallari I, et al. Insulin requiring versus noninsulin-requiring diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: PREFER in AF. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 409–19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.069>
20. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–67. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
21. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
23. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2015;1:86–94. doi: 10.1093/ehjcvp/pvu024
24. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907
25. Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2107–14. doi: 10.1111/dom.13787
26. Chan YH, Lee HF, Li PR, et al. Effectiveness, safety, and major adverse limb events in atrial fibrillation patients with concomitant diabetes mellitus treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:63. doi: 10.1186/s12933-020-01043-2
27. Fauchier L, Boriani G, de Groot JR, et al. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace*. 2021;23(12):1873–1891. doi:10.1093/europace/eaab184

BÖLÜM 32

Hipertansiyon Hastalarında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Önder DEMİRÖZ¹

GİRİŞ

Hipertansiyon atriyal fibrilasyona (AF) en sık neden olan etiyolojik faktör olup hipertansiyon hastaları normal popülasyona göre 1,7 kat artmış AF gelişim riskiyle karşı karşıyadır. AF uzun süreli hipertansiyon varlığında bir uç organ hasarı olarak değerlendirilmelidir. Hipertansiyon AF hastalarında embolik riskin yanı sıra oral antikoagülan kullanımında kanama riskini de arttırmaktadır ve bu nedenle sıkı kontrolü gerekmektedir (1).

HİPERTANSİYONDA AF GELİŞİMİ

Hipertansiyon, AF hastalarında yapılmış olan klinik çalışmalarda %90'a varan oranlarda komorbid bir durum olarak göz çarpmaktadır. AF hastalarında hipertansiyon kontrolü bu nedenle majör advers kardiyak olayların (MACE) gelişimini de azaltmaktadır (2). Framingham çalışmasının uzun dönem takiplerinin yapıldığı bir çalışmada yüksek sistolik kan basıncının bazal sol atriyum genişliğine ve dolayısıyla re-entry fenomenine daha açık bir yüzey alanına yol açtığı, bu şekilde AF gelişimine zemin hazırladığı ortaya konmuştur. Bu mekanizmanın altında sol atriyum dolum basınç yüksekliğinin yol açtığı ve MR görüntülemeleri ile ortaya konabilen fibrotik süreçlerin yattığı görülmüştür (3,4).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, onderdmr1@windowslive.com

HİPERTANSİYON HASTALARINDA AF'YE YAKLAŞIM

Hipertansiyonun AF hastalarında tromboembolik bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (19). CHA2DS2-VASc skoru uyarınca hipertansiyon varlığı embolik riske 1 puan eklemekte ve antikoagülan kullanımı için hastayı diğer faktörlerle birleşerek aday haline getirmektedir. Yapılan bazı çalışmalara göre hipertansiyon düzeyi arttıkça tromboembolik riskin de arttığı sonucuna ulaşılmıştır (20). Bu durumda AF hastalarında hipertansiyon kontrolünün yanı sıra hipertansiyonu bulunan AF hastalarında da gereken durumlarda antikoagülan tedavinin gecikmeden başlanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu bulgulara ek olarak hipertansiyonun sıkı kontrolü antikoagülan kullanmakta olan AF hastalarında kanama komplikasyonlarını minimale indirmek konusunda çok büyük önem arz etmektedir. Antikoagülan kullanan AF hastalarında kullanılan, başta HAS-BLED skoru olmak üzere tüm risk skorlarında kontrolsüz hipertansiyon bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur (21-23). Bu amaçla daha önce bahsedilen RAAS blokerleri ve beta blokerler başta olmak üzere, ihtiyaca göre diğer antihipertansif sınıfları da devreye sokularak kan basıncı değerlerinin normale getirilmesi tavsiye edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *EurHeart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *EurHeart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: *EurHeart J*. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: *EurHeart J*. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
2. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2012;30(2):239-52. pmid:22186358
3. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ et al. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994 Feb;89(2):724-30.
4. McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community. *Circulation*. 2010 Feb 9;121(5):667-74.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of American College of Cardiology*. 2014 Jun 10;63(22):2438-88. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.

6. Kirchhof P, Schotten U. Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. *European Heart Journal*. 2006 Dec;27(24):2919–20
7. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 2008 May;21(5):500–8.
8. Cardin S, Li D, Thorin-Trescases N, Leung TK et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovascular Research*. 2003 Nov 1;60(2):315–25.
9. Goette A, Staack T, Röcken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *Journal of American College of Cardiology*. 2000 May;35(6):1669–77.
10. Boldt A, Wetzel U, Weigl J et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Journal of American College of Cardiology*. 2003 Nov 19;42(10):1785–92.
11. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of American College of Cardiology*. 2005 Apr 19;45(8):1243–8.
12. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther*. 2008 Jan–Feb;15(1):36–43.
13. Schneider MP, Hua TA, Böhm M et al. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *Journal of American College of Cardiology*. 2010 May 25;55(21):2299–307.
14. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of American College of Cardiology*. 2014 Dec 2;64(21):e1–76. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
15. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of American College of Cardiology*. 2012 May 1;59(18):1598–603.
16. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, Dubourg O, Le Heuzey JY, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2007 Feb;28(4):457–62.
17. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *Journal of American College of Cardiology*. 2004 Jul 7;44(1):159–64.
18. Schaer BA, Schneider C, Jick SS et al. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive anti-hypertensive drugs: a nested case-control study. *Annals of Internal Medicine*. 2010 Jan 19;152(2):78–84.
19. Kalra L, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE clinical guideline for the management of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart*. 2007 Jan;93(1):39–44.
20. Lip GY, Frison L, Grind M, SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2007 Mar;28(6):752–9.
21. Fang MC, Chang Y, Hylek EM et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*. 2004 Nov 16;141(10):745–52.
22. Hylek EM, Go AS, Chang Y et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 11;349(11):1019–26.
23. Berwaerts J, Webster J. Analysis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. *QJM*. 2000 Aug;93(8):513–21.

BÖLÜM 33

Obez Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Özge ÇAKMAK KARAASLAN¹

GİRİŞ

Obezite, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kategorize edilen vücut kitle indeksi (VKI) ile tanımlanır ve son yıllarda dünya çapında bir sıklığı giderek artmaktadır (1). Obezite, özellikle aşırı yağ dokusunun belirli bir bölgede ektopik olarak yerleştiğinde (visseral, karaciğer, perikardiyal, intramiyoselüler), dislipidemi, insülin direnci ve glukoz metabolizmasında bozukluk, uykuda solunum bozukluğu, sistemik bir inflamatuvar durum ve arteriyel hipertansiyon ile birlikte artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (2). VKI'nde artış, iskemik kalp hastalığı, diyastolik disfonksiyon, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon (AF) için önemli risk oluşturmaktadır (3-5).

AF, klinik olarak en sık görülen aritmi sebebidir ve tahmini prevalansı %0.4-1'dir (6). Son çalışmalarda, AF için yeni risk faktörleri bildirilmiştir. Aşırı spor aktivitesi, aile bireylerinde AF olması çevresel etkilerden bağımsız olarak riski arttırmaktadır (7, 8). Nüfusun yaşlanması AF gelişiminde önemli katkıda bulunsa da, obezite artan prevalansın önemli bir kısmından sorumlu olabilir

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ozgecakmak2323@gmail.com

rındaki sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır. VKI grupları arasında ilaç plazma konsantrasyonları veya anti-faktör Xa aktivitesinde hiçbir fark görülmemiştir ve VKI grupları arasında edoksaban ile VKA karşılaştırıldığında etkinlik veya güvenlik sonuçlarında hiçbir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, daha yüksek VKI'ler daha düşük inme/sistemik emboli ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, yüksek VKI'leri ve kardiyovasküler hastalık/risk faktörleri olan hastaların düşük VKI'leri olan hastalara göre daha düşük trombotik sonuç ve ölüm oranlarına sahip olduğu kavramı olan "obezite paradoksu" ile uyumlu olabilir (36).

KAYNAKLAR

1. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2022-35.
2. Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013;14(11):929-38.
3. Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1997;96(9):3248-50.
4. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(5):305-13.
5. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2319-27.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. 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(18):2370-5.
7. Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2009;11(1):11-7.
8. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
9. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *American heart journal*. 2008;155(2):310-5.
10. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(5):565-71.
11. Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *European heart journal*. 2009;30(9):1113-20.

12. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(10):784-8.
13. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3(3):230-6.
14. Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(11):4689-95.
15. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2013;10(1):90-100.
16. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Bai R, Pump A, Santangeli P, et al. Impact of metabolic syndrome on procedural outcomes in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(14):1295-301.
17. Ector J, Dragusin O, Adriaenssens B, Huybrechts W, Willems R, Ector H, et al. Obesity is a major determinant of radiation dose in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(3):234-42.
18. Guijian L, Jinchuan Y, Rongzeng D, Jun Q, Jun W, Wenqing Z. Impact of body mass index on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013;36(6):748-56.
19. Shoemaker MB, Muhammad R, Farrell M, Parvez B, White BW, Streur M, et al. Relation of morbid obesity and female gender to risk of procedural complications in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(3):368-73.
20. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
21. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e51.
22. Polso AK, Lassiter JL, Nagel JL. Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2014;39(6):584-608.
23. Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2011;7(6):697-706.
24. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SW, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;90(1):77-89.
25. Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: A Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review. *Clinical pharmacokinetics*. 2019;58(10):1265-79.
26. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, et al. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Current drug metabolism*. 2017;18(7):636-42.
27. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2016;14(6):1308-13.

28. Nasir U. Pulmonary embolism in a morbidly obese patient receiving dabigatran. *Clinical cardiology*. 2017;40(9):777.
29. Breuer L, Ringwald J, Schwab S, Köhrmann M. Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *The New England journal of medicine*. 2013;368(25):2440-2.
30. Arachchillage D, Reynolds R, Devey T, Maclean R, Kitchen S, van Veen JJ. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience. *Thrombosis research*. 2016;147:32-5.
31. Spyropoulos AC, Ashton V, Chen YW, Wu B, Peterson ED. Rivaroxaban versus warfarin treatment among morbidly obese patients with venous thromboembolism: Comparative effectiveness, safety, and costs. *Thrombosis research*. 2019;182:159-66.
32. Peterson ED, Ashton V, Chen YW, Wu B, Spyropoulos AC. Comparative effectiveness, safety, and costs of rivaroxaban and warfarin among morbidly obese patients with atrial fibrillation. *American heart journal*. 2019;212:113-9.
33. Bates D, Edwards J, Shrum J, Chan C, Manga S, MacKay E. Rivaroxaban for a Patient with Class III Obesity: Case Report with Literature Review. *The Canadian journal of hospital pharmacy*. 2018;71(1):36-43.
34. Wasan SM, Feland N, Grant R, Aston CE. Validation of apixaban anti-factor Xa assay and impact of body weight. *Thrombosis research*. 2019;182:51-5.
35. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation*. 2019;139(20):2292-300.
36. Boriani G, Ruff CT, Kuder JF, Shi M, Lanz HJ, Rutman H, et al. Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *European heart journal*. 2019;40(19):1541-50.

BÖLÜM 34

Zayıf Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Özkan BEKLER¹

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), en sık teşhis edilen sürekli aritmidir (1). AF, inme ve sistemik emboli gibi tromboembolik olayların görülme sıklığını artırmaktadır (2). Oral antikoagülanlar (OAK), AF hastalarında tromboemboliyi önlemek için oldukça etkili ajanlardır. Uzun yıllar, varfarin tromboembolizmi önlemek için kullanılan tek OAK idi, ancak yeni oral antikoagülanlar (YOAK) günümüzde non-valvüler AF’de kullanıma sunuldu (3-5).

Obezite, vücut kitle indeksine göre AF riskini kademeli olarak artırır. Ayrıca, obezite ile ilişkili komorbid hastalıklar da AF görülme sıklığına katkıda bulunmaktadır(6). AF hastalarında özellikle tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler ölümle ilgili obezite paradoksuna rağmen, iskemik inme, tromboemboli ve ölüm riskini artırabilir.

Asya ülkelerinde yapılan son araştırmalar, AF’si olan düşük kilolu hastaların tüm nedenlere bağlı mortalitesinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (7-9).

¹ Uzm. Dr., Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ozkanbekler111@gmail.com

AF hastalarının kötü sonlanıma sahip oldukları noktasında birleşse de düşük vücut ağırlığının AF için net bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. AF için bir risk faktörü olarak düşük kilonun altında yatan patofizyolojinin gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

Düşük kilolu hastalarda kanama komplikasyonları daha fazla gözlenmektedir. Farmakokinetik kanıtların ötesinde, düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda YOAK'larla ilgili klinik deneyim eksiktir. Doz azaltma kriteri olarak düşük vücut ağırlığını içeren (apixaban ve edoxaban) YOAK'lar için bile veriler yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Kalra S, Kishor K, Batra A, Aggarwal S. Atrial fibrillation in diabetes: Need for cardiovascular surveillance. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2019;69(3):437-9.
2. Senoo K, Lane D, Lip GY. Stroke and bleeding risk in atrial fibrillation. *Korean circulation journal*. 2014;44(5):281-90.
3. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(22):2166-76.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.
6. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2013;10(1):90-100.
7. Wang J, Yang Y-m, Zhu J, Zhang H, Shao X-h, Tian L, et al. Overweight is associated with improved survival and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*. 2014;103(7):533-42.
8. Yanagisawa S, Inden Y, Yoshida N, Kato H, Miyoshi-Fujii A, Mizutani Y, et al. Body mass index is associated with prognosis in Japanese elderly patients with atrial fibrillation: an observational study from the outpatient clinic. *Heart and vessels*. 2016;31(9):1553-61.
9. Hamatani Y, Ogawa H, Uozumi R, Iguchi M, Yamashita Y, Esato M, et al. Low body weight is associated with the incidence of stroke in atrial fibrillation patients—Insight from the Fushimi AF Registry—. *Circulation Journal*. 2015;79(5):1009-17.
10. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123(14):1501-8.
11. Aune D, Sen A, Schlesinger S, Norat T, Janszky I, Romundstad P, et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *European journal of epidemiology*.

- 2017;32(3):181-92.
12. Kang S-H, Choi E-K, Han K-D, Lee S-R, Lim W-H, Cha M-J, et al. Underweight is a risk factor for atrial fibrillation: A nationwide population-based study. *International Journal of Cardiology*. 2016;215:449-56.
 13. Deng F, Zhang Y, Zhao Q, Deng Y, Gao S, Zhang L, et al. BMI differences among in-hospital management and outcomes in patients with atrial fibrillation: findings from the Care for Cardiovascular Disease project in China. *BMC cardiovascular disorders*. 2020;20(1):1-12.
 14. Inoue H, Kodani E, Atarashi H, Okumura K, Yamashita T, Origasa H, et al. Impact of body mass index on the prognosis of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(2):215-21.
 15. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):620-5.
 16. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2159-69.
 17. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(19):2050-60.
 18. Kim MK, Han K, Park Y-M, Kwon H-S, Kang G, Yoon K-H, et al. Associations of variability in blood pressure, glucose and cholesterol concentrations, and body mass index with mortality and cardiovascular outcomes in the general population. *Circulation*. 2018;138(23):2627-37.
 19. Joung B. Risk factor management for atrial fibrillation. *Korean Circulation Journal*. 2019;49(9):794-807.
 20. Lee H-J, Choi E-K, Han K-D, Lee E, Moon I, Lee S-R, et al. Bodyweight fluctuation is associated with increased risk of incident atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2020;17(3):365-71.
 21. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
 22. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):e1-e76.
 23. De Caterina R, Lip GY. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clinical Research in Cardiology*. 2017;106(8):565-72.
 24. Park CS, Choi E-K, Kim HM, Lee S-R, Cha M-J, Oh S. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):501-7.
 25. Lee S-R, Choi E-K, Park CS, Han K-D, Jung J-H, Oh S, et al. Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(8):919-31.
 26. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(2):241-7.
 27. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, et al. Effect of extremes of body

- weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;76(6):908-16.
28. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, Salazar D, Rohatagi S, Mendell J, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(09):633-41.
 29. Frost C. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):P-M-664.
 30. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(4):321-8.
 31. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
 32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.

BÖLÜM 35

Endokrin Bozukluklarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi (Hiper ve Hipotiroidi)

Ramazan GÜNDÜZ¹

Tiroit hormonların kardiyovasküler sistem üzerinde çok sayıda etkisi vardır (1). Hipertiroidi ve hipotiroidinin kardiyak hemodinami üzerine etkileri zıttır. Artan tiroit hormon seviyeleri periferik arteriollerdeki direnç arterlerini dilate ederek sistemik vasküler direnci düşürür. Tiroit hormonları kan volümünü arttırır yine vasküler direncin düşmesinin bir sonucu olarak efektif arteriyel doluş volümü düşer bu da renin anjiotensin aldesteron aksını aktive ederek plazma volümünü arttırır. Bu kombine etkiyle kardiyak output artar (2) (Tablo 1).

Tablo 1. Hiper(hipo)tiroidinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.

Ölçüm	Normal	Hipertiroidi	Hipotiroidi
Sistemik vasküler direnç	1500-1700	700-1200	2100-2700
Kalp hızı	72-84	88-130	60-80
Ejeksiyon fraksiyonu	50-60	>60	<60
Kardiyak output	4.0-6.0	>7.0	<4.5
İsovolumetrik relaksasyon zamanı	60-80	25-40	>80
Kan volümü	100	105.5	84.5

¹ Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, ramazankard@yahoo.com

Hipertroidide ki atriyal aritmilerin yaygın olmasına rağmen karşıt olarak hipotirodide atriyal aritmiler daha nadirdir. Hipotirodide QT intervalinde uzama ve nadir vakalarda torsadespointes görülebilir. Hipotirodi ve AF arasındaki ilişki ile ilgili çok az çalışma vardır. Hipotirodi miyokardiyal fibrozisi hızlandırır ve artmış miyokardiyal fibrozis efektif refraktör periyodu uzatarak yeniden girişli AF'ye neden olabilir. AF ve hipotirodi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olup mevcut veriler hipertirodi durumundaki kadar net değildir (20, 21).

KAYNAKLAR

1. Graves RJJLM, Jour S. Newly observed affection of the thyroid gland in females. 1835;7:516-7.
2. Klein I, Ojamaa KJNEJoM. Thyroid hormone and the cardiovascular system. 2001;344(7):501-9.
3. Nordyke RA, Gilbert FI, Harada ASJAoim. Graves' disease: influence of age on clinical findings. 1988;148(3):626-31.
4. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, Boone J, Sheldon R, Green M, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. Arch Intern Med. 1996;156(19):2221-4.
5. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. European journal of endocrinology. 2004;150(6):757-62.
6. Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J, Satish Kumar L, Pugalenth LS. Hyperthyroidism and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Narrative Review. Cureus. 2022;14(4):e24378.
7. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(10):1343-421.
8. Shimizu T, Koide S, Noh JY, Sugino K, Ito K, Nakazawa H. Hyperthyroidism and the management of atrial fibrillation. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. 2002;12(6):489-93.
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2017;39(2):119-77.
10. Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, Tanaka T, Ogo A, Yoshizumi H, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2012;51(17):2285-90.
11. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. Indian heart journal. 2017;69(4):545-50.
12. Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol. 1991;68(1):41-6.

13. Ma CS, Liu X, Hu FL, Dong JZ, Liu XP, Wang XH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2007;18(2):137-42.
14. Machino T, Tada H, Sekiguchi Y, Yamasaki H, Kuroki K, Igarashi M, et al. Prevalence and influence of hyperthyroidism on the long-term outcome of catheter ablation for drug-refractory atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(11):2546-51.
15. Presti CF, Hart RG. Thyrotoxicosis, atrial fibrillation, and embolism, revisited. *American heart journal*. 1989;117(4):976-7.
16. Chan PH, Hai J, Yeung CY, Lip GY, Lam KS, Tse HF, et al. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clinical cardiology*. 2015;38(8):476-82.
17. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2018;126(6):333-41.
18. Gunduz R, Yildiz BS, Ozdemir IH, Cetin N, Ozen MB, Bakir EO, et al. CHA2DS2-VASc score and modified CHA2DS2-VASc score can predict mortality and intensive care unit hospitalization in COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2021.
19. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 2001;344(7):501-9.
20. Higa S, Maesato A, Ishigaki S, Suenari K, Chen YJ, Chen SA. Diabetes and Endocrine Disorders (Hyperthyroidism/Hypothyroidism) as Risk Factors for Atrial Fibrillation. *Cardiac electrophysiology clinics*. 2021;13(1):63-75.
21. Chen WJ, Lin KH, Lee YS. Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro-alpha1(I) collagen gene expression by thyroid hormone receptor. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;162(1-2):45-55.

BÖLÜM 36

Pıhtılaşma Bozukluğu Olan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Sabri ABUŞ¹

VON WILLEBRAND HASTALIĞI

Von Willebrand hastalığı (vWh), von Willebrand faktörünün (vWf) eksikliği veya fonksiyon bozukluklarına bağlı, otozomal geçişli bir kalıtsal kanama diyatezidir (1). vWf, plateletlerin endotel altı dokuya adezyonunu ve trombus oluşturmalarını sağlayan, ayrıca faktör VIII için taşıyıcı görevi yapan bir proteindir. vWh'ında yara yerinde trombus oluşmadığından, deride ve mukozal yüzeylerde minor travmalarla kanamalar olur. vWh'nın, vWf molekülündeki bozukluğun tipine göre değişen klinik ve laboratuvar özelliklerine sahip olan ve genetik geçişi birbirinden farklılık gösteren çok sayıda tipi vardır, bu farklı tiplerinin ayırt edilmesi genetik danışma ve farklı tedavi gereksinimleri yönlerinden önemlidir.

HEMOFİLİ A

Hemofili A hastalığı insanlarda görülen en yaygın kanama hastalığı olup X kromozomuna bağlı olarak resesif kalıtım yoluyla geçmekte ve yaşam boyu devam etmektedir. FVIII geni içerisindeki değişik mutasyonlardan kaynaklanan hastalık bütün dünyada ve farklı ırklarda 10.000 de 1 ortaya çıkmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, sabri_abus@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Mezzano D, Pereira J, Quiroga, T. Enfermedad de vonWillebrand [vonWillebrand'sdisease]. *Revistamedica de Chile*. 1990;118(3):320–329.
2. MingotCastellano ME, Núñez R,RodríguezMartorell FJ. Acquiredhaemophilia: Epidemiology, clinicalpresentation, diagnosisandtreatment. *Medicinaclinica*. 2017;148(7): 314–322. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.030>
3. Çilingir O, Müslümoğlu M,Özdemir H,et al. Türk hemofili B hastalarında faktör IX geni mutasyonları. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015; 6(1): 1-6.
4. ÖnerA, Çelkan F, Timur Ç, et al. Use of a high-purityfactor X concentrate in Turkishsubjects withhereditaryfactor X deficiency: post hoc cohortsubanalysis of a phase 3 study. *TurkishJournal of Hematology*. 2018;35(2): 129.
5. MaraşlıH, Acıpayam C, Bozkaya A,et al. A Case PresentingMassiveUmbilicalHemorrhagewithPreviouslyUnrecognizedFactor XIII Subunit A Mutation (Factor XIII A1gene). *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;14(2):89-91.
6. Acıpayam C, Duyuran Ö,AkgüngörF,et al. Yeni Tanı Alan Nadir Faktör Eksikliği Olan Hastalarımız: 5 Yıllık Deneyim. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;14(3):110-113.
7. Schutgens RE, KlamrothR, Pabinger I, et al.& ADVANCE workinggroup. Atrialfibrillation in patientswithhaemophilia: a cross-sectionalevaluation in Europe. *Haemophilia: theofficialjournal of the World Federation of Hemophilia*. 2014;20(5):682–686. <https://doi.org/10.1111/hae.12445>
8. Go AS, Hylek EM, PhillipsK, et al. Prevalence of diagnosedatrialfibrillation in adults: Nationalimplicationsforrhythmmanagementandstrokeprevention: theAnticoagulationand Risk Factors in AtrialFibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–2375. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
9. Mannucci PM, SchutgensRE, SantagostinoE, et al. How I treatage-relatedmorbidity in elderlypersonswithhemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256–5263. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-215665>
10. Aguilar C. Antithromboticttherapy in a patientwithmildhaemophilia A andatrialfibrillation: casereportandbriefreview of the literature. *Blood coagulation&fibrinolysis: an internationaljournal in haemostasisandthrombosis*. 2015; 26(3):346–349. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000282>
11. ACTIVE WritingGroup of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, HartR,et al. Clopidogrelplus aspirin versus oral anticoagulationforatrialfibrillation in theAtrialfibrillationClopidogrel Trial withIrbesartanforprevention of VascularEvents (ACTIVE W): a randomisedcontrolledtrial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9526):1903–1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4)
12. StaritzP, De Moerloose P, SchutgensR,et al., & ADVANCE WorkingGroupApplicability of theEuropeanSociety of Cardiologyguidelinesassessmentbythe ADVANCE WorkingGroup. *Haemophilia :theofficialjournal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(6): 833–840. <https://doi.org/10.1111/hae.1218>

BÖLÜM 37

Çoklu İlaç Kullanımında Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Seda TÜKENMEZ KARAKURT¹

Pek çok ülkede yaşanan nüfus ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısındaki artış, atriyal fibrilasyon (AF) ve diğer kronik hastalıkların artan prevalansına katkıda bulunmaktadır (1,2).

Bir İsveç kayıt çalışmasında, AF hastası olan bireylerde, eşleştirme yapılmış kontrollerle kıyaslandığında sık görülen 7 diğer uzun dönem komorbiditeden en az birine sahip olma oranı sırası ile %69,5 vs %29,2 olarak izlenmiştir (3).

AF hastalarında bu denli eşlik eden komorbidite varlığı doğal bir sonuç olarak bu hastaların çok sayıda ilaç kullanmasına neden olmaktadır. Polifarmasi olarak adlandırılan bu durum en yaygın olarak 5 ya da daha fazla ilacın kullanılması olarak tanımlanmaktadır (4). Bu tanım baz alındığında, Amerika birleşik devletleri genel popülasyonunda polifarmasi prevalansı >%15 ve ≥65 yaş toplum söz konusu olduğunda ise ≈%40 olarak izlenmektedir (5).

AF hastalığı, özellikle yaşlı bireyleri daha sık olarak etkileyen yaygın kardiyak bir aritmidir. Yaşlanan birey diğer kronik hastalıklar açısından da risk altında olduğundan AF ile kronik hastalıkların birlikteliği ve dolayısı ile AF hastalarında polifarmasi sık olarak izlenmektedir. AF hastalarında polifarmasi prevalansı çalışılan topluma, kriterlere ve uygulanan metoda göre değişmekle birlikte % 40 ile % 95 arasında değişmektedir (6,7).

¹ Uzm. Dr., İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sedatukenmez18@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Chen MA. Multimorbidity in olderadultswithatrialfibrillation. *ClinGeriatr-Med*2016;32:315–329.
2. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, *et al.* Theregistry of theGermancompetence network on atrialfibrillation: patientcharacteristicsandinitialmanagement. *Europace*2009;11:423–434.
3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, *et al.* All-Causemortality in 272 186 patients-hospitalizedwithincidentatrialfibrillation 1995–2008: a Swedishnationwidelong-termcase-controlstudy. *EurHeart J* 2013;34:1061–1067.
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, *et al.* What is polypharmacy? A systematicreview of definitions. *BMC Geriatr*2017;17:230.
5. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, *et al.* Trends in prescriptiondruguseamongadults in the United StatesFrom 1999- 2012. *JAMA.* 2015;314:1818–1831.
6. Proietti M, Raparelli V, Olshansky B, *et al.* Polypharmacyandmajoradverseevents in atrial-fibrillation: observationsfromtheAffirmtrial. *ClinResCardiol*2016;105:412–420.
7. Wang Y, Singh S, Bajorek B. Oldage, high risk medication, polypharmacy: a trilogy of risks in olderpatientswithatrialfibrillation. *PharmPract*2016;14:706.
8. Locquet M, Honvo G, Rabenda V, *et al.* Adversehealtheventsrelatedto self-medicationpracticesamongelderly: a systematicreview. *DrugsAging*2017;34:359–365.
9. Skov J, Bladbjerg E-M, Sidelmann J, *et al.* Plenty of pills: polypharmacyprevails in patients of a Danishanticoagulantclinic. *Eur J ClinPharmacol*2011;67:1169–1174.
10. Chen N, Alam AB, Lutsey PL, *et al.* Polypharmacy, AdverseOutcomes, andTreatmentEffectiveness in Patients \geq 75 WithAtrialFibrillation. *J AmHeartAssoc.* 2020 Jun 2;9(11):e015089. doi: 10.1161/JAHA.119.015089. Epub 2020 May 23. PMID: 32448024; PMCID: PMC7429010.
11. Roalfe AK, Bryant TL, Davies MH, *et al.* A cross-sectionalstudy of quality of life in an elderlypopulation (75 yearsandover) withatrialfibrillation: secondaryanalysis of data fromthe Birmingham atrialfibrillationtreatment of theagedstudy. *Europace*2012;14:1420–1427.
12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, *et al.* Medicationcomplianceandpersistence: terminolog-yanddefinitions. *Value Health.* 2008;11(1):44–47.
13. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K,*et al.*Effect of medica-tiondosingfrequency on adherence in chronicdiseases. *Am J ManagCare.* 2009;15(6):e22–e33.
14. World HealthOrganization. Adherencetolong-termtherapies: evidenceforaction. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>. Published 2003. Accessed August 2, 2010.
15. Chapman RH*et al.* Predictors of adherencewithantihypertensiveandlipid-loweringtherapy. *ArchInternMed*2005;165:1147–1152.
16. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB, *et al.* Polypharmacyandtheefficacyandsafety of rivaroxabanversuswarfarin in theprevention of stroke in patientswithnonvalvularatrialfibrillation. *Circulation*2016;133:352–360.
17. Koziele M, Simovic S, Pavlovic N, *et al.* Impact of multimorbidityandpolypharmacy on themanagement of patientswithatrialfibrillation: insightsfromthe BALKAN-AF survey. *AnnMed.* 2021 Dec;53(1):17–25. doi: 10.1080/07853890.2020.1799241. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32700579; PMCID: PMC7877933.
18. Lip G, Freedman B, De Caterina R, *et al.* Strokeprevention in atrialfibrillation: past, presentandfuture. Comparingtheguidelinesandpracticaldecision-making. *ThrombHaemost.* 2017;117(7):1230–1239.
19. Wilke T, Bauer S, Mueller S, *et al.* PatientPreferencesfor Oral AnticoagulationTherapy in AtrialFibrillation: A SystematicLiteratureReview. *Patient.* 2017 Feb;10(1):17–37. doi: 10.1007/s40271-016-0185-9. PMID: 27461276; PMCID: PMC5250672.
20. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, *et al.* Adherenceanddosingfrequency of commonmedicationsforcardiovascularpatients. *Am J ManagCare.* 2012 Mar;18(3):139–146. PMID: 22435907.
21. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: a narrativerewiew of theevidenceandpractical-recommendationsforrecognizingopportunitiesandtakingaction. *Eur J InternMed*2017;38:3–11.

BÖLÜM 38

Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Oral Antikoagülan Tedaviye Uyum

Selçuk OPAN¹

Atriyal Fibrilasyon (AF) kronik aritminin en sık şeklidir (1). İskemik inme için en önemli risk faktörlerinden biridir ve artmış mortalite ile ilişkilidir (2). AF tedavisinde en önemli hedef yüksek riskli hastalarda oral antikoagülan tedavi ile inmenin önlenmesidir. AF'nin ek sık gözlemlenen şekli olan Non-Valvüler Atriyal Fibrilasyon (NVAf) tanılı hastalarda inmeyi önlemede yeni nesil oral antikoagülanlar (NOAK) birinci basamak antikoagülan tedavi olarak önerilir (3). Randomize kontrollü çalışmalar ile NOAK'ların Vitamin K Antagonistleri (VKA) karşısında etkinlik ve güvenlikleri gösterilmiştir. Tedavi edilmeyen AF hastalarında yıllık ortalama %5 inme riski vardır (1). Antikoagülan tedavi alan AF hastalarında ise iskemik inme insidansı yılda %1-2'dir. NOAK'larla elde edilen antikoagülan aktivite son dozdan 12-24 saat sonra hızla azalır. İlaç uyumu zayıf olan hastalarda bu kısa yarı ömür bir dezavantaja dönüşebilir (4). Ayrıca NOAK'lar ile VKA'ya benzer bir takip gereksiniminin olmaması da kontrol sayısını azaltarak tedavi uyumunu zayıflatabilir. NOAK klinik çalışmalarında %95'in üzerinde iyi bir uyum olduğu bildirilmiştir. Bu büyük randomize kontrollü çalışmalarda tüm hastalar yakın takip edilmiştir. Gerçek yaşamda bu düzeyde bir takip ve uyumun sağlanması oldukça zordur (5). Gözlemsel çalışmalarda, 12-24 aylık bir takip süresi boyunca %60-75'lere düşen tedavi uyumu izlenmiştir (6). Bununla birlikte %95'in altındaki bir uyu-

¹ Uzm. Dr., Şanlurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, selcukopan@hotmail.com

TEDAVİ UYUMUNU ARTTIRMADA BİLGİ TEKNOLOJİLERİ VE AKILLI CİHAZLARIN KULLANIMI

Teknolojik gelişmeler ve kullanımı artan akıllı telefonlar, tedavi uyumunu arttırmada faydalı birer araç olabilirler. Tedavi uyumunun tespitinde giderek kullanımı yaygınlaşan sağlık veritabanları faydalı bilgiler sağlayabilir. Bu veri tabanlarında hastaların tekrar reçete talep etmesi gereken tarih otomatik olarak hesaplanır. Ülkemizde tüm hekim ve eczacıların hastanın sözlü onamı ile giriş yapabildiği medula sistemi (<https://medeczane.sgk.gov.tr/doktor/login.jsp>) ile tedavi uyumundaki değişimler kolaylıkla tespit edilebilir. Günlük tedavi dozunun alındığı onaylanmaz ise tekrarlayan uyarılarla hastayı uyararak akıllı telefon uygulamaları ile uyum artırılabilir. Azalmış tedavi uyumundan şüphelenildiği durumlarda telemetrik izlem ile tedavi uyumu artırılabilir. İlaç kutularına entegre edilecek bir elektronik cihaz ile kapak açılımını takip edilebilir. İlacın kullanılmadığı tespit edildiğinde otomatik bilgilendirme aramaları ile hasta uyarılarak tedavi uyumu artırılabilir (26). Ancak cihaz ve takip maliyetleri düşünüldüğünde bu tip uygulamalar tüm hastalar için uygun bir yaklaşım olmaz.

Özellikle gelişmiş toplumlarda artan yaşlı nüfus oranları ile birlikte AF gelecekte de önemli bir sağlık sorunu olmayı koruyacaktır. Azalmış tedavi uyumunun kötü klinik sonuçlar ile ilişki olduğu düşünüldüğünde ilaç uyumunu saptanmaya ve arttırmaya yönelik çalışmaların çoğalmasında beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Alpert JS. Cardiology For The Primary Care Physician. 4th edition. London: Current Medicine Group; 2005:p520.
2. Obamiro KO, Chalmers L, Bereznicki LR. A Summary of the Literature Evaluating Adherence and Persistence with Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. Am J Cardiovasc Drugs. 2016 Oct;16(5):349-63. doi: 10.1007/s40256-016-0171-6
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom L, Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2021;42:373-498.
4. Kim D, Yang PS, Jang E, et al. The optimal drug adherence to maximize the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in real-world atrial fibrillation patients. Europace. 2020;22(4):547-557. doi:10.1093/europace/euz273
5. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation?. J Thromb Haemost. 2013;11(2):390-394. doi:10.1111/jth.12086.

6. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):495-504. doi:10.1111/jth.12845
7. Solla-Ruiz I, Villanueva-Benito I, Paredes-Galán E, et al. Differences between patient-driven adherence to vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. Do few missed doses matter? ACO-MEMS Study. *Thromb Res.* 2019;179:20-27. doi:10.1016/j.thromres.2019.04.023.
8. Macha K, Marsch A, Siedler G, et al. Cerebral Ischemia in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2019;50(4):873-879. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023877
9. Ruff C, Koukalova L, Haefeli WE, Meid AD. The Role of Adherence Thresholds for Development and Performance Aspects of a Prediction Model for Direct Oral Anticoagulation Adherence. *Front Pharmacol.* 2019;10:113. Published 2019 Feb 19. doi:10.3389/fphar.2019.00113
10. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *Am Heart J.* 2014;167(6):810-817. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.023
11. Moudallel S, van den Bemt BJE, Zwikker H, et al. Association of conflicting information from healthcare providers and poor shared decision making with suboptimal adherence in direct oral anticoagulant treatment: A cross-sectional study in patients with atrial fibrillation. *Patient Educ Couns.* 2021;104(1): 155-162. doi:10.1016/j.pec.2020.06.016
12. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
13. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(11):1367-1377. doi:10.1002/pds.4268
14. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. Adherence to direct oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(8):1027-1036. doi:10.1002/pds.5242
15. Bae JP, Dobesh PP, Klepser DG, et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *Am J Manag Care.* 2012;18(3):139-146.
16. Ozaki AE, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969
17. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, Andrade JG, De Vera MA. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2020;10(4):e034778. Published 2020 Apr 8. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778
18. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation [published correction appears in *Europace.* 2021 Jun 28;]. *Europace.* 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/eaab065
19. Silva RM. Atrial Fibrillation: Epidemiology and Peculiarities in the Elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(2):72-7. PMID: 26695418.
20. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019 Jul 21;40(28):2327-2335. doi: 10.1093/eurheartj/ehz304. PMID: 31095295; PMCID: PMC6642728.

21. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. doi: 10.1155/2015/217047. Epub 2015 Oct 11.
22. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Guoin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018 Mar;118(3):437-450. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
23. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Glorioso TJ, Carey EP, Cunningham F, Longo L, Jackevicius C, Rose A, Turakhia MP. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1443-50. doi: 10.1001/jama.2015.2761.
24. Vaanholt MCW, Weernink MGM, von Birgelen C, Groothuis-Oudshoorn CGM, IJzerman MJ, van Til JA. Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen. *Patient Educ Couns*. 2018 Nov;101(11):1982-1989. doi: 10.1016/j.pec.2018.06.019. Epub 2018 Jun 30.
25. Benzimra M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, Aubin-Auger I, Mahé I. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jan 4;12:79-87. doi: 10.2147/PPA.S131158.
26. Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, Dilling-Boer D, Schurmans J, Dendale P, Heidbuchel H. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1394-1403. doi: 10.1093/eurheartj/ehx762. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):455.

BÖLÜM 39

Atrial Fibrillasyon Hastalarında Yeni Nesil Oral Antikoagulan Tedavi Sonrası İzlem

Sinan AKINCI¹

Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan tromboembolik olayların önlenmesinde antikoagülanlar en önemli medikal ajanlardır (1). Son yıllarda, yeni nesil oral antikoagülan tedaviler (YOAK) kolay dozlama ve INR takibi gerektirmemesi nedeni ile AF için antikoagülan tedavi alan hastaların terapötik yaklaşımını ve yönetimini kökten değiştirmiş ve büyük ölçüde basitleştirmiştir. Bununla birlikte, kullanım kolaylığına rağmen, YOAK kullanan hastaların kanama ve trombotik risk faktörleri ve olası ilaç etkileşimleri açısından mutlaka düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir (2).

Antikoagülan tedavi alan AF hastalarının takibi dikkatli bir şekilde belirlenmeli ve hastanın klinik durumuna göre planlanmalıdır. Hastalara YOAK başlanırken takibi için kartlar hazırlanmalı ve başlangıç ve her başvurusundaki bulguları bu karta kaydedilmelidir. Tüm antikoagülanların bazı ilaç-ilaç etkileşimleri vardır ve bu etkileşimler ciddi kanamalara neden olabilirler. Ayrıca bu ilaç grubunu alan hasta popülasyonu düşük olabileceğinden ve YOAK'lar potansiyel olarak ciddi komplikasyonları olan ilaçlar olduğundan dikkatli olunmalıdır. Hastalar tedavilerinin gözden geçirilmesi için, tercihen başlangıçtan 1 ay sonra ve daha sonra her 3 ayda bir düzenli olarak kontrol edilmeli-

¹ Dr. Öğr.Üyesi, Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Kliniği
akincisinan@gmail.com

Yan etkiler: YOAK'lar çoğunlukla iyi tolere edilen ilaçlardır. Kanama olayları dışında belirgin yan etki sıklığı azdır. Dabigatran midede yanma şikayetine sebep olabilir. Bunun yanında tedaviye bağlı olabilecek alerjik olaylar sorgulanmalıdır.

İlaç etkileşimleri: VKA çok sayıda ilaç ve besin etkileşimine sahiptir. YOAK'larda bu etkileşimler daha az oranda bulunsa da tedavinin olası ciddi yan etkileri nedeni ile takip eden hekimlerin bu konuda bilgi sahibi olması ve bu etkileşimler açısından hastaların dikkatli olarak değerlendirilmesi gerekir. P-glikoprotein (P-gp) transporter tüm YOAK'ların bağırsaklarda emiliminden sonra yeniden salgılanmasında ve böbrek atılımında rol almaktadır. P-gp'nin inhibisyonuna neden olan ilaçlar YOAK'ların etkisini arttırarak kanama olaylarında artışa neden olabilir. AF hastalarında kullanılan verapamil, dronedaron, amiodaron ve kinidin gibi birçok ilaç P-gp inhibitörleridir. CYP3A4 tipi sitokrom P450'ye bağlı eliminasyon, rivaroksaban ve apiksabanın karaciğer klirensinde rol oynar (5). Bu enzimin etkinliğini değiştiren ilaçların dikkatli kullanılması ve ilaç değişikliği düşünülmelidir.

Laboratuvar testleri: YOAK'ların etkisini takip etmek için belirli bir laboratuvar testi yoktur. Ancak kanama komplikasyonları ve trombosit sayısının takibi için hemogram takibi yapılması gereklidir. YOAK'ların etkilerinin hepatic ve renal fonksiyonlardan etkilenmesi nedeni ile bu açıdan tetkiklerinin de yapılması gereklidir. Avrupa kılavuzları yılda bir kez bu testlerin yapılmasını önermektedir. Ancak 75 yaş üzerinde olan veya düşük hastalarda 6 ayda bir yapılması önerilmektedir. Hastanın kreatinin klirensi (CrCl) 60 ml/dk'nın altında ise "CrCl/10" ay sıklığında tetkik edilmesi gerekir. Bunun yanında hepatic veya renal fonksiyonları etkileyebilecek her türlü durumda yeniden değerlendirilmesi gerekir (3).

KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
2. Fantoni C, Bertù L, Galliazzo S, et al. Follow-up management of patients receiving direct oral anticoagulants. *Intern Emerg Med*. 2021 Apr 13;16(3):571–80. doi:10.1007/s11739-020-02433-w
3. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-Vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. doi:10.1093/europace/euv309
4. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, et al. Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(3):525–31. doi:10.1177/1076029617693940
5. Weitz JI. The NOACs: clinical pharmacology. DeCaterina R (Ed). *ESC CardioMed*. Oxford University Press; 2018. p. 268–72. doi:10.1093/med/9780198784906.003.0056_update_001

BÖLÜM 40

Atriyal Fibrilasyonda Perioperatif Antikoagülan Tedavi Yönetimi

Şerif Ahmet KANDEMİR¹

GİRİŞ

Antikoagülan tedavi alan hastalarda girişimsel işlemler öncesinde tedavi yönetimi tromboembolizm riskini arttırmadan oluşabilecek kanama riskini en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Antikoagülan kullanımına bağlı perioperatif kanama gelişmesi halinde mevcut tedaviye daha uzun süre ara vermek gerekebilir ki bu da artmış tromboemboli riskiyle beraberdir. Her hasta için artmış kanama riski ve tromboemboli riski arasındaki denge dikkatli bir şekilde gözetilmeli, antikoagülan tedavi yönetimine yapılacak işleme hasta özelinde karar verilmelidir. Farklı ülkelerde perioperatif antikoagülan tedavi yönetimi hakkında farklı kılavuzlar ve konsensus raporları yayınlanmıştır. Bunların hepsini burada ayrıntılarıyla anlatmak hem okuyucuyu sıkacak hem de asıl odaklanılması gereken konuyu gözden kaçırmamıza neden olacağı için en son yayınlanan kılavuzlar özet olarak anlatılmaya çalışılmıştır.

TROMBOEMBOLİK RİSKİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yüksek tromboembolik riskle ilişkili 3 durum atriyal fibrilasyon (AF), prostetik kalp kapağı varlığı ve yakın zamanda geçirilmiş venöz ya da arteriyel embolilerdir. AF'de tromboembolik risk CHA₂DS₂-VASc skorlamasına göre he-

¹ Uzm. Dr., Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, akandemir_35@hotmail.com

tedaviye devam edilmelidir (**Klas-1C**). Göz cerrahisi, özellikle katarakt veya glokom çok az kanama riskiyle ilişkili olup antikoagülan tedavinin kesilmemesi önerilir. Tromboembolizm için başka risk faktörünün olmadığı bileaflet mekanik aort kapaklarda (AVR) girişimsel işlemler öncesinde köprüleme tedavisi yapılmaksızın geçici olarak (preop 2-4 gün önce kesilip postop 24 saat sonra başlanacak şekilde) varfarin kesilmesi önerilir (**Klas-1C**). Kalp dışı acil cerrahi gerektiren mekanik kapağı olan hastalarda 4 pıhtılaşma faktörünü içeren protrombin kompleks konsantresi verilmesi mantıklıdır (**Klas-2a**). Biyoprotetik kalp kapakçığı veya anüloplasti halkaları bulunan ve atrial fibrilasyon (AF) için antikoagülan alan hastalarda CHA2DS2-VASc yüksekliği kanama riskine baskınsa köprüleme tedavisinin düşünülmesi mantıklıdır (**Klas-2a**). Herhangi bir tromboembolik risk faktörünün olduğu mekanik kapak AVR veya eski jenerasyon mekanik AVR veya mekanik mitral kapak replasmanı (MVR) olan hastalarda perioperatif dönemde tromboemboli riskinin kanama riskine baskın olup olmadığı hasta özelinde dikkatli bir şekilde değerlendirilip köprüleme tedavisi düşünülmelidir (**Klas-2a**). Oral vitamin K antagonistlerine (VKA) ara verilmesi gerektiğinde 3-4 gün öncesinde ilaç kesilmeli, kanama açısından riskli dönem geçtiğinde en kısa sürede yeniden başlanmalıdır. Köprüleme tedavisi INR değeri mitral kapak için 2.5, aort kapak ve diğer durumlarda 2'nin altına düştüğünde heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinle başlatılabilir. Operasyondan 4-6 saat önce heparin, 12 saat önce düşük molekül (LMWH) ağırlıklı heparin tedavisi sonlandırılıp opere edilir. Köprüleme tedavisinin mekanik kalp kapağı haricindeki diğer hasta gruplarında tromboembolizm riskini azaltmadan kanamayı arttırdığıyla ilgili veriler köprüleme tedavisine kuşkuyla yaklaşılmasına neden olmaktadır (16). Bu yüzden köprüleme tedavisiyle ilgili kararlar hasta bazında kişiselleştirilmeli, kanama ve tromboembolizm dengesi gözetilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Javier J, Klifford R.,"Perioperative Anticoagulation Management." *StatPearls [Internet]* (2021).
2. Steffel, J., Collins, R., Antz, M., et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *EP Europace*, 23(10), 1612-1676.)
3. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg*. 2018 Nov;227(5):521-536
4. Precht C, Demirel Y, Assaf AT., et al. Perioperative Management in Patients With Undergoing Direct Oral Anticoagulant Therapy in Oral Surgery - A Multicentric Questionnaire Survey. *In Vivo*. 2019 May-Jun;33(3):855-862.

5. Chahine J, Khoudary MN, Nasr S. Anticoagulation Use prior to Common Dental Procedures: A Systematic Review. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:9308631
6. Shahi V, Brinjikji W, Murad MH, et al. Safety of Uninterrupted Warfarin Therapy in Patients Undergoing Cardiovascular Endovascular Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):383-394
7. Hess CN, Norgren L, Ansel GM, et al. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative. *Circulation.* 2017 Jun 20;135(25):2534-2555
8. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015 Jul 21;36(28):1805-1811
9. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017 Apr 27;376(17):1627-1636
10. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med.* 2013 May 30;368(22):2084-2093
11. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J.* 2018 Nov 21;39(44):3973-3979.
12. Hornor MA, Duane TM, Ehlers AP, et al. American College of Surgeons' Guidelines for the Perioperative Management of Antithrombotic Medication. *J Am Coll Surg.* 2018 Nov;227(5):521-536
13. Yee J, Kaide CG. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med.* 2019 Aug 06;20(5):770-778.
14. Siddiqui F, Tafur A, Ramacciotti LS, et al. Reversal of Factor Xa Inhibitors by Andexanet Alfa May Increase Thrombogenesis Compared to Pretreatment Values. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619863493
15. Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(4), 450-500.
16. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;373:823-833.

BÖLÜM 41

Covid 19 Enfeksiyonu, Atriyal Fibrilasyon ve Tedavisi

Yakup BALABAN¹

1. GİRİŞ

Covid-19 enfeksiyonuna neden olan virüs tek sarmallı coronovirüs ailesine üye, muhtemel yarasadan insana geçen bir virüsdür. Bu virüs coronovirüslarda bulunan furin proteaz bölünme bölgesinde ve bağlayıcı reseptör proteininde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak yeni bir coronavirüs olarak ortaya çıkmıştır. Geçirdiği mutasyonlara bağlı olarak insan hücrelerine bağlanma özelliği elde edip, virulans kazandığı düşünülmektedir. Dünya sağlık örgütüncce Sars Cov-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs-2) adı ve enfeksiyona da Covid-19 adı verilmiştir (1).

Özellikle akciğerler hedef organ olma özelliğindedir. Fakat tüm organlarda etkileri görülmektedir. Miyokart enfarktüsü, miyokardit ve ritim bozukluklarının da içinde bulunduğu kardiyovasküler tutulum sık görülmektedir (2-5).

2. SARS COV-2 VİRÜSÜ ÖZELLİKLERİ VE PATOJENİTESİ

Virüsün bağlanma proteini olan S proteinindeki değişim ile Sars Cov-2 virüsü Sars Cov virüsüne göre hücre içine daha kolay girebilme yeteneğine kavuşmuş, daha virülan olmuştur. Sars Cov-2 virüsünün yüzeyinde bulunan S proteini

¹ Öğr. Gör. Dr., İstinye Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksekokulu, Yakupbalaban@gmail.com

yüksekliği olan hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmaları önerilir. Eğer hastada AF gelişmişse veya aralıklı da olsa AF varlığında antikoagülan tedavi verilmelidir. Fakat kanama bozukluğuna karşı da tetikte olunmalıdır. Bilindiği gibi olaya bir de kanama eklenirse sonuç çok daha vahim olabilmektedir (89,90).

Covid -19 enfeksiyonu bittiğinde D-dimer takibi ve AF'nin düzenli takibi önerilir. AF sessiz şekilde aralıklı olarak devam ediyorsa, düşük molekül ağırlıklı heparin yerine, yeni nesil oral anti koagülan (dabigatran, riveroksaban v.b.) kullanılması düşünülebilir.

AF'de hız kontrolü yakın takip edilmeli, verilen ilaçların doz ayarlaması dinamik olarak yapılmalıdır.(61,91) Betabloker, diltiazem, digoksin ile hız kontrollü sağlanana kadar doz titrasyonu yapılmalı, hedeflenen hız kısıtlaması sağlandıktan sonra, bradikardiye karşı da duyarlı olunmalıdır. Çünkü AF 1 aydan sonra kronikleşmeye başlar ve hız kısıtlayıcı ilaçlara ihtiyaç azalır. 1 ay sonrasında ilaçlarda doz azaltılması gerekebilir (61,91).

Yeni nesil oral antikoagülan kullanımında hastanın yaşı, kilosu, böbrek yetmezliği gibi kalıcı faktörlere göre belirlenen dozun daha sonra ayarlanması gerekmemektedir. Bu anlamda düşük molekül ağırlıklı heparine ve veya varfarine göre güvenli ve uzun süreli kullanımı mümkündür (92-94).

KAYNAKLAR

1. Zhou P, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–273.
2. Ruan Q, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
3. Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–422.
4. Shi S, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized jamacardio.2020.0950. patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;doi: 10.1001/
5. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
6. Zhou Y et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020;6:14.
7. Wrapp D, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260–1263
8. Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

9. Dong E, et al..An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;
10. John Hopkins University. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (28 March 2020).
11. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> 2020.
12. Lauer SA, et al.. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;
13. Driggin E et al..Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;doi: 14.1016/j.jacc.2020.03.031
14. Wang D, et al.. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;doi: 10.1001/jama.2020.1585
15. Huang C et al.. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
16. Guan WJ, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;doi: 10.1056/NEJ-Moa2002032.
17. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> 2020
18. Lauer SA, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;
19. Zhou C et al. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis* 2020;20:510
20. Zhonghua Liu Xing Bing et al.. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. 2020;41:145–151.
21. Parohan M, et al. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020 Jun 21: 2048872620937165. Online ahead of print.
22. Lala A, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(5):533–46. Epub 2020 Jun 8.
23. Yu Y, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care* 2020;24:219.
24. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):143-160. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33338635;
25. Bhatla A et al. COVID19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020 Jun 20 S1547-5271(20)30594-4 Online ahead of print. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
26. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1061–9.
27. Sala S, et al. Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2020 Jun 16 Online ahead of print
28. Lazaridis C. et al. Involvement of cardiovascular system as the critical point in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prognosis and recovery. *Hellenic J Cardiol* 2020 Jun 10;S1109-9666(20)30093-2

29. Singh AP, et al. A pharmacovigilance study of hydroxychloroquine cardiac sAFety profile: potential implication in COVID-19 mitigation. *J Clin Med* 2020;9:E1867.
30. Naksuk N, et al. Cardiac sAFety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:215–21.
31. Yu WL, et al. double-edged sword-cardiovascular concerns of potential anti-COVID-19 drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020 Jun 17:1–10.
32. Liu, J et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020, 6, 16.
33. Abena, P.M. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention or treatment of novel coronavirus disease (COVID-19) in Africa: Caution for inappropriate off-label use in healthcare settings. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020, 102, 1184–1188.
34. Chen, Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: Results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
35. Romiti GF, et al. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021 Jun 4;10(11):2490. doi: 10.3390/jcm10112490. PMID: 34199857; PMCID: PMC8200114.
36. Gawalko M et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Oct;30:100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32904969; PMCID: PMC7462635.
37. Inciardi RM, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1821–1829
38. Gopinathannair, Rakesh, et al. “COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies.” *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 59.2 (2020): 329–336.
39. S. Fumagalli, et al. Covid-19 cases in a no Covid-19 geriatric acute care setting. A sporadic occurrence?, *Eur J Intern Med.* 77 (2020) 141–142.
40. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_4_CdC-SRAJ.
41. M.E. Taha, et al. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases, *Cureus.* 12 (5) (2020), e8066.
42. S. Sala, et al., Low prevalence of arrhythmias in clinically stable COVID-19 patients, *Pacing Clin. Electrophysiol.* (2020).
43. R. Seecheran, R. et al., Atrial Arrhythmias in a Patient Presenting With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection, *J Investig Med High Impact Case Rep.* 8 (2020),-2324709620925571.
44. S.M. Kochav, et al., Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Infection, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 13 (6) (2020), e008719
45. A.N. Kochi, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19, *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 31 (5) (2020) 1003–1008.
46. A.M. South, et al., COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 318 (5) (2020)
47. D.I. Diz, et al., Injections of angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor MLN4760 into nucleus tractus solitarius reduce baroreceptor reflex sensitivity for heart rate control in rats, *Exp. Physiol.* 93 (5) (2008) 694–700.
48. P. Xu, S. et al. ACE2/ANG-(1–7)/Mas pathway in the brain: the axis of good, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300 (4) (2011) R804–R817.
49. Y. Luan, Y. et al., Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease, *Europace.* 12 (12) (2010) 1713–1718.
50. V. Racca, A. et al. Inflammatory Cytokines During Cardiac Rehabilitation After Heart Surgery and Their Association to Postoperative Atrial Fibrillation, *Sci. Rep.* 10 (1) (2020) 8618.

51. S. Yuan, A. Lin, et al. Circulating interleukins in relation to coronary artery disease, atrial fibrillation and ischemic stroke and its subtypes: A two-sample Mendelian randomization study, *Int. J. Cardiol.* 313 (2020) 99–104
52. W. Hu, et al., Serum NAcetylneuraminic Acid Is Associated with Atrial Fibrillation and Left Atrial Enlargement, *Cardiol Res Pract.* 2020 (2020) 1358098.
53. B. Li, et al., Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China, *Clin Res Cardiol.* 109 (5) (2020) 531–538.
54. Adams N. Magnesium for atrial fibrillation. *Emerg Med Australas.* 2019 Jun;31(3):493. doi: 10.1111/1742-6723.13297. Epub 2019 May 14. PMID: 31090153.
55. I.H. Stevenson, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea, *Heart Rhythm.* 7 (9) (2010) 1263–1270.
56. D. Linz, U. et al. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation, *Heart Rhythm.* 8 (9) (2011) 1436–1443.
57. D. Linz, et al. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions After cardioversion, *Eur. Respir. J.* 45 (5) (2015) 1332–1340. Inflammation: Mind the Gap!, *Circulation* (2020).
58. G.A. Dan, et al, Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: Imminent impulses are emerging, *Int J Cardiol Heart Vasc.* 21 (2018) 11–15.
59. N. Mujovic, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias, *Pharmacol. Res.* 151 (2020), 104521 7]
60. N. Goldschlager, et al., A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007, *Heart Rhythm.* 4 (9) (2007) 1250–1259.
61. G. Delle Karth, et al., Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias, *Crit. Care Med.* 29 (6) (2001) 1149–1153.
62. S. Ganatra, et al. Management of Cardiovascular Disease During Coronavirüs Disease (COVID19) Pandemic, *Trends Cardiovasc. Med.* 30 (6) (2020) 315–325.
63. Gopinathannair R, et al. JA; Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Jun;14(6):HAE0000000000000078
64. Reiffel JA. Cardioversion for atrial fibrillation: treatment options and advances. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009 Aug;32(8):1073-84. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02441.x. PMID: 19659629.
65. Pariat R. Atrial Fibrillation: Current Therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017 Sep;47(5):977-988.
66. Van Gelder IC, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002 Dec 5;347(23):1834-40. doi: 10.1056/NEJMoa021375. PMID: 12466507.
67. Denus S, et al. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005 Feb 14;165(3):258-62. doi: 10.1001/archinte.165.3.258. PMID: 15710787.
68. Peltzer B, et al. Role for digoxin in patients hospitalized with COVID-19 and atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(3):880-881.
69. Burkard C, et al. ATP1A1-mediated Src signaling inhibits coronavirüs entry into host cells. *J Virol.* 2015;89(8):4434-4448.
70. Pollard BS, et al.. Classic drug digitoxin inhibits influenza cytokine strom, with implications for Covid-19 therapy. *In Vivo.* 2020;34:3723-3730
71. Wichmann D, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 May 6 PMID.
72. Xu X, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirüs disease 2019(COVID-19)by postmortem needle autopsy. 2020;49(6):576–582.

73. Klok FA et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150.
74. Hanff TC, et al. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:1578–1589.
75. Juthani P et al. Coronavirüs disease 2019 (COVID-19) manifestation as acute myocardial infarction in a young, healthy male. *Case Rep Infect Dis.* 2020
76. Oxley TJ, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020;382(20).
77. McFadyen JD, et al. The emerging threat of (micro)thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circ Res.* 2020;127(4):571–587.
78. Verdecchia P, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20.
79. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res.* 2006;98(4):463–471.
80. Mehta PK et al. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C82–C97.
81. Santos RAS, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1-7) pp. Vol. 98. 2018.505–553. (*Physiol Rev*).
82. A.V.-B.F. Ribes, et al., Thromboembolic events and Covid-19. *Advances in Biological, Regulation.* 77 (2020), 100735
83. Llitjos J.-F. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–1746.
84. Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147.
85. Lodigiani C et al. COVID-19 Task Force Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14.
86. T. Iba, J.H. et al., Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH, *J. Thromb. Haemost.* 17 (2) (2019) 415–419.
87. C. Magro, J.J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases, *Transl Res.* 220 (2020) 1–13.
88. T.Y.L.J. Chang, et al., Oral anticoagulant use for stroke prevention in atrial fibrillation patients with difficult scenarios, *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 20 (2018) 56–62. Hayıroğlu
89. Mİ, Çınar T, et al. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Jun;66(6):842–848
90. Rubini-Costa R, et al. Prevalence of bleeding secondary to anticoagulation and mortality in patients with atrial fibrillation admitted with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 2021 Jul 15;S0025-7753(21)00396-1.
91. Kühlkamp V, et al. Use of beta-blockers in atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2002;2(1):37–42.
92. , et al. COVID-19 and Anticoagulation for Atrial Fibrillation: An Analysis of US Nationwide Pharmacy Claims Data. *J Am Heart Assoc.* 2021 Dec 21;10(24):e023235.
93. AbuDagga A, et al. Characteristics Affecting oral anticoagulant therapy choice among patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective claims analysis. *BMC Health Serv Res.* 2014 Jul 17;14:310.
94. Singer DE, et al. Reducing stroke by screening for Undiagnosed atrial fibrillation in elderly individuals (GUARD-AF): Rationale and design of the GUARD-AF randomized trial of screening for atrial fibrillation with a 14-day patch-based continuous ECG monitor. *Am Heart J.* 2022 Jul;249:76–85.

BÖLÜM 42

Kanserli Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Yönetimi

Yusuf DEMİR¹

Yetişkin yaş aralığında kanserden sonra aterosklerotik kalp hastalığı ikinci sırada mortalite nedenidir (1). Son zamanlarda farmakolojik gelişmelerle kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi alanlarında elde edilen gelişmeler onkolojik hastaların mortalite ve morbiditesinde iyileşme sağlamıştır (1). Kanserden kurtulan hastalar arasında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin ikinci nedenidir (2,3). Bununla beraber daha önce tedavi edilmiş veya aktif kanser hastalarının kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle kardiyolojiye başvurusu giderek artmıştır. Antineoplastik ilaçların kardiyotoksikite olmak üzere ölümcül olabilen yan etkileri mevcuttur (4). Bu ilaçların yan etkisine bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, iskemi ve aritmiler görülebilmektedir. Kanser tedavisinde aritmiler sık olarak görülmektedir. Kemoterapi ve radyoterapinin doğrudan aritmik etkileri olup aynı zamanda kanserin kendisi de aritmiye sebep olur. Aynı zamanda aritmiler; sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, iskemi, hipertansiyon gibi kemoterapinin kardiyotoksik etkisi sonrası ortaya çıkabilmektedir. Kardiyotoksikite farmakolojik ajana göre farklılık gösterir ve asemptomatik aritmilerden ani kardiyak ölüme kadar farklı aritmilere neden olabilir (5).

¹ Uzm. Dr., Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, yusufdemir2502@gmail.com

Antikoagulan tedavi verilirken hem kanser hem de AF hastalarında sıklıkla görülebilen böbrek yetmezliğinin, kanama riskini artırabileceği hatırlanmalıdır (42, 43) Böbrek yetmezliğine neden olabilecek kanser ile ilişkili durumlar arasında antikanser ilaca bağlı nefrotoksisite (sisplatin, radyolojik kontrast ajanları, NSAID), kansere bağlı dehidratasyon (kusma, ishal), böbreğin infiltrasyon veya paraneoplastik sendromlar aracılığıyla etkilenmesi sayılabilir. Böbrek yetmezliği gelişmesi ve uygunsuz dozlama; yetersiz antikoagülasyona veya yüksek ilaç konsantrasyonlarının görülmesine yol açarak tromboemboli veya kanama riskinde artışa sebep olabilmektedir (12).

Böbrek yetmezliği kanser ve AF hastalarında sık görülebilmekte; böbrek yetmezliği kanama riskini artırdığından bu hastalarda antikoagulan başlarken dikkatli olunmalıdır (42,43). AF hastalarında böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda dozlamada sorun oluşması nedeniyle tromboemboli veya kanama riskinde artışa neden olur (12).

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'in kanserli hastalarda AF hastalarında antikoagulasyon olarak kullanımı ile ilgili sınırlı veri vardır. Bu verilerin bir bölümü varfarin kullanan hastaların preoperatif DMAH ile köprüleme tedavisinden elde edilmiştir(44). DMAH ile köprüleme yapılan hastalarda inme yönünden plaseboya göre noninferiorite görülmesine rağmen kanama oranlarında 3 kat artış görülmüştür(45). Bir diğer başka veri ise kanser nedeniyle VTE'nin tedavisi için DMAH kullanımından elde edilmiştir (44). DMAH ile varfarinin kıyaslandığı sekiz çalışmanın meta analizinde, kanama oranları sırasıyla %4,3 ve %4,1 olarak saptanmıştır (46). Kanser ve AF' li hastalarda tromboemboli profilaksisi için NOAK-Varfarin-DMAH kullanımlarını karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (39).

KAYNAKLAR

1. Alomar M, Fradley MG. Electrophysiology translational considerations in cardio-oncology: QT and beyond. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020; 13 (3): 390- 401.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 220- 41.
3. Zamorano JL, Lancellotti p, Rodriguez Munoz D, Aboyans v, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37:2768-2801.
4. Akhtar SS, Salim Kp, Bano za. Symptomatic cardiotoxicity with high-dose 5-fluorouracil infusion: a prospective study. *Oncology.* 1993; 50 (6): 441- 4.

5. Sulpher J, Dattilo F, Dent S, Turek M, Reaume MN, Johnson C. Acute cardiogenic shock induced by infusional 5-fluorouracil. *Case Rep Oncol Med.* 2014; 819396.
6. Morin Dp, Bernard ML, Madias C, Rogers pA, Thihalolipavan S, Estes NA 3rd. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin proc.* 2016; 91 (12): 1778- 1810.
7. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e001486.
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129: 837- 47.
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 213- 20.
10. Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, Cha SS, Gersh BJ, Seward JB, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (9): 986- 92.
11. Lubitz SA, Moser C, Sullivan L, Rienstra M, Fontes JD, villalon ML, et al. Atrial fibrillation patterns and risks of subsequent stroke, HF, or death in the community. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2 (5): e000126.
12. Chu G, versteeg HH, verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, et al. Atrial fibrillation and cancer -an unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev.* 2019; 35: 59- 67.
13. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1 (1): 62- 73.
14. Hu YE, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12 (4): 230- 43.
15. Farmakis D, parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (10): 945- 53.
16. Chen pS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014; 114 (9): 1500- 15.
17. Knur R, Özse J. Left atrial myxoma in a patient with paroxysmal atrial fibrillation. *Herz.* 2015; 40 (3): 228- 30.
18. Mahmood MM, Wynn NN, Sanderson S, Junejo S. A left atrial mass in a patient with atrial fibrillation and previous renal cancer. *BMJ Case Reports.* 2013; 2013: bcr2013009883.
19. Yang X, Li X, Yuan M, Tian C, Yang Y, Wang X, et al. Anticancer therapy induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front pharmacol.* 2018; 16: 9: 1058.
20. Imperatori A, Mariscalco G, Riganti G, Rotolo N, Conti v, Dominioni L. Atrial fibrillation after pulmonary lobectomy for lung cancer affects long-term survival in a prospective single-center study. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 10; 7: 4.
21. Shanafelt TD, parikh SA, Noseworthy pA, Goede v, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma.* 2017; 58 (7): 1630- 9.
22. Chin JH, Moon YJ, Jo JY, Han YA, Kim HR, Lee EH, et al. Association between postoperatively developed atrial fibrillation and long-term mortality after Esophagectomy in Esophageal Cancer patients: an observational study. *pLoS One.* 2016; 11 (5): e0154931.
23. Buza v, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10 (8): e005443.
24. Feliz v, Saiyad S, Ramarao SM, Khan H, Leonelli F, Guglin M. Melphalan-induced supraventricular tachycardia: incidence and risk factors. *Clin Cardiol.* 2011; 34 (6): 356- 9.

25. Singla A, Hogan WJ, Ansell SM, Buadi FK, Dingli D, Dispenzieri A, et al. Incidence of supraventricular arrhythmias during autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19 (8): 1233- 7.
26. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 17; 371 (3): 213- 23.
27. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cymbalista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica.* 2017; 102 (10): 1796- 1805.
28. Fradley MG, Gliksman M, Emole J, Viganego F, Rhea I, Welter-Frost A, et al. Rates and risk of atrial arrhythmias in patients treated with ibrutinib compared with cytotoxic chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2019; 15; 124 (4): 539- 44.
29. Mazur M, Wang F, Hodge DO, Siontis BL, Beinborn DS, Villarraga HR, et al. Burden of cardiac arrhythmias in patients with anthracycline-related cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017; 3 (2): 139- 50.
30. Fatema K, Gertz MA, Barnes ME, Eisinger AD, Ness SA, Gersh BJ, et al. Acute weight gain and diastolic dysfunction as a potent risk complex for post stem cell transplant atrial fibrillation. *Am J Hematol.* 2009; 84 (8): 499- 503.
31. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18 (6): 52.
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020; 29:ehaa612. Online ahead of print.
33. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer - a complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci.* 2014; 2 (1): 1039.
34. Hu YF, Liu CJ, Chang PM, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol.* 2013; 10; 165 (2): 355- 7.
35. Melloni C, Shrader P, Carver J, Piccini JP, Thomas L, Fonarow GC, et al. Management and outcomes of patients with atrial fibrillation and a history of cancer: the ORBIT-AF registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2017; 3 (3): 192- 7.
36. Melloni C, Dunning A, Granger CB, Thomas L, Khouri MG, Garcia DA, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med.* 2017; 130 (12): 1440- 8.e1.
37. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, Fox KAA, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2019; 1; 5 (2): 145- 52.
38. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA, Jin J, Duggal A, Babilonia NA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc.* 2018; 21; 7 (16): e008987.
39. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A, Moslehi J, Piazza G, Giugliano RP. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 26; 73 (11): 1336- 49.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138 (5): 1093- 100.

41. Ambrus DB, Reisman JI, Rose AJ. The impact of new-onset cancer among veterans who are receiving warfarin for atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2016; 144: 21- 6.
42. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 21; 39 (16): 1330-93.
43. Izzedine H, Perazella MA. Onco-nephrology: an appraisal of the cancer and chronic kidney disease links. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 (12): 1979- 88.
44. Delluc A, Wang TF, Yap ES, Ay C, Schaefer J, Carrier M, et al. Anticoagulation of cancer patients with non-valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019; 17 (8): 1247- 52.
45. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Peri-operative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015; 27; 373 (9): 823- 33.
46. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, Pierpaoli L, Conti S, Verso M, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with DOACs: a prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2018; 15; 269: 152- 7

BÖLÜM 43

Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Antikoagülan Tedavide ESC/ACC ve Kanada Kılavuzlarının Karşılaştırılması

Zafer KÖK¹

Atriyal fibrilasyon (AF)'ye bağlı tromboembolik olaylar başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. AF 5 kat artmış inme riski ile ilişkilidir (1). İnme riski yaşla birlikte artar (2). AF ile ilişkili inme AF ilişkisiz inmeden daha şiddetlidir (3). Antikoagülan tedavinin, plaseboya kıyasla inmeyi (%64) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi (%26) oranında azalttığı gösterilmiştir (4). Bu nedenle AF hastalarında antikoagülasyon hayati önem taşımaktadır. Kime nasıl antikoagülasyon yapalım sorusuna cevaben çeşitli kılavuzlar bize klinik pratiğimizde yol göstermektedir.

European Society of Cardiology (ESC) 2020 AF kılavuzu öncelikle CHA₂DS₂-VASc skoruna göre düşük riskli hastaları (CHA₂DS₂-VASc=0 erkek,yada =1 kadın) belirlemeyi önermekte ve bu hasta grubuna antikoagülan tedavi önermemektedir (sınıf 1/A) (5). Diğer yandan CHA₂DS₂-VASc=1erkek, ya da =2 kadın, hastaların tamamına antikoagülan tedavi önermektedir (sınıf 2a/B). CHA₂DS₂-VASc=2 erkek, yada =3 kadın hastaların hepsine (sınıf 1/A) en güçlü öneri ve kanıt düzeyi ile antikoagülasyon önermektedir. American College of Cardiology (ACC) 2019 AF güncellemesi kılavuzu ESC ile aynı şekilde CHA₂DS₂-VASc skoruna göre hasta belirlemeyi önermektedir.(6). ESC kılavuzundan farklı olarak CHA₂DS₂-VASc=1 erkek, ya da =2 kadın hastalara zayıf öneri olarak antikoagülan tedavi önermektedir (sınıf 2b/B). Diğer yandan CHA₂DS₂-VASc=0 erkek, ya da =1 kadın hastalara antikoagülan tedavi önermemektedir (sınıf 2a/B).

¹ Uzm. Dr., Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, zfrkok@gmail.com

içine alacak şekilde antikoagülasyon önermektedir. Kanada kılavuzu ise daha basit, yaşın en ön planda olduğu CHADS-65 skor sistemini kullanmakta olup diğer kılavuzlara göre daha orta yolu bulmuş görünmektedir.

ESC ile ACC arasındaki temel farklardan biri düşük risk profilindeki hastaların (CHA₂DS₂-VASc=1erkek,yada =2kadın) OAK kullanımını olup; hakem olarak CCS ye bakarsak düşük riskli hastaları antikoagüle etmek gerektiği gözlemlenmektedir.

ESC/ACC ve CCS önerileri arasında majör bir fark da antiplatelet kullanımını olup ESC AF hastalarında kesinlikle önermemekte olup (klas 3) CCS kılavuzu CHADS-65skor sisteminden 0 puan alan KAH veya PAH tanısı olan hastalara önermektedir.

Sonuç olarak Kanada kılavuzunun sade bakış açısıyla hastalarımızı seçip yine aynı bakış açısıyla yüksek kanama riski öngördüğümüz izole KAH veya PAH tanılı AF hastalarımıza tekli antiplatelet tedavi ile gidebileceğimiz akılda tutulmalıdır. Bütün bu kılavuzlar yapılan çalışmaların özünü bize sunmakta hasta seçimi ve tedavi alacak hasta grubu ana hatları ile belirlemektedir. Her hasta kendi klinik özellikleriyle farklıdır. Hasta bazlı karar vermek en makul olanıdır.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American journal of cardiology*. 1998;82(7):2N-9N.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Archives of internal medicine*. 1987;147(9):1561-4.
3. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005;36(2):360-6.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
5. Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H. The 2020 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2021;10(2):65.
6. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(1):104-32.
7. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(12):1847-948.

BÖLÜM 44

NOAK'ların Farmakokinetiği, Klinik Pratikte Sık Kullanılan İlaçlarla ve Besinlerle Etkileşimi

Nart Zafer BAYTUĞAN¹

NOAK'LARIN FARMOKOKİNETİĞİ

Faktör Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, betriksaban) veya direk trombin (dabigatran) inhibitörleri olarak işlev gören, klinik kullanım için şu anda onaylanmış beş doğrudan yeni nesil oral antikoagülan (NOAK) vardır. K vitamini antagonistleriyle kıyaslandığında, NOAK'lar, pıhtılaşma kademesinde geç etki eden pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu doğrudan inhibe ederek daha öngörülebilir bir etkiye sahiptirler. Ayrıca, daha hızlı etki başlangıcı, daha kısa yarı ömür gösterirler, düzenli laboratuvar takibine ihtiyaç duymazlar, diyet ve ilaç etkileşimleri ise sınırlıdır.

Dabigatran direk trombin inhibitörüdür, FDA tarafından ilk onaylanan NOAK' tır ve 2010 yılında onay almıştır. Dabigatran, lipofobik bir ön ilaç olan dabigatran eteksilatin aktif halidir. Yarışmalı ve geriye dönüşlü olarak hem serbest hem de pıhtıya bağlı trombine bağlanır ve prokoagülan etkisini inhibe eder. Pik etkisi 2 saatte ortaya çıkar ve yarı ömrü 12- 17 saattir. Oral biyoyararlanımı %6'dır ve kalanı feçes ile atılır. Karaciğerde aktif metabolitine dönüşür ve % 80 böbreklerden elimine edilir. NOAK'lar arasında en az proteine

¹ Uzm. Dr., Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, nartzafer@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Hu A, Niu J, Winkelmayr WC. Oral Anticoagulation in Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol*. 2018 Nov;38(6):618-628
2. Leung LLK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. UpToDate 2020; *Waltham, MA* (UpToDate Inc).
3. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56:628-36.
4. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
5. S.H. Hohnloser, Z. Hijazi, L. Thomas, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 2821-2830
6. Murphy G, Grace Y, Chaudry S, et al. Betrixaban: A Novel Oral Anticoagulant With a New Niche. *J Pharm Technol*. 2018 Jun;34(3):123-133.
7. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39(16): 1330- 1393
8. Acar AA, Akpınar KÇ, Alioğlu Z, et al. İNME KLİNİK PRATİĞİNDE NOAK KULLANIMI: TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ UZMAN GÖRÜŞÜ. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2020; 26(3): 190-235
9. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, et al. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11): 1341-1350.
10. Paikin JS, Manolagos JJ, Eikelboom JW. Rivaroxaban for prevention in atrial fibrillation: a critical review of the ROCKET AF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012 Aug;10(8):965-72
11. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J* 2017; 38(12): 852-859.
12. Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, et al. Oral bioavailability of dabigatranetexilate (Pradaxa((R))) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(4): 1053-1562.
13. Delavenne X, Ollier E, Basset T, et al. A semi-mechanistic absorption model to evaluate drug-drug interaction with dabigatran: application with clarithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(1): 107-113
14. Hartter S, Koenen-Bergmann M, Sharma A, et al. Decrease in the oral bioavailability of dabigatranetexilate after co-medication with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74(3): 490-500.
15. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014; 74(11): 1209- 1231
16. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(12): 1445-1461.
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38(27): 2137-2149.
18. Linnebur SA, Hanlon JT. Drug Interactions With Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *JAMA* 2018; 319(8): 828- 829