

## Atriyal fibrilasyon tedavisinde güncel yaklaşımlar

### *Current approaches in atrial fibrillation treatment*

Cenk Sarı<sup>1</sup>, Cemal Köseoğlu<sup>1</sup>, Hüseyin Ayhan<sup>2</sup>

#### ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık görülen disritmi olup insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Sinüs ritminin sağlayabilmeye ve oluşum süresine göre AF sınıflandırılmaktadır. Tedavi, ilk olarak hastaların ritm kontrolü veya hız kontrolü açısından uygunluğunun değerlendirilmesiyle başlar. Strateji belirlendikten sonra ikinci aşamada antikoagülan tedavinin gerekliliği araştırılır. Son zamanlarda hem ritm kontrolü hem de antikoagülan tedavide kaydedilen gelişmeler gerek Amerikan gerekse Avrupa kılavuzlarının birbiri ardına yenilenmesini gerekli kılmıştır. Bu gelişmeler yeni yayınlanan kılavuzlarda yerini almış olup bu yazıda atriyal fibrilasyon tedavisinde yaşanan bu güncel değişimler ele alınmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, ritim, antikoagülasyon

#### ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained arrhythmia encountered in clinical practice. Its incidence increases with age. AF is classified into subtypes according to the duration and/or able to provide sinus rhythm. Initially, patients should be evaluated for rhythm or rate control for appropriate treatment. Second stage of strategy aimed to investigate the feasibility of anticoagulation therapy. Recently, due to the progress made in treatment with rhythm control and anticoagulation therapy, either American or European guidelines have been renovated. These developments have taken place in the newly published guide. In this article, the current change in the management of AF is discussed.

**Key words:** atrial fibrillation, rhythm, anticoagulation

#### GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak ritm bozukluğu olup sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde prevalansı %1,5-2 olup ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasındaki verilere göre prevalansı %1,25'tir [1,2]. Otonomik fokus teorisi ve multiple reentran dalga hipotezi olmak üzere iki farklı oluşum mekanizması öne sürülmüştür. Multiple reentran dalga hipotezinde jeneralize olarak tüm atrial dokuda iletim bozukluğu olduğu kabul edilir. Otonomik fokus teorisi ilk olarak Haissequerre ve ark. tarafından öne sürülmüş olup pulmoner ven ağzları ablasyonu ile atriyal fibrilasyonun sinus ritmine çevrildiğinin gösterilmesiyle popülerlik kazanmıştır [3].

Atriyal fibrilasyon, sinus ritmine döndürülebilmesi ve oluşum süresine bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle ilk 48 saatte spontan olarak sinus ritmine dönen ve 7 gün veya daha az süren formu paroksizmal AF; 7 gün üzerinde süren ve kardiyoversiyonla sinus ritmine dönebilen formuna persistan AF, 1 yılın üzerinde kardiyoversiyonla sinus ritmine dönme ihtimali olan formuna uzun süreli persistan AF, sinus ritmine dönme ihtimalini olmayan formuna permanent (kalıcı) AF denir [4]. Avrupa kılavuzundan uyarlanan algoritma Şekil 1'de görülmektedir. Başka bir sınıflandırma ise; kalp kapak patolojilerine bağlı oluşan valvular AF (protez kalp kapağı, romatizmal mitral kapak hastalığı, tamir edilmiş mitral kapak) ve herhangi bir

<sup>1</sup> Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Ankara, Türkiye

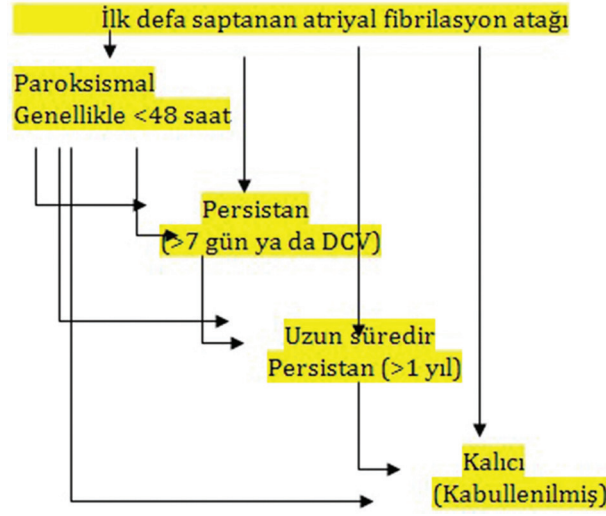
**Yazışma Adresi /Correspondence:** Hüseyin Ayhan,

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği Ankara, Türkiye Email: huseyinayhan44@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 07.07.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 26.08.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

kapak hastalığına bağlı oluşmayan nonvalvular AF'dir.



**Şekil 1.** Atrial fibrilasyonun süresine göre sınıflandırılması [4].

AF: Atrial fibrilasyon, KY: Kalp yetersizliği

## ATRIYAL FİBRİLASYONU OLAN HASTA YÖNETİMİ

Atrial fibrilasyonlu hastaları değerlendirirken önümüze çıkabilecek çeşitli problemlere çözüm bulmamız gerekmektedir. Öncelikle atrial fibrilasyonun süresi ve altta yatan tetikleyici faktörlere göre AF sınıflandırılması yapılmalı ve özellikle AF hızını arttıran faktörlere yönelik medikasyonlar yapılmalıdır. İkinci olarak çözülmesi gereken problemler; hız kontrolü veya ritm kontrolü hakkında karar vermek, hız kontrolü seçilmesi durumunda hangi ilaçların kullanılması gerektiğine, ritm kontrolü seçildiğinde nasıl sinus ritmine çevrilmesi ve sinus ritminde hastaları nasıl tutulması konularına karar vermektir. Son olarak da antikoagülasyonun gerekliliği, gerekliyse hangi ajanlarla ve ne kadar süre yapılması sorularına cevap bulunması gerekmektedir. Aşağıda hasta yönetiminde çözüm bulmamız gereken sorunlar sırasıyla irdelenmektedir. Çözüm bulmamız gereken sorunlar yapılması gereken, yapılması yararlı olan durumlar Avrupa klavuzu ışığı altında öneri ve kanıt düzeyleri olarak belirtilmiştir (Tablo 1-2).

**Tablo 1.** Öneri düzeyleri [5]

Önerilerin sınıfları	Tanımlaması	Kullanılması önerilen ifade
Sınıf I	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin kanıtlar ve/veya genel görüş birliği	Önerilir/gereklidir
Sınıf II	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin çelişkili kanıtlar ve/veya genel görüş ayrılığı	Düşünülmalıdır
Sınıf IIa	Kanıtlar/görüşlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülebilir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/görüşlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabildiğine ilişkin kanıtlar veya genel görüş birliği	Önerilmez

**Tablo 2.** Kanıt düzeyleri [5]

Kanıt düzeyi A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya meta-analizlerden elde edilen veriler
Kanıt düzeyi B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
Kanıt düzeyi C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar

### 1. Atrial fibrilasyon süresi ve tetikleyici faktörler

Atrial fibrilasyon ilk olarak saptandığında hastanın hemodinamik durumuna bakılmalıdır. Hemo-

dinamisi stabil olmayan hastada süre ve altta yatan neden gözetilmeksizin acil olarak kardiyoversiyon yapılmalıdır. Hemodinamisi stabil hastalarda ise tetikleyici faktörler sorgulanmalı varsa düzeltilebilir

tetikleyici faktörlerin tedavi edilmesi gerekmektedir. Çünkü, enfeksiyon, tirotoksikoz, alkol veya kardiyak cerrahi gibi tetikleyici faktörlerin tedavi edilmesinden sonra AF tekrarlama olasılığı azdır. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde altta yatan neden tedavi edildikten sonra spontan olarak sinüs ritmi gözlenir [6]. Daha sonra AF'nin süresini saptamamız gerekir. İlk 48 saat içerisinde tespit edilen AF'yi Transözefageal ekokardiyografi (TEE) yapmadan direkt olarak sinüs ritmine çevirebiliriz. Hastaların semptom sürelerine bakarak karar verirken dikkatli olunmalıdır, çünkü hastaların bir kısmında atriyal fibrilasyon daha önce olmasına rağmen asemptomatik kalmış olabilir. Atriyal fibrilasyonun yeni mi yoksa eski mi olduğunun ayırıcı tanısında transtorasik ekokardiyografiyle (TTE) kalp kapağı problemleri, sol atrial çap ve duvar kalınlıkları değerlendirilerek fikir elde edilebilir.

## 2. Ritim kontrolü mü? Hız kontrolü mü?

Literatürde yapılan birçok çalışma AF'de ritim kontrolüyle hız kontrolünü karşılaştırmıştır. PIAF, AF-FIRM, RACE, STAF, HOT CAFE, AF-CHF, J-RH YTHM, CAFÉ-2 çalışmalarında mortalite açısından iki strateji birbirinden farklı bulunmamıştır [7-11] Peki sinüs ritmi doğal ritim olmasına rağmen bu çalışmalarda neden bir yarar elde edilememiştir? Bu sorunun en mantıklı cevabı başarılı kardiyoversiyon sonrasında hastaların sinüs ritminde tutulmasında yaşanan başarısızlıktır. Ne yazık ki elimizdeki antiaritmik ilaçların etkileri istenilen kadar yüksek değildir buna karşın yan etkileri bir hayli fazladır.

**Tablo 3.** EHRA skor sistemi [5]

Sınıflar	Tanımlama
EHRA-1	Semptom yok
EHRA-2	Hafif semptomatik; normal günlük aktiviteler etkilenmiyor
EHRA-3	Ciddi semptomatik; normal günlük aktiviteler etkileniyor
EHRA-4	Ciddi semptomatik; normal günlük aktiviteler yapılamıyor

Hız kontrolü ile hastanın semptomları kontrol altına alınamıyorsa ritim kontrolünü önermeli miyiz? 2010 Avrupa kılavuzunda semptomlara göre EHRA skoru oluşturulmuştur (Tablo 3). EHRA1 ve yaşlı olgularda Avrupa kılavuzu sınıf 1 düzeyinde hız kontrolünü önermektedir. Yeterli hız kontrolüne

rağmen semptomatik olan, EHRA 2 ve üzeri olgularda ise ritim kontrolü önerilmektedir (Sınıf 1). AF ablasyon tedavisinin dışlanmadığı, genç semptomatik hastalarda ilk yaklaşım olarak ritim kontrolü önerilmektedir (sınıf 2a). AF düzeltilebilir bir tetik veya substrata (iskemi, tirotoksikoz gibi) bağlı ise ve AF ilişkili kalp yetmezliğinde ritim kontrolü sınıf 2 kanıt düzeyi A olarak önerilmiştir [12]. Kanada 2010 AF kılavuzu daha net çizgilerle ritim ve hız kontrolü gereken hastaları belirlemektedir. Altmış beş yaş üstü, hafif semptomları olan, hipertansif, konjestif kalp yetmezliği kliniği olmayan, daha önce antiaritmik ilaç kullanım başarısızlığı olan ve ritim kontrolü istemeyen hastalara hız kontrolünü önermiştir. Yine bu kılavuzda 65 yaş altı, ciddi semptomatik, konjestif kalp yetmezliği olan hastalara ritim kontrolü önerilmektedir [13,14]. Hız kontrolünde AV bloke edici ajanlar kullanılmalıdır (Tablo 4). Ritim kontrolünde ise medikal veya elektriki kardiyoversiyona ek olarak ablasyon tedavisi yer almaktadır.

**Tablo 4.** Avrupa 2010 kılavuzuna göre atriyal fibrilasyonun hız kontrolünde kullanılan intravenöz ve oral ilaçlar ve dozları [5]

	Intravenöz	Oral
Metoprolol	2.5-5 mg	100-200 mg
Bisoprolol	Uygun değil	2.5-10 mg
Atenolol	Uygun değil	25-100 mg
Esmolol	10 mg	Uygun değil
Propranolol	1 mg	10-40 mg (3 defa)
Carvedilol	Uygun değil	3.125-25 mg (2 defa)
Verapamil	5 mg	4360 mg
Diltiazem	Uygun değil (ACC/AHA Öneriyor)	60-360 mg
Digoksin	0.5-1 mg	0.125-0.5 mg
Digitoksin	0.4-0.6 mg	0.05-0.1 mg
Amiodarone	5 mg/kg 1 saat yükleme sonra 50 mg/saat idame	100-200 mg
Dronedarone	Uygun değil	400 mg (2 defa permanant AF'de uygun değil)

## 3. A-V bloke edici ajanlar ile ventriküler hız kontrolü

İstirahatta kalp hızı 80/dk'nın altında, egzersizde kalp hızı 110/dk'nın altında olarak bilinen katı hız

kontrolü önerileri RACE-2 çalışması sonrasında istirahat kalp hızı 110/dk'nın altında olacak şekilde ılımlı hız kontrolü olarak değiştirilmiştir. Hız kontrolünde intravenöz yoldan metoprolol 2.5 mg-5 mg, esmolol 10 mg, propranolol 1 mg, verapamil 5mg, digoksin 0.5-1 mg olarak önerilmektedir. Diğer ilaçlarla hız kontrolü sağlanamadığında amiodarone Avrupa ve Amerika kılavuzlarında sınıf 2a olarak önerilmektedir. Kalp yetmezliği varlığında hız kontrolünde digoksin ve amiodarone her iki kılavuz tarafından önerilmektedir (Sınıf 1). Oral idame tedavisinde beta-blokerler, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Diğer oral tedavilere ek olarak Amerika kılavuzu oral amiodarone'u sınıf 2b olarak önermektedir (Tablo 4). Farmakolojik tedavi yetersiz veya yan etki fazlaysa AV nod ablasyonu ve pacemaker uygulaması sınıf 2a olarak önerilmektedir [15].

#### 4. Sinüs ritmine nasıl çevirelim? Sinüs ritminde nasıl tutalım?

AF'nin ilk 48 saat içerisinde olduğundan emin olduğumuzda unfraksiyone heparin (UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMWH) uygulamasının ardından hemodinamisi stabil hastalarda ilk olarak medikal kardiyoversiyon denenmelidir, sinüs ritmine çevirmede başarısız olunması durumunda elektriki kardiyoversiyon yapılmalıdır. Medikal kardiyoversiyonda yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ilk tercih olarak flecainide, propafenon, dofetilide, ibutilide ilaçlarından biri (ESC 2012 güncellemesi ve ACC/AHA 2014 AF kılavuzu sınıf 1) önerilmektedir. Digoksin ve sotalol idame tedavide önerilmesine karşın sinüs ritmine çevirmede kullanımı önerilmemektedir. Diğer antiaritmik ilaçların sinüs ritmine çevirmede başarısız olması durumunda veya yapısal kalp hastalığı varlığında amiodarone tercih edilmelidir. Amiodarone'a alternatif olarak piyasaya sürülen, yan etki açısından daha güvenilir kabul edilen Dronedarone, Andromeda çalışmasındaki mortalite artışına yol açmasından dolayı NYHA3-4, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35'in altı, kalıcı AF de amiodarone yerine kullanımı önerilmemektedir [16,17]. Yeni bir antiaritmik olan Vernekalant atrial Kv1.5 öncelikli olmak üzere Kir3.1/3.4, IKach, Ito ve geç Ina kanalları üzerinden etki eder. Klas 3 antiaritmik olan vernekalant atrial repolarizasyonu geciktirir. Hayvan deneylerinde 4

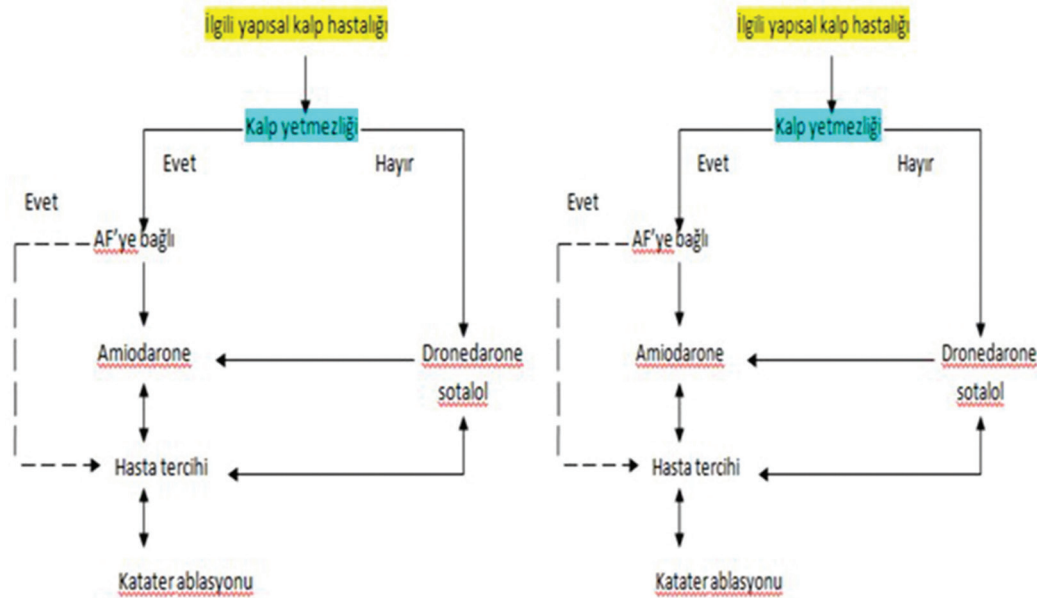
kat fazla dozda QT uzaması ve torsades de pointese yol açmıştır. Elektrokardiyografide QT mesafesinde 20-25 msn, QRS de 8 msn uzamaya yol açar. Sistolik kan basıncı 100mmHg altında, 30 gün içerisinde akut koroner sendrom hikayesi varlığında, ciddi aort darlığında, NYHA 3-4 kalp yetmezliğinde kullanılması kontrendikedir. Faz 2 ve 3 çalışmaları olan ACT 1-2-3 Scene 2 ve CRAFT çalışmalarında 3 saatten 7 güne kadar AF'yi sinus ritmine çevirmede plaseboya göre üstün bulunmuştur (%50'ye %10). AVRO çalışmasında amiodarone ile karşılaştırılmış olup AF'yi sinus ritmine çevirmede amiodaronedan daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmalar sonrasında ESC 2012 AF kılavuzu güncellemesinde vernekalant, yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda 3 saatten 7 güne kadar olan AF'lerde sınıf 1, postop 3 güne kadar olan AF'lerde ve <7gün olan orta derecede yapısal kalp hastalığı olan bireylerde sınıf 2b öneri düzeyiyle yerini almıştır [18-20]. İlaçın A.B.D'de bulunmaması nedeniyle ACC/AHA kılavuzlarında bu ilaç ile ilgili herhangi bir öneri bulunmamaktadır.

Medikal kardiyoversiyon başarısız olduğunda elektriki kardiyoversiyon denenmelidir. AF için tavsiye edilen başlangıç 200 joule'dir [21]. Joglar ve ark. 64 hastalık bir kardiyoversiyon çalışmasında AF süresi 48 saatten fazlaysa başlangıç olarak 360 joule'nin 100 ve 200 joule'den daha efektif ve güvenilir olduğunu göstermişler [22]. Transtorasik şok ile kardiyoversiyonda başarı sağlanamazsa sağ atrial katater ile yüksek enerjide şok uygulama denenabilir [23].

Hipertroidi, alkol gibi altta yatan nedenler olduğunda yada altta yatan neden olmayan lone AF'de sinüs ritmine çevirmek için medikal veya elektriki kardiyoversiyon yeterlidir çünkü AF'nin tekrarlama olasılığı azdır [24]. Tekrarlayan AF ataklarında veya medikal tedavi ile semptomların azaltılmadığı hasta grubunda kardiyoversiyondan daha fazlasına ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde gerek etki gerekse yan etki açısından mükemmel bir antiaritmik ilaç bulunmamaktadır. Elimizde bulunan ilaçların sinüs ritmini korumadaki etkinliği yeterli düzeylerde değildir. Cerrahi olarak Maze prosedürü daha önceleri kullanılmakla beraber günümüzde cerrahi ve perkütan olarak ablasyon yöntemleri elimizdeki önemli silahlar olarak gözükmektedir.

Perkütan yolla ablasyon, pulmoner ven ağızlarının ve gangliyon bölgeleri gibi AF'ye neden olabilecek odakların radyofrekans, laser, ultrasound ve kriyo yöntemlerinde birisiyle ablate edilmesidir. Radyofrekans ablasyon (RF) yöntemi, beraberinde CARTO veya NAVIX gibi haritalama yöntemleriyle kullanıldığında etkinliği yüksek bir yöntemdir. Kriyoablasyon yöntemiyle pulmoner ven ağızlarının soğutulmasıyla ablate edilmesi yeni olarak klinik uygulamaya girmiş olup güvenirliliği ve etkinliği STOP AF çalışmasında gösterilmiştir [25]. İşlem süresi RF ablasyona göre daha kısa olup komplikasyon oranları da daha azdır. İnme ve geçici iskemik atak kriyo balon ablasyonunda (KBA) %0,3 RF de %0,6, kardiak tamponad KBA da %0,6 RF de %1, pulmoner ven stenozu KBA da %1,8 RF de %0,2, özefagus fistülü KBA %0, RF de %0,04 [26]. KBA öncesi mutlaka pulmoner ven anatomisini değerlendirmek için bilgisayarlı tomografi çekilmelidir. Ana pulmoner ven gibi anatomik varyansı olanlarda KBA yöntemi uygulanamamaktadır. Ablasyon sonrasında ilk 3 aylık dönemde ablate edilen dokuya bağlı ritim düzensizlikleri ve rekürrens görülebildiği için antiaritmik tedavi, ablate edilen dokuda sersemlemeye bağlı staz olması ve trombüs için nidus oluşması nedeniyle antikoagülan tedavi önerilmektedir. Bu 3 aylık periyoda kör period adı verilmiştir ve ablasyon sonrası rekürrensin bu periyottan sonra

değerlendirilmesi önerilmiştir [27-29]. Antiaritmikler ablasyonun sebep olduğu inflamasyona bağlı proaritmik etkileri azaltıp erken AF rekürrensini engelleyebilirler. Amiodarone kısa süreyle kullanımda iyi tolere edildiği ve toksisite riski düşük olduğu için tercih edilebilir. Aynı zamanda aritmi ortaya çıktığında hız kontrolü sağlar. Ablasyon sonrası ideal antiaritmik tedavi süresi bilinmemekte birlikte 3-6 ay sonra başarıyı değerlendirmek için kesilmesi denebilir. Ablasyon sonrası rekürrenslerde AF'nin daha az semptomatik olduğu ve antiaritmiklere daha iyi cevap verdiği görülmüştür [30]. Antikoagülan tedavi ise en az 3 ay önerilmekte olup kesilip kesilmeyeceğine CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoruna bakılarak karar verilmelidir. İki ve üzeri skorda antikoagülan tedavi süresiz olarak verilmelidir. Atriyal fibrilasyon için ablasyon tedavisi; ritim kontrolü arzu edilen ciddi semptomatik, medikal tedaviye cevap vermeyen paroksizmal AF'li hastalara uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önerilmektedir (Sınıf 1 ACC/AHA 2014, ESC 2012). Yine bu kılavuzlarda getirilen yeni öneri ise paroksizmal AF de seçilmiş hastalarda ilk tedavi şekli olarak ablasyon tedavisinin (Sınıf 2a) önerilmesidir (Şekil 2). Semptomatik persistan AF'de en az bir adet klas 1 veya klas 3 antiaritmik ilaca direnç var ise ablasyon sınıf 2a düzeyinde önerilmektedir (ACC/AHA 2014).



Şekil 2. Yapısal kalp hastalığı olan ve olmayan hastalarda AF ablasyon seçimi için önerilen algoritım [5]

Ablasyon tedavisi planlarken hasta seçiminde bazı özelliklere dikkat etmemiz gerekir. Hasta seçiminde elimizde net kriterle bulunmamakla beraber gibi literatürdeki büyük çalışmalarda [31-35] sol atriyum çapı 5.5-6 cm den büyük, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'dan az olan, atriyal trombus ya da kitlesi olan, NYHA 2 ve üzeri kalp yetmezliği olan, antikoagülan tedavinin kontraendike olduğu, geri dönüşebilir bir AF sebebi olan hastalar dışlanmıştır. Hem ACC/AHA hem de ESC/EHRA kılavuzlarında yine de medikal tedaviye refrakter semptomatik hastalarda kalp yetmezliği ve veya atriyal genişleme olsa bile zayıf bir düzeyde ablasyon önerilmiştir (sınıf 2b). Herhangi bir nedenden kardiyak cerrahiye giden hastalarda ablasyon önerilmektedir.

### 5. Antikoagülan kullanımı ve süresi

Antikoagülan endikasyonu CHADS2 skoruyla belirlenirken 2010 ESC kılavuzu sonrası CHA2DS2-VASc olarak yenilenmiştir (Tablo 5). Kalp yetmezliği 1 puan, yaş  $\geq 75$  2 puan 65-75 yaş 1 puan, diyabet 1 puan, inme, geçici iskemik inme 2 puan, vasküler hastalık 1 puan, kadın cinsiyet 1 puan olmak üzere 9 puan üzerinden değerlendirilen skor sisteminde 2 ve üzeri puan alan hastalarda oral antikoagülan (OAK) kullanımı önerilmektedir. 1 puan alan hastalarda asetil salisilik asit (ASA) veya OAK önerilmektedir. 65 yaş öncesi sadece kadın cinsiyetten 1 puan alan hastalar dahil olmak üzere ASA veya OAK önerilmemektedir. Aynı kılavuzda kanama riskide HASBLED skoruyla belirlenmiştir [36,37] (Tablo 6).

**Tablo 5.** CHA2DS2-VASc skor sistemi [5]

Risk Faktörleri	Skor	Risk Faktörleri	Skor
Konjestif Kalp Yetmezliği	1	Yaş 65-74	1
Yaş>75	2	Hipertansiyon	1
Diyabetes Mellitus	1	Cinsiyet (Kadın)	1
İnme/Geçici İskemik Atak	2	Maksimum Skor	9
Vasküler Hastalık	1		

Atriyal fibrilasyonda tedavi seçeneği günümüzde altta yatan sebebe göre değişmektedir. Valvüler AF'de warfarin sodyum elimizdeki tek seçenek olarak görülmekle beraber non-valvüler AF'de yeni oral antikoagülan ilaçlar umut vaat etmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde valvüler AF önemini korumaktadır. Yakın zamanlarda yapılan çok merkezli epidemiyolojik bir çalışma olan 'AFTER' (Atrial Fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry) çalışmasında ülkemizde valvüler patolojilere bağlı AF prevalansı %22 bulunup, gelişmiş ülkelere göre bu oran daha fazla bulunmuştur (38). 'AFTER' çalışmasında inme prevalansı %15 bulunmuş olup kadın cinsiyette bu oran erkek cinsiyete oranla 1.5 kat fazla bulunmuştur (38). Yine ülkemizde yapılan önemli çalışmalardan 'TEKHARF' çalışmasında kadın cinsiyette inme riski 1.5-2 kat fazla bulunmakla beraber bu bulgular avrupa ve amerika kılavuzlarıyla uyumludur (2). Valvüler AF'de hala elimizdeki en büyük silah warfarin sodyum olmakla beraber 'AFTER' çalışmasında malesef optimal düzeyler sadece %41.3 hastada sağlanabildiği görülmüştür (38). Yeni OAK'lardan olan dabigatran RE-ALIGN çalışmasında protez kapaklarda denenmiş olup, çalışma dabigatran kolunda kanama ve kapak trombozunun daha sık görülmesi üzerine erken sonlandırılmıştır. ATI-5923 kod adıyla üretilen Tecarfarin faz 2 çalışmaları yayınlanmış olup valvüler AF'de warfarine rakip olabilecek gibi görünmektedir [39]. Tecarfarin esterazlarca metabolize olup CYT-P450 sistemini etkileyen ilaçlarla, yiyeceklerle etkileşimi daha azdır. Takiplerinde warfarin gibi INR kullanılır.

Son yıllarda nonvalvüler AF'de Faktör Xa ve thrombin inhibitörleri olmak üzere iki yeni OAK ilaç grubu kullanıma girmiştir. Antitrombin üzerinden FXa inhibitörü olan idraparinuz uzun etkili haftada 1 kez parenteral uygulanır, antidotu yoktur. AMEDEUS çalışmasına 4576 hasta alınmış olup inme ve emboli oranı warfarinde %1.3 idraparinuz'ta %0.9 bulunmuştur (p=0.0007). Kanama oranları warfarine göre fazla olması nedeniyle %19.7 vs %11.3 (p=0.0001) nötralize edilebilen formu biotinylated idraparinuz üretilmiştir ve en son hasta alımı Eylül 2010 olan BOREALIS-AF çalışmasında warfarin ile karşılaştırılmaktadır [40,41]. Direk FXa inhibitörlerinden rivoraxaban 1100 merkezde 14.000 den fazla hasta alınan ROCKET-AF çalışmasında nonvalvu-

ler AF'de tek doz kullanımı warfarinle karşılaştırılmış olup non inferior bulunmuştur [42]. Diğer bir Faktör Xa inhibitörü olan Apixaban ARISTOTLE çalışmasında warfarinle karşılaştırılmış olup warfarine non inferior bulunmuştur, total mortalitede ek yarar sağladığı gösterilmiştir [43]. Edoxaban hala devam eden ENGAGE AF TIMI 48 çalışmasında tek ve çift doz 30, 60 mg dozları warfarin ile karşılaştırılmakta olup ara sonuçlarda çift dozlarda warfarine göre kanama fazla bulunmuştur. Edoxaban 60 mg ara sonuçlarda tek dozu warfarine non inferior gözükmemektedir [44]. Direkt thrombin inhibitörü olan dabigatran 44 ülkede 951 merkezde 18113 hastada RE-LY çalışmasında warfarinle karşılaştırılmış olup; 150 mg 2x1 warfarine superior, 110 mg 2x1 non inferior bulunmuştur. 110 mg 2x1 warfarine göre kanama açısından daha güvenilir bulunmuştur [45,46]. Kılavuzların yeni OAK açısından önerileri şu şekilde özetlenebilir; ESC 2012 kılavuzu warfarini ön planda tutmak ile birlikte yapısal kalp hastalığına bağlı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda HASBLED kanama skoru 0-2 olanlarda sınıf 2a öneriyle dabigatran 150mg 2x1, HASBLED skoru  $\geq 2$  olanlarda dabigatran 110 mg 2x1, sınıf 1 olarak önermektedir. ACC/AHA 2014 kılavuzu nonvalvüler AF'de dabigatran, rivaroksaban ve apiksabanı warfarin ile benzer kanıt düzeyinde (Sınıf 1B) ve warfarin ile INR'nin teröpatik aralıkta tutulamaması durumunda warfarine alternatif olarak (Sınıf 1C) önermektedir. Kanada 2012 kılavuzu ise yeni OAK ilaçları warfarinin yerine önermektedir. Dabigatran, 75 yaş hastalarda kısmen 80 yaş üzeri hastalarda kesin doz azaltımı yapılmalıdır [44-46].

Yeni OAK'ların güvenilirliği sıklıkla sorgulanmaktadır. RE-LY çalışmasında dabigatran grubunda miyokard enfarktüsü oranlarında artış eğilimi görülmüştür (0.81, 0.82 vs 0.64 RR 1.27, 1.29). 2012 tarihli 7 çalışmayı içeren (30514 hasta) bir metaanalizde ise miyokard enfarktüsü, kardiyak ölüm ve USAP dabigatran grubunda anlamlı olarak yüksek oranda bulunmuştur (RR 1.27) [47]. Yeni OAK'ların antidotları yoktur. FDA CrCl 15-30 ml/dk olan hastalarda dabigatran 2x75 mg öneriyor olmasına rağmen RE-LY çalışmasında CrCl 30'un altında olan hastalar dışlanmıştır. ROCKET-AF çalışmasında rivaroksaban 15 ve 20 mg tek dozlarda kullanmıştır, oysa daha önceki venöz tromboz ile ilgili çalışmada 2x1 dozunda kullanılmıştır. Bu da ilacın yarı

ömrü hakkında akıllarda soru işaretleri bırakmaktadır. Apixaban'ın total mortalitede avantajı gösterilmiş olup aynı durum dabigatran ve rivaroksaban'da gösterilememiştir. EMA ve FDA post marketing ilaç takip sistemi ile 2011 yılı sonuna kadar bildirilen ve sadece dabigatran kullanan hastalarda kanama komplikasyonuna bağlı 256 ölüm vakası bildirilmiş ve üretici firmayı konuyla bağlantılı olarak ilgilileri uyarmaya zorlamıştır.

Yeni OAK ilaçların takibinde güvenle kullanılabileceğimiz bir marker yoktur. APTT ve thrombin zamanı'nın negatif prediktif değeri vardır. Ecarin pıhtılaşma zamanı kan dabigatran seviyesini iyi bir şekilde göstermekte olup kullanımı yaygın değildir. Yeni OAK bağlı hafif kanamalarda destek tedavisi aktif kanama varlığında protrombin kompleksi uygulanması önerilmektedir. OAK kullanımı kontrendike olan hastalarda vena kava inferior filtreleri ve sol atriyum kapama cihazları denenebilir [48]. Yıllardır uygulanıyor olmasına rağmen, büyük kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, cerrahi olarak sol atriyal apendiksini (SAA) eksizyonu veya kapatılmasının AF'li hastalarda inme riskini azalttığına dair kesin kanıt yoktur. AF'li hastalarda inmelerin tümünün kardiyembolik veya AF'ye bağlı olmadığına dair veriler mevcuttur ve trombüsün kaynaklandığı tek yer SAA değildir. Bu nedenle, SAA eksizyonu veya kapatılması sonrasında da antitrombotik tedaviye gereksinim olabileceği düşünülmektedir. Avrupa'da SAA'e transeptal yolla yerleştirilen, kendi kendine genişleyebilen 2 farklı cihaz kullanımdadır; WATCH-MAN (Boston scientific, Natick, MA, ABD), Amplatzer cardiac plug (St. jude medical, St Paul, MW, ABD). PROTECT-AF çalışmasında WATCH-MAN SAA sistemi ile warfarin sodium kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. SAA oklüzyon grubuna işlem sonrası 45 gün warfarin sodium verilmiş olup süre sonunda hastalara 6 ay süreyle aspirin verilmiştir. SAA oklüzyon yapılan grupta birincil etkinlik olay oranı (inme, kardiyovasküler ölüm ve sistemik emboli) warfarin tedavisi alan hastalardan aşağı bulunmamıştır (non-inferior). Ayrıca, işleme ait komplikasyonlar erken dönemde sık görülmüştür (49). WATCH-MAN SAA kapatma cihazının uzun dönem warfarin tedavisine göre ileriyeye dönük, randomize değerlendirilmesi için yapılan PRİVAİL çalışması için halen hasta alımına devam edilmektedir. Avrupa klavuzları sol atriyal kapama

cihazları kullanılmasını sınıf 2b olarak önermektedir.

## SONUÇ

AF artmış mortalite ve morbiditeye neden olması sebebiyle günümüzde daha fazla önemsenen bir aritmi haline gelmiş olup, AF'nin gerek medikal gerekse katater bazlı tedavi yöntemlerinde elde edilen hızlı gelişmeler umut vaat edici gözükmektedir. Antikoagülasyonda warfarin uzun zamandır güvendiğimiz fakat bir o kadar da yan etkiler bakımından çekindiğimiz bir ajandır. Yeni oral antikoagülanların protez kapaklarda uygulanabilirlikleri yoktur. Kanama halinde kullanılabilircek antidotları bulunmamaktadır. Dabigatran antidotunun faz çalışmaları bulunup bu konudaki sorularımıza cevap olabilecek gibi gözükmektedir. Protez kapaklarda Tecarfarin warfarine bir alternatif olarak gözükmektedir fakat çalışmaları devam etmektedir.

Ritm kontrolünde AF ablasyonu kılavuzlarda git gide güçlenen kanıtlarla önerilmektedir. Sinüs ritmini korumada elimizdeki antiaritmiklerin yetersizlikleri ve güvensizliği başarı oranlarını kötü yönde etkilemektedir. Daha güçlü ve daha az yan etkilerin görüldüğü yeni antiaritmik ilaçlara ihtiyaç vardır. Ablasyon sırasında alınan X ışını süresi de diğer bir sorun olarak öne çıkmaktadır. NavX, CARTO, ENSİTE gibi haritalama yöntemleri bir miktar da olsa bu süreyi kısaltmaktadır Manyetik rezonans ile haritalama yöntemleri gelecek vaat ediyor olup üzerinde daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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;12:1360-1420.
2. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, et al. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2008;36:214-222
3. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339:659-666
4. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317:669-674.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation-developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
6. Ryder KM, Benjamin EJ. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 1999;84:131-138.
7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-1840.
8. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-1833.
9. Hagens VE, Rancho AV, Van Sonderen E, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:241-247.
10. Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH. Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2003;24:1430-1436.
11. 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.
12. 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.
13. Gillis AM, Burland L, Armburg B, et al. Treating the right patient at the right time: an innovative approach to the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2008;24:195-8.
14. Gillis AM. Selective pacing algorithms for prevention of atrial fibrillation: the final chapter? *Heart Rhythm* 2009;6:295-301.
15. Camm J A, Kirchhof P, Gregory Y.H, et al. Guidelines of atrial fibrillation treatment. *Eur Heart J* 2010;2369-2429
16. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687.
17. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-2276.
18. Roy D, Rowe BH, Stiell IG, et al; CRAFT Investigators. A randomized, controlled trial of RSD1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2355-2361.
19. Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, Dickinson G. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am Heart J* 2010;159:1095-1101.
20. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, et al; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:313-321.



21. Ricard P, Lévy S, Trigano J, et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 1997;79:815-816.
22. Joglar JA, Hamdan MH, Ramaswamy K, et al. Initial energy for elective external cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Am Cardiol* 2000;86:348-350.
23. Levy S, Lacombe P, Cointe R, Bru P. High energy journal of the national medical association transcatheter cardioversion of chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:514-518.
24. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Study. *Circulation* 1994;89:724-730.
25. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al; STOP AF Cryoablation Investigators. Reply: CryoBalloon ablation: first results of North American STOP AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1307-1308.
26. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011; 8:1444-1451.
27. Senatore G, Stabile G, Bertaglia E, et al. Role of transtelephonic electrocardiographic monitoring in detecting short-term arrhythmia recurrences after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:873-876.
28. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 25;367:1587-1595.
29. Pison L, La Meir M, van Opstal J, et al. Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:54-61.
30. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, et al. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. A randomized double-blinded trial. *Ann Intern Med* 1987;106:503-506.
31. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *J Am Med Association* 2005 Jun 1;293:2634-2640.
32. Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
33. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. STOP AF Cryoablation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2013;1;62:1307-1308.
34. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al; Thermo Cool AF Trial Investigators. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *J Am Med Association* 2010;303:333-340.
35. Stabile G, Bertaglia E, Turco P, et al. Role of pulmonary veins isolation in persistent atrial fibrillation ablation: the pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation (PIPA) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:S116-119.
36. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;10;62:2199-204.
37. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J* 2011;342.
38. Ertaş F, Kaya H, Kaya Z, et al. The atrial fibrillation in Turkey: Epidemiologic Registry (AFTER). *Cardiol J* 2013;20:447-452.
39. Ellis DJ, Usman MH, Milner PG, et al. The first evaluation of a novel vitamin K antagonist, Tercarfarin, in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;120:1029-1035
40. Veyrat-Follet C, Vivier N, Trelu M, et al. The pharmacokinetics of idraparinux, a long-acting indirect factor Xa inhibitor: population pharmacokinetic analysis from Phase III clinical trials. *J Thromb Haemost* 2009;7:559-56.5
41. Paty I, Trelu M, Destors JM, et al. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost* 2010;8:722-729.
42. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
43. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al; ARISTOTLE Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014 Feb 20.]
44. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor Xa next generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
47. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014. [Epub ahead of print]
48. Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *Lancet* 2012;379:648-661.
49. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised noninferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-542.