

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATRİAL FİBRİLASYONUN GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA
GENEL ÖZELLİKLERİ, FONKSİYONELLİK VE FRAILİTE İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Meltem KOCA

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATRİAL FİBRİLASYONUN GERİATRİK YAŞ GRUBUNDA
GENEL ÖZELLİKLERİ, FONKSİYONELLİK VE FRAILİTE İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Meltem KOCA

İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Burcu Balam YAVUZ

ANKARA

2018



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

27.02.2018

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Meltem Koca, 27.02.2018 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı **“Atrial Fibrilasyonun Geriatrik Yaş Grubunda Genel Özellikleri, Fonksiyonellik ve Frailite ile İlişkisi”** başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Meltem Halil
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Danışman

Doç.Dr.Burcu Balam Yavuz
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

Üye

Doç.Dr.Murat Varlı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Geriatri Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Dış Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr.Bülent Altun
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında değerli bilgileri ve engin tecrübesi ile yanımda olan, karşıma çıkan tüm zorluklar için rahatlıkla kapısını çalabildiğim ve kıymetli vaktini bana ayırarak her adımda bana yol gösteren, saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Burcu Balam Yavuz'a teşekkürü borç bilirim.

Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesindeki katkıları için Uzm. Dr. Rana Tuna Doğrul'a, veri toplama formunun hazırlanmasındaki katkıları için Uzm. Dr. Hatice Çalışkan'a, tezin yazım aşamasında fikirlerine başvurduğum ve yardımlarını benden esirgemeyen Uzm. Dr. Gözde Şengül Ayçiçek'e, Uzm. Dr. Cemile Özsürekcı'ye ve Uzm. Dr. Cafer Balcı'ya teşekkür ederim.

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren tüm hocalarıma ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve ablama teşekkür ederim.

Dr. Meltem Koca

ANKARA-2018

ÖZET

Dr. Meltem KOCA. Atrial Fibrilasyonun Geriatrik Yaş Grubunda Genel Özellikleri, Fonksiyonellik ve Frailite ile İlişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2018. Atrial fibrilasyon(AF) geriatrik yaş grubunda en sık görülen kardiyak aritmidir ve iskemik inme, kalp yetersizliği, demans gelişimi ve yaşam kalitesinde kötüleşme gibi önemli komplikasyonlara neden olmaktadır. AF ve komplikasyonlarının sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Frailite organizmanın homeostatik rezervlerinde azalmayla karakterize, çeşitli stresörlere karşı hassasiyetin arttığı ve düşmeler, disabilite, uzun süreli bakım ihtiyacı ve mortalite dahil kötü klinik sonuçları açısından artmış riske neden olan bir geriatrik sendromdur. AFnin demans gelişimi ve yaşam kalitesinde kötüleşme ile ilişkili oluşu ve frailite ile ilişkisi gösterilmiş hastalıklardan olan serebrovasküler olay ve kalp yetersizliği riskini artırması ve ortak patogenetik mekanizmalar AFde frailitenin artmış olabileceği hipotezinin çıkış noktasıdır. Bu çalışmada geriatrik yaş grubunda AFnin genel özelliklerinin ve frailite ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 1 Ocak 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 64'ü AF, 59'u ise normal sinüs ritmi olan toplam 123 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan rutin poliklinik vizitinde anamnez alınmış, kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) uygulanmış ve ek olarak frailite durumları Fried ölçeği ve FRAIL skalaları kullanılarak değerlendirilmiştir. Yaşam kalitesinin ölçülmesi için Yaşlıda Yaşam Kalitesi-kısa (YYK-kısa) ölçeği uygulanmıştır. Hastalardan istenenlaboratuvar tetkiklerinin sonuçları kayıt edilmiştir. Hasta verileri AF ve kontrol grubu için değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. AF grubu yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından daha yüksektir ($p=0,002$). Genel demografik özellikler açısından yaş ve eğitim düzeyi dışındaki parametreler iki grup için benzerdir. AF grubunda kronik hastalık sayısı ve toplam ilaç sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (her iki parametre için $p < 0,001$). KGDde AF grubunda Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktiviteleri (EGYA) skoru daha düşük ($p=0,024$), son bir yılda düşme sayısı daha yüksek ($p=0,016$), 4,57 m (15 fit) mesafeyi yürüme zamanı daha uzun ($p=0,020$) bulunmuştur. AF grubunda Fried ölçeği veya FRAIL skalası ile belirlenen frailite sıklığı daha sık görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, AFde semptom şiddetini belirleyen EHRA skoru ile FRAIL skalasına göre dinç-prefrail-frail olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (Goodman ve Kruskal Gamma katsayısı=0,39; $p=0,020$). YYK-kısa ölçeği ile değerlendirilen yaşam kalitesi skorları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Laboratuvar testleri sonuçlarının karşılaştırılmasında AF grubunda total kolesterol, LDL, HDL, total protein, albumin ve prealbumin daha düşük, BNP ve CRP düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Geriatrik yaş grubunda AFnin genel özellikleriyle ilgili analizlerde hastaların yaş ortalaması $75,31 \pm 5,67$ 'dir. Klinik AF tiplerinden en sık görüleni kalıcı (long standing persistent) AF ve %70,3 oranında görülmektedir. Hastaların %64,1'inin semptomatik olduğu saptanmıştır. İskemik inme riski CHA₂DS₂VASc skoru ile değerlendirilmiştir ve tüm hastaların yüksek risk taşıdığı saptanmıştır. Antikoagülan tedavi altında kanama riskinin değerlendirilmesi için HAS-BLED skoru kullanılmıştır ve kanama riski yüksek hasta oranı %43,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda AFnin frailite ile ilişkili olan yürüme hızı ve EGYA ile ilişkili olduğu, AF semptom ciddiyetini gösteren EHRA skoru ile de frailitenin ilişkili olduğu saptanmıştır. AF hastalarında frailite ve komponentlerinin varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: frailite, FRAIL skalası, atrial fibrilasyon, EHRA semptom skoru, kapsamlı geriatrik değerlendirme, yaşlıda yaşam kalitesi

ABSTRACT

Meltem Koca, MD. Clinical Features of Atrial Fibrillation in Geriatric Age Group and Its Relationship with Frailty and Functionality. Hacettepe University Medical Faculty Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Ankara, 2018. Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in geriatric age group and it causes significant complications such as ischemic stroke, heart failure, dementia, and decreased quality of life. The frequency of AF and its complications increase with age. Frailty is a geriatric syndrome characterized by reduced homeostatic reserves of the organism that causes increased vulnerability to various stressors and associated with increased risk of poor clinical outcomes including falls, disability, need for long-term care, and mortality. The hypothesis that AF may result in increased frailty is based on their common pathogenesis and the association of AF with other conditions which may lead to frailty. AF is associated with development of dementia, impairment in quality of life, cerebrovascular events, and heart failure. In this study, it was aimed to investigate the general clinical features of AF in geriatric age group and its relationship with frailty. For this purpose, a total of 123 patients aged 65 years and over of whom 64 with AF and 59 with normal sinus rhythm were enrolled in the study between January 1, 2017 and June 30, 2017 at the Hacettepe University Hospital Geriatric Medicine outpatient clinic. All patients underwent routine medical history, physical examination, and comprehensive geriatric assessment. Frailty status was assessed using the Fried criteria and also FRAIL scale. The brief Older People's Quality of Life (OP-QoL-brief) questionnaire was applied to measure the quality of life. Results of routine laboratory tests were recorded. Patients' data were evaluated and compared for AF and control groups. The mean age of the AF group was higher than the control group ($p=0.002$). Demographic characteristics other than age and education level were similar for the two groups. The number of chronic diseases and the number of drugs used in the AF group were found to be higher when compared to the control group ($p < 0.001$ for both). Comprehensive geriatric assessment revealed lower Lawton-Brody IADL (Instrumental Activities of Daily Living) scores ($p=0.024$), higher fall rates in previous year ($p = 0.016$) and slower walking speed ($p=0.020$) in the AF group. Although the frequency of frailty status determined by the Fried criteria or the FRAIL scale was higher in the AF group, this was not statistically significant. However it was found that there was a statistically significant positive relationship between the EHRA AF symptom score and the robust-prefrail-frail status according to the FRAIL scale (Goodman ve Kruskal Gamma coefficient= 0.39 and $p=0.020$). There was no significant difference between the two groups in terms of quality of life that is determined by OP-QoL-brief. The comparison of the results of laboratory tests for two groups revealed total cholesterol, LDL, HDL, total protein, albumin, and prealbumin were lower, BNP, and CRP levels were higher in AF group. Results of the examination of the clinical characteristics of AF in the geriatric age group revealed that the mean age was 75.31 ± 5.67 . Long standing persistent was the most common clinical AF type which was seen in 70.3% of the patients. 64.1% of the patients were found to be symptomatic. The risk of ischemic stroke was assessed by the CHA₂DS₂VASc score and all patients were found to be at high risk. The HAS-BLED score was used to assess the bleeding risk under anticoagulation therapy and the rate of patients with a high risk of bleeding was 43.7%. As a result of this study, it was determined that AF is associated with walking speed and IADL, which are related to frailty, and EHRA AF symptom severity score is related with frailty. The presence of frailty and its components must be investigated in AF patients.

Keywords: frailty, FRAIL scale, atrial fibrillation, EHRA symptom score, comprehensive geriatric assessment, quality of life in elderly

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Atrial Fibrilasyon	3
2.1.1 Atrial Fibrilasyon Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Atrial Fibrilasyon Sınıflaması	4
2.1.3 Atrial Fibrilasyon Patofizyolojisi	5
2.1.4 Atrial Fibrilasyon Risk Faktörleri	8
2.1.5 Atrial Fibrilasyon Komplikasyonları	8
2.1.5.1 Kalp Yetersizliği	8
2.1.5.2 Demans	8
2.1.5.3 Yaşam Kalitesi	9
2.1.5.4 İnme	9
2.1.6 Atrial Fibrilasyon Tanısı	10
2.1.7 Atrial Fibrilasyonda İlk Değerlendirme, İnme Riskini Belirleme ve Tedavi	11
2.1.7.1 İlk Değerlendirme	11
2.1.7.2 Risk Belirleme	12
2.1.7.3 Tedavi	15
2.1.7.3.1 İnmenin Önlenmesi	15
2.1.7.3.2 Ritm Kontrolü	16
2.1.7.3.3 Hız Kontrolü	17
2.2 Frailite	18
2.2.1 Frailite Epidemiyolojisi	19
2.2.2 Frailite Patofizyolojisi	20

2.2.3 Frailitenin Değerlendirilmesi	20
2.2.4 Frailite Tedavisi	22
2.3 Atrial Fibrilasyon ve Frailite İlişkisi	23
3. BİREYLER ve YÖNTEM	25
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer	25
3.2 Araştırmanın Evreni, Örneklemi, Araştırma Grubu	25
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	25
3.3 Geriatrik Değerlendirme ve Testler	25
3.4 Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme	26
3.5 Frailitenin Değerlendirilmesi	27
3.6 Laboratuvar İncelemeleri	29
3.7 İstatistiksel Yöntemler	29
3.8 Etik Kurul Onayı	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58
EKLER	
Ek-1: Standardize Mini Mental Test	
Ek-2: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	
Ek-3: Lawton- Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası	
Ek-4: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Ölçeği	
Ek-5: Yesavage Geriatrik depresyon Skalası-Kısa Form	
Ek-6: Yaşlılarda Yaşam Kalitesi Ölçeği (YYK-Kısa)	
Ek-7: FRAIL Ölçeği	
Ek-8: Fried frailite tanı kriterleri	
Ek-9: Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A1c	Hemoglobin A1c (Glikolize hemoglobin)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AF	Atrial fibrilasyon
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFL	Atrial flutter
ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin transaminaz
ASA	Asetilsalisilik asit
AST	Aspartat transaminaz
BKİ	Beden kitle indeksi
BNP	Brain natriuretic peptide
BUN	Blood urea nitrogen (kan üre nitrojeni)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktif protein
hs-CRP	high sensitivity C-reactive protein
DCCV	Direct current cardioversion (doğru akım kardiyoversiyon)
DM	Diyabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EGYA	Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiyogram
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (eritrosit sedimentasyon hızı)
FI	Frailite indeksi
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı)
GGT	Gama glutamil transferaz

GİA	Geçici iskemik atak
GİS	Gastrointestinal sistem
GYA	Günlük yaşam aktiviteleri
HDL	High density lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin 6
INR	International normalized ratio (Uluslararası düzeltme oranı)
İKK	İntrakranial kanama
IQR	İnterquartile range (çeyreklerarası aralık)
KAH	Koroner arter hastalığı
KGD	Kapsamlı geriatrik değerlendirme
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetersizliği
LA	Sol atrium
LAA	Sol atrial apendiks
LDL	Low density lipoprotein
MI	Miyokard infarktüsü
MMSE	Mini-Mental State Examination (Mini-Mental Durum Değerlendirme)
MNA	Mini nutritional assessment
NSAİİ	Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
NSR	Normal sinüs ritmi
OA	Osteoartrit
OAK	Oral antikoagülan
OP-QoL	Older People's Quality of Life
PAH	Periferik arter hastalığı
RAA	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron
SVO	Serebrovasküler olay

TE	Tromboemboli
TEE	Trans özefageal ekokardiyografi
TNF- α	Tumor necrosis factor- alpha
TRAF	Turkish Atrial Fibrillation
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TTE	Transtorasik ekokardiyografi
TGF- β	Transforming growth factor- β
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKA	Vitamin K antagonisti
YOAK	Yeni oral antikoagülan
YVHAF	Yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyon
YYK	Yaşlıda yaşam kalitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1 Avrupa Kalp Ritm Cemiyeti (EHRA) Semptom Skalası	12
Tablo 2.2 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	14
Tablo 2.3 CHA ₂ DS ₂ -VASc skoruna göre iskemik inme riski	14
Tablo 2.4 CHA ₂ DS ₂ VASc skoruna göre iskemik inme profilaksisi için tedavi önerileri	14
Tablo 2.5 HAS-BLED skoru	15
Tablo 4.1 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının demografik özellikleri	32
Tablo 4.2 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının hastalık yükü açısından karşılaştırılması	32
Tablo 4.3 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının geriatrik sendromlar açısından karşılaştırılması	33
Tablo 4.4 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının yaşlıda yaşam kalitesi (OP-QOL) skorlarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.5 Geriatrik yaş grubunda atrial fibrilasyonun genel özellikleri	35
Tablo 4.6 Atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme öyküsü ve CHA ₂ DS ₂ VASc skoruna göre inme riskleri ve inme profilaksisi alma durumları	36
Tablo 4.7 Atrial fibrilasyonu olan hastalarda HAS-BLED skorları	37
Tablo 4.8 AF ve kontrol gruplarında kanama öyküsü, kanama türü, kontrolsüz hipertansiyon ve majör kanama sıklığı	37
Tablo 4.9 Atrial fibrilasyon ve kontrol gruplarında laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	39
Tablo 4.10 Atrial fibrilasyon ve kontrol gruplarının FRIED ve FRAIL skorlarına göre frail olma durumları	40
Tablo 4.11 Goodman ve Kruskal Gamma analizine göre hastaların EHRA skoru ile frailite durumu ve yaşam kalitesi ölçeği skoru ilişkisi	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial fibrilasyon (AF), geriatric yaş grubundaki hastalarda klinik pratikte en sık görülen kardiyak aritmidir ve sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (1, 2). Aritmi epizodunun süresine göre paroksizmal, persistan ve permanent AF; etiyojisine göre kapak hastalığı ile ilişkili olan ve olmayan (valvüler ve non-valvüler) şeklinde sınıflandırılmaktadır (2). Atrial fibrilasyon tanısı olan hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski beş katına çıkmaktadır ve bu risk yaşla birlikte artmaktadır (3). Artmış SVO riski yanında AF olan hastalarda görülen serebrovasküler olaylar, AF dışı nedenlere bağlı gerçekleşen SVO vakaları ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olarak bulunmuştur (4). Atrial fibrilasyon tanısı olan hastalarda iskemik SVO ve tromboemboli (TE) risk kategorisinin belirlenmesinde, CHA₂DS₂-VASc skoru kullanılır (5) ve antikoagulan tedavi bu risk grubuna göre düzenlenir. Diğer yandan antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda, antikoagulan tedavi öncesi ya da sırasında kanama riskinin belirlenmesinde ise HAS-BLED skoru kullanılmaktadır (6). CHA₂DS₂-VASc skoru ve HAS-BLED skoru diğer skorlama sistemleriyle karşılaştırmada geçerliliği ve üstünlüğü gösterilmiş olması nedeniyle tedaviyi yönlendirmede klinisyene yardımcı araçlardır (2, 7). AF tanılı hastaların takip ve tedavisinde tromboembolik olayların önlenmesi için antitrombotik tedavinin önemi aşikardır. Fakat literatürdeki birçok çalışma, iskemik SVO ve sistemik tromboembolinin önlenmesi için gerekli antitrombotik tedavi kullanımının ileri yaş grubu hastalarda daha düşük olduğu ve bu durumun, antitrombotik tedaviye bir kontraendikasyon olmaksızın, klinisyenlerce geriatric yaş grubundaki hastaların kanama riskinin mevcut skorlarla tahmin edilenden daha yüksek olarak değerlendirilmesinden kaynaklandığını göstermektedir (8-12)

Geriatric yaş grubunda frailite, azalmış fiziksel aktivite, yürüme hızının azalması, kilo kaybı, kas gücü kaybı ve tükenmişlik gibi bileşenlerle tanımlanan ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir geriatric sendromdur. Frailite tanısı için önerilen birçok ölçek olmakla birlikte henüz genel olarak kabul gören bir tanı aracı yoktur. Mevcut tanı araçlarından en yaygın kullanılanı frailite fenotipini tanımlayan Fried kriterleridir (13). Son yıllarda frailitenin özellikle kardiyovasküler hastalıklarda prognoza etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarla klinik pratikte kullanılan

kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (14). Kardiyovasküler risk faktörlerinin hem AF hem de frailite prevalansında artışla olan ilişkisi ve AF-frailite için ortak patogenetik mekanizmalar düşünüldüğünde; AFnin frailite için belirleyici etkenlerden olabileceği ve AFnin yapılan çalışmalarda SVO öyküsü olmayan hastalarda da kognitif fonksiyonlarda gerileme ile ilişkili oluşu (15, 16) fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerindeki olası olumsuz etkisini akla getirmektedir. Bu alandaki çalışmaların çoğu frail fenotipin, AF tanılı geriatric yaş grubu hastalarda daha az antitrombotik tedavi verilme ile ilişkisi üzerine tasarlanmıştır (17, 18). Atrial fibrilasyonun frailiteyi değerlendirmede sendromun diğer bileşenlerine ek olarak ele alınması gereken bir belirteç olabileceğini öne süren çalışmalar kısıtlı sayıda ve yetersizdir (19, 20). Frailite-AF ilişkisinin bu açıdan ele alındığı çalışmaların sayısının artması, AF tedavisinin her hasta için bireyselleştirilmesi, takip sürecinin yönlendirilmesi ve prognozun değerlendirilmesi için gerekli olan fayda-zarar hesabının iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Bu noktadan yola çıkarak planlanan bu çalışma ile merkezimize başvuran 65 yaş ve üzeri hastalarda atrial fibrilasyonun genel özelliklerinin ve frailite, fonksiyonellik ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma ile AF ve frailite arasındaki ilişki ve AFnin fonksiyonellik ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin aydınlatılmasına ve bu konuyla ilgili klinisyenlerin farkındalığının artmasına katkı sağlanacağı düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF), sık görülen supraventriküler bir taşiaritmidir. Elektrokardiyogramda (EKG), zeminde sıklık, amplitüd ve şekilleri düzensiz f (fibrilasyon) dalgaları ile düzensiz aralıklı QRS komplekslerinin görülmesi ve P dalgalarının yokluğu ile tanınmaktadır. Atrial fibrilasyon sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 55 yaş altında AF prevalansı farklı yayınlarda %0,1-0,5 arasında bildirilirken, 80 yaş üstünde %15' e kadar ulaşabilmektedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir (21-25). Atrial fibrilasyonun özellikle konjestif kalp yetersizliği(26), inme (27) ve demans (28) gelişimi için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle morbidite ve mortalitede artışa yol açtığı kanıtlanmıştır: tüm nedenlere bağlı mortalite riski kadınlarda iki, erkeklerde ise bir buçuk kat artmaktadır (29). Yaşam süresinin uzaması, tanı yöntemlerinin gelişmesi ve takip sıklığının artmasıyla AF insidans ve prevalansının arttığı bilinmektedir; gelecek elli yıl içinde AF tanılı hasta sayısının 2,5 katına çıkacağı ve bu nedenle özellikle geriatric popülasyon için günümüzde olduğundan daha önemli bir sağlık sorunu haline geleceği tahmin edilmektedir (1).

2.1.1 Atrial Fibrilasyon Epidemiyolojisi

Atrial fibrilasyon klinik pratikte en sık karşılaşılan kardiyak aritmidir (1, 30). AF prevalansı, literatürdeki farklı çalışmalarda değişken değerlerde rapor edilmiş olmakla birlikte 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde prevalansı %3 olup, erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte ve her iki cinste de sıklığı ilerleyen yaşla artmaktadır: 35 yaş altı erişkinlerde sıklığı %0,15-0,2 iken 85 yaş üstünde görülme sıklığı %13-15'e ulaşır.(31-33). 2010 yılı Küresel Hastalık Yüğü çalışması sonuçlarına göre ise tüm dünyada tahmin edilen AF'li hasta sayısı 33,5 milyon olup bunların 20,9 milyonu erkek, 19,5 milyonu kadındır. AF prevalansı gelişmiş ülkelerde daha yüksek olarak tespit edilmiştir (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise 2010 yılında AF prevalansı 5,2 milyon olarak tahmin edilmiştir ve bu sayının 2030 yılında 12.1 milyona ulaşacağı düşünülmektedir (35). Avrupa'da ise 2010 yılında AF prevalansı 8.8 milyon olarak hesaplanmıştır ve 2030 yılında bu sayının 12.9 milyona, 2060 yılında ise 17.9 milyona ulaşacağı tahmin edilmiştir (36).

AF prevalans ve insidansına ilişkin yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte, örneklem büyüklüğü ve çalışma dizaynı açısından yeterli kalitedeki çalışmaların çoğunluğu Kuzey Amerika ve Avrupa'da gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle farklı etnik ve sosyoekonomik faktörlerin AF etiyojisindeki önemi kanıtlanabilmiş değildir (37) fakat; beyaz ırkta daha sık görüldüğü gösterilmiştir (38).

Gelişmekte olan ülkelerde, yaşlı nüfusun artışı ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve koroner kalp hastalığı sıklığının hızla artma trendi (39), atrial fibrilasyon ve beraberinde inme, kalp yetersizliği gibi komorbiditelerin her geçen gün artmasına neden olmakta ve bu durum AF'nin gelecek yıllarda şu anda olduğundan daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline geleceğini gözler önüne sermektedir.

Ülkemizde AF epidemiyolojisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Karaçaglar ve arkadaşları tarafından 2012 yılında bir üçüncü basamak sağlık merkezinde 4721 hasta ile yapılan çalışmada AF sıklığı %9,1 olarak bulunmuştur. Hastaların %58,5'i kadındır ve %71,2'si 65 yaş ve üzerindedir. AF süresine göre yapılan analizde %28'i paroksizmal, %30'u persistan ve %41,8'i kalıcı AF olarak değerlendirilmiştir (40). Türkiye'de AF epidemiyolojisinin incelendiği en büyük çalışma ise 2017 yılında Yavuz ve ark. tarafından gerçekleştirilen TRAF (Turkish Atrial Fibrillation) çalışmasıdır. Çalışma kohortu MEDULA verilerinden oluşturulmuştur ve Türk popülasyonunu yansıtan çalışma sonuçlarına göre 2008-2012 yılları arasında AF tanılı toplam hasta sayısı 507136 olup hastaların 423109'u (%83,4) non-valvüler AF ve 84 027'si (%16,6) valvüler AF'dir. AF prevalansı non-valvüler AF için %0,80 ve valvüler AF için %0,28'dir. AF prevalansı yaşla birlikte artmakta 70-79 yaş aralığında %30,43'e ulaşmaktadır. 2012 yılında non-valvüler AF insidansı %0,17 ve valvüler AF insidansı %0,04 olarak saptanmıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm %19,19'dur (97 368). Başlangıçta iskemik inme/GİA/tromboemboli öyküsü 35 707 (%7,04) hastada tespit edilmiş ve izlemde 34 871 (%6,87) hastada iskemik inme/GİA/tromboemboli gelişmiştir (41)

2.1.2 Atrial Fibrilasyon Sınıflaması

Atrial fibrilasyon aritmi epizodu süresinin uzunluğuna ve hastanın prezentasyonuna göre sınıflandırılır (2, 30). Yeni tanı AF (first diagnosed/new onset), aritminin süresi ve hastanın semptomlarının derecesinden bağımsız olarak ilk kez

tanı konulan AF için kullanılırken, paroksizmal AF çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden sonlanan AF atakları için kullanılan terimdir. Paroksizmal AF'de kendiliğinden sonlanan aritmi epizodu 7 güne kadar sürebilir, diğer yandan 7 gün içinde kardiyoversiyon ile sonlandırılan AF epizodları da paroksizmal AF olarak sınıflandırılır. İnatçı ya da persistan (persistent) AF 7 günden daha uzun süren epizodları ifade eder ve epizodun başlangıcından, farmakolojik olarak ya da doğru akım ile yapılan kardiyoversiyona kadar geçen sürenin 7 günü aştığı durumlar da persistan AF olarak değerlendirilir. Bir yıldan uzun süren ve ritm kontrolü sağlanması planlanan AF vakaları uzun süreli inatçı (long-standing persistent) AF olarak sınıflandırılırken, bir yıldan uzun süredir devam eden, hasta ve doktor tarafından ritm kontrolü için farmakolojik kardiyoversiyon, doğru akım kardiyoversiyon ya da ablasyon gibi herhangi bir müdahale planlanmayan ve bu şekilde kabul edilen vakalar kalıcı (permanent) AF olarak sınıflandırılır. Paroksizmal AF ataklarının sıklaşması sonrasında ritmin inatçı (persistan) oluşu ve zaman içinde de kalıcı (permanent) hale gelmesi nedeniyle AF progresif bir seyir gösterir.

Aritmi epizodunun uzunluğu yanında AF, valvüler ve non-valvüler olarak ikiye ayrılmaktadır. Valvüler AF için yapılan farklı tanımlar arasında küçük farklar olmakla birlikte, romatizmal kapak hastalığı -ağırlıkla mitral stenoz- ya da mekanik kalp kapağı olan atrial fibrilasyonlu hastalar için kullanılan bir tanımdır (30, 42). Valvüler AF, antikoagulan seçiminde ve inme riskini belirlemede tedaviyi yönlendirmektedir (2, 30, 43).

2.1.3 Atrial Fibrilasyon Patofizyolojisi

Atrial fibrilasyonun ortaya çıkışı ve devamlılığı birçok risk faktörünün etkisiyle, farklı patofizyolojik ve elektrofizyolojik mekanizmaların bir araya gelerek neden olduğu bir süreç olarak açıklanmaktadır ve bu sürecin temelini atrium dokusundaki yeniden-yapılanma (remodelling) oluşturmaktadır (44). Elektriksel ve yapısal yeniden-yapılanma ile otonom sinir sisteminde meydana gelen değişimler ve atrial miyositlerde kalsiyum akımlarını düzenleyen kanalların fonksiyonlarında ortaya çıkan patolojik süreçler AF patofizyolojisinin dört temel başlığı olarak ele alınabilir (44, 45). Altta yatan kalp hastalıklarının neden olduğu yeniden yapılanma süreci, refrakter periyotta uzama ya da kısalma, aksiyon potansiyeli süresinde

kısalma, otomatisite ve tetiklenmiş aktivite ile ortaya çıkan hızlı fokal ateşleme mekanizması beraberinde reenteran ileti halkaları elektrofizyolojik olarak atrial fibrilasyonun tetiklenmesi ve devamlılığını sağlarlar (46, 47).

Atriumda yapısal değişikliğe neden olan tüm etkenler AF yatkınlığını artırır (44, 46, 47). Sıklıkla altta yatan hipertansiyon, kapak hastalıkları, kardiyomyopatiler, kalp yetersizliği gibi atrium duvarındaki stresin artmasına ve atriumda dilatasyona neden olan kalp hastalıkları, inflamasyon ve fibrozisi tetikleyerek doku düzeyindeki yapısal değişiklikleri başlatırlar. Ayrıca hemokromatoz, sarkoidoz, amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar ile iskemiye neden olan koroner arter hastalığı (KAH) atrial dokunun mimarisinde bozulmaya neden olarak AF için uygun bir zemin hazırlar. Diğer yandan hipertiroidi, obstrüktif uyku apnesi, obezite, alkol ve bazı ilaçlar da atriumda hücresele düzeyde yapı ve fonksiyon değişikliklerine neden olarak AFyi tetikleyebilir. Dokudaki yeniden yapılanma, heterojen bir şekilde impuls iletimi ve/veya refrakter periyotta değişime neden olarak fibrilasyona yatkınlığa sebep olur. Atrial fibrilasyonun kendisi de atrium dokusunda yeniden-yapılanmayı artırıcı etkiler ortaya çıkarır ve kendi kendisini sürdürür (48, 49). Fibrozis, AF patogeneğinde önemli yere sahiptir ve farklı birçok patolojik mekanizmanın ortak sonucu olarak ortaya çıkmaktadır: 1- atrium duvarında artan stresin renin-angiotensin-aldosteron (RAA) sistemini aktive etmesiyle başlatılan profibrotik sinyal yolları, 2-genetik faktörler, 3-inflamasyon şeklinde üç madde olarak özetlenebilir.

Yapılan çalışmalarda atrial fibrilasyonun başlatıcısı olarak, pulmoner ven ve atriopulmoner bileşkede bulunan ve aritmojenik özellikleri olan miyositler ile tetiklenmiş aktivite gösterebilen interstisyel hücreler suçlanmıştır ve bu bulgular radyofrekans kateter ablasyon tedavileri için temel oluşturmuştur (50, 51). Bu hücrelerin farklı anatomik özelliklerinin yanısıra istirahat membran potansiyellerinin rölatif olarak depolarize oluşu ile reenteran ileti dalgalarının meydana gelebilmesi, aksiyon potansiyeli süresinin ve refrakter periyodun kısa oluşuyla reenteran ileti dalgalarının devamlılığının sağlanması elektrofizyolojik iletim anormalliklerini göstermiştir (50). Ayrıca izole edilmiş pulmoner ven miyositlerinde gösterilmiş olan anormal tetiklenmiş aktivite ve otomatisite, ektojik fokal deşarjların oluşum sürecini açıklamada destekleyicidir. Ektojik fokal deşarjlar en sık pulmoner venlerden

kaynaklanmakla birlikte posterior sol atrium (LA), Marshall ligamanı, koroner sinüs, vena kava, septum ve apendiksler gibi farklı odaklardan da kaynaklanabilirler. Tetiklenmiş aktiviteye katkıda bulunan bir başka faktör de kalsiyum iyon kullanımını düzenleyen bazı proteinlerin hiperfosforilasyonu nedeniyle sarkoplazmik retikulumdan anormal spontan kalsiyum kaçağıdır (45, 52). Atrial fibrilasyon atrium dokusunda yeniden-yapılanmayı arttırarak kendi kendini devam ettirdiği gibi, hücre içine kalsiyum akışını düzenleyen iyon kanallarının ekspresyonunun azalmasına, hücre içine potasyum akışını sağlayan rektifiye iyon kanallarının ise ekspresyonunun artmasına neden olarak elektrofizyolojik olarak da aritminin devamlılığına sebep olur (53, 54). Aritminin başlamasında tetiklenmiş aktivite hipotezi kadar özellikle devamlılığını açıklamada öne çıkan hipotez, atriumda oluşan birbirinden bağımsız çoğul reenteran dalgacıkların birbirinden farklı iletim hızları ve refrakter periyotlarıyla atrium miyokardı boyunca yayılarak kaotik fibrilasyon hareketini oluşturduklarını savunur. Bu dalgacıklar ve ileti halkalarının sayısı belli bir kritik değerin üzerinde olduğu sürece aritmi devam etmektedir (55).

Renin-anjiyotensin-aldosteron (RAA) sistemi, hem TGF- β (transforming growth factor- β) gibi profibrotik yolları aktive ederek hem de oksidatif hasarı arttırarak AF patogenezinde yer almaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretildiği hücrel yollarda rol alan proteinlerin sentezinde artışa sekonder olarak oksidatif hasarı arttıran diğer etkenler yaşlanma ve inflamasyondur (56). Kardiyak cerrahi sonrası perikardit ve beraberinde atrial fibrilasyon ya da atrial flutter (AFL) sık görülen, mortalite ve morbiditeyi arttıran bir komplikasyondur. Goldstein ve arkadaşlarının köpeklerde kardiyak cerrahi sonrasında oluşan steril perikardit modelinde yaptıkları çalışmada steroid tedavisi ile inflamatuvar cevabın baskılanması ile postoperatif dönemde AF ve AFL nin görülme sıklığının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Preoperatif ikinci günden itibaren oral prednizon verilen 11 köpek ve verilmeyen 12 kontrol grubundaki köpeğin bazal ve günlük C-reaktif protein (CRP) değerleri takip edilmiş, prednizon verilen grupta kalıcı (sustained), yani 10 dakikadan uzun süren AFL görülmezken (%0) kontrol grubunda %91 oranında kalıcı AFL görülmüştür ($p<0,001$). Erken postoperatif dönemde prednizon alan grupta gözlenen AF ataklarının 5 dakikayı geçmediği (nonsustained), ortalama 66 ms sürdüğü belirtilmiş ve prednizon alan grupta postoperatif perikardite bağlı doku

inflamasyonunun baskılandığı, bu grupta kalıcı aritmi görülmediği, kontrol grubuna göre CRP düzeyleri ortalamasının daha düşük ve bazal düzeyine gerileme süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir (57). Plazma CRP ve interlökin-6 (IL-6) düzeylerinin AF de yüksek olarak bulunması, yüksek CRP düzeylerinin kardiyoversiyon sonrasında AF relapsını predikte etmede önemli oluşu ve IL-6 promotor bölgesindeki genetik varyasyonların postoperatif AF gelişiminde etkili olabileceği yönündeki veriler, inflamasyonun AF patogenezindeki etkili olduğunu destekleyen bulgulardır (58).

2.1.4 Atrial Fibrilasyon Risk Faktörleri

Atrial fibrilasyon için risk faktörleri ileri yaş, hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı, obezite, diyabet ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak sıralanabilir. Ayrıca tiroid disfonksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), obstrüktif uyku apnesi ile tütün ve alkol kullanımı da AF'nin ortaya çıkması, tekrarlayan AF atakları ve AF ilişkili komplikasyonların gelişmesiyle ilişkili olarak bulunmuştur (59).

2.1.5 Atrial Fibrilasyon Komplikasyonları

2.1.5.1 Kalp Yetersizliği

AF ve kalp yetersizliği ortak patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan klinik durumlardır ve çoğu kez birlikte görülürler. Atrial sistolün kaybı ile kardiyak debideki azalma yanında yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyonun (YVHAF) dilate kardiyomiyopatiye yol açtığını gösteren çalışmalar (60) AF'nin kalp yetersizliği için neden risk faktörü olduğunu açıklayan mekanizmaları göstermektedir. Diğer yandan kalp yetersizliğinde artmış atrial dolum basıncı, atrial dilatasyon, atrial fibrozis, artmış sempatik aktivasyon ve bölgesel ileti bozuklukları beraberinde olan elektrofizyolojik değişimler AF'nin başlaması ve sürekli hale gelmesine neden olabilmektedir (61, 62).

2.1.5.2 Demans

Atrial fibrilasyon, klinik inme öyküsü yokluğunda da iki kat üzerinde artmış demans sıklığı ile ilişkilidir ve bu ilişki Alzheimer tipi demansta (1,8 kat) vasküler demansa (1,5 kat) göre daha kuvvetlidir fakat en kuvvetli ilişki AF ile Alzheimer

demansı ve serebrovasküler hastalık birlikteliğinde görülmüştür (2,9 kat) (28). Ayrıca atrial fibrilasyon varlığının diğer faktörlerden bağımsız olarak düşük MMSE puanı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (63).

2.1.5.3 Yaşam Kalitesi

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda yorgunluk, çarpıntı ve efor dispnesi en sık görülen semptomlar olup, Freeman ve arkadaşları tarafından 1925 hasta ile yapılan çalışmada semptomatik atrial fibrillasyon yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkili olarak bulunmuştur ve semptom yükü fazla, yaşam kalitesi düşük hasta grubunda hospitalizasyon riski daha yüksektir (64).

2.1.5.4 İnme

Atrial fibrilasyonun en sık ve en önemli komplikasyonu iskemik inmedir. AF'nin tromboembolik olaylarda artışa yol açması farklı patofizyolojik mekanizmalarla açıklanmış durumdadır. Atrial dokuda ortaya çıkan çok sayıda reenteran ileti dalgasının neden olduğu kaotik fibrilasyon hareketi nedeniyle sol atriumda kanın akışı olması gerekenden farklı şekilde durağanlaşır ve özellikle de sol atrial apendikte (LAA) staza neden olur (65). Atrial fibrilasyonda endotelde oluşan ödem ve hasar “endotelde kabalaşma” ortaya çıkararak trombosit agregasyonunu tetkiklemektedir (66). AF'yi başlatan risk faktörlerinin etkisi ve aritminin tekrarlaması ve sonrasında kalıcı hale gelmesiyle miyokard dokusunda inflamasyon ve patogeneizde yer alan diğer mekanizmalarda oluşan yapısal değişiklikler de tromboz gelişimine katkıda bulunmakta ve başarılı kardiyoversiyon sonrasında atrium sistolünün gecikmesini, dolayısıyla devam eden antikoagülasyon ihtiyacını açıklamaktadır (67). Atrial sistolün kaybı yanında AF'nin neden olduğu progresif sol atrium dilatasyonu da stazı arttırmaktadır ve sol atrium çapı, iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür (68)

Sol atriumda oluşan staz ve endotel hasarı yanında, koagülasyon kaskadını oluşturan ve sürdüren faktörlerin konsantrasyonlarında tromboz lehine oluşan değişiklikler, AF patogenezinde önemli rolü olan inflamasyonun belirteçleri olan IL-6 ve hs-CRP gibi moleküller, başta VEGF olmak üzere AF'de konsantrasyonu artan bazı büyüme faktörleriyle AF patogenezindeki rolü kanıtlanmış olan RAA sistemi

direkt ve proinflatuar birçok sitokin ve kemokin düzeyini arttırarak indirekt yoldan atrial fibrilasyondaki protrombotik ortama katkıda bulunan diğer faktörlerdir (69).

Atrial fibrilasyonlu hastalardaki protrombotik durum, beş kata kadar ulaşan artmış inme riskini açıklamaktadır. AF, inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve mortalite, morbidite, hastanede kalış süresinde artışa neden olmaktadır. Atrial fibrilasyon ile diğer kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri sıkça bir arada bulunmaktadır; fakat tek başına inme riskini dört kata kadar arttıran kalp yetersizliği ve tek başına inme riskini iki kata kadar arttıran koroner kalp hastalığı olanlarda, atrial fibrilasyonun varlığı inme riskinde fazladan sırasıyla iki ve beş kata kadar artışa yol açmaktadır (27). Bu nedenle AF varlığında iskemik inmenin önlenmesi amacıyla her hasta için risk skorları yardımı ile kanama riski de göz önünde bulundurularak antitrombotik tedavi düzenlenmelidir.

2.1.6 Atrial Fibrilasyon Tanısı

Atrial fibrilasyon, tipik AF paterni gösteren ritmin EKG ise gösterilmesi ile tanı almaktadır. Tipik patern, düzensiz RR aralıkları ve P dalgasının görülememesi olarak tanımlanır ve bu ritm epizodunun en az 30 saniye süreyle devam etmesi gerekmektedir. Atrial fibrilasyonu olan hastalar semptomatik ya da asemptomatik olabilirler ve asemptomatik AF “sessiz AF” olarak isimlendirilir (70). AF çarpıntı, dispne, yorgunluk, baş dönmesi ve senkop gibi semptomlarla ortaya çıkabilir. Paroksizmal AF, genellikle semptomatiktir ve spesifik semptomlarla görülür; fakat kalıcı AF, nonspesifik semptomlarla görülebilmektedir hatta hastaların üçte birinden fazlası asemptomatiktir. Sessiz AF, rutin fizik muayene sırasında raslantısal olarak ya da preoperatif değerlendirmede tanı almaktadır ve henüz tanı almamış hastalarda inme, ölüm gibi önemli klinik sonuçlara neden olabilmektedir (71). Yaşlı popülasyonda (65 yaş ve üzeri) ve yüksek risk grubundaki popülasyonlarda EKG ile AF taraması yapılmasının maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (72, 73). Ortalama yaşı 64 olan 122571 kişi ile yapılan tarama çalışmasında %2,3 hastada AF tespit edilmiştir ve bu hastalardan 65 yaş ve üzeri olanlarda daha önce tanı almamış atrial fibrilasyonu saptananların oranı %1,4’tür (74).

2.1.7 Atrial Fibrilasyonda İlk Değerlendirme, İnme Riskini Belirleme ve Tedavi

2.1.7.1 İlk Değerlendirme

Atrial fibrilasyon tanısını yeni alan ya da bu açıdan değerlendirilen her hastadan ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk değerlendirmede amaç, eşlik eden medikal durumları belirlemek, AF paternini saptamak, inme riskini belirlemek, AF ilişkili semptomları değerlendirmek ve hastayı aritmi ilişkili komplikasyonlar açısından değerlendirmektir. Her hastadan mutlaka 12 derivasyonlu EKG istenerek AF tanısı kesinleştirilir ve kalp hızı belirlenir; olası ileti bozuklukluğu, iskemi veya yapısal kalp hastalığı bulgusu değerlendirilir. Atrial fibrilasyonu tetikleyebilecek altta yatan metabolik patolojileri ve tedavi planını belirleme sürecinde tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Ayrıca tedavinin yönlendirilmesi için tüm hastalar için mutlaka transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile sol ventrikül genişliği ve fonksiyonu, atrium genişliği ve sağ kalp fonksiyonu değerlendirilmelidir (75). Erken dönemde kardiyoversiyon ya da kateter ablasyon ile ritm kontrolü planlanan hastalarda atriumda özellikle de LAA'da trombüs varlığını dışlamak için transözefageal ekokardiyografi (TEE) kullanılmalıdır (76).

Atrial fibrilasyonu olan hastaların %12'si asemptomatik olabilmektedir ve bu durum "sessiz AF" olarak ifade edilir. AFFIRM çalışması bulgularına göre, semptomatik hastalarla yapılan karşılaştırmada asemptomatik hastalar daha sık olarak erkektir. Asemptomatik hastalarda konjestif kalp yetersizliği ve koroner arter hastalığı insidansı daha düşük, serebrovasküler olay sıklığı daha yüksektir; fakat semptomatik ve asemptomatik hastalar arasında mortalite açısından fark yoktur (77, 78). Majör olaylar ve sağkalım açısından asemptomatik AF'den farklı olmasa da semptomatik atrial fibrilasyonun düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu ve hospitalizasyon riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir (64, 79, 80). Farmakolojik ve girişimsel tedaviler yaşam kalitesinde artış ile ilişkilidir (81, 82).

Atrial fibrilasyonlu hastalarda semptom yükünü belirlemek için en sık kullanılan araç Avrupa Kalp Ritm Cemiyeti (European Heart Rhythm Association, EHRA) tarafından oluşturulmuş olan skorlamadır (83). AF-ilişkili olarak sıkça

görülen yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomlardan hiçbirinin olmadığı hastalar EHRA-I, bu semptomların normal günlük aktivitelerin etkilenmediği düzeyde bulunduğu hastalar EHRA-II, günlük aktiviteleri etkileyecek düzeyde semptomları olan hastalar EHRA-III ve semptomlar nedeniyle normal günlük aktivitelerini yapamayan hastalar ise EHRA-IV olarak ifade edilir (Tablo 2.1)

Tablo 2.1 Avrupa Kalp Ritm Cemiyeti (EHRA) Semptom Skalası

EHRA skoru	Semptomlar	Tanım
EHRA-I	Semptom yok	AF ilişkili semptom yok
EHRA-II	Hafif- orta	Normal günlük aktiviteler AF ilişkili semptomlardan etkilenmiyor
EHRA-III	Ağır	Normal günlük aktiviteler AF ilişkili semptomlardan etkileniyor
EHRA-IV	Kısıtlayıcı	Semptomlar nedeniyle normal günlük aktiviteler gerçekleştirilemiyor

2.1.7.2 Risk Belirleme

Non-valvüler atrial fibrilasyon tanısı olan hastalarda iskemik SVO ve tromboemboli (TE) risk kategorisinin belirlenmesinde, prospektif kohort çalışmalarıyla ortaya çıkarılan risk faktörlerinin kullanılmasıyla hesaplanan CHA2DS2-VASc skoru kullanılmaktadır. CHA2DS2-VASc, skorlamada yer alan risk faktörlerini ifade eden kelimelerle -Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years, Diabetes mellitus, Prior Stroke/ TIA/ thromboembolism, Vascular disease, Age 65 to 74 years, Sex category- oluşturulmuş bir akronimdir (5) (Tablo 2.2, Tablo 2.3, Tablo 2.4). Skorun hesaplanacağı hastada konjestif kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık öyküsü olması durumunda her biri için bir puan; daha önce SVO, TE veya geçici iskemik atak öyküsü olması durumunda iki puan; hastanın yaşı 65-74 arasındaysa bir, 75 üstündeyse iki puan; hastanın cinsiyeti kadın ise bir puan almaktadır. Buna göre sıfır ile dokuz arasında alınabilecek skor 0 (sıfır) ise “düşük risk”, 1 (bir) ise “orta risk” ve 2 (iki) ve üstünde ise “yüksek risk” olarak değerlendirilir ve antikoagülan tedavi bu risk grubuna göre düzenlenir (84).

Diğer yandan antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda, antikoagülan tedavi öncesi ya da sırasında kanama riskinin belirlenmesinde ise HAS-BLED skoru kullanılmaktadır. HAS-BLED, skorlamada yer alan risk faktörlerini ifade eden kelimelerle -Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/alcohol- oluşturulmuş bir akronimdir (6) (Tablo 2.5). Hesaplanan skorun 3 ve üstünde olması majör kanama ve intrakranial kanama (İKK) açısından yüksek riski ifade etmektedir. HAS-BLED skoru tek başına antikoagülan tedavinin verilmemesi/kesilmesi için kullanılmamalı; hastanın kanama risk düzeyinin değerlendirilmesi ve klinisyenlerce yüksek riskli hastaların yakın izlemi ve artmış risk durumuna katkıda bulunan faktörlerin belirlenerek kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, labil INR, konkomitan non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ve asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı gibi düzeltilbilir risk faktörlerinin modifiye edilebilmesi için farkındalık oluşturması amacıyla yol gösterici olmalıdır (85).

CHA2DS2-VASc skoru ve HAS-BLED skoru diğer skorlama sistemleriyle karşılaştırmada geçerliliği ve üstünlüğü gösterilmiş olması nedeniyle tedaviyi yönlendirmede klinisyene yardımcı araçlardır (2, 7). AF tanılı hastaların takip ve tedavisinde tromboembolik olayların önlenmesi için antitrombotik tedavinin önemi aşıkardır. Fakat literatürdeki birçok çalışma, iskemik SVO ve sistemik tromboembolinin önlenmesi için gerekli antitrombotik tedavi kullanımının ileri yaş grubu hastalarda daha düşük olduğu ve bu durumun, antitrombotik tedaviye bir kontraendikasyon olmaksızın, klinisyenlerce geriatric yaş grubundaki hastaların kanama riskinin mevcut skorlarla tahmin edilenden daha yüksek olarak değerlendirilmesinden kaynaklandığını göstermektedir (8-12).

Tablo 2.2 CHA2DS2-VASc skoru

Risk faktörü		Puan
C	Konjestif kalp yetersizliği, Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu objektif kanıtlarıyla	1
H	Hipertansiyon (En az 2 ölçümde istirahat kan basıncı > 140/90 mmHg / antihipertansif ilaç alıyorsa)	1
A₂	Yaş (≥75 yıl)	2
D	Diyabetes mellitus (Açlık kan şekeri > 124 mg/dL veya oral antidiyabetik/ insülin kullanımı)	1
S₂	İnme/ GİA/ Sistemik emboli (herhangi bir serebral iskemi öyküsü içermesi)	2
V	Vasküler hastalık (Eski MI, PAH, aortik plak)	1
A	Yaş (65-74 arası)	1
Sc	Cinsiyet kategorisi (Kadın cinsiyet yüksek risklidir)	1

MI-miyokard infarktüsü, PAH-periferik arter hastalığı, GİA-Geçici iskemik atak, ASA-asetilsalisilik asit

Tablo 2.3 CHA2DS2-VASc skoruna göre iskemik inme riski

CHA2DS2-VASc skoru	İnme riski (%/yıl)*
0	% 0
1	% 1.3
2	% 2.2
3	% 3.2
4	% 4.0
5	% 6.7
6	% 9.8
7	% 9.6
8	% 6.7
9	% 15.2

* Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. Stroke. 2010;41(12):2731-8.

Tablo 2.4 CHA2DS2VASc skoruna göre iskemik inme profilaksisi için tedavi önerileri

CHA2DS2VASc skoru	AF için Öneri
≥2 Yüksek risk	Ağızdan antikoagulan
1 Orta risk	Ağızdan antikoagulan veya ASA (75-325 mg)
0 Düşük risk	ASA (75-325 mg) veya antitrombotik tedavisiz izlem

Tablo 2.5 HAS-BLED skoru

Risk Faktörü		Puan
H	Hipertansiyon (kontROLSÜZ, sistolik kan basıncı >160mmHg)	1
A	Anormal böbrek/karaciğer işlevleri	1 veya 2
S	İnme (serebrovasküler olay öyküsü)	1
B	Kanama öyküsü veya eğilimi (major kanama öyküsü ya da anemi)	1
L	Labil INR	1
E	Yaşlılık (>65 yaş)	1
D	İlaç/ alkol maruziyeti (antiplatelet ilaçlar, NSAİİ/ haftada 8 birim veya daha fazla alkol tüketimi)	1 veya 2
	Toplam	(maksimum 9 puan)

INR-international normalized ratio, NSAİİ-nonsteroid antiinflatuar ilaç

2.1.7.3 Tedavi

Atrial fibrilasyon tedavisinde temel amaçlar; inme, kalp yetersizliği ve kardiyovasküler olayların gelişmesinin önlenmesi ile hız ve ritim kontrol stratejileri ile semptomların azaltılmasıdır. AF tedavisinde antitrombotik tedavi gibi özellikle prognostik etkisi olan tedaviler ve önemi hakkında tedavi başlangıcında hastalar yeterince bilgilendirilmelidir.

2.1.7.3.1 İnmenin Önlenmesi

Atrial fibrilasyon tanısı olan hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski beş katına çıkmaktadır ve bu risk yaşla birlikte artmaktadır (3). Artmış SVO riski yanında atrial fibrilasyonu olan hastalarda görülen serebrovasküler olaylar, atrial fibrilasyon dışı nedenlere bağlı gerçekleşen SVO vakaları ile karşılaştırıldığında daha kötü prognoza sahip olarak bulunmuştur (4). Oral antikoagülan (OAK) tedavi, atrial fibrilasyonlu hastalarda iskemik inmelerin çoğunu önlemekte ve sağkalımı arttırmaktadır (86). OAK tedavi ile kanama riski artmakla birlikte, iskemik inme riski çok düşük hastalar dışında net etki sağkalımı artırma yönündedir. Bu nedenle atrial fibrilasyonu olan hastalardan risk skorlaması ile inme riski çok düşük olarak tahmin edilen küçük bir grup hasta dışında hastaların çoğunda OAK kullanılmalıdır (86, 87). Valvüler hastalığı olan atrial fibrilasyonlu hastalarda (romatizmal mitral kapak hastalığı ve protez kapak replasmanı yapılmış hastalar) vitamin K antagonisti (VKA)

antikoagulan tedavi için tek seçenektir (88). Non-valvüler AF hastalarında ise risk skorlamasına göre antikoagülasyon endikasyonu varlığında VKA yanında, direkt trombin inhibitörü dabigatran ve faktör Xa inhibitörleri apiksaban, rivaroksaban ve edoksaban inme proflaksisi için kullanılabilen tedavi alternatifleridir (89). Non-valvüler AF hastalarında iskemik inmenin önlenmesinde varfarin ile benzer etkinliğe sahip olan bu yeni oral antikoagulan (YOAK) ajanlar, öngörülebilir etkileri ve monitorizasyona ihtiyaç duyulmaması gibi avantajları nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak tercih edilmektedirler (89).

2.1.7.3.2 Ritim Kontrolü

Atrial fibrilasyon tedavisinde ritm kontrolünün daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği düşüncesi klinisyenler arasında daha yaygın olmakla birlikte, ritm kontrolü ile sadece hız kontrolü yaklaşımlarının karşılaştırıldığı tüm çalışmalarda ritm kontrolünün hız kontrolüne üstün olmadığı gösterilmiştir (90-92).

Atrial fibrilasyon tanısı sonrasında, antiaritmik ilaçların kullanılması ile hastaların yaklaşık %50'sinde sinüs ritmine dönüş sağlanabilmektedir (93). Bir sınıf III antiaritmik ajan olan dofetilid yeni tanı atrial fibrilasyonda, hastaların %31'inde sinüs ritmine dönüşü etkin olarak sağlamaktadır (94). Flekainid ve propafenon farmakolojik kardiyoversiyonda etkin ajanlar olmakla birlikte yapısal kalp hastalığı olan hastalarda kullanımları uygun değildir; bu hastalarda ibutilid, uygun bir alternatiftir (95, 96). Amiodaron, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda da kullanılabilen bir diğer antiaritmik ajandır (97).

Senkronize doğru akım elektriksel kardiyoversiyon, farmakolojik kardiyoversiyona göre daha hızlı ve etkin olarak sinüs ritmine dönüşü sağlamak ve bu şekilde hospitalizasyon süresini kısaltmaktadır; bu nedenle hemodinamik olarak stabil olmayan yeni tanı atrial fibrilasyonda öncelikle tercih edilmelidir. Elektriksel kardiyoversiyon işlemi intravenöz midazolam ya da propofol ile sedasyon sağlanarak monitorizasyon altında güvenle uygulanabilmektedir (98). Kardiyoversiyon işlemi artmış tromboembolik komplikasyonlarla ilişkili olduğundan (99), kardiyoversiyon planı olan tüm hastalara antikoagulan tedavi başlanmalıdır: atrial fibrilasyonu 48 saatten daha önce başlamış olan hastalarda oral antikoagulan tedavi, kardiyoversiyon öncesinde en az 3 hafta süreyle verilmeli ve sonrasında da en az 4 hafta süreyle

devam edilmelidir (100). Kardiyoversiyon işlemi daha erken dönemde planlanan hastalarda, transözefageal ekokardiyografi ile sol atrial trombus olmadığı görüldükten sonra kardiyoversiyon yapılabilir (101).

Atrial fibrilasyon tedavisinde uzun dönem antiaritmik tedavi, AF ilişkili semptomların azaltılmasını hedeflemektedir ve tedavi ile atrial fibrilasyonun tekrarlaması azaltılabilmektedir. Bu nedenle uzun dönem antiaritmik tedavinin başlanmasında hastanın semptom yükü ve olası ilaç ilişkili kardiyak ve ekstrakardiyak yan etkiler göz önünde bulundurularak tedavinin güvenliliğinin etkinlikten daha önemli olduğu unutulmamalıdır (30).

Kateter ablasyon, semptomatik paroksizmal, inatçı ve uzun süreli inatçı atrial fibrilasyonda, genellikle farmakolojik kardiyoversiyonun başarısız olduğu ya da tolere edilemediği hastalarda tercih edilen etkin bir tedavi seçeneğidir ve atrial fibrilasyonu tetikleyen hücrelerin bulunduğu pulmoner venlerin izole edilmesiyle gerçekleştirilir (102).

2.1.7.3.3 Hız Kontrolü

Atrial fibrilasyonlu hastalarda AF ilişkili semptomların önlenmesinde hız kontrolü önemli ölçüde fayda sağlamaktadır. YVHAF tespit edilen hastalarda akut hız kontrolü için hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, kardiyoversiyon düşünülebilir. Hız kontrolü için medikal tedavide ise amiodaron, beta-antagonist ya da non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri diltiazem ve verapamil hızlı etkili olmaları nedeniyle digoksine tercih edilmektedir. Kombine tedavi gereken durumlarda ve özellikle de ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetersizliği olan hastalarda amiodaron, beta-antagonistler ve digoksin öncelikli olarak kullanılmalıdır (103-105).

Hız kontrolü için uzun dönem tedavide, beta-antagonistler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri diltiazem/verapamil, digoksin ve amiodaron hastanın kalp yetersizliği olup olmaması, ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş ya da azalmış oluşu ve kullanılacak ajanın kardiyak ve ekstrakardiyak yan etkileri göz önünde bulundurularak tercih edilebilir (106, 107).

2.2 Frailite

Demografik trendler, coğrafya ve sosyoekonomik şartlardan bağımsız olarak dünya çapında yaşlı popülasyonun arttığını göstermektedir. Mevcut sağlık sistemlerinin sunduğu bakım ve tedavi olanakları, değişmekte/yaşlanmakta olan popülasyonun ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalmaktadır ve karşılanamayan bu ihtiyaçlar, geriatric tıp alanındaki çalışmalara ve bu alanda bilgi ve tecrübeye sahip daha fazla çalışana olan gereksinimi gözler önüne sermektedir. Günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı hale gelmeye neden olan durumlar yaşla birlikte artmakta ve çoğu kez geri dönüşümü olmayan bir sürece katkıda bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında yaşlı popülasyona sunulacak sağlık hizmetleri, bireyin, en azından mevcut günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyini muhafaza etmeyi amaçlamalıdır (108).

Sağlık hizmetlerinin bireylere sunulmasında “kronolojik olarak yaşlı” bireyler yerine “biyolojik olarak yaşlı” bireylerin belirlenmesi ile kişiye göre uyarlanmış bakım hizmetleri ve özel kaynaklara ihtiyaç duyan hedef popülasyon doğru saptanabilir (108, 109). Frailite tanımı bu noktada önem kazanmaktadır. Fried ve arkadaşları, frail olan yaşlı bireylerin saptanması, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi ile bu bireylerin bağımsızlıklarını kaybetmelerinin önüne geçilmesini ve risk altında oldukları diğer sonuçların önlenmesini geriatric tıbbın temeli olarak ele almışlardır (110).

Frailite tanımı yaklaşık yirmi yıl önce ilk kez literatürde yerini almış ve organizmanın homeostatik rezervlerinde azalma ile karakterize bir geriatric sendrom ya da durumu ifade etmek için kullanılmıştır. Farklı bir ifade ile frailite, bireyin endojen ve ekzojen stresörlere karşı mücadele edebilme kapasitesindeki azalma nedeniyle düşme, hospitalizasyon, bağımlı olma derecesinde artış ve hatta ölüm gibi sağlıkla ilişkili kötü sonuçlar açısından artmış riskini ifade eder. İlerleyen yaşla birlikte popülasyonda frailite sıklığı artmaktadır fakat bireysel olarak değerlendirildiğinde kişinin frailite seviyesi dinamik bir değişim sergiler; çoğunlukla zaman içinde monoton olmayan bir ilerleme göstermekle birlikte sağlık durumunda olan iyileşmeler, daha düşük frailite seviyesine geçişe neden olabilir (111, 112). Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, frailite seviyesini iyi ya da kötü yönde etkileyebilen faktörler araştırılmış ve örneğin ileri yaş, kanser öyküsü,

hospitalizasyonlar, KOAH, serebrovasküler hastalık ve osteoartrit (OA) frailite seviyesini kötü yönde modifiye edebilirken, yüksek kognitif fonksiyon, diyabet yokluğu, yüksek sosyoekonomik statü ve serebrovasküler hastalık yokluğu iyi yönde modifiye edebilen özellikler olarak rapor edilmiştir (113).

Frailite seviyesi yanında, “esneklik (resilience)”, yani bireyin stresörler karşısında adapte olabilmeye yeteneği ve bireyin içinde olduğu çevresel ve sosyal faktörler de klinik sonuçlara etki etmektedir (114, 115).

2.2.1 Frailite Epidemiyolojisi

Frailite için ortak bir tanım ve evrensel bir tanı aracı henüz mevcut değildir. Bu nedenle yapılan farklı çalışmalarda frailite prevalansı kullanılan tanıma ve çalışmalara dahil edilen popülasyonun özelliklerine göre %4 ile %59,1 arasında değişkenlik gösterebilmektedir (116). Sadece Fried ve arkadaşları tarafından önerilen “frailite fenotipi” (13) modeli kullanılarak yürütülen çalışmalar ele alındığında frailite prevalansı %9,9, prefrailite ise %44,2 oranında bulunurken, frailite indeksi kullanıldığında frailite prevalansı %22,7 olarak hesaplanmıştır (116). Ayrıca ileri yaş, kadın cinsiyet, Afrika kökenli Amerikalılar ile Hispanikler gibi etnik gruplar, göçmen grupları, düşük eğitim düzeyi ve fakirlik gibi bireysel sosyoekonomik etkenler daha yüksek frailite prevalansı ile ilişkili olarak bulunmuştur (13, 116-118). Türkiye’de frailite prevalansının araştırıldığı Eyigör ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çok merkezli çalışmaya geriatrik yaş grubundaki toplam 1126 katılımcı dahil edilmiştir ve Fried kriterleri kullanılarak saptanan frailite prevalansı %39,2 ve prefrailite %43,3 olarak bulunmuştur. 65-74 yaş grubunda frailite prevalansı %31,2 iken 75-84 yaş grubunda %53,4 ve 85 yaş üzerinde ise %61,5’tir. Ayrıca yapılan analizde yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, ev hanımı olmak, aile ile yaşamak, sedanter yaşam tarzı, ek hastalık varlığı, 4 veya daha fazla sayıda ilaç kullanımı, dışarı çıkmama, non-fonksiyonel ambulasyon ve malnutrisyon varlığı artmış frailite riski ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (119). Varan ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise toplam 1001 geriatrik hasta değerlendirilmiştir ve frailite sıklığı Fried kriterlerine göre %15,4, Edmonton frailite skalasına göre ise %11,8 olarak bulunmuştur. İleri yaş, eğitim düzeyinin üniversiteden daha düşük olması, malnütrisyon risk skorunun yüksek olması, günlük yaşam aktiviteleri skorunun düşük olması, düşük el kavrama kuvveti ile demans, depresyon, diyabetes

mellitus, koroner arter hastalığı varlığı ve hiperlipidemi yokluğunun bağımsız olarak frailite ile ilişkili faktörler olduğu saptanmıştır (120).

2.2.2 Frailite Patofizyolojisi

Frailite, yaşla ilişkili olarak endojen ve ekzojen stresörlerin neden olduğu birden çok fizyolojik sistemdeki kümülatif gerileme sonucunda ortaya çıkmaktadır ve yaşlanma sürecinin hızlanma fazı olarak tanımlanmaktadır (109). Yapılan araştırmalar da frailite ve yaşlanma sürecinin ortak patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıktığını destekleyen sonuçlar elde etmiştir (109). İnflamasyon (121), kronik stres etkisi ile oluşan makrofaj aktivasyonu (“inflamm-aging”) (122), nöroendokrin ve immun sistemler arasındaki homeostazın bozulmasına bağlı organizmadaki adaptasyon kabiliyetindeki azalma (123), serbest radikallere karşı antioksidan cevapların yetersizliği, ek olarak yaşam süresince mitokondrial DNA mutasyonlarındaki progresif birikimle selüler oksidatif fosforilasyonun azalmasının artmış reaktif oksijen türleri üretimine neden olması (124, 125), telomeraz kaybına bağlı yaşla birlikte olan telomer yıpranması (126) yaşlanma patogenezini açıklamak için yapılan çalışmalarda bulunan temel teorilerdir. Bu teoriler aynı zamanda frail fenotipin ortaya çıkışı ve devamlılığına neden olan anahtar mekanizmaları açıklamaktadır (127-130).

Howlett ve arkadaşları tarafından mortalite riski yüksek yaşlı erişkinleri belirlemek için rutin laboratuvar bulgularının kullanılmasının araştırıldığı çalışmada, oluşturulan frailite indeksi (FI-LAB) kapsamlı geriatric değerlendirme ve klinik bulguların yanısıra laboratuvar verileri de kullanılarak hesaplanmış ve yüksek değerler artmış mortalite riski ile ilişkili olarak bulunmuştur (131). Bu çalışma da frailitenin, hücresel düzeyde ortaya çıkan düzeltilememiş ya da ortadan kaldırılamamış hasarların birikerek birden çok organ ve sistem düzeyinde ortaya çıkardığı kümülatif defisitlerin etkisiyle ortaya çıktığı hipotezini desteklemiştir.

2.2.3 Frailitenin Değerlendirilmesi

Frailitenin ortaya çıkışında etkili olan mekanizmalar ve bunların kliniğe yansması konusundaki bilgiler yapılan çalışmalarla birlikte her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır fakat frailitenin tanınması için pratikte uygulanması gereken yöntem

konusunda henüz evrensel bir ortak karar oluşturulamamıştır. Frailitenin objektif olarak belirlenmesi için kullanılacak standart bir yöntem geliştirme çabaları sonucunda birçok araç önerilmiş olmakla birlikte bu araçlar için evrensel fikir birliği oluşabilmiş değildir. Mevcut araçların her biri sağlık-ilişkili negatif sonuçları öngörmeye yardımcı olmaktadır; fakat kullanılan kritere göre frailite prevalansı değişmekte ve her bir yöntemle frail olarak tanımlanan popülasyonlar arasında parsiyel kesişim olduğu görülmektedir: başka bir deyişle her frailite tanı aracı farklı bir risk profilindeki bireyleri belirleyebilmektedir (132). 2016 yılında yayınlanan, frailitenin değerlendirilmesinde kullanılan araçların incelendiği bir derlemeye göre, literatürde toplamda 67 ölçek mevcuttur ve bunlardan dokuzu 200 ve üzerinde atıf almıştır. En sık kullanılan araç frailite fenotipidir (frailty phenotype) (133).

Frailitenin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olan frailite indeksi (frailty index) Rockwood ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve yaş ilişkili defisit birikiminin bir ölçüsü olarak tasarlanmıştır. Değerlendirilen popülasyon için belirlenen minimum 20 olası defisitten (semptom, bulgu, hastalık, maluliyet) her birey kaçının mevcut olduğu belirlenerek hesaplanır ve 0 ile 1 arasında bir değer elde edilir (134). Rockwood ve arkadaşları tarafından frailitenin değerlendirilmesi için geliştirilen Klinik Frailite Ölçeği (Clinical Frailty Scale) ise bir tarama aracı olarak kullanılmaktadır ve yedi ya da dokuz maddeden oluşan, doktorun klinik değerlendirmesine dayanarak geriatrik bireyin mobilizasyon, enerji, fiziksel aktivite ve fonksiyonellik alanlarında klinik durumunun belirlendiği bir ölçektir (135).

Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen frailite fenotipi (frailty phenotype), bireylerin istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik, yürüme hızında yavaşlama, kas güçsüzlüğü ve düşük enerji kullanımından oluşan beş kriter açısından durumlarının değerlendirilmesini içerir. Bu kriterlerden hiçbirinin olmaması halinde, birey “frail değil (robust)”, bir ya da ikisinin varlığında “prefrail”, üç ya da daha fazlasının olması durumunda ise “frail” olarak değerlendirilir (13). Frailite fenotip, bireyin sağlık ilişkili kötü sonuçları açısından risk durumunu öngörmeye sadece fiziksel durumuna odaklanmaktadır ve bu nedenle çok yönlü, heterojen ve kompleks yapıda olan frail olma durumunu değerlendirmede yetersiz olduğu yönünde eleştirilmektedir. Birçok araştırmacı tarafından, fenotipin, kognisyon, sosyal durum

ve duygu durumu gibi alanları da içerecek şekilde geliştirilmesinin bireylerin risk profilini değerlendirmede başarısını arttıracığı düşünülmüştür (136).

2.2.4 Frailite Tedavisi

Bireylerin frailite durumları daha önce de bahsedildiği gibi dinamik bir süreci ifade eder ve yaşam süresince maruz kalınan endojen ve ekzogen stresler bu durum için belirleyici olmaktadır. Yaşlanma sürecinde bireyin karşılaşabileceği her tür stres, sağlık durumunu farklı şekillerde etkileyebilmektedir dolayısıyla sağlık durumu ve kırılabilirlik değerlendirilirken kişinin sadece mevcut sağlık durumu değil, özgeçmiş de göz önünde tutulmalıdır.

Frailitenin ele alınmasında tüm bireyler için düşük sosyoekonomik şartlar, sağlıksız yaşam tarzı ve alışkanlıklar, sağlık hizmetlerine ulaşma güçlüğü gibi risk faktörlerine yönelik koruyucu önlemlerin alınması önceliklidir.

Frailiteye bağlı gelişebilecek komplikasyonların önüne geçebilmek için, bireylerin kapsamlı geriatrik değerlendirme ile bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi gerekmektedir. KGD ile geriatrik sendromların ele alınması ve elde edilen sonuçlara göre bireye-özümlü olarak şekillendirilen müdahalelerin faydası yapılan birçok çalışmada gösterilmiş ve konvansiyonel yaklaşıma üstün olarak bulunmuştur (137, 138). Benzer şekilde 2011 yılında yayınlanan Stuck ve arkadaşları tarafından yapılan 28 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir metaanalizde frail olan geriatrik bireylerin değerlendirilmesinde, KGD temelli yaklaşımlar ve buna yönelik geliştirilen uzun dönem müdahalelerin sağkalımı ve fonksiyonelliği arttırdığı kanıtlanmıştır (139).

Frailitenin önlenmesi ve azaltılmasında yapılabilecek müdahalelerden en önemlisi egzersiz olarak düşünülmektedir. Oldukça frail olan yaşlılarda bile fiziksel aktiviteye, düşmelerin azalması, yaşam kalitesinde iyileşme, günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olma, kas gücünde artma ile ilişkili bulunmuştur (140-142).

Egzersiz dışında uğraşı terapileri, nutrisyon ve vitamin destekleri, ilaçların gözden geçirilmesi ve polifarmasiye yönelik düzenlemeler de mobilitede artış, günlük yaşam aktivitelerini yapabilme, kas gücünde artış gibi frailite durumunda iyileşme sağlayan müdahalelerdir (143-145).

2.3 Atrial Fibrilasyon ve Frailite İlişkisi

Frailite ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin gösterildiği en eski çalışmalardan biri Zutphen çalışmasıdır ve bu çalışmada frail bireylerde kardiyovasküler hastalık prevalansı %62, frail olmayanlarda ise %28 olarak bulunmuştur (146). Dahası, Newman ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise kardiyovasküler hastalık ilişkili olay öyküsü olmayan frail yaşlılarda, frail olmayanlara göre karotis darlığı, düşük ayak bileği-kol basınç indeksi, majör EKG anomalileri, artmış sol ventrikül kitlesi ve infarktla ilişkili olabilecek beyin lezyonları gibi subklinik kardiyovasküler hastalık bulguları da artmış sıklıkta bulunmuştur (147).

Atrial fibrilasyon geriatrik popülasyonda en sık görülen aritimidir. Atrial fibrilasyon ve frailite, prevalansı yaşla birlikte artan klinik durumlardır. Literatürde bu iki durumun ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların çoğunda frail olan bireylerde kanama riskinin değerlendirilmesinde ve atrial fibrilasyona yönelik tedavi yaklaşımlarındaki farklılıklar ele alınmıştır (17, 148-150). Atrial fibrilasyonun frailite sıklığında artışta rolü olup olmadığına dair bir çalışma yapılmamıştır. AF ve frailitenin ortak patofizyolojik mekanizmalar açısından değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gharacholou ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 257 katılımcıda frailite ve transtorasik ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmiş ve artmış sol atrial volüm, azalmış atım hacmi ve artmış pulmoner arter basıncı frailite ile komorbiditeler ve yaştan bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (151).

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda frailitenin değerlendirildiği 2012 yılında Polidoro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, AF'si olanlarda frailite sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiş, frail olan bireylerde MMSE skoru daha düşük olarak bulunmuş ve atrial fibrilasyonun frailite durumunda kötüleşmeye yol açtığı öne sürülmüştür (19).

Patofizyolojik açıdan ele alındığında atrial fibrilasyona neden olan atrial doku yeniden yapılanması (remodelling) sürecinde etkili olan inflamasyon, renin-

anjiotensin-aldosteron (RAA) sistemindeki aktivite artışı gibi mekanizmaların birçoğu aynı zamanda frailite patofizyolojisinde de rol oynamaktadır.

RAA sistemindeki artmış aktivite TGF- β üzerinden fibrozise neden olarak atrial yeniden yapılanmaya neden olmaktadır. Benzer şekilde Burks ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, anjiotensin II blokeri losartanın fibrosisi azaltarak sarkopenik farelerde daha az fibrozis oluşmasını sağlayarak kas fonksiyonunda iyileşme sağladığının gösterilmesi, frailitenin önemli bir komponenti olan sarkopeni patofizyolojisinde RAA sistemi artmış aktivitesinin rol oynadığını göstermiştir (152).

Reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış ve inflamasyon da hem AF hem de frailite için ortak bir patofizyolojik mekanizmadır. İnflamasyonun atrial fibrilasyon ortaya çıkmasında ve devam etmesinde önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalarda, artmış IL-6 ve CRP düzeylerinin atrial fibrilasyonun tekrarlaması, sol atrium çapında artış, AF epizodunun süresi ile korelasyon gösterdiği ve artmış ölüm ve inme riski nedeniyle kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (153-155). Yaşlanma sürecindeki önemli patofizyolojik mekanizmalardan birinin de immun sistemin proinflamatuvar yanıtlarındaki progresif artış olduğu öne sürülmekte ve bu fenomen “inflamm-aging” olarak ifade edilmektedir (122). Frail yaşlılarda, frail olmayanlara göre negatif akut faz reaktanı olan albüminin daha düşük; TNF- α , IL-6, CRP gibi proinflamatuvar belirteçlerin daha yüksek/ üst sınırdaki bulunması da bu hipotezi desteklemektedir (127, 156).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Yapıldığı Yer

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı Polikliniğinde yapılmıştır.

3.2 Araştırmanın Evreni, Örnekleme, Araştırma Grubu

Çalışmaya, 1 Ocak 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve katılımcı olmayı aydınlatılmış onam ile kabul eden toplam 123 hasta (76 kadın ve 47 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların 64'ü AF, 59'u ise normal sinüs ritmi olan hastalardır.

3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 65 yaş ve üzeri
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- Sorulan soruları anlayabilecek-yanıtlayabilecek kabiliyeti olan

3.2.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Aktif malignensisi olan hastalar
- Fiziksel engelleri ve disabilitesi olan hastalar (ekstremitte amputasyonları, inmeye bağlı sekel, konuşamama, işitme sorunları)
- Akut enfeksiyonu olan hastalar
- Akut hastalıkları olan (dekompanse konjestif kalp yetersizliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü/inme, KOAH alevlenmesi) hastalar
- İleri evre demans olan hastalar
- Öykü veremeyen, koopere olamayan hastalar
- EKG'de atrial fibrilasyon ve normal sinüs ritmi dışında ritm tespit edilen hastalar

3.3 Geriatrik Değerlendirme ve Testler

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Geriatri Polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı aydınlatılmış onam ile kabul edenler çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alınmış; yaş, eğitim durumu, cinsiyet, boy-kilo, sigara kullanımı, alkol kullanımı, yaşadıkları ortam gibi demografik bilgiler kayıt edilmiş, fizik muayeneleri yapılmıştır. Tüm hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri uygulanmıştır (Bölüm 3.4). Kapsamlı geriatrik değerlendirmede, uygulanan testler ile hesaplanan skorlara ek olarak her bir hastanın son bir yılda düşme sayısı, üriner inkontinans varlığı ve tipi, uyku durumu ve kilo kaybı; hastanın mevcut tüm tanıları ve kullandığı ilaçlar -özellikle, (varsa) kullandığı antikoagülan/antitrombotik tedavi ve dozu- ile (varsa) kanama öyküsü ayrıntılı olarak kayıt edilmiştir. AF tanısı olan hastalar için hikayesi, muayenesi ve laboratuvar tetkikleri yardımı ile CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorları hesaplanmıştır. Atrial fibrilasyonu olan tüm hastalara semptom ciddiyetini belirlemek için EHRA AF semptom skoru uygulanmıştır.

Tüm hastalarda frailite durumunun belirlenmesi için Fried ve FRAIL skorları kullanılmış ve bu değerlendirme kapsamında yürüme hızları ölçülmüş, “güçsüzlük (weakness)”, Jamar handgrip el dinamometresi kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.4 Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara klinik pratikte geriatrik sendromların sorgulanması, değerlendirilmesi ve takibinde kullanılan kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) testleri uygulanmıştır. Bu kapsamda kullanılan standardize mini mental durum değerlendirme testi (MMSE) (157, 158) (Ek-1) yaşlılarda global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilen kısa, kullanışlı ve standardize bir araçtır. Bu test hekim, hemşire ve psikologlarca yaklaşık on dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşullarında uygulanabilmektedir; yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmaktadır ve toplam puan olan 30 (otuz) üzerinden değerlendirilmekte ve 24 puan ve üzeri normal kognitif fonksiyon olarak kabul edilmektedir, ancak hastanın kliniğiyle değerlendirilmesi gerekir. Katz günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ölçeği (159-161) (Ek-2), yaşlılarda fonksiyonelliğin değerlendirilmesi için kullanılan, günlük temel yaşam aktiviteleri olan yıkanma, giyinme, tuvalet ihtiyacı, transfer, kontinans ve beslenme aktivitelerinde bireyin ne derecede bağımsız olduğunu ölçmeye yarayan bir testtir. Toplamda 6 (altı) puan üzerinden değerlendirilir; 0 (sıfır) puan tamamen bağımlı anlamına gelmektedir. Lawton-Brody enstrümental günlük

yaşam aktiviteleri (EGYA) ölçeği (162) (Ek-3) kişilerin enstrümental günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık durumunu ölçmeye yarayan bir testtir ve 8 (sekiz) puan üzerinden değerlendirilir; 0 (sıfır) puan tamamen bağımlı olma durumunu ifade etmektedir. Mini nutrisyonel değerlendirme ölçeği-kısa form (MNA-sf) (163, 164) (Ek-4), yaşlılarda beslenme durumunu değerlendirmek ve varsa malnutrisyonu erken saptamak için kullanılan bir araçtır, içeriğinde antropometrik değerlendirme (beden kitle indeksi, son üç aydaki kilo kaybı), genel değerlendirme, kişisel değerlendirme (son üç ay içinde geçirilen psikolojik veya medikal sorun), diyet ve iştah değerlendirmesi yer alır ve hesaplanan skor >11 puan ise normal nutrisyon, 7–11 puan malnutrisyon riski, <7 puan ise malnutrisyon olarak değerlendirilmektedir. Yesavage geriatrik depresyon skalası-kısa formu (165) (Ek-5) ise yaşlılarda duygudurumun değerlendirilmesinde kullanılan hızlı ve kolay uygulanabilen 15 soruluk bir tarama testidir ve 5 (beş) puan üzeri depresyonla uyumlu olabilir, hastanın kliniğiyle değerlendirilmesi gerekmektedir. Saat çizme testinde; hastalardan bir saat çizmeleri istenmekte ve en iyi skor 6 (altı) olarak değerlendirilmektedir (166).

Hastaların yaşam kalitesinin ölçülmesi için Yaşlıda Yaşam Kalitesi Ölçeği-kısa (YYK-kısa) (OP-QOL-brief) (Ek-6) kullanılmıştır. Bu ölçek geriatrik popülasyonda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere Bowling ve ark. tarafından geliştirilmiştir (167). Testin başlangıcında sorulan tek soruda (single item), kişinin yaşam kalitesini oluşturan tüm iyi ve kötü şeyleri bir arada düşündüğünde yaşam kalitesini 1-çok kötü ve 5-çok iyi olmak üzere değerlendirmesi istenir ve bu sorunun puanı YYK-kısa ile birlikte değerlendirilmez. YYK-kısa toplam 13 maddeden oluşmaktadır ve katılımcılardan her maddedeki düşünceye 1-kesinlikle katılmıyorum ve 5-kesinlikle katılıyorum olmak üzere cevap vermeleri istenir.

3.5 Frailitenin Değerlendirilmesi

Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen “frailite fenotipi”, bireylerin istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik, yürüme hızında yavaşlama, kas güçsüzlüğü ve düşük enerji kullanımından oluşan beş kriter açısından durumlarının değerlendirilmesini içerir. Kilo kaybının değerlendirilmesi için hastaya son bir yıl içinde 4,5 kg’dan fazla kilo kaybının olup olmadığı ya da (varsa) kilo kaybının vücut

ağırlığının %5'i ya da daha fazlası olup olmadığı hesaplanır. Anlamlı kilo kaybı varsa 1 (bir) puan, yoksa 0 (sıfır) puan verilir. Tükenmişliğin değerlendirilmesi için hastanın kendisini yorgun hissedip hissetmediği sorgulanır ve bir önceki haftanın 3 günü ya da daha fazlasında kendini yorgun hissettiğini ifade ediyorsa 1 (bir) puan verilir. Kas gücü değerlendirmesinde el dinamometresi kullanılır ve hastanın dominant eli ile dinamometreyi kavrayarak tüm gücü ile sıkması istenir, en az üç defa tekrarlanan ölçüm değerlerinin ortalaması kayıt edilir ve bu değer katılımcının beden kitle indeksine göre belirlenmiş sınır değerinin altında kalıyorsa 1 (bir) puan verilir. Hastanın yürüme hızının değerlendirilmesinde 4,57 m (15 fit) mesafeyi normal yürüme hızıyla tamamladığı süre ölçülür. Bu süre, cinsiyet ve boya göre belirlenen sınır değerinin altında kalıyorsa 1 (bir) puan verilir. Düşük enerji kullanımının değerlendirilmesinde hasta günlük aktiviteleri açısından sorgulanır ve enerji kullanımı cinsiyete göre belirlenen sınır değerinin altında kalıyorsa 1 (bir) puan verilir. Bu kriterlerden hiçbirinin olmaması halinde, birey “frail değil (dinç/robust)”, bir ya da ikisinin varlığında “prefrail”, üç ya da daha fazlasının olması durumunda ise “frail” olarak değerlendirilir (13).

FRAIL ölçeği, bireylerin yorgunluk durumu (fatigue), direnç (resistance), mobilite (ambulation), hastalıklar (illnesses) ve kilo kaybı (loss of weight) açısından değerlendirilerek frailite durumlarını belirlemeye yarayan pratik bir araçtır. Hastaya, yorgunluk durumunu değerlendirmek için “Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?” diye sorulmalı; 1=Her zaman, 2=Çoğu zaman, 3=Bazı zamanlarda, 4=Çok az zaman ve 5=Hiçbir zaman şeklinde cevap vermesi sağlanmalıdır. Hastanın cevabı 1 veya 2 ise 1 (bir) puan verilir diğer cevaplar için 0 (sıfır) puan verilir. Hastanın direnç durumunu değerlendirmek için “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?” sorusu sorulur ve hastanın cevabı evet ise 1 puan, hayır ise 0 puan verilir. Hastanın mobilite açısından değerlendirilmesi için “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?” sorusu sorulur ve hastanın cevabı evet ise 1 puan, hayır ise 0 puan verilir. Bireyin hastalık yükünün değerlendirilmesi için “Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi? (Hipertansiyon, diyabet, kanser (cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme,

böbrek hastalığı)” sorusu sorulur ve hastalık sayısı 0-4 ise 0 puan; 5-11 hastalık var ise 1 puan verilir. Hastanın kilo kaybını sorgulamak için “Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık) ve bir yıl önce kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)” soruları sorularak ağırlık değişikliği yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{(Bir yıl önceki ağırlık-Şu andaki ağırlık)/Bir yıl önceki ağırlık} \times 100$$

Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan, <5 ise 0 puan verilir. FRAIL ölçeğinde sorulan beş soru için hastanın aldığı puan toplamı 0 (sıfır) ise dinç (non-frail/robust), 1-2 puan ise pre-frail ve 2 üzerinde ise kırılğan (frail) olarak değerlendirilir. FRAIL Ölçeği Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirliği Hymabaccus Muradi ve ark. tarafından yapılmıştır (Ek-7’de verilmiştir) (168).

3.6 Laboratuvar İncelemeleri

Hastalardan her muayene vizitinde istenen rutin kan tetkikleri (tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyi, 25-OH vitamin D düzeyi; klinisyen tarafından gerekli görüldüğünde tiroid fonksiyon testleri, prealbumin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein) istenmiş, sonuçları değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Ayrıca her hastadan elektrokardiyografi (EKG) istenmiş; kalp ritmi ve ventrikül hızı kaydedilmiştir.

3.7 İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle tanımlayıcı istatistikleri verilecek olan sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma (ortalama±SD) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri ve Lawton-Brody EGYA skoru için ayrıca çeyrekler arası aralık (interquartile range: IQR) kullanılarak verilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

Sayısal verilerin karşılaştırmaları normal dağılan bağımsız örneklerde T-testi ve normal dağılmayan bağımsız örneklerde Mann – Whitney U-testi ile, nominal

verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. Ordinal verilerin karşılaştırılması için Goodman ve Kruskal Gamma Testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde p değerinin <0.05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8 Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GO 17/104 proje numarası ile 28/02/2017 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 64'ü atrial fibrilasyonu olan ve 59'u EKG'sinde ritmi normal sinüs ritmi olup hasta anamnezine ve medikal kayıtlara göre daha önce AF atağı geçirmemiş (kontrol grubu) toplam 123 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların 76'sı (%61,8) kadın, 47'si (%38,2) erkek ve hastaların yaş ortalaması $73,7 \pm 5,9$ 'dur.

Hastaların demografik özelliklerinden eğitim durumları değerlendirildiğinde %26'sının okuma yazma bilmiyor, %7,3'ü okuma yazma biliyor; %37,4'ü ilkokul, %7,3'ü ortaokul, %12,2'si lise ve %9,8'si üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Hastaların %21,1'inin yalnız, %52,8'inin eşiyile, %25,2'sinin ise akrabalarıyla yaşadığı görülmüştür.

Hastalar, AF'si olan ve olmayan (kontrol) şeklinde iki grup olarak değerlendirilmiştir. AF grubunda olan hastaların yaş ortalaması $75,31 \pm 5,67$, kontrol grubundakilerin ise $72,05 \pm 5,74$ olarak bulunmuştur ($p=0,002$). AF grubunda kadın oranı %54,7 kontrol grubunda ise %69,5 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. AF grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırmada okur yazar olmayanların ve üniversite mezunu olanların oranı daha yüksek, lise mezunu olanların ise oranı daha yüksektir ve iki grup arasında eğitim durumları istatistiksel olarak farklıdır ($p=0,044$). Gruplar arasında bireylerin yaşadığı ortam, alkol ve sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde gruplar beden kitle indeksleri (BKİ) açısından karşılaştırıldığında ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (Tablo 4.1).

AF ve kontrol grubu hastalık yükü açısından karşılaştırıldığında kronik hastalık sayısı AF grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Kronik hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde AF grubunda KAH ($p=0,004$), KY ($p<0,001$) ve obstrüktif akciğer hastalıklarının (astım ya da KOAH) ($p=0,048$) sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Hastaların rutin olarak kullandığı ilaç sayıları da AF grubunda istatistiksel olarak daha yüksektir: kullanılan ilaç sayısı AF grubu için ortalama $7,97 \pm 3,24$, kontrol grubunda ortalama $5,49 \pm 2,80$ ve p değeri $<0,001$ 'dir (Tablo 4.2).

Tablo 4.1- Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının demografik özellikleri

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
Yaş	75,31±5,67	72,05±5,74	0,002*
Kadın (%61,8)	35 (%54,7)	41 (%69,5)	0,091
Eğitim düzeyi			0,044*
Okur yazar değil	20 (%31,3)	12 (%20,3)	
Okur yazar	3 (%4,7)	6 (%10,2)	
İlkokul	24 (%37,5)	22 (%37,3)	
Ortaokul	5 (%7,8)	4 (%6,8)	
Lise	3 (%4,7)	12 (%20,3)	
Üniversite	9 (%14,1)	3 (%5,1)	
Alkol	8 (%12,5)	2 (%3,4)	0,166
Sigara			0,758
Yok	44 (%68,8)	44 (%74,6)	
Exsmoker	19 (%29,7)	14 (%23,7)	
Var	1 (%1,6)	1 (%1,7)	
Beden Kitle İndeksi	29,78±6,05	29,05±4,87	0,462
Yaşadığı ortam			0,724
Yalnız	12 (%18,8)	14 (%23,7)	
Eşiyle	36 (%56,3)	29 (%49,2)	
Akrabalarıyla	16 (%25,0)	15 (%25,4)	

**İstatistiksel olarak anlamlı. Kategorik değişkenler sayı(%) olarak, Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir.*

Tablo 4.2- Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının hastalık yükü açısından karşılaştırılması

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
Kronik hastalık sayısı	5,47±1,91	4,15±1,70	<0,001*
Kronik hastalıklar			
DM	22 (%34,4)	29 (%49,2)	0,097
HT	57 (%89,1)	48 (%81,4)	0,227
KAH	30 (%46,9)	13 (%22,0)	0,004*
KY	32 (%50,0)	4 (%6,8)	<0,001*
HL	42 (%65,6)	38 (%64,4)	0,887
KOAH/Astım	18 (%28,1)	8 (%13,6)	0,048*
Hipotiroidi	15 (%23,4)	14 (%23,7)	0,970
KBH	15 (%23,4)	9 (%15,3)	0,253
SVO/GİA öyküsü	13 (%20,3)	3 (%5,1)	0,012*
Toplam ilaç sayısı	7,97±3,24	5,49±2,80	<0,001*

**İstatistiksel olarak anlamlı
DM:Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp yetersizliği, HL:Hiperlipidemi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, GİA: Geçici iskemik atak Kategorik değişkenler sayı(%) olarak, Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak verilmiştir.*

Geriatrik sendromlar açısından yapılan değerlendirmede, AF ve kontrol grubu arasında hastaların ifade ettiği uykuya dalamama, sık uyanma gibi uyku problemlerinin varlığı gruplar arasında benzer oranda bulunmuştur. Benzer şekilde her iki grup için inkontinans, depresyon ve osteoporoz bulunma oranları arasında fark yoktur. Kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında yapılan testlerde iki grup arasında MMSE, saat çizme, Yesavage depresyon skalası, Katz GYA ve MNA-kısa form skorları benzerdir. Hastaların son bir yıldaki kilo kaybı iki grup arasında benzerdir. Lawton-Brody EGYA skorları AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olarak bulunmuştur ($p=0,024$). Önkol kas gücünün değerlendirilmesi için el dinamometresi ile ölçülen kavrama kuvveti açısından iki grup arasında fark bulunmazken, 4,57 metre (15 fit) mesafeyi yürüme zamanı, AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,020$). Atrial fibrilasyonu olan hastaların son bir yıl içinde düşme sayısı, kontrol grubu ile karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,016$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının geriatrik sendromlar açısından karşılaştırılması

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
Uyku problemi var	20 (%31,3)	17 (%28,8)	0,768
İnkontinans			0,338
Yok	39 (%60,9)	25 (%42,4)	
Stres	8 (%12,5)	9 (%15,3)	
Sıkışma (urge)	9 (%14,1)	13 (%22,0)	
Taşma (overflow)	1 (%1,6)	1 (%1,7)	
Mikst	7 (%10,9)	11 (%18,6)	
Depresyon	5 (%7,8)	8 (%13,6)	0,300
Osteoporoz	19 (%29,7)	23 (%39,0)	0,247
MMSE	28,00 (15-30)	28,00 (21-30)	0,471
Saat çizme	4,50 (0-6)	5,00 (0-6)	0,552
MNA-kısa form	13 (5-14)	14 (6-14)	0,265
Yesavage depresyon skalası	2,50 (0-14)	2,00 (0-12)	0,260
Lawton-Brody EGYA	7,50 (0-8) IQR: 6-8	8,00 (0-8) IQR: 7-8	0,024*
Katz GYA	6,00 (4-6)	6,00 (3-6)	0,050
Düşme	0 (0-10)	0 (0-4)	0,016*
Kilo kaybı (kg)	0 (0-34)	0 (0-6)	0,680
Handgrip (kg)	20,79±7,68	22,04±6,59	0,338
4,57 m (15 fit) yürüme	7,00 (4,00-21,90)	6,01 (3,50-12,40)	0,020*

zamamı (sn)			
<p><i>*İstatistiksel olarak anlamlı</i> <i>MMSE: Mini mental state examination, MNA: Mini nutritional assesment, EGYA: Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, GYA: Günlük yaşam aktiviteleri. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak, Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.</i></p>			

Yaşlılarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için kullanılan yaşlıda yaşam kalitesi-kısa ölçeğinde, testin başında sorulan tek soru ve kısa form skorları ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Her iki skor açısından AF ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Atrial fibrilasyonu olan hastalar ile kontrol grubu (normal sinüs ritmi) hastalarının yaşlıda yaşam kalitesi (OP-QOL) skorlarının karşılaştırılması

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
YYK (OP-QOL)-tek soru skoru	3,0 (1-5)	4,0 (1-5)	0,854
YYK (OP-QOL)-kısa form skoru	51,37±8,80	52,47±6,09	0,430

YYK: Yaşlıda yaşam kalitesi (OP-QOL: Older People's Quality of Life) Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Geriatrik yaş grubunda atrial fibrilasyonun genel özellikleriyle ilgili sonuçlar Tablo 4.5'te verilmiştir. Atrial fibrilasyonu olan hastaların 7'si (%10,9) yeni tanı, 7'si (%10,9) paroksizmal, 5'i (%7,8) inatçı (persistan) ve 45'i (%70,3) ise uzun süreli inatçı ("long-standing persistent") AF olarak saptanmıştır. Non-valvular AF oranı %83,9 olarak bulunmuştur. Atrial fibrilasyonlu hastaların 53'ünde ventrikül hızı kayıt edilmiştir ve ortalaması 84,69±21,89 olarak saptanmıştır. Hastaların AF ilişkili semptom durumları EHRA skalasına göre değerlendirilmiştir: hastaların %35,9'u EHRA-I (asemptomatik), %42,2'si EHRA-II (günlük aktiviteleri etkilemeyecek düzeyde semptomatik), %20,3'ü EHRA-III (günlük aktiviteleri etkileyecek düzeyde semptomatik) ve %1,6'sı ise EHRA-IV (günlük aktiviteleri yapamayacak düzeyde semptomatik) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 8'ine daha önce elektriksel kardiyoversiyon uygulanma öyküsü mevcuttur. Hastaların %29,7 sinin CKD-EPI formülüne göre hesaplanan eGFR değerleri 60 mL/dk/1.73m² altında olarak

saptanmıştır. AF grubundaki hastalar Fried ölçeği ile kırılabilirlik durumlarına göre gruplandırıldığında, genel özellikler ve EHRA semptom skorları açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.5 Geriatrik yaş grubunda atrial fibrilasyonun genel özellikleri

	Normal	Prefrail	Frail	p	AF (n=64)
AF türü	11 (17.2%)	36 (56.3%)	17 (26.6%)	0.81	
Yeni başlayan	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)		7 (10.9%)
Paroksizmal	2 (28.6%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)		7 (10.9%)
İnatçı	-	3 (60.0%)	2 (40.0%)		5 (7.8%)
Kalıcı	7 (15.6%)	27 (60.0%)	11 (24.4%)		45 (70.3%)
Non-Valvular AF	7 (13.5%)	33 (63.5%)	12 (23.1%)	0.13	52 (83.9%)
EHRA AF semptom skoru				0.087	
EHRA I-Semptom yok	3 (13.0%)	14 (60.9%)	6 (26.1%)		23 (35.9%)
EHRA II-Hafif semptomatik	8 (29.6%)	15 (55,6%)	4 (14,8%)		27 (42.2%)
EHRA III-Ciddi semptomatik	-	6 (46,2%)	7 (53,8%)		13 (20.3%)
EHRA IV-Günlük aktiviteleri yapamıyor	-	1 (100.0%)	-		1 (1.6%)
DCCV öyküsü	3 (37,5%)	3 (%37,5)	2 (25.0%)	0.25	8 (12.5%)
SVO/TIA öyküsü	3 (23.1%)	7 (53.8%)	3 (23.1%)	0.81	13 (20.3%)
Antikoagülan tedavi					62 (96.9%)
Varfarin	6 (25.0%)	10 (41.7%)	8 (33.3%)	0.17	24 (37.5%)
Apiksaban	3 (50.0%)	3 (50.0%)	-	0.051	6 (9.4%)
Rivaroksaban	-	13 (81,3%)	3 (18.8%)	0.038	16 (25.0%)
Dabigatran	2 (14.3%)	8 (57.1%)	4 (28.6%)	0.94	14 (21.9%)
Enpksaparin	-	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0.67	2 (3.1%)

AF: Atrial fibrilasyon, DCCV: Direct current cardioversion, eGFR: estimated glomerular filtration rate, EHRA: European Heart Rhythm Association, SVO/TIA: Serebrovasküler olay/ Transient iskemik atak. Sonuçlar sayı (%) olarak verilmiştir.

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda serebrovasküler olay ya da geçici iskemik atak geçirme öyküsü kontrol grubu ile karşılaştırmada daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0,012) (Tablo 4.2). Atrial fibrilasyonu olan hastalarda görülmüş olan

serebrovasküler olayların çoğu (%90,9) iskemik inmedir; yalnızca bir hastada hemorajik inme öyküsü olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

İnme profilaksisi gerekliliği açısından CHA₂DS₂VASc ile yapılan risk değerlendirmesinde çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hesaplanan skorları 2 ya da üzerinde olarak bulunmuştur (çok düşük ya da düşük risk grubunda hasta yoktur). CHA₂DS₂VASc skoru ortancası 5,00 (2-8) olarak saptanmıştır.

Atrial fibrilasyonu olan hastaların %96,9'ünün antikoagülan tedavi almakta olduğu ve bu hastaların %37,5'inin varfarin, %9,4'ünün apiksaban, %25'inin rivaroksaban ve %3,1'inin ise enoksaparin kullanmakta olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6). Varfarin kullanan 26 hastadan, 18'inin (%81,8) varfarinle etkileşen ilaç kullanmakta olduğu, 7 hastada (%29,2) değerlendirme sırasında bakılan INR değerinin hedefte aralıkta olmadığı ve 16'sında (%72,7) INR takibinde hedef aralığın dışında yüksek/düşük değerlerin bulunduğu görülmüştür. Antikoagülan kullanmayan 2 hastanın da sadece asetilsalisilik asit aldığı, bu hastalardan birinin rivaroksaban kullanırken kanama hikayesinin olduğu (minör kanama: subkonjunktival ve hemoroide bağlı rektal kanama), HAS-BLED skorunun 3 olduğu, frailitesinin olmadığı tespit edildi. Antikoagülan kullanmayan diğer hastanın ise HAS-BLED skorunun 2 olduğu, FRAIL skoruna göre normal, FRIED skoruna göre prefrail olduğu tespit edildi. Bu ikinci hastada antikoagülasyon kontrendikasyonu olabilecek herhangi bir faktör tespit edilmedi.

Tablo 4.6 Atrial fibrilasyonu olan hastalarda inme öyküsü ve CHA₂DS₂VASc skoruna göre inme riskleri ve inme profilaksisi alma durumları

	AF olan hastalar (n=64)
SVO/GİA öyküsü	13 (%20,3)
İskemik	10 (%15,6)
Hemorajik	1 (%1,6)
Antikoagulan tedavi kullanımı	62 (%96,9)
Varfarin	24 (%37,5)
Apiksaban	6 (%9,4)
Rivaroksaban	16 (%25,0)
Dabigatran	14 (%21,9)
Enoksaparin	2 (%3,1)

CHA ₂ DS ₂ VASc skoru	
1	-
2	3 (%4,7)
3	10 (%15,6)
4	11 (%17,2)
5	22 (%34,4)
6	7 (%10,9)
7	10 (%15,6)
8	1 (%1,6)

SVO/GIA: Serebrovasküler olay/geçici iskemik atak. Bulgular sayı (%) olarak verilmiştir.

Antikoagülan tedavi altında ortaya çıkabilecek kanama komplikasyon riski açısından HAS-BLED ile yapılan değerlendirmede HAS-BLED skoru ortancası 2,00 (1-5) olup kanama riski düşük-orta (HAS-BLED skoru 0-2) olan hastaların oranı %56,3 ve yüksek riskli (HAS-BLED skoru 3 ya da daha yüksek) hastaların oranı %43,7 olarak bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Atrial fibrilasyonu olan hastalarda HAS-BLED skorları

HAS-BLED skoru	AF olan hastalar (n=64)
1	14 (%21,9)
2	22 (%34,4)
3	15 (%23,4)
4	11 (%17,2)
5	2 (%3,1)

Hastaların kanama öyküleri sorgulandığında, tüm hastaların %19,5'inde kanama öyküsü mevcuttu. AF grubunda kanama oranı %29,7 olup kontrol grubuna göre daha yüksekti (%8,5) (p=0,03). Görülen kanama türü oranları ve majör kanama görülme oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,224 ve p=0,732) (Tablo 4.8). Majör kanama, Uluslararası Hemostaz ve Tromboz Cemiyeti'nin tanımına göre intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler ya da perikardiyal; veya kompartman sendromuna yol açan intramusküler kanama gibi kritik bir bölge ya da organda gerçekleşen ciddi veya semptomatik kanamalar ve/veya hemoglobin düzeyinde 2g/dl ya da daha fazla

düşüşe neden olan veya iki ünite ya da daha fazla eritrosit transfüzyonu yapılması ihtiyacına neden olan ciddiyeetteki kanamaları ifade etmektedir (169).

Tablo 4.8 AF ve kontrol gruplarında kanama öyküsü, kanama türü, kontrolsüz hipertansiyon ve majör kanama sıklığı

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
Kanama	19 (%29,7)	5 (%8,5)	0,003
Kanama türü			0,224
GIS kanama	5 (%7,8)	3 (%5,1)	
İntrakraniyel	2 (%3,1)	1 (%1,7)	
Diğer	12 (%18,8)	1 (%1,7)	
Majör kanama	6 (%9,4)	1 (%1,7)	0,732
Kontrolsüz HT	9 (%14,1)	15(%25,4)	0,112

GIS: Gastrointestinal sistem, HT: Hipertansiyon Bulgular sayı (%)olarak verilmiştir.

AF ve kontrol grubu için rutin poliklinik vizitinde gönderilen laboratuvar tetkik sonuçları için yapılan karşılaştırmada, hemoglobin ve lökosit sayıları her iki grup için benzer olarak saptanmıştır; trombosit sayısı ise AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p=0,001). ALT, AST ve ALP değerleri her iki grup için benzer; GGT düzeyi ile total ve direkt bilirubin değerleri AF grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,010; 0,013 ve 0,036'dır). Kreatinin değerleri AF grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır (p=0,005); fakat BUN ve ürik asit değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Elektrolit düzeylerinden sodyum, potasyum ve fosfor için gruplar arasında anlamlı fark yokken düzeltilmiş kalsiyum, kontrol grubunda daha yüksektir (p=0,045). Total protein ve albümin düzeyleri AF grubunda daha düşüktür (sırasıyla p=<0,001 ve p=0,001). Hastaların lipid profillerinde total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri AF grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür ve sırasıyla p değerleri 0,015; 0,001 ve 0,020 olarak saptanmıştır. Trigliserid düzeyleri ise gruplar arasında benzerdir (p=0,202). İki grup arasında açlık glukozu, postprandial glukoz, hemoglobin A1c değerleri arasında fark yoktur. 25-OH vitamin D ve vitamin B12 değerleri iki grupta da benzerdir. TSH düzeyi, AF grubunda daha yüksek (p=0,023), serbest T4 düzeyi ise iki grup için benzerdir. Eritrosit sedimentasyon hızı açısından iki grup arasında fark bulunmazken C-reaktif protein, AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir

(p=0,011). KY görülme sıklığı daha fazla olan AF grubunda tahmin edilebileceği üzere BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,005). İki grup için laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9 Atrial fibrilasyon ve kontrol gruplarında laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	P
Hemoglobin (g/dL)	13,24±1,55	13,36±1,27	0,635
Lökosit (/µL)	6975±2329	6720±1561	0,482
Trombosit (/µL)	203672±69054	247220±71275	0,001*
Prealbumin ¹ (mg/dL)	21,78±5,52	26,83±6,70	0,028*
ALT (U/L)	14 (6-45)	16 (7-47)	0,454
AST ¹ (U/L)	20 (9-46)	22 (12-57)	0,764
ALP ¹ (U/L)	75 (36-384)	77 (36-125)	0,743
GGT ¹ (U/L)	30,5 (12-252)	19 (10-152)	0,010*
Total bilirubin ¹ (mg/dL)	0,74±0,25	0,59±0,20	0,013*
Direkt bilirubin ¹ (mg/dL)	0,18±0,10	0,10±0,02	0,036*
Kreatinin (mg/dL)	0,90 (0,38-2,80)	0,76 (0,50-1,80)	0,005*
BUN (mg/dL)	18,20 (9,36-83)	17,00 (6,70-60)	0,084
Ürik asit ¹ (mg/dL)	5,67±0,71	5,92±1,60	0,859
Sodyum (mEq/L)	139 (131-145)	139 (133-149)	0,125
Potasyum (mEq/L)	4,39 (3,50-5,30)	4,39 (3,68-5,60)	0,977
Kalsiyum ¹ (mg/dL)	9,50 (7,36-10,26)	9,60 (7,60-11,20)	0,045*
Fosfor ¹ (mg/dL)	3,33±0,62	3,27±0,64	0,719
Total protein ¹ (g/dL)	6,8±0,45	7,62±0,32	<0,001*
Albumin ¹ (g/dL)	4,10±0,35	4,30±0,25	0,001*
Total kolesterol ¹ (mg/dL)	171,87±54,01	204,94±56,08	0,015*
LDL ¹ (mg/dL)	116,64±34,43	141,03±39,44	0,001*
HDL ¹ (mg/dL)	44,10±12,55	51,10±9,28	0,020*
Trigliserid ¹ (mg/dL)	124,60±51,53	139,80±72,06	0,202
Açlık glukozu ¹ (mg/dL)	102,50 (81-203)	103,00 (82-303)	0,789
Post-prandial glukoz ¹ (mg/dL)	185,61±122,30	198,56±124,03	0,797
Hemoglobin A1c ¹ (%)	6,68±1,20	6,70±1,50	0,976
25-OH vitamin D ¹ (µg/L)	18,34 (5,08-122)	15,20 (5,14-47,40)	0,195
Vitamin B12 ¹ (pg/mL)	293,50 (86-1500)	259,00 (135-1500)	0,126
TSH ¹ (µIU/mL)	1,98 (0,02-10,85)	1,38 (0,09-38)	0,023*
Serbest T4 ¹ (pmol/L)	11,93 (3,80-19,11)	11,30 (3,90-10,47)	0,372
Sedimentasyon ¹ (mm/sa)	17,00 (2-88)	18,00 (2-87)	0,700

CRP¹ (mg/dL)	0,69 (0,17-5,70)	0,45 (0,11-2,80)	0,011*
BNP¹ (pg/mL)	181,50 (22-812)	78,00 (17-223)	0,005*

**İstatistiksel olarak anlamlı*
¹*Prealbumin 14 AF, 19 normal sinüs ritmi(NSR) hastada; AST 46 AF, 35 NSR hastada; ALP 35 AF, 31 NSR hastada; GGT 32 AF, 28 NSR hastada; total bilirubin 30 AF 32 NSR hastada; direkt bilirubin 19 AF, 9 NSR hastada; ürik asit 4 AF 7 NSR hastada; Kalsiyum 61 AF, 57 NSR hastada; fosfor 32 AF, 23 NSR hastada; total protein 24 AF, 18 NSR hastada; albümin 61 AF, 57 NSR hastada; total kolesterol 33 AF, 36 NSR hastada; LDL 56 AF, 57 NSR hastada; HDL 29 AF 28 NSR hastada; trigliserid 56 AF, 56 NSR hastada; açlık kan glukozu 60 AF, 56 NSR hastada; post-prandial glukoz 10 AF, 16 NSR hastada; A1c 27 AF, 31 NSR hastada; 25-OH vitamin D 55 AF, 52 NSR hastada; B12 vitamini 60 AF, 59 NSR hastada; TSH 60 AF, 58 NSR hastada; serbest T4 24 AF, 19 NSR hastada; ESR 48 AF, 54 NSR hastada; CRP 31 AF, 35 NSR hastada; BNP 22 AF, 13 NSR hastada gönderilmiştir. Normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD, normal dağılmayan sayısal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir*

Frailite açısından yapılan değerlendirmede, tüm hastalarda FRIED indeksine göre 24 kişinin (%19,5) dinç (FRIED skoru 0), 74 kişinin (%60,2) pre-frail, 25 kişinin (%20,3) ise frail olduğu saptanmıştır (FRIED skoru 3 veya üzerinde). Hastalar atrial fibrilasyon varlığına göre gruplandığında yapılan analize göre, AF grubunda Fried ölçeğine göre dinç, prefrail ve frail hastaların oranları sırasıyla %17,2, %56,2 ve %26,6; kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %22,0, %64,4 ve %13,6 olarak bulunmuştur. Frailitesi olan hasta yüzdesinin AF grubunda daha çok olduğunun gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p=0,415) (Tablo 4.10).

Frailitenin değerlendirilmesinde FRAIL ölçeği kullanıldığında 47 kişi (%38,3) dinç, 60 kişi (%48,8) prefrail, 16 kişi (%8,9) ise frail olarak değerlendirilmiştir. Atrial fibrilasyon varlığına göre gruplama sonrasında yapılan analizde AF grubunda FRAIL ölçeğine göre dinç, prefrail ve frail hastaların oranları sırasıyla %32,8, %51,6 ve %15,7 iken kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %44,1, %45,8 ve %10,2 olarak bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,387).

Tablo 4.10 Atrial fibrilasyon ve kontrol gruplarının FRIED ve FRAIL skorlarına göre frail olma durumları

	AF var (n=64)	Normal sinüs ritmi (n=59)	p
FRIED			0,415
Dinç (frail değil)	11 (%17,2)	13 (%22,0)	
Prefrail	36 (%56,2)	38 (%64,4)	
Frail	17 (%26,6)	8 (%13,6)	
FRAIL			0,387

Dinç (frail değil)	21 (%32,8)	26 (%44,1)	
Prefrail	33 (%51,6)	27 (%45,8)	
Frail	10 (%15,7)	6 (%10,2)	

Atrial fibrilasyon ciddiyetini evreleyen EHRA semptom skoru ve FRAIL skalasına göre dinç-prefrail-frail olma durumunun ilişkisi Goodman ve Kruskal Gamma testi ile incelendiğinde pozitif yönde ve zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (Goodman ve Kruskal Gamma katsayısı=0,39; p=0,020). AF semptom ciddiyetinin FRAIL ölçeğine göre belirlenen frailite durumuyla ilişkili olduğu saptanmış oldu. Benzer ilişki EHRA semptom skoru ve FREID skoru arasında mevcut değildir (p=0,30) (Tablo 4.11).

Atrial fibrilasyonda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için yapılan analizde EHRA semptom skoru ile YYK-kısa form skoru arasında anlamlı ilişki saptanmazken, YYK-tek soru skoru ile arasında negatif yönde zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (Goodman ve Kruskal Gamma katsayısı=0,038; p=0,015) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Goodman ve Kruskal Gamma analizine göre hastaların EHRA skoru ile frailite durumu ve yaşam kalitesi ölçeği skoru ilişkisi

	Goodman ve Kruskal Gamma katsayısı	p
FRAIL, frailite durumu	0,39	0,020*
FRIED, frailite durumu	0,17	0,301
YYK-tek soru skoru	-0,38	0,015*
YYK-kısa form skoru	-0,03	0,795

**İstatistiksel olarak anlamlı*

5. TARTIŞMA

Atrial fibrilasyonun geriatric yaş grubunda genel özelliklerinin incelenmesinin yanısıra frailite, yaşam kalitesi ve fonksiyonellik ile ilişkisinin araştırılmasının amaçlandığı bu çalışmada atrial fibrilasyonun FRIED ve FRAIL ölçeklerine göre belirlenen frailite sıklıkları AF olan hastalarda daha yüksek görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, EHRA skoru ile tespit edilen atrial fibrilasyon varlığında ortaya çıkan semptom şiddetinin, FRAIL skoruna göre belirlenen frail olma durumu ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Semptom ciddiyetinin ayrıca yaşlılarda yaşam kalitesi ölçeğinin tek soruluk ön kısmıyla anlamlı ilişkisinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca AF hastalarında önemli kırılganlık göstergelerinden olan yürüme hızının anlamlı olarak daha yavaş olduğu, düşmelerin daha sık olduğu ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin anlamlı olarak bozulmuş olduğu saptanmıştır.

Atrial fibrilasyon, geriatric popülasyonda en sık görülen ritm bozukluğudur ve sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Bu nedenle atrial fibrilasyonun, geriatric popülasyondaki özellikleri ve yaşlanma sürecindeki yeri ya da bu sürece katkısıyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Frailite, organizmanın iç ve dış stres kaynaklarına karşı direncinde ya da “esnekliğinde” azalma hali olarak ifade edilebilir ve biyolojik yaşı belirleyici bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu sürece birçok patofizyolojik mekanizmanın katkıda bulunduğu bilinmektedir. Atrial fibrilasyon ve frailite ilişkisinin ele alındığı çalışmalarda, bu iki klinik durumun ilişkisi ve olası ortak patofizyolojik mekanizmaları yeterince ele alınmamıştır. Bu çalışmada, atrial fibrilasyon varlığının frailite süreciyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır ve EHRA skoru ile belirlenen atrial fibrilasyona bağlı semptomların şiddeti arttıkça frailitenin de arttığı gösterilmiştir.

Atrial fibrilasyon çoğunlukla semptomatik seyretmektedir. Atrial fibrilasyonla ilişkili olarak en sık görülen semptomlar yorgunluk, nefes darlığı ve çarpıntıdır; baş dönmesi ve senkop da görülebilen diğer semptomlardır. AFde semptom yükü, EHRA skoru ile belirlenmektedir. EHRA-I olan hastalar asemptomatik iken EHRA-IV, hastaların normal günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştiremeyecek derecede semptomatik olduklarını ifade etmektedir. Çalışmamızda atrial fibrilasyonu olan

hastaların %35,9'unun asemptomatik olduğu saptanmıştır ve bu oran 2015 yılında Boriani ve ark. tarafından 3119 AF tanılı hasta ile yapılan çalışmada %39,7 olarak bulunmuştur (170). Aynı çalışmada, asemptomatik hastalarda ölüm riskinde artış olduğu öne sürülmüş olsa da (170) Flaker ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada (77) ve Xiong ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan meta-analizde (70) semptomatik ve asemptomatik atrial fibrilasyonu olanlar arasında genel mortalite ya da kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Atrial fibrilasyon, semptom varlığından bağımsız olarak inme, kalp yetersizliği, demans gelişimi ve yaşam kalitesinde düşüş ile ilişkilidir; fakat semptomatik atrial fibrilasyonu olan hastalar asemptomatik hastalara kıyasla daha kötü yaşam kalitesi skorlarına ve artmış hospitalizasyon riskine sahiptir (64). Kosiuk ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada semptomatik atrial fibrilasyonu olan hastalarda sol ventrikül diastolik disfonksiyon prevalansı daha yüksek ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonu varlığı, daha yüksek EHRA skoru ile ilişkili olarak bulunmuştur; diğer yandan sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun ileri yaşla ilişkili olduğu gösterilmiştir (171). Dolayısıyla bu bulgu EHRA skoru ve frailite arasındaki korelasyonun sol ventrikül diastolik disfonksiyonu gelişimiyle ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bahsedilen bu çalışmaların hepsi genel popülasyonda yapılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuyu inceleyen sadece geriatrik AF hastalarının dahil edildiği başka çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda da EHRA skorunun yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunun saptanması geriatrik yaş grubunda da semptom ciddiyetinin yaşlıların yaşam kalitesini bozabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir başka sonuç, atrial fibrilasyonu olan hastaların, enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma durumunu belirleyen Lawton-Brody EGYA skorlarının normal sinüs ritminde olan hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük olmasıdır ($p=0,024$). Frailite ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma (disabilite, İngilizce "disability") belli ölçüde örtüşebilmekle birlikte farklı klinik durumları ifade etmektedir. Frail bireyler, düşük fizyolojik rezerv nedeniyle disabilite, düşmeler, uzun süreli bakıma ihtiyaç duyma ve mortalite gibi sağlık ilişkili kötü sonuçlar açısından frail olmayan bireylere göre daha yüksek risk taşımaktadır (172). Frail bireylerin çoğu GYA-bağımlı olabilmektedir fakat GYA-bağımlı bireylerin hepsi frail değildir (173). Çalışmamızda

ortaya çıkan, atrial fibrilasyonlularda EGYA-bağımlı olma durumunun frailiteye mi yoksa atrial fibrilasyonla ortaya çıkabilen inme, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara mı bağlı olduğu anlaşılammıştır. Marzona ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan ve kardiyovasküler riski yüksek 31 506 hastanın dahil edildiği çalışmada, 5 yıl süreyle takip edilen hastalardan başlangıçta atrial fibrilasyonu olan ve izlemde atrial fibrilasyonu gelişen toplamda 3068 hastanın, atrial fibrilasyonu olmayan hastalara göre fonksiyonellik kaybı (günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı hale gelme) ve kognitif kayıp açısından daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir ve bu risk, daha önceki ya da izlem sırasında gelişen serebrovasküler olaylardan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı çalışmada, AFye bağılı ortaya çıkabilen subklinik serebrovasküler hastalığın, özellikle periventriküler beyaz cevher tutulumuna bağılı olarak yürütücü fonksiyonlarda kayba yol açmasının enstrümental günlük yaşam aktivitelerini tamamlamanın güçleşmesine sebep olabileceği vurgulanmıştır (15).

Frailite, disabilite ve çoklu komorbiditeler, geriatric popülasyonda sıklıkla bir arada görülebilen ve kesişebilen fakat farklı klinik durumları ifade eden terimlerdir. Frailite, yaş ve hastalık ilişkili olarak bireyin fizyolojik rezervinde azalmaya neden olan birçok farklı sürecin birikimiyle ortaya çıkmaktadır. Komorbidite, tanım olarak iki ya da daha fazla hastalığın aynı bireyde bulunması anlamına gelmektedir ve görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır: 80 yaş ve üzeri bireylerde komorbidite prevalansı %70,2'dir (172). Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda (Cardiovascular Health Study) frail olan 368 katılımcının %27'sinde GYA'da bağımlı olma, %68'inde iki ya da daha fazla komorbidite saptanmış; %21'inde frailite-disabilite ve komorbidite bir arada görülmüştür. Komorbid hastalıklar, teker teker ya da birbirine eklenerek frailite sürecine katkıda bulunmakta; frailite ise kronik hastalıkların gelişim ve/veya progresyonuna neden olabilmektedir (13). Hastalık yükü, FRAIL skalasında frailite durumunu belirleyen beş komponentten biridir (168). Çalışmamızda, AF grubunda tanı almış kronik hastalık sayısı ortalama $5,47 \pm 1,91$ olarak bulunmuştur ve kontrol grubu ile karşılaştırmada (ortalama: $4,15 \pm 1,70$) anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,001$). Ayrıca AF grubunda hastaların kullandığı toplam ilaç sayısı da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p < 0,001$). Kronik hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, AF grubunda koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, obstrüktif akciğer hastalıkları (astım ya da KOAH) ve SVO/GİA öyküsü

prevalansları, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Bu dört kronik hastalık da literatürdeki kohort çalışmalarında frailite ile ilişkisi olduğu saptanmış hastalıklardandır; frailite ile ilişkili olan diğer kronik hastalıklar ise hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, osteoartrit, depresif semptomlar, diyabetes mellitus, miyokard infarktüsü, romatoid artrit ve periferik arter hastalığıdır (174). Bizim çalışmamızda atrial fibrilasyonun frailite ile ilişkisi olan bu kronik hastalıklarla ilişkili olduğunun gösterilmesi geriatrik yaş grubunda AF'nin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, atrial fibrilasyonu olan hastalarda kullanılan toplam ilaç sayısı ortalama $7,97 \pm 3,24$ ve normal sinüs ritminde olan hastaların kullandığı ilaç sayısı ortalama $5,49 \pm 2,80$ olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,001$). Atrial fibrilasyonu olanlarda kullanılan ilaç sayısının daha yüksek olması hastalık yükünün atrial fibrilasyon grubunda daha fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Veehof ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan ve polifarmasinin ortaya çıkmasında etkili olan morbiditelerin incelendiği prospektif bir çalışmada, 1544 geriatrik hastanın dört yıl süreyle izleminde hastaların %42'sinde polifarmasi gelişmiş ve atrial fibrilasyon ile hipertansiyon, polifarmasi gelişimi ile ilişkisi en kuvvetli hastalıklar olarak saptanmıştır (sırasıyla OR 19.6 (95% CI 2.6–149) ve 37.3 (95% CI 5.1–276))(175). Polifarmasinin geriatrik popülasyonda yürüme hızında azalma, disabilite, kognitif fonksiyonlarda kötüleşme, deliryum ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (176, 177) fakat polifarmasi ve frailite ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda çoklu ilaç kullanımında frailite gelişimi için risk artışına neden olduğu öne sürülen ilaç sayısı limiti (“cut-off”) 6 (altı) olarak saptanmıştır (178, 179). Gnjjidic ve ark. tarafından 1662 erkek katılımcıyla yapılan çalışmada, polifarmasi (5 ve üzerinde sayıda ilaç kullanımı) ve hiperpolifarmasi (10 ve üzerinde sayıda ilaç kullanımı), hem frailite varlığıyla hem de izlemde gelişen frailite ile ilişkili olarak bulunmuştur (180). Herr ve ark. tarafından Fransa'da 2350 katılımcı ile yapılan çalışmada, sosyodemografik ve sağlık ilişkili değişkenlerden bağımsız olarak polifarmasi ile frailitenin ilişkili olduğu saptanmıştır ve kullanılan ilaç sayısı arttıkça frailite de artmaktadır (181).

Kapsamlı geriatrik değerlendirmede, AF ve kontrol grupları arasında Lawton-Brody EGYA skoru dışında son bir yılda düşme sayısı ve yürüme hızında anlamlı

fark olduğu görülmüştür. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda son bir yılda düşme sayısı daha yüksektir ($p=0,016$). Sanders ve ark. tarafından yapılan çalışmada atrial fibrilasyonun kaza-dışı düşmeler (“nonaccidental falls”) için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (182). Benzer şekilde Hung ve ark. tarafından 75 yaş ve üzeri 401 hastanın dahil edildiği kesitsel çalışmada AF tanısı olan hastalarda düşme prevalansı daha yüksek bulunmuştur ($p=0,026$). Düşmeler yaşlılarda fonksiyonelliği etkileyen önemli geriatrik sendromlardandır. Yumuşak doku yaralanmasından kalça kırığına ve mortaliteye kadar uzanan önemli olumsuz sonuçları vardır ve yaşlılarda önlenemez ölüm nedenlerinden kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da AF olan yaşlılarda düşme sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olması yaşlılarda atrial fibrilasyonun fonksiyonelliği olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Yürüme hızının azalması, frailite fenotipinin komponentlerinden biridir. FRIED indeksinde yürüme hızının değerlendirilmesi için hastaların 4,57 m (15 fit) mesafeyi yürüme zamanı saniye olarak ölçülerek cinsiyet ve boya göre belirlenmiş sınır değerlerin altında olması halinde yürüme hızında yavaşlama olduğu belirlenmiş olur. Çalışmamızda, AF grubundaki hastaların 4,57 m yürüme zamanı ortalama 7,00 (4,00-21,90) saniye olarak saptanmıştır ve kontrol grubundaki hastaların aynı mesafeyi yürüme zamanı ortalaması olan 6,01 (3,50-12,40) saniyeden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,020$). Donoghue ve ark. tarafından İrlanda’da TILDA çalışması kapsamında değerlendirilen 50 yaş ve üzeri 4525 hastada AF prevalansı %3,1 olarak bulunmuş, tüm hastalarda yapılan süreli kalk ve yürü testi (“timed up-and-go test”) ile ölçülen yürüme hızlarının ve normal yürüme hızlarının, AF tanısı olan hastalarda diğer faktörlerden bağımsız olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla p değerleri 0,043 ve 0,030) (183). Health ABC çalışmasında (The Health, Aging and Body Composition Study), 2753 katılımcı prospektif olarak izlenmiştir ve fiziksel performans durumları seri ölçümlerle takip edilmiştir. Başlangıçta AF tanısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Toplamda 10 yıllık izlemde atrial fibrilasyon tanısı alan hastalarda, AF olmayan hastalarla karşılaştırıldığında; fiziksel performans bataryası, kavrama kuvveti, 2-dakika yürüme mesafesi ve 400 metre yürüme hızı ile değerlendirilen fiziksel performans durumlarındaki kötüleşme daha fazladır. Yazarların bu durumun ortaya çıkışında etkisi olduğunu öne sürdükleri mekanizmalar: 1-AF risk faktörlerinden olan

kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve diyabetin aynı zamanda frailite ve sarkopeni gelişiminde rol oynamasının etkili olabileceği, 2- subklinik kardiyovasküler hastalık ve inflamasyonun hem AF hem de fiziksel performansta kötüleşmeye neden olabileceği, 3- atrial fibrilasyonun direkt sol ventrikül doluşu ve kardiyak output üzerine negatif etkileri ile fiziksel performansta kötüleşmeye neden olabileceği şeklinde özetlenebilir ve bu noktadan yola çıkarak atrial fibrilasyonun frailite sendromu için bir marker olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (184). Çalışmamızda, frailitenin tanısı için önerilen kriterlerden kavrama kuvveti açısından AF ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmamızda AF ile FRIED ve FRAIL ölçeklerine göre belirlenen frailite sıklığının AF olan hastalarda daha fazla olduğu görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna rağmen frailitenin önemli göstergelerinden biri olan yürüme hızının AF hastalarında anlamlı olarak daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Frailitenin bu önemli komponenti ile ilişkiliyken frailite ile anlamlı ilişki çıkmaması hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Bu konuyu netleştirmek için daha çok hasta sayılı daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda atrial fibrilasyonu olan hastaların yaş ortalaması ($75,31 \pm 5,67$) normal sinüs ritmi olanlara ($72,05 \pm 5,74$) göre daha yüksektir ($p=0,002$). AF ve kontrol grubu arasında cinsiyet oranı açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Fumagalli ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan GIFA çalışmasında da AF grubundaki hastalar daha yaşlıdır fakat bu çalışmada AF grubunda kadın oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (20). Bu trend, AF prevalansının yaşla birlikte artmasıyla açıklanmaktadır. AF grubunda yaş ortalamasının daha yüksek olması, prevalansı yaşla birlikte artan bir geriatric sendrom olan frailitenin de bu hastalarda daha sık olabileceğini düşündürmektedir.

Atrial fibrilasyonun, inme öyküsünden bağımsız olarak kognisyon ve fonksiyonelliğin kötüleşmesiyle ilişkili olup buna bağlı olarak özellikle enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılığı arttırdığı, uzun dönem bakım ihtiyacının ortaya çıkışına neden olduğu ve demans gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (15) Ayrıca atrial fibrilasyonun yaşam kalitesinde kötüleşme ile ilişkili olduğu birçok gözlemsel ve girişimsel çalışmada gösterilmiştir (185). Çalışmaların çoğunda yaşam kalitesi ölçeği olarak Kısa Form-36 (Short Form-36) kullanılmıştır ve

AF tanısı olan hastaların sağlıklı kontrollerle, genel popülasyonla ve koroner kalp hastalığı olan diğer hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü yaşam kalitesi skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir (79, 186). Ayrıca AFFIRM çalışması sonuçlarına göre hastaların tedavi ile hız ve ritm kontrol grupları için benzer olmak üzere yaşam kalitesi skorlarında iyileşme görüldüğü saptanmıştır (187). Geriatrik yaş grubunda atrial fibrilasyon ile egzersiz performansı ve yaşam kalitesi ilişkisinin araştırıldığı Howes ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 52 kronik AF hastası ile 48 sinüs ritmindeki hasta karşılaştırılmış fakat iki grup arasında yaşam kalitesi ve egzersiz performansları açısından anlamlı fark saptanamamıştır; bu durum yazarlar tarafından örneklem büyüklüğünün yetersizliği, çalışmaya paroksizmal AF hastalarının dahil edilmemesi, çalışmaya alınan AF hastalarının ejeksiyon fraksiyonlarının kontrol grubu hastalarının ejeksiyon fraksiyonları ile benzer oluşu ve hastaların hız kontrollerinin sağlanmış olması gibi faktörlerle açıklanmıştır (188). Freeman ve ark. tarafından ORBIT-AF çalışması verileriyle yapılan çalışmada, 10087 AF hastasında EHRA skoru ile semptom yükü ve AFEQT (Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life) anketi ile yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre hastaların çoğu (%61,8) semptomatik olup, semptom şiddetini belirleyen EHRA skoru ile AFEQT yaşam kalitesi skorları arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (64). Çalışmamızda, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için özel olarak yaşlı hastalara yönelik geliştirilmiş olan YYK-kısa formu (OP-QoL: Older People's Quality of Life-brief) kullanılmıştır. YYK-kısa formu, başlangıçta sorulan tek soru ve sonrasında gelen 13 sorudan oluşmaktadır. Baştaki tek soru 1-çok kötü ve 5-çok iyi olmak üzere cevaplanır ve YYK-kısa form ile birlikte skorlanmaz (167). Mevcut çalışmanın sonuçlarına göre AF ve kontrol grubu arasında YYK-kısa form ya da YYK-tek soru skorları açısından anlamlı fark saptanamamıştır. Ancak, AF semptom ciddiyetini derecelendiren EHRA skoru ile YYK-tek soru skoru arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuç atrial fibrilasyonun geriatrik yaş grubunda yaşam kalitesini etkileyebileceğini göstermektedir.

Geriatrik yaş grubunda atrial fibrilasyonun genel özelliklerinin değerlendirilmesi için yapılan analizler sonucunda, AF gurubunda yaş ortalaması $75,31 \pm 5,67$ ve cinsiyet oranları birbirine yakın bulunmuştur. Yaşlılarda yeni başlayan AFnin %10,9 sıklıkta olduğu, en sık AF türünün kalıcı (long standing persistent)

olduğu değerlendirilmiştir. Nieuwlaat ve ark. tarafından 2005 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti üye ülkelerinin katılımı ile yapılan uluslararası çok merkezli “The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation” çalışmasına, hospitalize ve ayaktan toplam 5333 hasta katılmıştır. Bu çalışmada 978 (%18) hasta yeni tanı, 1517 (%28) hasta paroksizmal, 1167 (%22) hasta persistan, 1541 (%29) hasta kalıcı AF olarak değerlendirilmiştir. Sadece kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar (ayaktan hastalar) değerlendirildiğinde, AF sınıflaması yeni tanı 209 (%21) hasta, paroksizmal 524 (%35) hasta, persistan 371 (%32) hasta ve kalıcı 633 (%41) hasta olarak dağılım göstermiştir ve ayaktan başvurularında kalıcı AF sıklığının çalışmamıza benzer şekilde daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (189). Zoni-Berisso ve ark. tarafından 2013 yılında İtalya’da yapılan ISAF çalışmasında ise 6036 AF hastasının %20.2’si paroksizmal, %24.3’ü persistan ve %55.5’i kalıcı AF olarak saptanmıştır (190). Yine de çalışmamızda kalıcı AF oranının literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek olmasının nedeni, özellikle yeni başlayan AF tanısı alan hastaların kalp yetersizliği semptomları ya da çarpıntı gibi AF-ilişkili semptomları ortaya çıktığında, öncelikle kardiyoloji polikliniklerine başvuru yapması olabilir. Diğer yandan Nieuwlaat ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların yaş ortalamaları yeni tanı AF için 65 ± 14 , paroksizmal AF için 64 ± 13 , persistan AF için 66 ± 12 ve kalıcı AF için ise 71 ± 11 olarak saptanmıştır (189). Dolayısıyla çalışmamıza katılan tüm hastaların geriatrik yaş grubunda olduğu düşünüldüğünde kalıcı AF sıklığının daha yüksek olması şaşırtıcı değildir. Dahası Takahashi ve ark. yaptıkları çalışmada, paroksizmal AF tanısı alan hastaların bir yıldan daha fazla izleminde %25’inde atrial fibrilasyonun kalıcı hale geldiğini saptamışlardır (191). Paroksizmal atrial fibrilasyonun kalıcı hale gelmesinde en önemli prediktör yaştır (192).

AF tanısı olan hastaların inme ve tromboemboli risk durumlarını belirlemek için CHA_2DS_2VAsC skoru kullanılmıştır (5). Çalışmaya dahil edilen hastalardan düşük ya da orta risk taşıyan hasta yoktur: bir başka deyişle tüm hastaların hesaplanan CHA_2DS_2VAsC skoru 2 ya da üzerindedir. Hastaların %96,9’u antikoagülan tedavi almaktadır ve varfarin, apiksaban, rivaroksaban, dabigatran veya enoksaparin ile antikoagüle edilmiştir. Antikoagülan almayan hastalardan birinin de antikoagülan altında kanama geçirmesi sebebiyle antikoagülanının kesildiği görülmüştür. ISAF çalışmasında antikoagülan tedavi alma oranı çalışmaya alınan

tüm hastalar için %46, hız kontrol kolunda CHADS₂ skoru 2 ve üzerinde olan hastalar için %73,2 ve ritm kontrol kolunda CHADS₂ skoru 2 ve üzerinde olan hastalar için ise %45,4 olarak bulunmuştur (190). Hobbs ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan BAFTA çalışmasında da tüm hastalar için hesaplanan CHA₂DS₂VASc skoru 2 ya da üzerinde bulunmuştur ve bu durum çalışmaya alınan hastaların tümünün 75 yaş ve üzerinde olmasına bağlıdır (193). Poli ve ark. tarafından İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ise nonvalvüler AF tanısı olan ve antikoagülan almayan 662 geriatric hastanın yaş ortalaması 74±7,7 olarak saptanmıştır ve hastaların %54,4'ü 75 yaş ve üzerindedir. Hastaların SVO/GİA ve tromboemboli riskinin değerlendirilmesinde kullanılan CHA₂DS₂VASc skoruna göre düşük risk grubunda hastaların %1,8'i, orta risk grubunda hastaların %5,3'ü ve yüksek risk grubunda hastaların %92,9'u yer almıştır (194). Bizim çalışmamızda antikoagülan alan hasta oranının literatüre göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum hastaların kontrollerine düzenli olarak geldikleri geriatri polikliniğinden alınmasının bir sonucu olarak düşünülmüştür, toplum geneline yansıtılmamaktadır.

Çalışmaya katılan AF hastalarında SVO/GİA öyküsü hastaların %20,3'ünde mevcuttur. Poli ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan ve 662 AF tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada bu oran %31 (194); Roldan ve ark. tarafından yapılan ve kardiyoloji polikliniğine başvuran, median yaşı 76 (IQR:70-80) olan 829 nonvalvüler AF hastasının alındığı çalışmada ve İtalya'da yapılan ISAF çalışmasında %18 olarak bulunmuştur (190, 195). Bizim çalışmamızdaki rakamlar da literatürle uyumludur.

Çalışmada hastaların geçmişteki kanama öyküleri sorgulanmıştır ve AF grubunda kanama oranının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. AF grubunda majör kanama oranı %9,4 saptanmıştır. Majör kanama, Uluslararası Hemostaz ve Tromboz Cemiyeti'nin tanımına göre intrakranial, intraspinal, intraoküler, retroperitoneal, intraartiküler ya da perikardiyal; veya kompartman sendromuna yol açan intramusküler kanama gibi kritik bir bölge ya da organda gerçekleşen ciddi veya semptomatik kanamalar ve/veya hemoglobin düzeyinde 2g/dl ya da daha fazla düşüşe neden olan veya iki ünite ya da daha fazla eritrosit transfüzyonu yapılması ihtiyacına neden olan ciddiyetteki kanamaları ifade etmektedir (169). Her iki grup için kanama türleri (GIS, intrakraniyel ve diğer) ve

majör kanama açısından yapılan analizde anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca kanama riskini arttıran faktörlerden biri olan kontrolsüz HT varlığı açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Çalışmamızda hastaların kanama risklerinin değerlendirilmesi için HAS-BLED skoru kullanılmıştır ve yüksek riskli (HAS-BLED skoru 3 ya da daha yüksek) hastaların oranı %43,7 olarak bulunmuştur. Roldan ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan, oral antikoagülan tedavi almakta olan 829 nonvalvüler AF hastasının dahil edildiği çalışmada HAS-BLED skorunun 3 ve üzerinde olma oranı %32'dir ve daha önce majör kanama öyküsü olan hastaların oranı %9'dur (195).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, poliklinik muayenesi sonrasında klinisyen tarafından istenen laboratuvar testlerinin sonuçları da AF ve normal sinüs ritmi grupları için karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda AF grubunda prealbumin, albümin, total protein; total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri daha düşük; CRP düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Düşük kolesterol düzeylerinin, özellikle diyaliz hastalarında inflamasyon ve malnutrisyon etkisiyle görüldüğü ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (196, 197). Benzer şekilde, literatürde diyaliz almayan geriatric hastalarda da hipokolesteroleminin malnutrisyonla ve inflamasyonla ilişkili olabileceğini ve mortalite dahil kötü klinik sonuçları açısından bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (198, 199). Verdery ve ark. tarafından bakımevinde kalan 224 hasta ile yapılan çalışmada hipokolesterolemi yanında hipoalbuminemi de artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (198) ve Reuben ve ark tarafından toplumda yaşayan 937 geriatric yaştaki katılımcı ile yapılan kohort çalışmasında “düşük albümin ve düşük kolesterol” grubunda mortalite ve fonksiyonel kayıp riski yüksek olarak bulunmuştur (200). Hospitalize edilmiş 23174 hastanın verileri ile yapılan GIFA çalışması sonuçlarında ise AF olan hastaların daha yaşlı, bağımlı olma sıklıklarının daha yüksek, komorbiditelerinin daha fazla, hastanede kalış sürelerinin daha uzun; BUN düzeylerinin daha yüksek, total kolesterol düzeylerinin daha düşük olduğu ve bu grupta mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu sonuçlardan yola çıkarak hospitalize hastalarda bir komorbidite olarak atrial fibrilasyonun daha kötü metabolik profil ve klinik sonuçları ile ilişkili olduğu ve dolayısı ile bir frailite belirteci olduğu öne sürülmüştür (20). Bizim çalışmamızda da AF hastalarının metabolik

profillerinin daha kötü olması bu çalışmalar ile uyumludur. Bunun klinik yansımalarının daha net anlaşılması için daha çok hasta sayılı uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda AF grubunda CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, literatürde atrial fibrilasyonun ortaya çıkışında ve devamlılığında inflamasyonun rolü olduğu bilgisiyle uyumludur (154, 201). Aviles ve ark. tarafından Kardiyovasküler Sağlık Çalışması verileri ile yapılan analizde, AF olan hastalarda normal sinüs ritminde olan hastalarla kıyaslandığında CRP düzeyleri iki kata kadar yüksek bulunmuş ve yüksek CRP değerlerinin atrial fibrilasyon için klasik AF risk faktörleri kadar kuvvetli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (202). Ayrıca literatürde artmış IL-6 ve CRP düzeylerinin atrial fibrilasyonun tekrarlaması, sol atrium çapında artış, AF epizodunun süresi ile korelasyon gösterdiği ve artmış ölüm ve inme riski nedeniyle kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (153-155).

Yaşlanma sürecinde, yıllar içinde artan kronik makrofaj stimülasyonu sonucunda ortaya çıkan proinflamatuvar durum Franceschi ve ark. tarafından “macroph-aging” ya da “inflam-aging” olarak isimlendirilmiştir. Bu teori yalnızca inflamasyonun sağlıklı yaşlanma fizyolojisindeki yerini açıklamakla kalmayıp, bu proinflamatuvar ortamın, yaşlanma ilişkili hastalıkların/sendromların ortaya çıkışını hazırlayan ilk basamak olduğunu (“first hit”), ikinci vuruşu (“second hit”) ise frail gen varyantları varlığı ya da dinç (“robust”) gen varyantları yokluğunun oluşturarak, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi inflamatuvar patogeneze sahip hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olduğunu da öne sürmüştür (122).

Hubbard ve ark. tarafından yapılan çalışmada, frail bireylerde inflamatuvar belirteçler olan TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek, negatif akut faz reaktanı olan albümin ise düşük saptanmıştır (156). Kardiyovasküler Sağlık Çalışması’nda 65 yaş ve üstü 4735 hastanın verileriyle Walston ve ark. tarafından yapılan çalışmada, frail hastalarda CRP düzeyleri frail olmayanlara göre daha yüksek olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki bu fark, kardiyovasküler hastalığı ve diyabeti olan hastalar dışlandıktan sonra ve yaş, cinsiyet ve ırk için düzeltilmiş analiz sonrasında da devam etmiştir (127).

Literatürde inflamasyonun yanısıra AF ve frailite patofizyolojilerinde rolü olan ortak mekanizmalardan diğeri RAA sistemindeki artmış aktivitedir. RAA sistemindeki artmış aktivite TGF- β üzerinden fibrozise neden olarak atrial yeniden yapılanmaya neden olmaktadır. Benzer şekilde Burks ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, anjiyotensin II blokleri losartanın fibrosisi azaltarak sarkopenik farelerde daha az fibrozis oluşmasını sağlayarak kas fonksiyonunda iyileşme sağladığının gösterilmesi, frailitenin önemli bir komponenti olan sarkopeni patofizyolojisinde RAA sistemi artmış aktivitesinin rol oynadığını göstermiştir (152).

Çalışmamızda AF ve kontrol grubunda frailitenin değerlendirilmesi için FRIED kriterleri ve FRAIL skalası kullanılmıştır. Kullanılan bu iki ölçeğin de fiziksel frailiteyi değerlendiriyor olması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir; fakat AF grubu ve kontrol (NSR) grubunun MMSE puan ortalamalarının benzer oluşu iki grup arasında bilişsel fonksiyonlar açısından anlamlı fark olmadığını düşündürmektedir. FRIED kriterlerine göre AF grubunda median skor kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte iki grup arasında frailite grupları açısından anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0,415$). Benzer şekilde FRAIL skalası kullanıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,387$).

Çalışmamızda, frailite sendromunun saptanmasında kullanılabilen mevcut ölçeklerle AF ve frailite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ve bu durumun örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Fakat çalışma sonuçlarına göre geriatrik popülasyonda atrial fibrilasyon varlığında enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma durumunun daha fazla olmasıyla ortaya çıkan fonksiyonellik kaybı, düşmelerin artması, yürüme hızında azalma görülmesi; bu değişkenlerin frailite ile olan direkt ya da indirekt ilişkisi düşünüldüğünde atrial fibrilasyonun frailitenin ortaya çıkışında etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgulara ek olarak çalışmamızda AF grubunda yaş ortalamasının daha yüksek, kronik hastalık sayısının ya da diğer bir deyişle komorbidite sıklığının daha fazla ve özellikle de frailite ile ilişkisi gösterilmiş serebrovasküler olay öyküsü, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı gibi tanıların görülme sıklığının daha fazla, polifarmasinin daha sık, hipokolesterolemi ve hipoalbuminemi ile karakterize kötü metabolik profilin daha yaygın görülmesi, tüm bu bulguların frailiteyi tanımlayıcı ve/veya arttırıcı etkileri

göz önüne alındığında, frailite ile patofizyolojik olarak artmış inflamasyon ve RAA aktivitesindeki artış gibi önemli yolları paylaşan atrial fibrilasyonun bir frailite belirteci olabileceğini göstermektedir. Literatürde benzer bulgularla bu hipotezi destekleyen çalışmalar mevcut olsa da bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (20, 184).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Atrial fibrilasyon, en sık görülen persistan aritmidir ve sıklığı yaşla artmaktadır. Atrial fibrilasyon yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı gibi semptomlara neden olmasının yanısıra iskemik inme, kalp yetersizliği, demans gelişimi ve yaşam kalitesinde kötüleşme gibi önemli komplikasyonlara neden olmaktadır. Dolayısı ile geriatri pratiğinde atrial fibrilasyonun tanısı ve uygun şekilde tedavisinin düzenlenmesi yanında, diğer geriatrik sendromlar ve özellikle de frailite sendromu ile birlikteliğinin değerlendirilmesi ve hastaların buna göre yönetilmesi önem arz etmektedir.

2. Frailite, organizmanın homeostatik rezervlerinde azalma ile karakterize ve endojen ve egzogen stresörlere karşı daha hassas durumda olmayı ifade eden geriatrik bir sendromdur ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Frailite tanısı için geliştirilmiş birçok ölçek bulunmakla birlikte genel olarak kabul görmüş bir tanı aracı henüz bulunmamaktadır. Geriatrik tıbbın en önemli hedeflerinden biri de frail bireylerin belirlenmesi ve kişinin bağımsızlığını sürdürebilmesi için gerekli tedavilerin sunulmasıdır. Diğer yandan özellikle kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere bireyin diğer komorbiditelerinin tedavilerinin planlanmasında da frailite durumunun göz önünde bulundurulması önemlidir.

3. Literatürde frailite ve atrial fibrilasyon ilişkisinin değerlendirildiği birçok çalışma, hastaların frail olma durumlarının, -hekimlerin özellikle inme proflaksisi olarak verilen antikoagülan tedavi ile ortaya çıkan kanama riskini olduğundan da fazla öngörmesi nedeniyle- tedavi kararları üzerindeki etkisini ele almıştır. Frailite ve atrial fibrilasyonun ortak patofizyolojik mekanizmaları göz önüne alınarak planlanmış ve bu iki klinik durumun ilişkisi ve birbirlerinin seyri üzerine olası etkilerini araştıran çalışmalar henüz yeterli sayıda değildir.

4. Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri Polikliniği'ne başvuran 65 yaş ve üzeri, 64'ü AF tanısı olan 59'u ise normal sinus ritmi olan toplam 123 hasta dahil edilmiştir ve atrial fibrilasyonun geriatrik popülasyondaki genel özellikleri ile frailite ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Katılımcıların rutin poliklinik vizitinde anamnezleri alınmış, kapsamlı geriatrik değerlendirmeleri yapılmış ve ayrıca frailite durumları Fried ölçeği ve FRAIL skalası; yaşam kaliteleri ise YYK-kısa ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Atrial

fibrilasyon olan grupta her iki ölçeğe göre frailite sıklıkları daha fazla gibi görünse de AF ve kontrol grupları arasında frailite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

5. Çalışma sonuçlarına göre EHRA-atrial fibrilasyon semptom skoru ile FRAIL skalasına göre belirlenen frailite durumu arasında ilişki olduğu saptanmıştır.

6. AF grubunda Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktiviteleri skoru daha düşük, yürüme hızı daha düşük, düşme sayısı daha fazla, kronik hastalık sayısı ve polifarmasi daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hastaların laboratuvar sonuçları iki grup için karşılaştırıldığında AF grubunda kolesterol ve albumin değerleri daha düşük ve CRP değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur. Yürüme hızında düşüş ve artmış komorbidite sayısı ile ifade edilebilen hastalık yükü frailiteyi oluşturan komponentlerdendir. Polifarmasi ve sık düşme ise frailite ile ilişkisi gösterilmiş klinik durumlardır. Tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde atrial fibrilasyonun, kırılabilirliğin ortaya çıkışına neden olabileceği ya da kırılabilirliği arttırabileceği ve bir kırılabilirlik belirteci olabileceği düşünülmüştür.

7. Literatürdeki veriler incelendiğinde, “inflamm-aging” terimi ile ifade edilen yaşlanma sürecinde ortaya çıkan proinflatuar durumun hem atrial fibrilasyon hem de frailite patofizyolojisindeki yeri, bu iki klinik durumun birbiri ile yakın ilişkili olabileceği hipotezini desteklemektedir.

8. Geriatrik popülasyonda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde yaşlıda yaşam kalitesi-kısa ölçeği kullanıldığında atrial fibrilasyon ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Ancak ölçeğin tek soruluk ön puanlamasından alınan skor ile EHRA AF semptom şiddeti skorlaması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

9. Geriatrik popülasyonda kalıcı (long standing persistent) atrial fibrilasyon sıklığı daha fazladır. Atrial fibrilasyonda iskemik inme ve tromboemboli riskinin değerlendirilmesinde CHA₂DS₂VASc skoru kullanılmıştır ve hastaların tamamı yüksek risk taşımaktadır. Bu oran daha önce yapılan çalışmalarda göre daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu durum hasta sayısının yetersiz olmasına ya da AF grubu yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlı olabilir. 75 yaş ve üzerindeki hastalar bu skorlamaya göre iki puan alarak ek risk faktörüne gerek olmaksızın yüksek risk grubunda yer alırlar ve oral antikoagulan tedavi endikasyonları vardır.

10. Atrial fibrilasyonun geriatric sendromlar ve özellikle frailite ile ilişkisinin incelendiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

11. Bu çalışmanın sonuçlarına gore geriatric yaş grubunda AF'nin yaşam kalitesi ve frailite ile ilişkili olabileceği söylenbilir. Bu konunun net olarak aydınlatılabilmesi için daha çok hasta sayılı uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

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. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Conti JB, 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.
3. 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.
4. Miller PS, Andersson FL, Kalra L. Are cost benefits of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation underestimated? *Stroke*. 2005;36(2):360-6.
5. 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 Journal*. 2010;137(2):263-72.
6. 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 Journal*. 2010;138(5):1093-100.
7. Lane DA, Lip GYH. Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2012;126(7):860-5.
8. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM. Optimizing the Use of Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation in Older People: A Pharmacist-Led Multidisciplinary Intervention. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(11):1912-20.
9. Eckman MH, Lip GYH, Wise RE, Speer B, Sullivan M, Walker N, et al. Using an Atrial Fibrillation Decision Support Tool for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation: Effect of Sex and Age. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(5):1054-60.
10. Flaker G, Turagam MK, Velagapudi P. Stroke prevention in the elderly atrial fibrillation patient with comorbid conditions: focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Clinical Interventions in Aging*. 2015:1431.
11. Steinberg BA, Kim S, Thomas L, Fonarow GC, Hylek E, Ansell J, et al. Lack of Concordance Between Empirical Scores and Physician Assessments of Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation*. 2014;129(20):2005-12.
12. Bajorek BV, Krass I, Ogle SJ, Duguid MJ, Shenfield GM. The impact of age on antithrombotic use in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *Australasian Journal on Ageing*. 2002;21(1):36-41.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.
14. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):747-62.
15. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the

ONTARGET and TRANSCEND studies. *Canadian Medical Association Journal*. 2012;cmaj. 111173.

16. O'Connell J, Gray C. Atrial fibrillation and cognitive impairment. *The Lancet*. 1992;340(8828):1169.
17. Nguyen T, Cumming R, Hilmer S. Atrial fibrillation in older inpatients: are there any differences in clinical characteristics and pharmacological treatment between the frail and the non-frail? *Internal medicine journal*. 2016;46(1):86-95.
18. Denoël P, Vanderstraeten J, Mols P, Pepersack T. Could Some Geriatric Characteristics Hinder the Prescription of Anticoagulants in Atrial Fibrillation in the Elderly? *Journal of Aging Research*. 2014;2014:1-8.
19. Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Di Sanzo D, Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2013;57(3):325-7.
20. Fumagalli S, Tarantini F, Guarducci L, Pozzi C, Pepe G, Boncinelli L, et al. Atrial fibrillation is a possible marker of frailty in hospitalized patients: results of the GIFA Study. *Aging clinical and experimental research*. 2010;22(2):129-33.
21. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 1. *The American Journal of Cardiology*. 1998;82(7, Supplement 1):2N-9N.
22. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, Hammill BG, Fontes JD, Daubert JP, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012:CIRCULATIONAHA. 112.109330.
23. Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace*. 2011;13(8):1110-7.
24. 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.
25. Bonhorst D, Mendes M, Adragao P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia= Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2010;29(3):331-50.
26. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
28. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *Stroke*. 1997;28(2):316-21.
29. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
30. 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 The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2016;ezw313.
31. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *Journal of internal medicine*. 2013;274(5):461-8.
32. Björck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited. *Stroke*. 2013;44(11):3103-8.

33. 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. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001486.
34. 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*. 2013;CIRCULATIONAHA. 113.005119.
35. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *The American journal of cardiology*. 2013;112(8):1142-7.
36. 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. *European heart journal*. 2013;34(35):2746-51.
37. Lip GYH, Brechin CM, Lane DA. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke: A Systematic Review of the Epidemiology of Atrial Fibrillation in Regions Outside North America and Europe. *Chest*. 2012;142(6):1489-98.
38. Shen AY-J, Contreras R, Sobnosky S, Shah AI, Ichiuji AM, Jorgensen MB, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of atrial fibrillation among older adults—a cross-sectional study. *Journal of the National Medical Association*. 2010;102(10):906-14.
39. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low-and middle-income countries. *Current problems in cardiology*. 2010;35(2):72-115.
40. Karacaglar E, Atar I, Yetis B, Corut H, Ersoy B, Yilmaz K, et al. The frequency of embolic risk factors and adequacy of anti-embolic treatment in patients with atrial fibrillation: a single tertiary center experience/Atrial fibrilasyon hastalarinda emboli risk faktorleri sikligi ve emboli onleyici tedavilerin uygunlugunun arastirilmesi: tek ucuncul bir merkez deneyimi. *The Anatolian Journal of Cardiology (Anadolu Kardiyoloji Dergisi)*. 2012;12(5):384-91.
41. Yavuz B, Ata N, Oto E, Katircioglu-Öztürk D, Aytemir K, Evranos B, et al. Demographics, treatment and outcomes of atrial fibrillation in a developing country: the population-based Turkish Atrial Fibrillation (TRAF) cohort. *Europace*. 2017;19(5):734-40.
42. Molteni M, Polo Friz H, Primitz L, Marano G, Boracchi P, Cimminiello C. The definition of valvular and non-valvular atrial fibrillation: results of a physicians' survey. *EP Europace*. 2014;16(12):1720-5.
43. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *European heart journal*. 2014;35(47):3328-35.
44. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Recent Advances and Translational Perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(22):2335-45.
45. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *European heart journal*. 2012;ehs079.
46. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(1):109-16.
47. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
48. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.

49. Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, Niu G, Fung K-M, Zhao L, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008;1(3):184-92.
50. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of Physiology*. 2003;551(3):801-13.
51. Gherghiceanu M, Hinescu M, Andrei F, Mandache E, Macarie C, Faussonne-Pellegrini MS, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(5a):1777-81.
52. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(17):2059-70.
53. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circulation research*. 1999;85(5):428-36.
54. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current IK_{ACh} is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(24):3697-706.
55. Moe G, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American heart journal*. 1959;58(1):59-70.
56. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, Honeycutt C, Diamandopoulos L, Fukai T, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and Xanthine oxidases. *Circulation*. 2005;112(9):1266-73.
57. Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, van Wagoner DR, Waldo AL. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2008;19(1):74-81.
58. Liu T, Li G, Li L, Korantzopoulos P. Association between C-reactive protein and recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(15):1642-8.
59. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
60. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(4):709-15.
61. Yu W-C, Chen S-A, Chiang C-E, Tai C-T, Lee S-H, Chiou C-W, et al. Effect of high intensity drive train stimulation on dispersion of atrial refractoriness: role of autonomic nervous system. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(5):1000-6.
62. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(1):197-204.
63. Yavuz BB, Yavuz B, CANKURTARAN M, Halil M, Ülger Z, Aytemir K, et al. Atrial Fibrilasyonun Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji (TAPE) Dergisi*. 2007;5:226-30.
64. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. 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). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
65. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84(1):223-31.

66. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Archiv*. 1993;422(1):67-71.
67. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *American heart journal*. 2003;145(5):787-94.
68. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. *Stroke*. 1999;30(10):2019-24.
69. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
70. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *International journal of cardiology*. 2015;191:172-7.
71. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2000;4(2):369-82.
72. Levin L-Å, Husberg M, Sobocinski PD, Kull VF, Friberg L, Rosenqvist M, et al. A cost-effectiveness analysis of screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2015;17(2):207-14.
73. Hobbs F, Fitzmaurice D, 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 Technology Assessment*. 2005;9(40):93pp.
74. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review *Thromb Haemost*. 2013;110:213-22.
75. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan 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;jev354.
76. Bartel T, Investigators REftAT. Transoesophageal echocardiography for immediate and safe cardioversion in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2001;22(22):2041-4.
77. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American heart journal*. 2005;149(4):657-63.
78. Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, et al. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(8):1141-5.
79. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1303-9.
80. Steg PG, Alam S, Chiang C-E, Gamra H, Goethals M, Inoue H, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart*. 2011;heartjnl-2011-300550.
81. Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(2):241-7.
82. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(18):1894-903.

83. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
84. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation. *Stroke*. 2010;41(12):2731-8.
85. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European heart journal*. 2012;ehs253.
86. 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.
87. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, 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*. 2013;16(1):6-14.
88. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(13):1206-14.
89. Olesen JB, Sørensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011–2013. *EP Europace*. 2014;17(2):187-93.
90. Wyse D. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-33.
91. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(23):1834-40.
92. Kotecha D, Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. *Evid Based Med*. 2014;19:222-3.
93. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(10):713-23.
94. Falk RH, Pollak A, Singh SN, Friedrich T, Investigators ID. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(2):385-90.
95. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation*. 1996;94(7):1613-21.
96. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *European Heart Journal*. 2004;25(15):1318-24.
97. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2003;89(2):239-48.
98. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;101(11):1282-7.
99. Airaksinen KJ, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1187-92.
100. Nuotio I, Hartikainen JE, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KJ. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *Jama*. 2014;312(6):647-9.

101. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(19):1411-20.
102. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
103. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *Journal of Family Practice*. 2000;49(1):47-.
104. Darby AE, DiMarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation*. 2012;125(7):945-57.
105. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *The American journal of cardiology*. 1998;81(5):594-8.
106. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(2):225-30.
107. Farshi R, Kistner D, Sarma JS, Longmate JA, Singh BN. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(2):304-10.
108. Fried TR, Bradley EH, Williams CS, Tinetti ME. Functional disability and health care expenditures for older persons. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(21):2602-7.
109. Cesari M, Vellas B, Gambassi G. The stress of aging. *Experimental Gerontology*. 2013;48(4):451-6.
110. Fried LP, Walston JD, Ferrucci L: Frailty. In Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, et al, editors: *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*, New York, 2009, McGraw-Hill, pp 631–645.
111. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Trajectories of changes over twelve years in the health status of Canadians from late middle age. *Experimental gerontology*. 2012;47(12):893-9.
112. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of internal medicine*. 2006;166(4):418-23.
113. Lee JS, Auyeung T-W, Leung J, Kwok T, Woo J. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(4):281-6.
114. Conti AA, Conti A. Frailty and resilience from physics to medicine. *Medical Hypotheses*. 2010;74(6):1090.
115. Andrew MK, Mitnitski A, Kirkland SA, Rockwood K. The impact of social vulnerability on the survival of the fittest older adults. *Age and Ageing*. 2012;41(2):161-5.

116. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(8):1487-92.
117. Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty in Older Mexican-American and European-American Adults: Is There an Ethnic Disparity? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(9):1744-9.
118. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(6):675-81.
119. Eyigor S, Kutsal Y, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult—FrailTURK Project. *Age*. 2015;37(3):50.
120. Doğan Varan H, Kılıç MK, Kızıllarslanoglu MC, Tuna Doğrul R, Arık G, Sümer F, Kara Ö, Güner G, Şengül Ayçiçek G, Canbaz B, Kuyumcu ME, Yeşil Y, Yavuz BB, Halil M, Cankurtaran M. Geriatri Polikliniğine Başvuran Hastalarda Kırılganlık Prevalansı ve İlişkili Faktörlerin İncelenmesi. 9. Akademik Geriatri Kongresi, 13-17 Nisan 2016, Xanadu Otel, Belek - Antalya. Sözel bildiri SS-013, Bildiri kitapçığı sayfa 23
121. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing research reviews*. 2009;8(1):18-30.
122. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;908(1):244-54.
123. Besedovsky HO, Rey AD. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*. 1996;17(1):64-102.
124. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of gerontology*. 1956;11(3):298-300.
125. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1972;20(4):145-7.
126. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental cell research*. 1965;37(3):614-36.
127. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*. 2002;162(20):2333-41.
128. Serviddio G, Romano A, Greco A, Rollo T, Bellanti F, Altomare E, et al. Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(3):819-27.
129. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):79-87.
130. Woo J, Tang N, Suen E, Leung J, Leung P. Telomeres and frailty. *Mechanisms of ageing and development*. 2008;129(11):642-8.
131. Howlett SE, Rockwood MR, Mitnitski A, Rockwood K. Standard laboratory tests to identify older adults at increased risk of death. *BMC medicine*. 2014;12(1):171.
132. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of Frailty Using Eight Commonly Used Scales and Comparison of Their Ability to Predict All-Cause Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1537-51.
133. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M146-M57.
134. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*. 2001;1:323-36.

135. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*. 2005;173(5):489-95.
136. Gobbens R, Luijckx K, Wijnen-Sponselee MT, Schols J. Towards an integral conceptual model of frailty. *The journal of nutrition, health & aging*. 2010;14(3):175-81.
137. Stuck AE, Minder CE, Peter-Wüest I, Gillmann G, Egli C, Kesselring A, et al. A randomized trial of in-home visits for disability prevention in community-dwelling older people at low and high risk for nursing home admission. *Archives of internal medicine*. 2000;160(7):977-86.
138. Landi F, Onder G, Tua E, Carrara B, Zuccala G, Gambassi G, et al. Impact of a New Assessment System, the MDS-HC, on Function and Hospitalization of Homebound Older People: A Controlled Clinical Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(10):1288-93.
139. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2011;343:d6553.
140. Daley MJ, Spinks WL. Exercise, mobility and aging. *Sports Medicine*. 2000;29(1):1-12.
141. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients: a preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. *Jama*. 1995;273(17):1341-7.
142. Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement?: a critical review of the scientific evidence. *American journal of preventive medicine*. 2003;25(3):129-36.
143. Jackson C, Gaugris S, Sen S, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D 3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Journal of the Association of Physicians*. 2007;100(4):185-92.
144. De Coninck L, Bekkering GE, Bouckaert L, Declercq A, Graff MJ, Aertgeerts B. Home-and Community-Based Occupational Therapy Improves Functioning in Frail Older People: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017.
145. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2(2).
146. Paw MJCA, Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Kromhout D. How to select a frail elderly population? A comparison of three working definitions. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(11):1015-21.
147. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M158-M66.
148. Lefebvre M-CD, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians With Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(2):169-76.
149. Nguyen TN, Pepperell D, Morel-Kopp M-C, Cumming RG, Ward C, Hilmer SN. Effect of Frailty and Age on Platelet Aggregation and Response to Aspirin in Older Patients with Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *Cardiology and Therapy*. 2016;5(1):51-62.
150. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon R. Frailty Assessment and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence and Effect on Prescription of Anticoagulation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(10):S209-S10.
151. Gharacholou SM, Tashiro T, Cha SS, Scott CG, Takahashi PY, Pellikka PA. Echocardiographic Indices Associated With Frailty in Adults ≥ 65 Years. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(10):1591-5.

152. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R, Mejias R, Van Erp C, Simmers JL, et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Science translational medicine*. 2011;3(82):82ra37-82ra37.
153. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *American heart journal*. 2004;148(3):462-6.
154. Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2005;95(6):764-7.
155. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(21):2021-8.
156. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(9b):3103-9.
157. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
158. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Türk psikiyatri dergisi= Turkish journal of psychiatry*. 2001;13(4):273-81.
159. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *The gerontologist*. 1970;10(1 Part 1):20-30.
160. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*. 1963;185(12):914-9.
161. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(3):344-50.
162. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research*. 1970;19(3):278.
163. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(1):56-60.
164. Guigoz Y, Vellas B, Garry P. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts research and intervention in geriatrics*. 1997:15-60.
165. Ertan T, Bugay G, Eker E. Geriatrik depresyon ölçeği kısa versiyonlarının Türk yaşlı toplumunda geçerlik ve güvenilirliği: GDS-15, GDS-10, GDS-4. 5. Ulusal Geropsikiyatri Sempozyumu, 10-12 Haziran 2004, Polat Renaissance Otel, İstanbul Türkiye.
166. Stähelin HB, Monsch AU, Spiegel R. Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *International Psychogeriatrics*. 1997;9(S1):123-30.
167. Bowling A, Hankins M, Windle G, Bilotta C, Grant R. A short measure of quality of life in older age: The performance of the brief Older People's Quality of Life questionnaire (OPQOL-brief). *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2013;56(1):181-7.
168. Morley JE, Malmstrom T, Miller D. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *The journal of nutrition, health & aging*. 2012;16(7):601-8.
169. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(4):692-4.

170. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):509-18. e2.
171. Kosiuk J, Van Belle Y, Bode K, Kornej J, Arya A, Rolf S, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in atrial fibrillation: predictors and relation with symptom severity. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2012;23(10):1073-7.
172. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(3):M255-M63.
173. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:433.
174. Weiss CO. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):39-52.
175. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM-d. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family practice*. 2000;17(3):261-7.
176. Hein C, Forgues A, Piau A, Sommet A, Vellas B, Nourhashémi F. Impact of polypharmacy on occurrence of delirium in elderly emergency patients. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(11):850. e11-. e15.
177. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, Van der Roest HG, et al. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the SHELTER study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(6):450. e7-. e12.
178. Rolland Y, Morley JE. *Frailty and polypharmacy*. Springer; 2016.
179. Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gérard S, Sourdet S, Rougé-Bugat M-E, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(3):259-61.
180. Gnjjidic D, Hilmer S, Blyth F, Naganathan V, Cumming R, Handelsman D, et al. High-risk prescribing and incidence of frailty among older community-dwelling men. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(3):521-8.
181. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015;24(6):637-46.
182. Sanders NA, Ganguly JA, Jetter TL, Daccarett M, Wasmund SL, Brignole M, et al. Atrial fibrillation: an independent risk factor for nonaccidental falls in older patients. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2012;35(8):973-9.
183. Donoghue OA, Jansen S, Dooley C, De Rooij S, Van Der Velde N, Kenny RA. Atrial fibrillation is associated with impaired mobility in community-dwelling older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(12):929-33.
184. Magnani JW, Wang N, Benjamin EJ, Garcia ME, Bauer DC, Butler J, et al. Atrial fibrillation and declining physical performance in older adults: the health, aging, and body composition study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(5):e003525.
185. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(5):448.e1-.e19.
186. van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, van Sonderen EF, Lefrandt JD, de Kam PJ, et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *European Heart Journal*. 2001;22(3):247-53.
187. Investigators A. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American heart journal*. 2005;149(1):112-20.

188. Howes CJ, Reid MC, Brandt C, Ruo B, Yerkey MW, Prasad B, et al. Exercise tolerance and quality of life in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2001;6(1):23-9.
189. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2005;26(22):2422-34.
190. Zoni-Berisso M, Filippi A, Landolina M, Brignoli O, D'Ambrosio G, Maglia G, et al. Frequency, patient characteristics, treatment strategies, and resource usage of atrial fibrillation (from the Italian Survey of Atrial Fibrillation Management [ISAF] study). *American Journal of Cardiology*. 2013;111(5):705-11.
191. Takahashi N, SEKI A, IMATAKA K, FUJII J. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. *Japanese heart journal*. 1981;22(2):143-9.
192. Al-Khatib SM, Wilkinson WE, Sanders LL, McCarthy EA, Pritchett EL. Observations on the transition from intermittent to permanent atrial fibrillation. *American heart journal*. 2000;140(1):142-5.
193. Hobbs F, Roalfe A, Lip G, Fletcher K, Fitzmaurice D, Mant J. Performance of stroke risk scores in older people with atrial fibrillation not taking warfarin: comparative cohort study from BAFTA trial. *Bmj*. 2011;342:d3653.
194. Poli D, Lip GY, Antonucci E, Grifoni E, Lane D. Stroke Risk Stratification in a "Real-World" Elderly Anticoagulated Atrial Fibrillation Population. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(1):25-30.
195. Roldán V, Marín F, Muiña B, Torregrosa JM, Hernández-Romero D, Valdés M, et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(25):2496-504.
196. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;61(5):1887-93.
197. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *Jama*. 2004;291(4):451-9.
198. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. *Journal of gerontology*. 1991;46(3):M84-M90.
199. Bonnefoy M, Abidi H, Jauffret M, Garcia I, Surrace J, Drai J. Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status. *La Revue de medecine interne*. 2002;23(12):991-8.
200. Reuben DB, Ix JH, Greendale GA, Seeman TE. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1999;47(4):402-6.
201. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91.
202. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006-10.

Ek-1: Standardize Mini Mental Test**YÖNELİM (Toplam Puan 10)**

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Bugün ayın kaçı?

Hangi gündeyiz?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan)

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

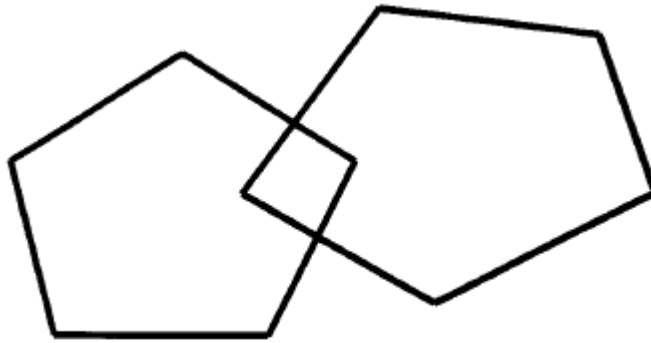
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan).
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan)



Ek-2: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Etkinlikler	Bağımsız (1 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK	Bağımlı (0 Puan) Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR
Banyo yapma	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremiteler gibi) yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
Giyinme	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
Tuvalet yapma	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor
Transfer	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı
Kontinans	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
Beslenme	Yemeği tabaktan ağızına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

Ek-3: Lawton- Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası

Telefonu Kullanabilme	Puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
Alışveriş	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
Yemek Hazırlama	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
Ev Temizliği	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir veya Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
Çamaşır	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar veya çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
Yolculuk	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır veya Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobille sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İlaçlarını Kullanabilme Sorumluluğu	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
Mali İşler	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir veya günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
Toplam Puan	/8

Ek-4: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Ölçeği

	0	1	2	3	puan
VKI	< 19	19-21	21-23	>23	
Kilo kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim prob, çiğneme veya yutma prob)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
Toplam skor					

Ek-5: Yesavage Geriatrik depresyon Skalası-Kısa Form

Aşağıdaki sorulara, geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.

1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	HAYIR	1puan
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	EVET	1puan
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	EVET	1puan
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	EVET	1puan
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	HAYIR	1puan
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	EVET	1puan
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	HAYIR	1puan
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	EVET	1puan
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	EVET	1puan
10. Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan
11. Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	HAYIR	1puan
12. Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	EVET	1puan
13. Enerji dolu musunuz?	HAYIR	1puan
14. Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan
15. Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan

Ek-6: Yaşlılarda Yaşam Kalitesi Ölçeği (YYK-Kısa)

Notlar:

YYK-Kısa ölçeği 13 maddeden oluşmaktadır, ayrıca genel yaşam kalitesi üzerine aşağıda görüldüğü gibi tek maddeli ön sorusu bulunmaktadır. Bu tek madde YYK ile skorlanmaz, Çok iyi'den (5) Çok kötü'ye (1) şeklinde kodlanır.

YYK-Kısa skorlama:

13 maddenin her biri Kesinlikle katılıyorum=5, Katılıyorum=4, Kararsızım=3, Katılmıyorum=2, Kesinlikle Katılmıyorum=1 şeklinde skorlanır. Maddeler toplam YYK-kısa skoru için toplanır, böylece daha yüksek skorlar daha yüksek yaşam kalitesini gösterir.

Size yaşam kaliteniz hakkında sorular sormak istiyoruz:

Tek madde-genel YK:

- 1) Yaşam kalitenizi oluşturan iyi ve kötü şeyleri düşündüğünüzde, bir bütün olarak yaşam kalitenizi nasıl derecelendirirsiniz?

Bütün olarak yaşam kaliteniz:

- Çok iyi
- İyi
- Fena değil
- Kötü
- Çok kötü

YYK-Kısa

- 2) Lütfen her soruda bir kutuyu işaretleyiniz. Lütfen sizi/görüşlerinizi en iyi tanımlayan cevabı seçiniz. Doğru veya yanlış cevap yoktur.

1-Genel olarak yaşamımdan keyif alırım.

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

2- Olmasını sabırsızlıkla beklediğim şeyler var.

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

3- Evden dışarı çıkıp dolaşmak için yeterince sağlıklıyım

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

4- Ailem, arkadaşlarım veya komşularım ihtiyaç olursa bana yardım ederler

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

5- Yapmaktan keyif aldığım sosyal veya boş zaman aktivitelerim/hobilerim var

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

6- Bir şeylerle meşgul olmaya çalışıyorum

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

7- Bağımsızlığıma sahip olmak için yeterince sağlıklıyım

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

8- Yaptıklarım ile kendimi memnun edebiliyorum

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

9- Yaşadığım yerde kendimi güvende hissediyorum

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

10- Evimden keyif alıyorum

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

11- Hayatı olduğu gibi kabul ediyorum ve en iyi şekilde değerlendiriyorum

- Kesinlikle katılıyorum
- Katılıyorum
- Kararsızım
- Katılmıyorum
- Kesinlikle katılmıyorum

12- Çoğu insana göre kendimi şanslı hissediyorum

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Kararsızım |
| <input type="checkbox"/> | Katılmıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Kesinlikle katılmıyorum |

13- Ev faturalarını ödemek için yeterince param var

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Kesinlikle katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Katılıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Kararsızım |
| <input type="checkbox"/> | Katılmıyorum |
| <input type="checkbox"/> | Kesinlikle katılmıyorum |

A.Bowling'den izin alınarak çevrilmiştir.

Bowling A, Hankins M, Windle G, Bilotta C, Grant R. (2013). A short measure of quality of life in older age: The performance of the brief Older People's Quality of Life questionnaire (OPQOL-brief). Archives of Geriatrics and Gerontology, 56, 1: 181-187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2012.08.012>

Ek-7: FRAIL Ölçeği

FRAIL ÖLÇEĞİ	1	0
<p>Yorgunluk: “Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?”</p> <p>1=Her zaman 2=Çoğu zaman 3=Bazı zamanlarda 4=Çok az zaman 5=Hiçbir zaman</p> <p><i>(cevap 1 veya 2 ise 1 puan verilir, diğerlerinin hepsine 0 puan verilir)</i></p>	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
<p>Direnç: “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?”</p>	Evet	Hayır
<p>Dolaşma: “Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?”</p>	Evet	Hayır
<p>Hastalık: “Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?”</p> <p>(Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı)</p> <p><i>(0-4 hastalık=0 puan, 5-11 hastalık=1 puan)</i></p>	5-11 hastalık	0-4 hastalık
<p>Kilo kaybı: “Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu andaki ağırlık)”</p> <p>“Bir yıl önce ... yılının... ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)”</p> <p><i>Ağırlık değişikliği yüzdesi şu formül ile hesaplanır:</i></p> <p><i>((bir yıl önceki ağırlık-şu andaki ağırlık)/bir yıl önceki ağırlık)x100</i></p> <p><i>Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir, <5 ise 0 puan verilir)</i></p>	≥%5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM		

0:Normal**1-2:Prefrail****3-5:Frail**

Ek-8: Fried frailite tanı kriterleri

KİLO KAYBI	SON YIL İÇİNDE >4.5 KG KİLO KAYBI YA DA %5 KİLO KAYBI
TÜKENMİŞLİK	CES-D SKALASINDA HASTANIN KENDİNİ YORGUN HİSSETMESİ(HAFTANIN 3-4 GÜNÜ)
DÜŞÜK ENERJİ KULLANIMI	ERKEKTE <383 KCAL/HAFTA, KADINDA <270 KCAL/HAFTA
YAVAŞLIK	15 FİT YÜRÜME SÜRESİ CİNSİYET VE BOYA GÖRE ≤159 CM ≥7 SN , >159 CM ≥6 SN
GÜÇSÜZLÜK	KAVRAMA KUVVETİ: JAMAR EL DİNAMOMETRESİ İLE BMI≤23 kg/m ² ≤17 BMI 23.1-26 kg/m ² ≤17.3 BMI 26.2-29 kg/m ² ≤18 BMI>29 kg/m ² ≤21

0 puan: Frail değil**1-2 puan: Pre-frail****3-5 puan: Frail**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 325

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 28 ŞUBAT 2017 SALI
Toplantı No : 2017/06
Proje No : GO 17/104 (Değerlendirme Tarihi: 31.01.2017)
Karar No : GO 17/104- 36

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Burcu Balam YAVUZ' un sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Rana Tuna DOĞRUL ile birlikte çalışacakları ve Dr. Meltem KOCA' nın uzmanlık tezi olan, GO 17/104 kayıt numaralı, **"Atrial Fibrilasyonun Geriatrik Yaş Grubunda Genel Özellikleri, Fonksiyonellik ve Frailite ile İlişkisi"** başlıklı proje önerisi araştırmının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU | (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU | (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ | (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA | (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM | (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | (Üye) |
| İZİNLİ | | İZİNLİ | |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU | (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT | (Üye) |
| İZİNLİ | | | |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL | (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN | (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN | (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU | (Üye) |

