

## Atriyum fibrilasyonu, epidemiyoloji ve inme ile ilişkisi

### Atrial fibrillation, epidemiology and association with stroke

Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Özet-** Atriyum fibrilasyonu (AF) en sık görülen ve klinik önem taşıyan aritmidir. Bu aritminin klinik önemi embolik olaylara, konjestif kalp yetersizliğine ve sonuçta artan morbidite ve mortaliteye neden olmasından kaynaklanmaktadır. Genel olarak toplumun %1.5'inde görülür ve ileri yaşlarda %10 düzeyine çıkar. Önümüzdeki yıllarda görülme sıklığının artacağı ve bunda en önemli rolü artan yaşlı nüfus oranının oynayacağı düşünülmektedir. Atriyum fibrilasyonunun gelişmesinde koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalıkları, diyabet gibi hastalıkların yanı sıra inflamasyon, obezite, obstrüktif uyku apnesi gibi nedenler de başlıca rolü oynamaktadır. Atriyum fibrilasyonu inme gelişme riskini 4-5 kat artırmaktadır. Atriyum fibrilasyonlu inme olguları klinik olarak daha kötü seyredeler ve daha yüksek maliyetle sonuçlanırlar. Bütün bu bulgu ve gözlemler AF'de hala yeterince uygulanamayan antikoagülan tedavinin önemini göstermektedir.

**Summary-** Atrial fibrillation (AF) is the most commonly seen and clinically important type of arrhythmia. The clinical importance of this arrhythmia is principally due to the development of embolic events, congestive heart failure and increased morbidity and mortality. Its prevalence is about 1.5% and increases to approximately 10% with advanced age. An increase in its prevalence is anticipated in the near future probably due to an increase in elderly population rate. The main etiological factors in the development of AF are coronary heart disease, hypertension, diabetes, valvular diseases and also inflammation, obesity and obstructive sleep apnea. The presence of AF increases the likelihood of stroke development four to five times. Stroke patients with AF have a worse prognosis and the cost is also higher compared to non-fibrillation patients. All these scientific evidence point out the importance of anticoagulant therapy which still does not seem to be implemented sufficiently in AF.

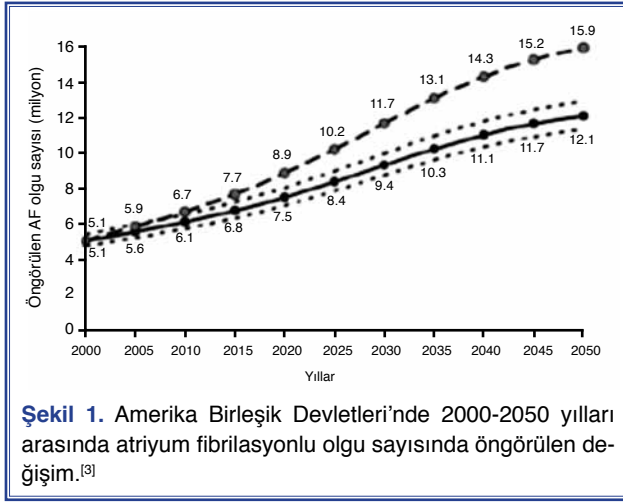
Atriyum fibrilasyonu (AF) en sık görülen ve klinik olarak önem taşıyan kronik ve genellikle dirençli bir aritmidir. Bu ritim bozukluğunun tıpta tanımlanması çok eski olup ortaçağ dönemine kadar gitmektedir.<sup>[1]</sup> İlk kez 20. yüzyılın başında Eindhoven tarafından elektriksel olarak bu ritmin trasesi yazdırılmış ve "pulsus inequalis et irregularis" diye adlandırılmış, 1960'lı yıllarda elektriksel kardiyoversiyon uygulaması yapılmış ve 80'li yıllardan itibaren transözofajiyal ekokardiyografinin kullanılmasıyla birlikte sol atriyal trombüs varlığı daha kolay tanınır hale gelerek AF'nin klinik önemi ve inme ile ilişkisi açıklıkla ortaya konulmuştur.

Özellikle inmeyi de içeren embolik olaylar, konjestif kalp yetersizliği ve artan morbidite ve mortalite AF'yi çok önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır.

#### Atriyum fibrilasyonunun görülme sıklığı: Prevalans ve insidans

Atriyum fibrilasyonu genel olarak toplumun %1-1.5'inde ve erkeklerde daha sık görülmekte olup sıklığının giderek artacağı öngörülmektedir.<sup>[2,3]</sup> Nüfusu 300 milyonun üzerinde bir toplum olan Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılına kadar yaklaşık 3 milyon kişinin, 2050 yılına kadar ise 5.6 milyon kişinin AF'li olacağı tahmin edilmektedir (Şekil 1).<sup>[4,5]</sup>

Aslında, hastaların %30-45'ine varabilen bir bölümünde AF asemptomatik oluşu nedeniyle tesadüfen yakalanan bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır. Paroksizmal AF'si olan olgularda asemptomatik epizodların semptomatik epizodlara oranının 12:1 olabildiği saptanmıştır. Bu da AF sıklığının gerçekte olduğundan daha az tahmin edilmesine neden olmaktadır.<sup>[6]</sup> Eu-



ro-Heart Survey çalışması verilerine göre 1 yıllık izlem süresinde paroksizmal AF olgularının %80'i yine paroksizmal olarak kalmakta, dirençli (persistent) AF olgularının ise %30'u kalıcı AF'ye dönüşmektedir. Bu olumsuz değişimde en fazla rol oynayan etkenlerin yaş, kalp yetersizliği ve sol atriyum genişliği olduğu gözlenmiştir.

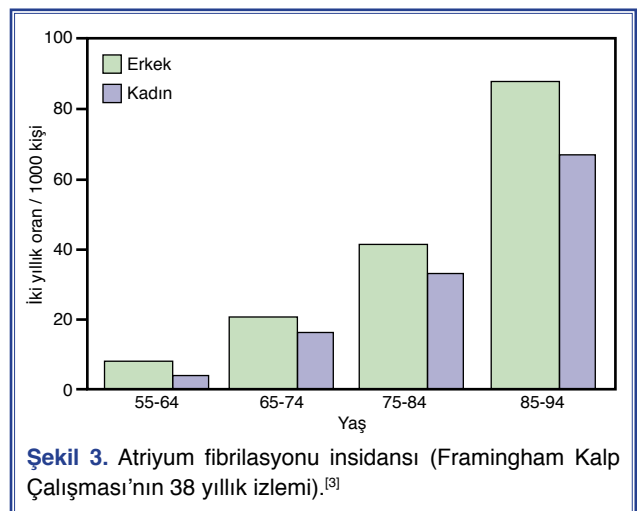
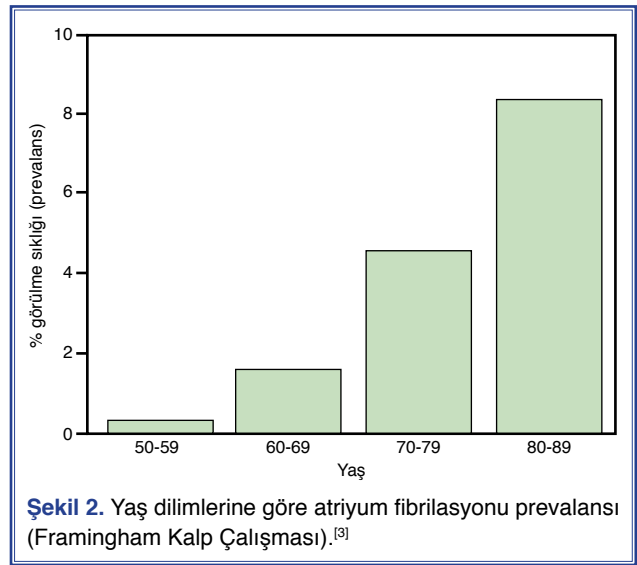
Atriyum fibrilasyonu, gelişme sıklığının yakın gelecekte daha da artacağı öngörüldüğünden 21. yüzyılın en önde gelen epidemilerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Atriyum fibrilasyonu görülme sıklığı neden artmaktadır sorusunun en önde gelen yanıtı yaşlı nüfusun artmasıdır. AF, 60 yaşın altındaki kişilerde yaklaşık %0.5 gibi fazla yüksek olmayan bir oranda görülmesine karşın 80'li yaşlara gelen nüfusta yaklaşık %10 sıklığa ulaşmaktadır ve 2050 yılına kadar AF'li olguların çoğunluğunu 80 yaşın üzerindeki oluşturaacağı hesaplanmaktadır (Şekil 2, 3). Ancak, AF'nin görülme sıklığındaki artış yalnızca yaşın ilerlemesiyle açıklanamaz. Bunda birçok başka faktörün de rol oynadığı söylenebilir. Ortalama yaşam süresinin uzaması bireylerin hastalıklara daha duyarlı biçimde ileri yaşlara gelmelerine neden olmaktadır. Yani, giderek daha yaşlı ama daha hasta bir popülasyon ile karşı karşıya kalınması söz konusudur. Özellikle akut miyokart enfarktüsünün (ME) iyi tedavisi ve sonrasındaki iyi ikincil korunma ile ileri yaşlarda sol ventrikül disfonksiyonu daha fazla görülmektedir. Buna eklenen ve sıklığı giderek artan kalp yetersizliği, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom, uyku apnesi gibi nedenler AF gelişme riskini yükseltmektedir.

Atriyum fibrilasyonunun yaşam boyu gelişme riski de hesaplanmıştır. Bu konuda iki ayrı popülasyonda yapılmış olan iki çalışma sözü edilmeye değerdir. Framingham Çalışması olgularının izlendiği Amerikan toplumunda 40 yaşında bir erkekte daha sonraki yaşamı süresince AF gelişme riski %26, aynı yaşta kadında ise %23 olarak hesaplanmıştır.<sup>[7]</sup> Bu aritminin gelişmesini kolaylaştıran konjestif kalp yetersizliği ve ME gibi durumlar çıkarıldıktan sonra bile bu rakamlar sırasıyla %20.5 ve %17 şeklinde kalmaktadır. Yani 40 yaşından sonra her beş erkek veya kadından birinde AF gelişmektedir. Bu yaşta bir kadın için kalan ömründe meme kanseri gelişme riskinin sekizde bir olduğu

#### Kısaltmalar:

AF Atriyum fibrilasyonu  
ME Miyokart enfarktüsü



gerçeğiyle kıyaslanırsa konunun önemi daha açıkça ortaya çıkmış olur.

Avrupa toplumunu yansıtan Rotterdam Çalışması'nda ise 55 yaşında bir erkek için kalan yaşamında AF gelişme riski %23.8, kadın için ise %22.2 olarak hesaplanmıştır.<sup>[8]</sup>

### Atriyum fibrilasyonu gelişiminde rolü olan etkenler

Atriyum fibrilasyonu gelişmesinde sol atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesine yolaçan birçok faktör rol oynar. Bunlar demografik, antropometrik, davranışsal (behavioral) faktörler ile klasik kardiyovasküler risk faktörleridir (Tablo 1).

Atriyum fibrilasyonunda en önemli riski oluşturan sol atriyal trombüs gelişmesinin klasik Virchow triadını yaratan etkenlerle yani endotel disfonksiyonu, kan akımı yavaşlaması ve hiperkoagulabl durumla yakın ilişkisi vardır. Tablo 1'de sıralanan tüm hastalıklar trombüs oluşumuna uygun zemini hazırlarlar. Ayrıca AF'de özellikle trombosit aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Bunların yanı sıra, AF'nin gelişmesine katkısı olan etkenler arasında enflamasyonun da önemli bir rolü olduğu öne sürülmektedir.<sup>[6]</sup> Yüksek CRP, interleukin-6, fibrinojen düzeyleri gibi göstergeler, aterosklerotik vasküler hastalık ve hipertansiyonun bir belirteci olarak vasküler kompliyansın azalması, sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik disfonksiyon ve atriyal gerilmenin artması gibi mekanizmalar üzerinden AF ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle sol atriyal volüm artışının AF gelişimi için güçlü bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

Obezitenin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile olan karşılıklı etkileşimi dışında AF için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. Bununla birlikte, metabolik sendromun önemli bir proenflamatuar durum olduğu bilindiğinden AF gelişimi ile ilişki kurulması birçok araştırmancının konusu olmaya değer görülmüştür. Enflamatuar aktivite artışı nedeniyle oksidatif stresteki artış (NADPH oksidaz ve natriüretik peptid artışı) ve lipoapoptozisin miyokart dokusunda doğrudan yapısal değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüştür. Framingham Çalışması kapsamındaki 5282 olgu yaklaşık 14 yıl bu açıdan izlenmiş ve obezitenin getirebileceği hipertansiyon, diyabet ve ME gibi ek risk faktörlerinin etkisi arındırıldıktan sonra bile AF gelişiminin %50 oranında yükseldiği saptanmıştır.<sup>[10]</sup>

Bu çalışmada beden kütle indeksi ile birlikte artan AF görülme sıklığının sol atriyum büyüklüğü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Sol atriyal genişlemenin AF gelişimi için bir öngördürücü olduğu daha önceki çalışmalarda da ortaya konulmuştur. Obezitenin getirdiği plazma volüm artışı, diyastolik disfonksiyon, nörohormonal aktivasyon sol atriyumda genişlemeye ve elektriksel instabiliteye yol açmaktadır.

Obstrüktif uyku apnesi bulunan olgularda AF sıklığının daha fazla olduğu da gösterilmiştir. Kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulamasa da bu konu da araştırılmaya değer görünmektedir.

Atriyum fibrilasyonu gelişimine yatkınlık oluşturan genetik altyapının belirlenmesine ilişkin çalışmalarda da önemli yol katedilmiştir.<sup>[11]</sup>

**Tablo 1. Framingham Kalp Çalışması'nın 38 yıllık izlem sonuçlarına göre çeşitli kardiyak klinik durum ve risk faktörlerinin varlığında atriyum fibrilasyonu gelişme riski<sup>[9]</sup>**

	Yaşlara göre ayarlanmış risk oranı		Risk faktörüne göre ayarlanmış risk oranı	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
<b>Kardiyak durum</b>				
Miyokart enfarktüsü	2.2	2.4	1.4	1.2
Kalp yetersizliği	6.1	8.1	4.5	5.9
Kapak hastalığı	2.2	3.6	1.8	3.4
<b>Risk faktörleri</b>				
Diyabet	1.7	2.1	1.4	1.6
LV hip.	3.0	3.8	1.4	1.3
Hipertansiyon	1.8	1.7	1.5	1.4

## İnmenin kardiyovasküler hastalık olarak toplumsal ve bireysel yükü, atriyum fibrilasyonu ve diğer risk faktörleri ile ilişkisi

İnme toplum sağlığı açısından ciddi bir sorun oluşturmaktadır. ABD verilerine göre bu ülkede her 40 saniyede bir kişi inme geçirmekte ve her dört dakikada bir kişi inme nedeniyle ölmektedir. Bu haliyle inme, kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü sıradaki ölüm nedeni olarak yer almaktadır.<sup>[12]</sup> Hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi inme riskini artıran etkenlerin yanısıra AF de önemli bir etken olarak yer almakta ve bağımsız olarak inme riskini yaklaşık 4-5 kat artırmaktadır. Tüm iskemik inmelerin en az %15-20'si diğer faktörlerden bağımsız olarak doğrudan AF'ye bağlı olarak gelişmektedir.

İnmenin kognitif (bilişsel) fonksiyonlarda yaratabildiği bozulma yanında getirdiği ilk önemli sorun en az 1/3 olguda engellilik (disability) yaratmasıdır. Ama bunun ötesinde kısa ve orta dönemde mortalite oranı da yüksektir. Amerikan NHLBI verilerine göre 40 yaş ve üzerinde olup inme geçiren olguların beş yıl içinde yarıya yakını kaybedilmektedir.<sup>[9]</sup> Bu durum, toplumsal ve ekonomik açıdan önemli bir yük oluşturmaktadır.

Atriyum fibrilasyonu inme geçiren olguların yaklaşık ¼'ünde görülür. İnme ile birlikte AF bulunan olgularda hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalığı gibi risk yaratan ek hastalıklar da daha fazla görülür. Bu nedenle bu olgularda inmenin prognozu daha kötüdür.<sup>[13-16]</sup> İnmenin tekrarlama oranı da daha yüksektir.

Atriyum fibrilasyonlu olgularda inme gelişme riskini artıran bazı etkenler vardır. Bunların başında yaş gelmektedir. Yaş ilerledikçe AF'ye bağlı inme riski gerek erkek gerekse kadınlarda doğrusal bir şekilde yükselmektedir. İlgili kılavuzlarda 65 ve 75 yaş gibi rakamlar verilmekle birlikte aslında kesin bir eşik

değer saptanamamıştır.<sup>[17,18]</sup> AF'li olgularda da inme riskini artıran diğer klinik durumlar arasında hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği sayılabilir (Tablo 1).

İnme ve AF ilişkisine yönelik 1990'lı yıllarda yapılan klinik çalışmalar bazı kavramların açıklığına kavuşmasını sağlamıştır: 1) İnme riski açısından paroksizmal AF ile dirençli veya devamlı AF arasında anlamlı bir farklılık yoktur.<sup>[19]</sup> 2) Aspirin inmeden korunmada plaseboya göre daha yararlı olmakla birlikte varfarin ile antikoagülasyon riskli olgularda mutlaka uygulanması gereken bir tedavidir.

### Atriyum fibrilasyonu ve yaşam kalitesi

Atriyum fibrilasyonu çeşitli yönlerden yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Paroksizmal veya persistan AF olgularının, normal sağlıklı olgular ve kalp yetersizliği, PTCA öyküsü, ME öyküsü gibi kardiyovasküler hastalığı bulunan olgu grupları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşam kalitesi ölçütlerinin belirgin biçimde bozulduğu saptanmıştır. Bu bozukluklar yalnızca fiziksel kapasite ve somatik bozukluklarla sınırlı olmayıp sosyal ve emosyonel boyutlar da taşımaktadır.<sup>[20]</sup> AF'li olguların önemli bir bölümünde depresyon ve anksiyete geliştiği, bunun altıncı ay ve sonrasına kadar sebat ettiği ve yaşam kalitesini de olumsuz etkilediği bir başka çalışmada ortaya konulmuştur.<sup>[21]</sup>

### Atriyum fibrilasyonu ve inmenin maliyeti

İnmenin hastalara ve topluma önemli bir maliyeti olduğu gibi AF'nin de inme üzerine ayrı bir maliyeti vardır.

Atriyum fibrilasyonu doğrudan ve dolaylı yoldan maliyet yaratır. Doğrudan maliyetler arasında farmakolojik tedavinin maliyeti, yapılan nonfarmakolojik girişimlerin maliyeti, sık olabilen hastaneye yatışlar,

**Tablo 2. Yaş dilimlerine göre atriyum fibrilasyonu ve diğer risk yaratan klinik durumların varlığında inme gelişme riski<sup>[3]</sup>**

(Yaş dilimi)	Risk oranları			
	50-59	60-69	70-79	80-89
Hipertansiyon	3.5	3.2	2.5	1.7
Koroner Kalp hastalığı	2.9	2.0	1.7	0.7
Kalp yetersizliği	3.9	2.4	2.2	1.7
Atriyum fibrilasyonu	4.0	2.6	3.3	4.5

antikoagülasyonun izleminin getirdiği maliyet gibi unsurlar sayılabilir. Dolaylı maliyeti ise AF nedeniyle özellikle hastaneye yatışların getirdiği iş gücü kaybına bağlı maliyetler oluşturur. Bunların dışında en önemli unsur ise bir komplikasyon olarak gelişen inmenin yarattığı maliyettir.

Bu konuda çeşitli örnekler verilebilir. Örneğin, yaklaşık 9.5 milyon nüfusa sahip bir ülke olan İsveç'te AF'nin doğrudan ve dolaylı toplam yıllık maliyetinin 708 milyon euro olduğu ve bunun %54'ünü ise inme ve kalp yetersizliği gibi komplikasyonlara bağlı olduğu hesaplanmıştır.<sup>[22]</sup>

Doğrudan inmenin yüklediği maliyet ise ülkeye ve merkeze göre değişmektedir. Çeşitli ülkelerin çalışma kapsamına alındığı bir çalışmada bir hasta için inme maliyetinin 468\$ ile 146.149\$ arasında değiştiği ortalama 19.000\$ kadar olduğu saptanmıştır.<sup>[23]</sup>

Atriyum fibrilasyonunun inme maliyetindeki payı da araştırılmıştır. Berlin Akut İnme Çalışması'nda inme maliyetini artıran en önemli etkenin akut dönemde hastanede yatış olduğu ve bu dönemdeki maliyetin AF'li olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğu, çünkü bu olgularda inmenin daha ağır seyrettiği saptanmıştır.<sup>[24]</sup> AF bulunmayan inme olgularıyla karşılaştırıldığında AF'li olguların daha yaşlı oldukları, daha yüksek oranda hipertansiyon ve diyabet bulunduğu, mortalitenin ve tekrar inme gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bunlar da özellikle hastane dönemindeki maliyeti anlamlı biçimde artırmaktadır.<sup>[14]</sup>

### Mortalite

Atriyum fibrilasyonu, morbiditesi yanında mortalitesi de yüksek olan bir hastalıktır. Euro Heart Survey çalışmasının bir yıllık izlem sonuçları olguların %1.6'sının iskemik inme, %0.2'sinin intrakraniyal hemoraji, %4.3'ünün herhangi bir tromboembolik komplikasyon geçirdiğini, %5'inde yeni kalp yetersizliği geliştiğini, %24.7'sinde ise varolan kalp yetersizliğinin kötüleştiğini göstermiştir. Bir yıllık ölüm oranı ise %5.3 olarak saptanmıştır.<sup>[25]</sup>

Women's Health Study kapsamında da orta yaşta ve sağlıklı kadınlarda 15 yılı aşan izlem sürecinde AF gelişiminin hem kardiyovasküler hem de genel mortaliteyi anlamlı biçimde artırdığı gözlenmiştir.<sup>[26]</sup> Bu süreçte herhangi bir tip AF tanısı almış olan ve olmayan olgularda tüm nedenlere bağlı ölüm oranları %10.8'e

karşılık %3.1 ve kardiyovasküler ölüm oranları ise %4.3'e karşılık %0.57 idi.

### Antikoagülasyonun önemi

Yapılan izlem çalışmaları AF'li olguların önemli bir bölümünün antikoagülan tedavi almadıklarını göstermiştir.<sup>[25]</sup> Oysa, önemli oranda hasta tromboembolik komplikasyon ve inme geçirmektedir. Bu olgularda mortalite oranı AF bulunmayan olgulara göre daha yüksek olmaktadır. İnme geçiren AF'li olguların %60'ı engellilikle, %20'si ölümlerle sonuçlanmasına karşın antikoagülan kullanım oranları %50'nin altındadır. Daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirme öyküsü olup ikinci inmeyi geçiren olgularda bile bu oranlar fazla yükselmektedir.<sup>[27]</sup> Tüm bu çalışmalar bu olgularda tedavi ve korunma açısından ne kadar yetersiz kaldığını göstermektedir. Warfarin ile antikoagülasyon konusunun tekrar ağırlıkla vurgulanması ve özellikle tedavi kolaylığı getiren yeni oral antikoagülanların kullanıma katılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

### Sonuç

Toplumda kapak dışı nedenli AF görülme sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle yaşlı nüfusta artan AF sıklığı nedeniyle inme riski de yükselmektedir. Antikoagülan tedavinin özellikle gerekli olduğu bu grup aynı zamanda antikoagülan tedavi sırasında kanama açısından da en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Bu nedenle, bu grup hastalarda daha etkili ve güvenli antikoagülan tedavi yaklaşımlarına gereksinme vardır. Yeni geliştirilen ve klinik kullanıma verilen oral antikoagülanlar bu alanda önemli gelişmeler sağlayabilecek gibi görünmektedir.

Bunun yanı sıra, AF gelişmesine eğilim yaratan risk faktörleri ve klinik durumların iyi kontrolü ve tedavisi korunma açısından büyük önem taşımaktadır. Her hastada risk düzeyi farklı ve zaman içinde değişken olabileceğinden olguların periyodik olarak tekrar değerlendirilmeleri gereği gözden uzak tutulmamalıdır.

Yakın gelecekte farklı AF tiplerini ayırtılabilmemizi sağlayabilecek olan genomik ve klinik fenotiplerin belirlenmesi tedavi ve prognoz açısından farklı ve hastaya özel yaklaşımları da beraberinde getirecektir.

**İlgi çakışması (Conflict of interest):** Yazar çeşitli çalışmalarda Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Prystowsky EN. The history of atrial fibrillation: the last 100 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:575-82.
2. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation--the growing epidemic. *Heart* 2007;93:542-3.
3. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
4. 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;285:2370-5.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
6. Gersh BJ, Tsang TS, Barnes ME, Seward JB. The changing epidemiology of non-valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. *Eur Heart J* 2005;7:C5-11.
7. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
9. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelets and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2233-42.
10. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB Sr, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
11. Estes NA 3rd, Sacco RL, Al-Khatib SM, Ellinor PT, Bezanson J, Alonso A, et al. American Heart Association atrial fibrillation research summit: a conference report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:363-72.
12. WRITING GROUP MEMBERS, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:46-215.
13. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J* 2004;25:1734-40.
14. Ghatnekar O, Glader EL. The effect of atrial fibrillation on stroke-related inpatient costs in Sweden: a 3-year analysis of registry incidence data from 2001. *Value Health* 2008;11:862-8.
15. Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;158:229-34.
16. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.
17. Frost L, Vukelic Andersen L, Godtfredsen J, Mortensen LS. Age and risk of stroke in atrial fibrillation: evidence for guidelines? *Neuroepidemiology* 2007;28:109-15.
18. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
19. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
20. 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. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
21. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2007;132:1259-64.
22. Ericson L, Bergfeldt L, Björholt I. Atrial fibrillation: the cost of illness in Sweden. *Eur J Health Econ* 2011;12:479-87.
23. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Costs of stroke using patient-level data: a critical review of the literature. *Stroke* 2009;40:18-23.
24. Brüggengjürgen B, Rosnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, et al. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the berlin acute stroke study. *Value Health* 2007;10:137-43.
25. Nieuwlaat R, Prins MH, Le Heuzey JY, Vardas PE, Aliot E, Santini M, et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29:1181-9.
26. Conen D, Chae CU, Glynn RJ, Tedrow UB, Everett BM, Buring JE, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080-7.
27. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay MP, Tu JV, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009;40:235-40.