

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA SOL
ATRİYUMDA TROMBÜS ve SPONTAN EKO
KONTRAST VARLIĞI ile BETA FİBRİNOJEN 455 G/A
POLİMORFİZMİ ve GLİKOPROTEİN IIIa P1A1/A2
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.VOLKAN BOZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ÖNDER KIRIMLI**

İZMİR-2008

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA SOL
ATRİYUMDA TROMBÜS ve SPONTAN EKO
KONTRAST VARLIĞI ile BETA FİBRİNOJEN 455 G/A
POLİMORFİZMİ ve GLİKOPROTEİN IIIa P1A1/A2
POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.VOLKAN BOZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. ÖNDER KIRIMLI**

İZMİR-2008

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof.Dr.Sema Güneri, Prof.Dr.Özhan Göldeli, Prof.Dr.Ömer Kozan, Prof.Dr.Önder Kırımlı, Doç.Dr.Özgür Aslan, Doç.Dr.Özer Badak, Doç.Dr. Bahri Akdeniz, Doç.Dr.Nezihi Barış'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı sekreteri Nesrin Eren'e, koroner yoğun bakım sorumlusu Aylin Çandarlı'ya, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma, yardımlarını, bilgilerini, emeklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız, değerli hocam Prof.Dr.Önder Kırımlı'ya, genetik analizlerin yapılmasını sağlayan Doç.Dr.Ayfer Ülgenalp'e ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerinden hayatın her aşamasında kuvvet aldığım, sevgili ailem ve sevgili eşime fedakarlıkları ve anlayışları için teşekkür ederim.

Dr.Volkan Bozdemir
İZMİR-2008

İÇİNDEKİLER

D)GENEL BİLGİLER	6
I.I ATRİYAL FİBRİLASYON	6
I.I.A.Tanım Ve Sınıflama.....	6
I.I.B.Epidemiyoloji ve Prognoz.....	6
I.I.C.Patofizyolojik Mekanizmalar.....	7
I.I.D.Hemodinamik Etkiler.....	8
I.I.E.Tromboembolizm.....	8
I.I.F.Yönetim.....	10
I.II ARTERİAL TROMBOZA YATKINLIK İLE İLİŞKİLİ GENLER	24
I.II. A.Beta Fibrinojen 455 G/A polimorfizmi.....	24
I.II. B.Glikoprotein IIIa HPA-1b (Pla2) polimorfizmi.....	25
II.AMAÇ	27
III. METOT	29
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
V.BULGULAR	31
V.I.Hasta özellikleri ve demografi.....	31
V.II. Hastaların ekokardiografik özellikleri.....	31
V.III. Sol atriyum içinde trombus varlığı ve hasta özellikleri.....	33
V.IV. Sol atriyum içinde SEK yoğunluğu ve hasta özellikleri.....	35
V.V.Beta fibrinojen G/A polimorfizminin ve trombus ve/veya SEK varlığı ile ilişkisi.....	36
V.VI. Beta Fibrinojen G/A polimorfizminin sıklığının çalışma popülasyonu İçindeki KAH ve SVO/TIA varlığı ile ilişkisi.....	39
V.VII. Glikoprotein IIIa PLA2 polimorfizmi varlığı trombus ve/veya yoğun SEK varlığı ile ilişkisi.....	40
V.VIII. Glikoprotein PLA2 polimorfizmi sıklığının çalışma popülasyonu İçindeki KAH ve SVO/TIA varlığı ile ilişkisi.....	42
VI. TARTIŞMA	43
VI.I.Sol atriyum içinde trombus veya SEK varlığı ile Beta fibrinojen G/A polimorfizmi arasındaki ilişki.....	43
VI.II. Sol atriyum içinde trombus veya SEK varlığı ile Glikoprotein IIIa PLA2 polimorfizmi arasındaki ilişki.....	46
VI.III. Ekokardiografik özellikler ile sol atriyal trombus ve SEK varlığı arasındaki ilişki.....	47

VII. SONUÇ	49
VIII. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	50
IX. ÖZET	51
X.SUMMARY	52
XI. KISALTMALAR	54
XII. KAYNAKLAR	55

I-) GENEL BİLGİLER

I.I. ATRİYAL FİBRİLASYON

I.I.A. TANIM ve SINIFLAMA

Atriyal fibrilasyon (AF); Koordine olmayan atriyal aktivasyon ile atriyal mekanik fonksiyonun kaybının birlikte olduğu bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiografik olarak AF’de düzenli P dalgalarının yerini zamanlama, şekil ve büyüklük bakımından birbirinden farklı; 400–700/dakika hızında düzensiz dalgalar (fibrilasyon dalgaları) alır. Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızını atriyovenriküler nodun ileti özellikleri belirler, normal bir atriyovenriküler nodun varlığında çoğu zaman düzensiz ve hızlı bir ritim ortaya çıkar (1).

Atriyal fibrilasyon etiyoloji, ortaya çıkış şekli, süresi, elektrokardiografik özellikleri gibi birçok özelliğine göre sınıflandırılmıştır. Bunlardan en çok kullanılanı zaman içindeki seyrine göre yapılan sınıflandırmadır (2,3). Eğer hasta iki veya daha fazla AF epizodu geçirdiyse rekürren AF sınıfına girer, AF epizodu kendiliğinden ve yedi gün içinde sonlanırsa (genelde ilk 24 saat) paroksizmal AF, yedi günden uzun süren AF epizodu persistan AF olarak sınıflandırılır, persistan AF zamanla permanent AF'ye dönüşür (kardiyoversiyonun başarısız olması veya denenmemesi ile).

Paroksizmal AF zaman içinde persistan AF'ye ilerleyebileceği gibi hem paroksizmal hem de persistan AF zamanla permanent AF' ye dönüşebilir. Bahsedilen tüm tanımlamalar 30 saniye veya daha fazla süren ve geçici bir nedene bağlı olmayan (cerrahi, myokard enfarktüsü, pulmoner emboli, hipertroidizm gibi) durumlar için geçerlidir (4).

Atriyal fibrilasyon süre özelliklerinden bağımsız olarak yapısal özelliklerine göre valvüler ve valvüler olmayan AF olarak ikiye ayrılır, valvüler olmayan AF; romatizmal mitral kapak hastalığı, protez kapak hastalığı, mitral kapak onarımı geçirmiş olgular dışında kalan olgulara verilen isimdir (1).

I.I.B. EPİDEMİYOLOJİ VE PROGNOZ

AF erişkin nüfusta en sık karşılaşılan ritim problemidir ve ritim bozukluğuna bağlı hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur (5). Prevelansının genel popülasyonda % 0.4–1 arasında 80 yaşın üstünde ise %8 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 3869 olguyu 8 yıl izleyen bir çalışmada 1990 yılında %0.35 olan AF prevelansının 1998 de %0.71'e ulaştığı bildirilmiştir. Framingham kalp çalışmasında erkek cinsiyet, diabetes

mellitus (DM), sigara içimi, yapısal kalp hastalığının varlığı ve ciddiyeti, yaş, hipertansiyon (HT) AF gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (6). AF uzun dönemde özellikle kadınlarda artmış inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı ölüm ile birlikte dir. AF tüm nedenlere bağlı ölümd e bir çalışmada 1.4, başka bir çalışmada 2.3 kat röl atif risk artışı ile ilişkili bulunmuştur(8–9). Ölüm sıklığındaki artış önemli ölçüde inmedeki artış ile beraberdir (8–9). Bu anlamda inme AF'nin yönetiminde en çok üzerinde durulan ve korunma önlemleri açısından hala yeterli güvenlik/etkinlik düzeyine ulaşlamamış bir durumdur. Non valvüler AF'li olgularda iskemik inme yıllık %5 dolaylarındadır, buna sessiz serebral iskemileri de ilave edersek oran %7'ye çıkmaktadır, bu AF'si olmayan popülasyona göre 2–7 kat artmış bir riski temsil eder (9,10). Romatizmal kalp hastalığı olan AF'li olgularda inme riski 17 kat artmıştır, bu oran non valvüler AF'li olgulara göre 5 kat artmış riski temsil eder (12). AF kalp yetmezliği çalışmalarında mortalitenin ve morbiditenin güçlü bir belirteçidir, AF kalp yetmezliğini, kalp yetmezliği AF'yi alevlendirmektedir (12).

I.I.C. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

AF'de en sık gözlenen pathoanotomik değişiklik atriyal fibrozis ve atriyal kas kaybıdır. Histolojik çalışmalar yama tarzında fibrozis odakları ve arada normal atriyal lifler ile karakterizedir. Bu homojen olmayan dağılım homojen olmayan bir elektrik iletimine neden olmakta ve bu süreç atriyal fibrilasyonun başlaması ve devamında etkili olmaktadır (13). Atriyal fibrilasyonda fibrozise katkıda bulunan faktörler; ekstrasellüler matriks (ECM) remodelingi, insulin benzeri büyüme faktörü 2 (IMP–2) downregulasyonu, matriks metalloproteaz 2 (MMP–2) upregulasyonu, myozin ağır zincire karşı otoimmün aktivite, angiotensin II, transforming growth faktör (TGF) beta-1 upregulasyonudur (14,15). Bu anlamda anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri fibrozisi azaltarak, AF ye karşı koruyucu olabilmektedir (16,17).

AF her ne kadar atriyal dokuda non homejenite ile ilişkili olsa da paroksizmal AF'li birçok hastada pulmoner ven izolasyonu AF gelişimini engellemektedir. Bu açıdan bakıldığında özellikle pulmoner venler etrafındaki bir veya birden çok elektriksel odağın, en azından AF'nin tetiklenmesinde önemli rol oynadıkları sonucu çıkmaktadır. AF'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda pulmoner venler etrafındaki atriyal dokunun diğer atriyal dokulara göre ve yine sağlıklı kontrol grubundaki pulmoner ven dokularına göre refrakter periyodunun daha kısa olduğu tespit edilmiştir (18,19).

Sonuç olarak atriyal fibrilasyonun kesin nedeni şu an için net olarak bilinmemekle beraber, varsayım; özellikle büyük venlerin kalbe girdikleri noktalardaki miyokard dokusundan köken alan hızlı ektopik vuruların neden olduğu uyarıların yarattığı, atriyumda refrakterliği farklı doku adaları etrafında dönen, tekli veya çok sayıda reentran dalganın sonucunda ortaya çıktığıdır (20).

I.I.D HEMODİNAMİK ETKİLER

Atriyal fibrilasyon hem atriyumun kasılma fonksiyonunun kaybı hem de ventriküler hızın kontrolsüz artması ve düzensiz olması nedeniyle ciddi hemodinamik kötüleşmeye yol açabilir (21).

Atriyal kasılma özellikle diyastolik fonksiyonların bozulduğu durumlarda ventrikül doluşunun önemli bir parçasını oluşturur, atriyal kasılmanın kaybı diyastolik doluşun azalmasına, dolayısıyla kardiyak debinin azalmasına neden olur. Bununla beraber düzensiz ventriküler aktivitenin de atım hacminde azalmaya ve koroner kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (22).

Uzun süreli ventriküler hızın fazla olması taşikardinin indüklediği dilate kardiyomyopatiye neden olabilir. Ventrikül hızının kontrolü bu durumun gerçekleşmesini engeller, dilate kardiyomyopati gelişen olguların ise normale dönmesini sağlar. Bu durumun gelişmesi için geçen süre net bilinmemekle beraber her hastada aynı sonuç ortaya çıkmamaktadır (23).

Ventriküler hızın sürekli fazla olmasıyla gelişen ventriküler dilatasyon gibi atriyal hızın da sürekli fazla olması atriyal dilatasyona neden olur ve bu hız sinüs ritminin sağlanması dışında azaltılamayacağı için özellikle permanent AF' de önüne geçilemeyen bir süreçtir (24).

I.I.E TROMBOEMBOLİZM

Atriyal fibrilasyon ile ilgili problemlerin ve tedavi konusundaki güçlüklerin büyük bölümü tromboembolizm riski ve bu riskin azaltılması ile ilgilidir. İskemik inme olgularının %15-25'inden atriyal fibrilasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir (25,26). Bununla beraber atriyal fibrilasyonu olan ve iskemik inme geçiren olguların %25'inden fazlasında intrinsek serobrovasküler hastalık, başka bir kardiyak emboli kaynağı veya proksimal aortadaki ateromatöz patoloji sorumludur (27,28).

Yıllık inme oranı hiçbir yapısal kalp hastalığı olmayan genç hastalarda %0,5 iken, önceden inme geçiren AF'li olgularda %12'lere yükselmektedir (23,28–30). AF'li olgular sinüs ritmindeki olgular ile karşılaştırıldığında ortalama olarak 6 kat artmış bir iskemik inme riski mevcuttur (29,30,31).

Trombotik materyal sıklıkla sol atriyum apendiksi (SAA) içinde oluşur ve bu bölge rutin transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile net olarak görüntülenmez, SAA'yı ve fonksiyonlarını değerlendirmek için transözefajiyal ekokardiyografi (TÖE) yapılması gerekmektedir (32). SAA içindeki trombüsü saptamada TÖE' nin sensitivitesi ve spesifitesi %99 düzeyindedir (33).

Atriyal fibrilasyonda trombüs oluşum mekanizması halen çok net şekilde ortaya konmuş değildir, Virchow triadı; staz, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulopati üçlüsü atriyum içinde oluşan trombüste de etkili mekanizmadır. Atriyal fibrilasyonda kontraktilitenin kaybı stazın en önemli nedenidir (34), SAA yapı olarak staza müsait olduğundan AF de en sık trombüs yerleşim yeri sol atriyum apendiksidir.

Sol atriyum apendiksi dar ağızlı, tüp şeklinde çengel gibi bir kıvrıma sahip olan trabeküler yapı bir oluşumdur, bunun aksine sağ atriyal apendiks geniş ağızlı üçgen şeklinde bir yapıdır. Sol atriyal apendiksin üst superiorunda pulmoner ven, inferomedialinde sol ventrikül serbest duvarı bulunmaktadır, her iki apendikte atriyumların düz yüzeylerinin tersine trabeküler bir yapıya sahiptir (35).

AF'de tromboz riskini arttıran birçok biyokimyasal anormallik bulunmaktadır. AF süresince sol atriyum apendiksi içerisinde Nitrik Oksit (NO) düzeyleri belirgin düşük ve protrombotik Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI-1) düzeyleri ise artmış olarak saptanmıştır (36). Ayrıca AF'li hastalarda plazma beta tromboglobulin, platelet faktör 4, von Willebrand faktör (vWF), trombomodulin ve fibrinojen düzeylerinde artış gösterilmiştir (37,38). SPAF III çalışmasında AF'li olgularda artan vWF düzeylerinin inme için risk öngördürücüleri ile korele olduğu saptanmıştır (39).

Kardiyoversiyon ile sinüs ritminin sağlandığı hastalarda atriyal mekanik fonksiyonlar hemen düzelmez, atriyal stunning atriyal fibrilasyonun süresine göre değişmekle beraber maksimum üç dört hafta kadar sürer. Atriyal stunning fazı boyunca tromboemboli riski mevcuttur. Kardiyoversiyon sonrası gözlenen tromboemboli olaylarının %80'ni ilk üç gün içerisinde gerçekleşir, neredeyse tamamı ise ilk 10 gün içinde olur (40-41). Bu yüzden 48 saatten uzun süren veya zamanı bilinmeyen bütün AF vakalarında kardiyoversiyon sürecinde

antikoagülasyon önerilir (antikoagülasyonu kontraendike olanlar dışında) (1).

Atriyal fibrilasyon fazı boyunca, bazı hastalarda, TÖE esnasında, sol atriyum (SA) ve sol atriyum apendiksi (SAA) içerisinde azalmış akım hızlarına bağlı spontan eko kontrast (SEK) olarak isimlendirilen bir görüntü izlenir. SEK sigara dumanı şeklinde, ekodens bir görüntüdür ve genellikle semi kantitatif olarak; hafif,orta,yoğun olarak sınıflandırılır (42).

SEK oluşum mekanizması net olarak ortaya konulmadıysa da ön planda eritrositlerin fibrinojen aracılı agregasyonu olduğu düşünülmektedir (43). SEK'in AF'de stazın bir göstergesi olduğu, SA büyüklüğü, SAA azalmış akım hızı, sol ventrikül (SV) disfonksiyonu, fibrinojen düzeyi ve hematokrit seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44–47). SEK varlığı ve yoğunluğunun artmış tromboembolik risk ile beraber olduğu gösterilmiştir (48).

I.I.F) YÖNETİM

Atriyal fibrilasyonlu olguların tedavi ve izlemi günümüzde üç temel nokta üzerinden yapılmaktadır.

- 1) Hız kontrolü
- 2) Tromboembolizmin engellenmesi
- 3) Ritim kontrolü

Ritim veya hız kontrolü seçeneklerinden bağımsız her hastada tromboembolizmin engellenmesi konusunda efor sarf edilmelidir(1). Tedavi seçenekleri; AF'nin tipi ve süresine, semptomlarının ciddiyetine, birliktelik gösterdiği kardiyovasküler hastalıklara, hastanın ek komorbid durumuna, uzun dönem ve kısa dönem hedeflere, farmakolojik ve non farmakolojik seçeneklere göre belirlenmelidir (49).

I.I.F.I) HIZ KONTROLÜ

Hedef hastadan hastaya değişmesine rağmen genel olarak; kalp hızının istirahatta 60–80 vuru/dk, orta derece egzersizde 90–115 vuru/dk arası, holter EKG kullanıldığında hız kontrolü ise 24 saatlik ortalama kalp hızının 100 vuru/dakikanın altında olması olarak tanımlanmıştır (50). Sürekli kontrolsüz taşikardi ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya yol açabileceği için (taşikardi aracılı kardiyomyopati), hız kontrolü önemli bir hedeftir (51).

ACC/AHA/ESC 2006 önerileri (1)

- Klas I
 - Persistan ve permanent AF'li hastalarda istirahat kalp hızının ölçülmesi ve beta bloker (BB) veya non dihidropridin kalsiyum kanal blokerler (N-DpKKB) ajanlarla kontrol altına alınması ((Kanıt Düzeyi[KD]:B).
 - Preeksitasyon yokluğunda kalp yetmezliği ve hipotansiyondan kaçınmak şartıyla IV BB, N-DpKKB akut tedavide ventrikül hızını yavaşlatmak için kullanılabilir (KD: B).
 - Aksesuar yol yokluğunda kalp yetmezliği + AF'si bulunan olgularda hız kontrolü için intravenöz (IV) digoksin ve amiodorone kullanılabilir (KD:B).
 - Aktivite esnasında AF ile ilişkili semptomları ortaya çıkanlarda egzersiz kalp hızına yönelik farmakolojik tedavi düzenlenmelidir (KD:C).
 - Kalp yetmezliği veya sol ventrikül disfonksiyonu bulunan veya sedanter yaşayan AF'li hastalarda digoksin oral tedavisi hız kontrolü için verilebilir (KD:C).
- Klas IIa
 - AF'de hız kontrolü için digoksin ve BB veya N-DpKKB kombinasyonu (KD:B).
 - Farmakolojik tedavi etkisiz veya ciddi yan etkilere yol açıyorsa AV nod ablasyonu ve pacemaker implantasyonu (KD:B).
 - Diğer ajanlar etkisiz kaldığında hız kontrolü için IV amiodorone (KD:C).
 - AF'ye ilave atriyoventriküler (AV) aksesuar yolu olanlarda elektriki kardiyoversiyon (EKV) gerekmiyorsa IV ibutilide veya prokainamid (KD:C).
- Klas IIb
 - BB, N-DpKKB, digoksin veya bunların kombinasyonu ile istirahat ve egzersizde ventrikül hızı yeteri kadar kontrol edilemiyorsa PO amiodorone kullanımı (KD:C).
 - Hemodinamik olarak stabil aksesuar yol üzerinden iletisi olan AF'de IV prokainamid, disopramid, ibutilide veya amiodorone kullanımı (KD:B).
- Klas III
 - Paroksizmal AF de hız kontrolü için yalnız digoksin kullanımı (KD:B).
 - Diğer tedavi seçeneklerini denemeden AV nod ablasyonu (KD:C).

- Dekompanse kalp yetmezliği bulunan AF'li hastalarda IV N-DpKKB (KD:C).
- AF ile beraber preeksitasyon bulunan hastalarda IV dijital veya N-DpKKB kullanımı (KD:C).

Eğer aritmi hemodinamiyi tehdit ediyorsa acil kardiyoversiyon endikasyonu mevcuttur. Hız kontrolü çoğu zaman tek ilaç ile sağlanamaz bu açıdan kombinasyon tedavisi AF'de sık başvurulan bir yöntemdir, digoksin ve beta bloker kombinasyonu digoksin ve KKB kombinasyonundan daha etkilidir (52).

Büyük klinik çalışmalarda bahsedilen kalp hızı hedefine ulaşlamayıp pacemaker implantasyonu ve AV nod ablasyonu ihtiyacı gerektiren olguların oranı %5 kadardır. AV nod ablasyonu dışında AV nod modifikasyonu da bir seçenektir. AV nod modifikasyonu yapılan olguların total AV blok riski daha azdır, fakat rekürrens riskleri mevcuttur (53–55).

I.I.F.II) RİTİM KONTROLÜ

Ritim kontrol planı tercih edilen hastalarda, iki amaç mevcuttur. Birinci amaç sinüs ritminin sağlanması, ikinci amaç sinüs ritminin devamlı hale getirilmesidir.

I.I.F.II. A) SİNÜS RİTİMİNİN SAĞLANMASI

Elektriksel Kardiyoversiyon: Elektriksel kardiyoversiyon kalbin intrinsek aktivitesine senkronize olarak (Genellikle EKG'de R dalgası) direkt elektrik şoku vererek ritmi normal sinüs ritmine döndürme işlemidir.

Göğüs duvarı direnci, AF süresi ve sol atriyum çapına bağlı olarak, genel olarak %75–93 arasında başarı oranları bildirilmektedir (56,57). Elektriksel kardiyoversiyon işlemi sırasında işlem başarısını arttırmak, en az toplam enerji miktarı ile en güvenli işlemi gerçekleştirmek için dikkat edilmesi gereken noktalar elektrotların pozisyonu, kullanılan dalganın şekli ve başlangıç enerji miktarıdır.

Genel olarak kardiyoversiyon işlemi için anteroposterior ve anterolateral olmak üzere iki ayrı elektrod pozisyonu kullanılır. Yapılan birçok çalışmada anteroposterior uygulama ile daha az enerji gereksinimi olduğu ve daha fazla başarı oranları saptandığı bildirilmektedir (58,59). Göğüs duvarı direncinin artışının işlem başarısını olumsuz etkilediği bilindiği için işlem sırasında elektrotlara mümkün olduğunca fazla baskı uygulanması, etkinliği pratik olarak arttırmanın yöntemlerinden birisidir. Bifazik şok dalgası kullanan cihazlar ile

monofazik şok dalgası kullanan cihazlara göre, daha az enerji gerektiği ve daha fazla başarı sağlandığı bildirilmektedir (60,61). Başlangıçta daha yüksek enerji kullanımı ile daha az toplam enerji uygulandığı için bugün için önerilen monofazik cihazlarda 200 Joule, bifazik cihazlarda 150 Joule enerji ile işleme başlanmasıdır (4).

Farmakolojik Kardiyoversiyon: 1 hafta ve üzerinde bir süredir AF'de olduğu tespit edilen olgularda elektriksel kardiyoversiyon başarısı, farmakolojik kardiyoversiyona göre belirgin fazla iken, ilk 1 hafta içindeki ve özellikle ilk 72 saat içindeki AF olgularında farmakolojik kardiyoversiyon alternatif yöntemdir. Farmakolojik kardiyoversiyon ile ilgili yakın zamanda yapılan bir düzenlemede, uygun seçilmiş vakalarda %70'lere varan etkinlik bildirilmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda bu grup hastalarda plasebo ile kendiliğinden sinüs ritmi sağlanması %50 civarında bildirildiği için farmakolojik kardiyoversiyon çoğu zaman süreci hızlandırmak için uygulanmaktadır (62).

ACC/AHA/ESC 2006 önerileri (1)

- Klas I
 - Uygun hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon için flecainide, dofetilide, propafenon, ibutilide kullanımı (KD:A).
- Klas IIa
 - Kardiyoversiyon için amiodorone kullanımı (KD:A).
 - Persistent AF'li ve daha önceden hastanede en az bir kere tedavi görmüş sinüs veya AV nod disfonksiyonu, dal bloğu, QT uzaması, brugada sendromu ve/veya yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ayaktan tek oral bolus doz (pill in pocket) propafenon veya flecainide (anti aritmik tedaviden önce BB veya N-DpKKB başlamak koşuluyla) (KD:C).
 - Paroksizmal veya persistent AF li olgularda sinüs ritminin restorasyonu acil değilse ayaktan amiodorone verilmesi (KD:C).
- Klas IIb
 - Farmakolojik kardiyoversiyon (KV) için kinidin veya prokainamid kullanımı (KD:C).
- Klas III
 - KV için digoksin veya sotalol kullanımı (KD:A).
 - KV için ayaktan kinidin, prokainamid, disopramid, dofetilide başlanması (KD:B).

Farmakolojik kardiyoversiyon için önerilen ilaçlar, uygun tedavi zamanları ve potansiyel yan etkileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Farmakolojik Kardiyoversiyon İçin Önerilen İlaçlar ve Özellikleri

Sınıf	Uygulama yolu	KV etkinliği		ACC/AHA/ESC		Yan etkiler
		AF<7 gün	AF>7 gün	AF<7 gün	AF>7 gün	
CLASS 1A (VWS) ^o						
Kinidin	Oral	+++	+/-	Klas IIb	Klas IIb	Tdp*
Prokainamid	IV	+	+/-	Klas IIb	Klas IIb	Düşük etkinlik, Tdp*
Disopramid	IV	+	+/-	Klas IIb	Klas IIb	Yeterli çalışma yok
CLASS 1C (VWS) ^o						
Propafenon	Oral+IV	++++	+/-	Klas I	Klas IIb	(-)inotrop, hızlı atriyal flutter
Flekainid	Oral+IV	++++	+/-	Klas I	Klas IIb	(-)inotrop, hızlı atriyal flutter
CLASS 3 (VWS) ^o						
Sotalol	Oral+IV	+/-	+/-	Klas III	Klas III	Kötü etkinlik, Tdp*
Amiodarone	Oral+IV	+++	++	Klas IIa	Klas IIa	Güvenli ancak ekstra - kardiyak yan etki çok
İbutilide	IV	+++	+	Klas I	Klas IIa	Tdp*, atriyal flutterde etkinliği daha fazla
Dofetilide	Oral	++	+	Klas I	Klas I	Tdp*, atriyal flutterde etkinliği daha fazla

*Tdp:torsades de pointes, ^o (VWS) : Vaughan Williams sınıflaması

I.I.F.II. A. II.) SINÜS RİTMİNİN SÜREKLİLİĞİNİN SAĞLANMASI

Kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanan olgularda en önemli problem atriyal fibrilasyonun tekrarlamasıdır. AF’de tekrarlama zamana bağlı olarak 3 dönemde incelenir.

- i) Çabuk tekrarlama (immediate): Kardiyoversiyon işlemi sonrası ilk birkaç dakikada
- ii) Erken tekrarlama: İşlem sonrası ilk birkaç dakika ile 2–4 hafta arası
- iii) Geç tekrarlama: İlk 4 haftadan sonra

Hiç tedavi yapılmadığı durumda kardiyoversiyon uygulanmış AF olgularında 1 yıl içinde AF tekrarlama olasılığı yaklaşık %75 kadardır (63). Bu nedenle kardiyoversiyon sonrası hastaları sinüs ritminde tutmak için çeşitli girişimler söz konusudur.

AF’de sinüs ritminin sürekliliğinin sağlanmasına yönelik girişimler 2 başlık altında incelenir.

A) Farmakolojik yöntemler.

B) Farmakolojik olmayan yöntemler.

FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Günümüzde AF’nin tekrarlama olasılığını azaltmada sık kullanılan ilaçlar Tablo II de özetlenmiştir.

Tablo II: Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin idamesinde kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaç	Günlük Doz	Potansiyel Yan Etkiler
Sınıf 1 A Disopramide	400–750 mg/gün	Kalp yetmezliği Torsades de pointes Ağız kuruluğu Üriner retansiyon Glokom
Sınıf 1 C Propafenone Flecainide	450–900 mg/gün 200–300 mg/gün	Kalp yetmezliği Ventriküler Taşikardi Hızlı atriyal flutter riski
Sınıf 3 Sotalol	160–320 mg/gün	Torsade de pointes Kalp yetmezliği Bradikardi Beta bloker etkisi
Amiodarone	100–400 mg/gün	Bradikardi Torsade de pointes Nöropati GİS bozukluğu Fotosensivite Göz komplikasyonları Hepatik toksisite Tiroid disfonksiyonu Pulmoner toksisite Diğerleri
Dofetilide	500–1000 µg/gün	Torsade de pointes

Kullanılan ajanlardan en etkili olan aslında amiodorone olmakla birlikte yüksek ve ciddi yan etki sıklığı nedeni ile kullanımında zorluklar ile karşılaşmaktadır. Propafenon ve flecainide atriyal fibrilasyonu 1:1 atriyal flattere değiştirebildikleri için, bu ajanların AF’li

olgularda AV düğüm üzerine etkili ilaçlar (beta bloker, kalsiyum kanal blokeri) ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Klasik yeni kuşak ajanlar dışında kalan disopramide özellikle bradikardi ile ilişkili, yemek sonrası, kusma sonrası görülen yani vagal aracılı AF'de bir seçenek olarak kullanılabilir.

Atriyal fibrilasyonlu olgularda sinüs ritminin idamesinde kullanılacak antiaritmik tedavi, hastanın kalp hastalığının olup olmamasına, kalp hastalığı mevcut ise tipine, ciddiyetine ve tedavi eden hekimin kullanılan ilaçlar ile ilgili deneyimine bağlı olarak değerlendirilmelidir.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN YÖNTEMLER

CERRAHİ: Maze prosedürü olarak adlandırılmaktadır. Maze I-II-II olmak üzere üç tipi bulunur. Cerrahi sırasında atriyumlarda direk kesi ile radyofrekans enerjisi ile veya kriyoablasyon yöntemi ile lezyonlar oluşturma hedeflenir. Şu an için randomize kontrollü bir çalışması bulunmamaktadır fakat mitral kapak cerrahisi geçiren olgularda yapılan işlemin 15 yıllık sonuçları %70 - 95 gibi bir başarı oranı göstermektedir (64,65). Mitral kapak cerrahisi planlanan sık tekrarlayan ciddi semptomatik AF atakları olan olgularda uygun bir yöntem olabilir.

KATATER ABLASYONU: İlk ablasyon yöntemleri maze prosedürünü taklit etmekteydi, (atriyal endokardta linear skar oluşturulması) %40–50'lik bir başarı oranı ve yüksek komplikasyon oranı mevcuttu (66,67). İlk çalışmalarda amaç AF'nin yayılımını önlemek için elektriksel engeller oluşturmaya yönelikti fakat AF'yi tetikleyen fokal odakların (özellikle pulmoner ven ağızları) tespiti ve bu bölgelerin ablasyonu, non flüroskopik guidance sistemi, intrakardiyak ekokardiyografi, dairesel enerji veren sistemler işlem başarısını yükseltti (68).

Paroksizmal AF'de başarı oranları %80–90 gibi yüksek düzeylere ulaşmaya başlamıştır(69,70), fakat persistan veya permanent AF'de hala düşüktür. Günümüzde AF ablasyonu için ideal aday; sık tekrarlayan, ilaç tedavisine yanıtı az, ataklar sırasında semptomatik olan ve ciddi düzeyde yapısal kalp hastalığı olmayan hastalardır.

AF ablasyonun olası komplikasyonları; pulmoner ven stenozu (major komplikasyon, ortalama %6), tromboembolizm (%0-%5), atriaözefajial fistül oluşumu, sol atriyum kaynaklı flutter oluşturulması, tamponad olarak sıralanabilir.

ATRIAL PACE ve ATRIAL DEFİBRİLATÖRLER: Bradikardi nedeniyle yapılan atriyal pace veya dual pace ile ventriküler pacinge göre düşük inme ve azalmış AF atağı olduğu gösterilmiştir (71), fakat atriyal pace'in primer korunmada yeri yoktur bununla beraber post op AF'de yararlı olabileceğine dair veriler mevcuttur.

Atriyal defibrilatörler; yüksek sağ atriyum ile koroner sinüs arasında şok vererek etki gösterirler, ortalama 3 Joule enerji gereksinimi mevcuttur, defibrilasyonda etkilidir fakat 1 Joule üstünde enerjiler sedasyonsuz zor tolere edilebildiğinden kullanımı kısıtlıdır (72).

I.I.F.II. B. RİTİM ve HIZ KONTROL STRATEJİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ritim kontrolü ve hız kontrolü seçenekleri özel klinik durumlarda birbirlerine üstünlükleri olan yöntemlerdir, genel anlamda hangi stratejinin seçileceğine birebir hasta bazlı karar vermek daha doğru olacaktır.

Yakın zamanda her iki stratejinin karşılaştırıldığı 5 büyük çalışma yayınlanmıştır. Tüm çalışmalarda hastalar ritim ve hız kontrol gruplarına randomize edilmişlerdir.

PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation trial) çalışması ilk yayınlanan çalışmadır. Toplam 252 hasta çalışmaya alınmış ve 1 yıl süresince izlenmişlerdir. Tüm hastalar çalışma boyunca oral antikoagulan (OAK) tedavi kullanmışlardır. Çalışmanın birincil son noktası semptomatik iyileşme oranı, ikincil son noktalar ise yaşam kalitesi, hastaneye yatış, kanama ve ilaç yan etkisidir. Her iki grup arasında birincil son nokta ve yaşam kalitesi arasında fark yok iken; ritim kontrol grubunda egzersiz kapasitesi daha iyi, hız kontrol grubunda ise hastaneye yatış ve ilaç yan etkisi daha azdır (73).

AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışması bu konuda yapılmış en büyük çalışmadır. Çalışmaya toplam 4060 hasta alınmış ve hastalar ortalama 3,5 yıl izlenmiştir. OAK ritim kontrol grubunda olup 3 ay boyunca sinüste kalan olgularda kesilmiş diğer hastalarda tüm çalışma boyunca devam edilmiştir. Çalışmanın birincil son noktası ölüm, ikincil son noktalar ise yaşam kalitesi, fonksiyonel kapasite, kanama, hastaneye yatış, ilaç yan etkisi ve maliyettir. Çalışma sonunda primer son nokta açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış ancak hız kontrol lehine bir eğilim saptanmıştır. İlaç yan etkisi ve hastaneye yatış hız kontrol grubunda anlamlı olarak daha az saptanmıştır (74).

RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atriyal fibrillation) çalışması AFFIRM çalışmasından sonra en büyük çalışma olup çalışmaya 522 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ortalama 2,3 yıl izlenmiştir. Çalışmanın birincil son noktası kardiyovasküler ölüm, kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye başvuru, tromboembolik olaylar, ciddi kanama, kalıcı kalp pili yerleştirilmesi ve ciddi ilaç yan etkisinden oluşan klinik son noktaların birleşimidir. Birincil son noktada her iki grup arasında anlamlı fark yok iken hız kontrol grubunda daha az hastaneye yatış ve ilaç yan etkisi gözlenmiştir (75).

STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation trial) çalışmasına 200 persistan AF olgusu alınmış ve hastalar 1,7 yıl izlenmişlerdir. Ölüm, inme, geçici iskemik atak, kardiyopulmoner resüsitasyon, kanama ve sistemik emboli kombinasyonu birincil son noktayı oluşturmuştur. Yine bu çalışmada da birincil son nokta açısından fark yok iken, hız kontrol grubunda daha az hastaneye yatış olmuştur (76).

HOT CAFE (How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) çalışmasına 205 hasta alınmış ve ortalama 1,7 yıl izlem yapılmıştır. Ölüm, tromboembolik komplikasyonlar, intrakranial veya diğer kanamalar birleşik son noktası primer son noktayı oluşturmuştur. Sinüs ritmindeki hastalarda daha iyi egzersiz performansı izlenmiş fakat yaşam kalitesi açısından ve primer son noktalar açısından fark saptanmamıştır (77).

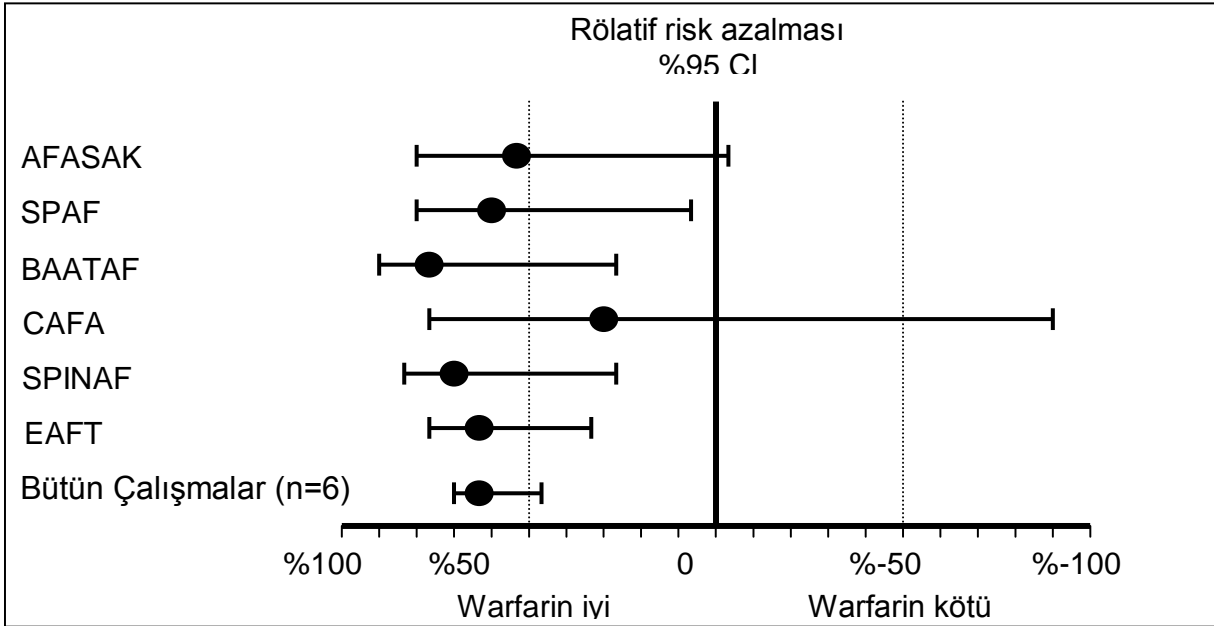
I.I.F.III) TROMBOEMBOLİ RİSKİNİN AZALTILMASI

Tromboembolik olaylar atriyal fibrilasyonda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir, güncel tedavi yaklaşımları ile tromboemboli riskinin tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamakta, fakat antiagregan ve antikoagulan tedavi ile risk azaltılabilmektedir. Sağlanan bu risk azalması ise başka bir risk ve iş yükünü beraberinde getirmekte, bu nedenle de riski yüksek grubun tayini ve tedavinin özelleştirilmesi ayrı bir önem taşımaktadır.

Özellikle romatizmal kalp kapak hastalığı olanlarda kontrendike olmadıkça warfarin ile antikoagülasyon konusunda genel bir uzlaşma mevcuttur. Kalp kapak hastalığına bağlı olmayan AF nedeni ile izlenen hastalarda tromboembolizmden primer korunmada beş randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalar “Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF)”, “Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA)”, “Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial fibrillation (SPINAF)”, “SPAF” ve “Copenhagen Atrial Fibrillation Aspirin Anticoagulation (AFASAK)” çalışmalarıdır (78–82). Bu beş çalışmanın meta analizinde antitrombotik tedavi almayanlarda yıllık iskemik inme

riski %4.5 iken, warfarin ile bu risk %1.4'e gerilemiş, yani %68'lik bir rölâtif risk azalması saptanmıştır. Bu çalışmalarda majör kanama oranı warfarin ile %1.3 diğer grupta (plasebo veya ASA) ise %1 olarak rapor edilmiştir. "European Atrial Fibrillation Trial (EAFT)" çalışması inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan AF hastalarını warfarin, asetil salisilik asit (ASA) ve plaseboya randomize eden bir sekonder koruma çalışmasıdır (83). Bu çalışmada warfarin kullanımı ile plaseboya göre %66 rölâtif risk azalması saptanmıştır. Hastaların yüksek riskli olmaları sebebi ile bu grupta warfarinin mutlak yararı daha fazla olmuştur. ASA ile plasebo karşılaştırıldığında ASA plaseboya göre yaklaşık %22 lik bir rölâtif risk azalması sağlamıştır. Direkt ASA ve warfarini karşılaştıran çalışmalar AFASAK, AFASAK II, EAFT, SPAF II ve "Primary prevention of Atrial Thromboembolism in patients with nonrheumatic Atrial Fibrillation trial (PATAF)" çalışmalarıdır. Bu çalışmaların meta-analizinde warfarin ASA ile karşılaştırıldığında %36'lık bir rölâtif risk azalması sağlamıştır ki bu da istatistiksel olarak önemli oranda anlamlıdır.

Genel anlamda bakıldığında kalp kapak hastalığına bağlı olmayan tüm AF olgularında yapılan çalışmalarda warfarin kullanımı ile plaseboya oranla %60'ın üzerinde bir risk azalması sağlanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1 Atriyal Fibrilasyonda Warfarin ile Plasebonun Karşılaştırılması

Warfarin kullanımına ilişkin en önemli endişe artmış kanama riski ile ilişkilidir. Kanama riski özellikle yaşlı hastalarda belirgindir. Katı izlem planı olan randomize kontrollü çalışmalara göre, gerçek klinik pratikte ve özellikle International Normalized Ratio (INR)

değerlerinde sık inip çıkmalar olanlarda kanamalar daha sık izlenmektedir (84,85). Büyük kanamaların çoğu INR düzeyi 5 ve üzerinde iken görülür, INR düzeyi 2'nin altına indiğinde belirgin tedavi etkisi izlenmemektedir (86). Bu nedenle günümüzde önerilen, INR hedefinin en uygun 2,5 olmak üzere 2–3 arasında olmasıdır.

ACC/AHA/ESC 2006 önerileri (1)

- Klas I
 - Lone AF ve antikoagülan kontraendikasyonu olmayan her AF'de tromboembolizmden korunmada antitrombotik tedavi düzenlenmesi (KD:A).
 - Antitrombotik tedavinin kişinin inme/kanama riski göz önüne alınarak seçilmesi (KD:A).
 - Mekanik kapağı olmayan tromboembolizm açısından yüksek riskli hastaların INR 2–3 arasında olacak şekilde vitamin K antagonisti (VKA) ile tedavisi (yüksek riskli grup: romatizmal kapak hikayesi bulunan atriyal fibrilasyon olguları, serebrovasküler olay hikayesi bulunan atriyal fibrilasyon olguları) (KD:A).
 - Birden fazla orta derecede risk faktörüne sahip AF'li hastaların VKA ile tedavisi (orta derece risk faktörleri : yaş>75 olması, HT, kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonun < %35 olması, DM) (KD:A).
 - INR nin başlangıçta en az haftada bir, kronik tedavide en az ayda bir ölçülmesi (KD:A).
 - Düşük riskli hastalarda veya oral antikoagülan (OAK) kontraendikasyonu olanlarda 81–325 mg ASA kullanımı (KD:A).
 - Mekanik kalp kapağı bulunan AF'li hastalarda INR düzeyinin en az 2.5 ve üzeri tutulması (KD:B).
 - Antitrombotik tedavi seçiminin atriyal flutter için de atriyal fibrilasyondaki gibi düzenlenmesi (KD:C).
- Klas IIa
 - AF ile birlikte Yaş > 75 (özellikle kadın), HT, DM, kalp yetmezliği, azalmış SV fonksiyonları özelliklerinden sadece birinin varlığında ASA veya OAK kullanımının hastanın kanama riskine düzenli takip edip edilemeyeceğine ve hastanın tercihinine göre seçilmesi (KD:A).

- AF ile birlikte 65–74 yaşları arasında olan koroner arter hastalığı varlığı ve/veya kadın cinsiyet özelliklerinden bir veya daha fazlası varlığında ASA veya OAK kullanımının hastanın kanama riskine düzenli takip edip edilemeyeceğine ve hastanın tercihine göre seçilmesi (KD:A).
- AF'nin paterninden bağımsız antitrombotik tedavinin risk gruplarına göre seçilmesi (KD:B).
- Mekanik kapak dışı AF'li olguda cerrahi veya kanama riski taşıyan diagnostik girişim öncesi bir haftaya kadar heparin verilmeden OAK kesilmesi (KD:C).
- Düzenli aralıklarla hastaların antikoagülasyon ihtiyacının yeniden değerlendirilmesi (KD:C).
- **Klas IIb**
 - 75 yaş üstü kanama riski artmış fakat OAK için açık kontraendikasyonu bulunmayan veya orta derecede risk faktörüne sahip standart yoğunlukta antikoagülasyonu tolere edemeyen hastalarda primer korunmada düşük INR değerinin hedef seçilmesi (INR 1.6-2.5) (KD:C).
 - Cerrahi prosedür planlanan ve OAK'nın 1 haftadan uzun süre kesilmesi planlanan hastada unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi (bu uygulamanın yararı kesin değildir) (KD:C).
 - PCI veya cerrahi revaskülarizasyon uygulanan AF'li hasta hastada OAK'ya ek düşük doz ASA ve/veya clopidogrel 75 mg birlikte kullanımı (fakat bu strateji açık olarak değerlendirilmemiştir ve artmış kanama riski taşımaktadır) (KD:C).
 - PCI'ya giden hastalarda OAK'nın arteriyel ponksiyon yerinden kanamayı engellemek için kesilmesi ve prosedürden en kısa zaman sonra yeniden başlanması, ASA'nın bu boşlukta geçici olarak verilmesi ardından warfarin (INR 2–3) + clopidogrel başlanması (çıplak metal stentte en az 1 ay, sirolimus kaplı stentte en az 3 ay, paclitaxel kaplı stentte en az 6 ay olmak üzere) (KD:C).
 - INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde OAK kullanan AF'li hastada inme veya sistemik embolizm gelişmesi halinde INR hedefinin 3.0–3.5 olarak değiştirilmesi (KD:C).
- **Klas III**
 - Lone AF de uzun dönem antikoagülasyon (KD:C).

Atriyal fibrilasyonlu olgularda önemli karar antikoagülan seçimi konusundadır mevcut bilgilerimiz ışığında antikoagülasyon kararı trombüs oluşumuna meyil yaratan durumların tespiti ve skorlaması üzerinde yapılmaktadır, fakat bu değerlendirme trombüs patogenezi ile doğrudan ilişkili değildir. 2006 ACC/AHA/ESC atriyal fibrilasyon kılavuzu antikoagülasyon ihtiyacını tayin edebilmek için belirlediği temel beş risk faktörünün baş harflerinden oluşan CHADS₂ skorlamasını geliştirmiştir. (Tablo III)

Tablo III CHADS₂ skorlaması

Antikoagülasyon ile tedavi edilmemiş nonvalvüler AF de inme riski (CHADS ₂ indexi)	
CHADS ₂ risk kriteri	Skor
İnme veya geçici iskemik atak hikayesi	2
Yaş 75 üzerinde olması	1
HT	1
DM	1
Kalp yetmezliği	1

HT = Hipertansiyon; DM = Diabetes Mellitus

Skoru ≥ 4 olanlar antikoagülasyon şiddetle önerilir, skoru 0 olanlar antikoagülan tedaviden fazla yarar görmezler skoru 1–4 arasında olan grubun antikoagülasyonu bazı durumlarda tartışmalıdır, genel olarak antikoagülasyon önerileri tabloda özetlendiği gibidir. (Tablo IV)

Tablo IV: Anti trombotik tedavi önerileri

HASTA ÖZELLİKLERİ	ANTİTROMBOTİK TEDAVİ	ÖNERİLER
Yaş <60, kalp hastalığı yok	Aspirin(81–325 mg/gün) ya da tedavi yok	KLAS-I
Yaş<60, kalp hastalığı var ancak risk fak. yok	Aspirin(81–325 mg/gün)	KLAS-I
Yaş 60–74, risk fak. yok	Aspirin(81–325 mg/gün)	KLAS-I
Yaş 65–74 DM yada KAH	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0)	KLAS-I
Yaş ≥75 kadın	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0)	KLAS-I
Yaş ≥75 erkek başka risk fak. yok	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0) veya Aspirin 81–325 mg/gün)	KLAS-I
Yaş >65 + KKY	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0)	KLAS-I
SV EF≤%35 + HT	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0)	KLAS-I
RKH (Mitral Stenoz)	Oral antikoagülasyon(INR:2,0–3,0)	KLAS-I
Protez kapak	OAK (INR 2,0–3,0)	KLAS-I
Tromboemboli öyküsü	OAK (INR 2,0–3,0)	Daha yüksek değerlere çıkılabilir KLAS-I
TÖE ile trombüsün devamlılığı	OAK (INR 2,0–3,0)	KLAS-IIa

DM = Diabetes Mellitus; KAH = Koroner Arter Hastalığı; KKY = Konjestif Kalp Yetmezliği; SVEF = Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; RKH = Romatizmal Kapak Hastalığı; TEE = Transözefajiyal Ekokardiografi; INR = International Normalized Ratio; OAK = Oral Antikoagulan

Kardiyoversiyon işlemi için antikoagülasyon: Kardiyoversiyon döneminde artmış bir tromboemboli riski mevcuttur. Tromboemboli riskini azaltmak için önerilen geleneksel yaklaşım, işlem öncesi yaklaşık 3–4 hafta INR düzeyi etkili olacak şekilde antikoagülasyon ve işlem sonrasında da antikoagülasyonun devamı şeklindedir (1). Bu yaklaşımın alternatifi TÖE kılavuzluğunda kardiyoversiyon işleminin gerçekleştirilmesidir. Bu yöntemde kardiyoversiyon işlemi öncesi hastaya TÖE uygulanmakta ve TÖE’de kalp boşlukları ve özellikle sol atriyum apendiksinin içinde trombüs saptanmaz ise kardiyoversiyon işlemi uygulanabilmektedir (87).

I.II ARTERİYEL TROMBOZA YATKINLIK İLE İLİŞKİLİ GENLER

I.II.A BETA FİBRİNOJEN 455 G/A POLİMORFİZMİ

Plazma fibrinojeni trombüsün yapısını oluşturan başlıca protein olan fibrinin kaynağıdır. 1980 yılında ilk kez Meade ve ark. artmış fibrinojen düzeyi ile artmış kardiyovasküler ölüm arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir (88). Framingham kalp çalışmasında 554 erkek ve 761 kadın hastanın 12 yıllık izlemi sonucunda fibrinojen ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir (89). Bununla beraber birçok çalışmada artmış fibrinojen seviyeleri ile periferik arter hastalığı, inme, venöz tromboz arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (90–92).

Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktandır, inflamatuvar durumlarda kanda seviyesi hızla artar, bunun dışında HT, DM, sigara tüketimi, yaşlanma, oral kontraseptif kullanımı, menapoz, obezite, gebelik durumlarında serumda seviyesi artarken, düzenli egzersiz, düşük miktarda alkol tüketimi, balık yağı tüketimiyle kanda seviyesi azalır. Fibrinojen trombosit agregasyonunun bir mediyatörü olduğu gibi aynı zamanda plazma vizkositesinin de belirleyicilerindedir. Fibrinojen 340-kDa büyüklüğünde dimerik bir glikoproteindir; her dimer alfa-beta ve gama olmak üzere üç farklı polipeptid zincir içerir, zincirler birbirlerine disülfid köprüler ile bağlıdır. Bu üç polipeptid zincir 4. kromozomun q28 kolunda kodlanır (93).

Fibrinojeni kodlayan gen ile ilgili birçok polimorfizm tanımlanmıştır fakat bunlardan en çok beta zincir polimorfizmi üzerinde durulmuştur, çünkü beta zincir erişkin fibrinojen sentezindeki hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu açıdan bu zinciri ilgilendiren DNA değişiklikleri mutant fibrinojen üretiminin yanında fibrinojen seviyelerini de etkilemektedir (94). Bu polimorfizmlerden en çok üstünde durulan beta zincirinde 455 G/A polimorfizmine yol açan A allelinin seviyesinin artmasıdır. A alleli; erişkin popülasyonda ortalama %20 kadar bulunmaktadır, homozigotluğunun ise farklı popülasyonlarda %1–5 arasında olduğu bildirilmiştir (103). Yapılan çalışmalarda beta fibrinojen 455 G/A'nın A allelinin homozigotluğu (A/A) durumunda kan fibrinojen seviyelerinde artış olduğu gözlenmiş fakat heterozigot polimorfizmde fibrinojen seviyesi, kontrol grubuna benzer bulunmuştur (99,117,118).

Beta zincir polimorfizmi fibrinojenin fizyolojik yanıtlara da artmış cevabı ile de ilişkili olabilir, nitekim ağır egzersiz ile A alleli varlığında artmış fibrinojen cevabı izlenmiştir (95). Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizminin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiş, diyabetik hastalarda artmış A alleli seviyesinin kardiyovasküler olay sıklığında artış ile birlikte olduğu saptanmıştır (96,97). ECTIM çalışmasında beta fibrinojen bcl-I ve 455 G/A polimorfizminde arteriyel hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu görülmüştür (98). Beta fibrinojen 455 G/A mutasyonun koroner arter hastalığının seyri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada erkeklerde koroner arter hastalığının progresyonunu arttırdığını gösteren veriler elde edilmiştir (99). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada 455 G/A polimorfizminin inme geçiren olgularda artmış laküner infarkt sıklığı ile birlikte olduğu saptanmıştır (100).

Bunun aksine 455 G/A mutasyonu ile kardiyovasküler olaylar arasında bağlantı saptamayan çalışmalarda mevcuttur (104).

Eritrositlerin agregasyonu koroner arter hastalarında nispeten sık gözlenen bir olgudur, beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi olan hastalarda artmış eritrosit agregasyonu olduğu saptanmıştır (101,102). Atriyal fibrilasyonlu olgularda TÖE sırasında sık gözlenen ve SEK olarak adlandırılan olgunun temel olarak eritrositlerin fibrin aracılı agregasyonu olduğu düşünülmektedir. Bu ve tromboz oluşumu ile beta fibrinojen polimorfizmi arasındaki bağlantılar nedeniyle; Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi olan hastalarda sol atriyum ve sol atriyum apendiksi içinde trombüs ve SEK oluşumuna yatkınlık olasılığı mevcuttur, fakat bu düşünce henüz araştırılmamış bir konudur.

I.II.B GLİKOPROTEİN IIIA HPA-1b (PIA2) POLİMORFİZMİ

Glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin sınıfında yer alan proteinlerdir ve dolaşımdaki trombositlerin yüzeyinde bulunmazlar, trombosit aktivasyonu ile yüzeyde sunulmaya başlarlar ve trombositlerin fibrin ve vWF aracılı agregasyonunda en önemli rolü üstlenirler. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerine yönelik antiagregan tedavi önerileri bu mekanizma üzerinden iş görmektedir.

Trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein reseptörleri ile ilgili bir çok mutasyon ve bunların yarattığı tromboza eğilimi araştıran bir çok çalışma mevcuttur, en sık araştırılan ve trombotik olaylar ile ilişkisi en çok gözlenen glikoprotein IIIa'nın HPA(Human Platelet Antigen)-1b polimorfizmidir. Glikoprotein IIIa'nın HPA 1a (PIA1) ve HPA 1b(PIA2) olmak

üzere iki alleli bulunmaktadır, genel popülasyonda HPA-1a alleli sıklığı %85 oranında HPA-1b ise %15 sıklıkta izlenmektedir (105).

PLA1 alleli varlığında trombosit fonksiyonları normal seyrederken, PLA2 alleli artmış trombotik olaylar ile beraberdir. PLA2 alleli olanlarda, özellikle gençlerde artmış myokard enfarktüsü ve kararsız anjina varlığı gösterilmiştir (106,107). Glikoprotein IIIa PLA2 alleli sıklığının aterosklerozdan çok tromboz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, Mikkelsen ve ark. yaptığı bir çalışmada ani kardiyak ölüm olgularının otopsi incelemelerinde, PLA2 allelinin koroner tromboz nedeniyle MI geçiren olgularda çok daha yüksek olduğunu saptanmıştır (114).

Glikoprotein IIIa PLA2 alleli varlığıyla trombotik olaylar arasında bağlantı saptamayan çalışmalarda mevcuttur(108), bu konu ile ilgili çalışmalarda olgu grubunun küçük olması ve kontrol gruplarının ileri derecede non homojen olması nedeniyle konuyla ilgili tartışma hala sürmektedir.

Daha önceki bir çok çalışmada arteriyel tromboz ile bağlantısı araştırılmış olan trombosit yüzey reseptörü glikoprotein IIIa'nın PLA-2 polimorfizminin, atriyal fibrilasyonda trombüs oluşumuna eğilimin artması ile ilişkisi olup olmadığı henüz araştırılmamıştır.

II-AMAC

Atriyal fibrilasyonda mortalite ve morbidetinin en önemli nedeni olan tromboembolik olay; düzenli kasılma fonksiyonunu kaybetmiş atriyumlar içinde oluşan trombüs materyalinin embolisi ile ortaya çıkmaktadır. Atriyal fibrilasyonda trombüs oluşumunun patofizyolojisi net aydınlatılmamıştır, açık bir doku yaralanması olmadığı için oluşan trombotik materyal, hemostazın sağlanmasına yönelik oluşan trombüsten farklılık arz ediyor olabilir. Staz ile ilişkili trombotik süreç, damar yaralanması sonucu gelişen tromboz ile aynı yolu, farklı bir şekilde aktive ediyor olabilir. Geleneksel risk sınıflama yöntemleri, endotel disfonksiyonu, SA hemodinamisi üzerine yoğunlaşmış, trombüsü oluşturan elemanlar üzerine yeteri kadar eğilmemiştir. Bu bağlamda arteriyel tromboz oluşumuna meyil yaratan genetik bozuklukların atriyumlarda trombüs oluşumuna katkısı olup olmadığı bilinmeyen bir konudur. Geleneksel risk faktörleri açısından düşük riskli gruplarda da, kıyasla daha az olsa da, tromboemboli gelişebildiği buna karşın risk faktörleri yoğun bireylerde antikoagülasyon olmaksızın bu kliniğin bir ömür boyu ortaya çıkmayabileceği bilinmektedir. Zeminde yatan bir genetik bozukluğun tromboz eğiliminin artışı ile ilişkisinin saptanması belli bir grubun uygunsuz antikoagülasyon kararına etki edebilir, risk profilini değiştirebilir.

Atriyal fibrilasyonda bir çok küçük ve orta boy çalışmada; koagülasyona etki eden biyokimyasal parametreler ve koagülasyon elemanlarının serum düzeyleri ile trombüs veya embolik olaylar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Fakat bu biyokimyasal analizler; bir çok anlık bireysel faktörden etkilenen parametreler olduklarından, tanısal ve prognostik kullanımları kısıtlanmaktadır, bu açıdan tromboembolik riskin saptanmasında yer bulamamışlardır. Bununla beraber genetik analiz; anlık bireysel değişkenlerden ve tedavi biçimlerinden etkilenmeyecek bir analiz biçimi olduğundan, diğer biyokimyasal risk belirteçlerine üstün ve onlara göre daha tutarlıdır. Atriyal fibrilasyonda tromboz oluşumu ile ilişkisi olan bir mutasyon tespiti; genetik analizin biyokimyasal analizlere olan üstünlüğü ve tutarlılığı nedeniyle, gelecekte, tromboembolik riskin daha doğru tahmininde kullanılabilir.

Çalışmamızda atriyal fibrilasyonda sol atriyumda trombüs oluşumuna yatkınlık yaratabileceğini düşündüğümüz biri trombosit biri de koagülasyon sistemine ait iki mutasyonu incelemeyi amaçladık. Trombosit ve koagülasyon sistemine ait iki ayrı mutasyonun incelenmesi, trombüs oluşumunda aktif rol oynayan bu iki ayrı sürecin sol atriyal trombüs oluşumunda önemi hakkında da sınırlı da olsa bir fikir verebilecekti. Bu açıdan sol atriyal trombüs oluşumu ile glikoprotein PIA1/A2 polimorfizmi ve beta fibrinojen 455 G/A

polimorfizminin arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı.

Glikoprotein P1A1/A2 polimorfizmi; aktive olmuş trombositlerin yüzeyinde bulunan glikoprotein IIIa reseptörünün aktivitesinde değişikliğe yol açarak tromboza meyil yaratabilecek bir mutasyondur ve arteriyel tromboz ile ilişkisi gözlenmiştir. Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi; koagülasyon sürecinde aktif bir rol oynayan fibrinojenin aktivitesinde değişikliğe yol açabilecek bir mutasyondur ve bu mutasyonun da arteriyel tromboz ile ilişkisi gözlenmiştir. Bu iki mutasyonun, atriyal fibrilasyonlu hastalarda, sol atriyumda trombüs oluşumu ile bağlantısı henüz araştırılmamış bir konudur.

Çalışmaya sol atriyumda trombüs saptanan hastalar bir grubu, trombüs saptanmayan hastalar diğer grubu oluşturmak üzere iki grup hasta alınması planlandı. Her iki grupta trombüs varlığı, SEK varlığı, trombüs ve yoğun SEK varlığı ile beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi ve glikoprotein P1A1/A2 polimorfizmi arasında ilişki olup olmadığının test edilmesi amaçlandı.

III.METOT

Hasta Seçimi: Hastalar; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına, Nisan 2006 – Ağustos 2007 yılları arasında başvuran ve KV öncesi TÖE'si yapılan hastalardan seçildi. Hasta seçiminde; SA trombüsü olan hastalar bir grubu, olmayan hastalar (kontrol grubu) diğer grubu oluşturacak şekilde iki grup belirlendi. Bunun dışında arşiv taraması yapılarak, 2002-2006 yılları arasında, KV öncesi TÖE'si yapıp SA'da trombüs saptanan hastalardan, aşağıdaki kriterlere uygun hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 1) 18 yaş ve üzerinde olma
- 2) Persistant atriyal fibrilasyon varlığı
- 3) Aydınlatılmış onamın alınmış olması

DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1) Geçici bir nedene bağlı AF olguları
- 2) Romatizmal kapak patolojisine bağlı AF olguları
- 3) Ciddi yapısal veya konjenital kalp hastalığı olan olgular
- 4) Antikoagülan kullanan hastalar
- 5) Sol atriyum çapı ≥ 5.5 cm olan hastalar
- 6) Ejeksiyon fraksiyonu ≤ 30 olan olgular

Transtorasik Ekokardiyografi: Çalışmaya alınan tüm hastalara HP Sonos 4500 cihazı ile transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Transtorasik ekokardiyografide, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin tanımladığı standartlar göz önünde bulundurularak kardiyak çaplar ölçüldü (115). M-Mode Ekokardiyografi yöntemiyle EF hesaplandı. Color Doppler ile mitral yetmezlik (MY) varlığı ve ciddiyeti araştırıldı. 1. derece (hafif) = color Doppler ile saptanan küçük santral jet ($<4\text{cm}^2$ veya jet alanı / SA alanı $< \%20$), vena kontrakta < 0.3 cm olanlar, 2. derece (orta) = vena kontrakta 0.3-0.69 arasında olup ciddi MY kriterlerini karşılamayanlar, 3-4. derece (ağır) = 0.7 cm.den büyük vena kontrakta olan ve büyük santral jeti olanlar (jet alanı / SA alanı $> \% 40$) veya sol atriyum duvarlarını yalayarak sol

atriyumda dönen jet akımı olanlar (SA ve SV çapları dilate ve/veya pulmoner venlerde sistolik geri akım mevcut ise 4. derece olarak yorumlandı) olarak sınıflandı (116).

Transözefajiyal Ekokardiyografi: Çalışmaya alınan tüm hastalara HP Sonos 4500 cihazı ile TÖE yapıldı. TÖE’de sol atriyum apendiksi başta olmak üzere kardiyak yapılar içinde trombus veya SEK varlığı araştırıldı. SEK; kalp boşlukları içinde girdap yapan yavaş akımlı duman görünümü varlığı ile teşhis edildi. Yoğunluğuna göre; 0 = ekojenite yokluğu, 1 = minimal ekojenite, sadece yüksek gain ayarlarında görülüyor, tüm kardiyak siklus boyu devam etmiyor, 2 = orta yoğunlukta ekojenite, normal gain ayarlarında görülebiliyor, tüm kardiyak siklusta devam ediyor, 3 = yoğun ekojenite, düşük gain ayarlarında bile görülebiliyor, tüm kardiyak siklus boyunca görülüyor, SA içinde girdap hareketi yapıyor. SEK bu kriterlere göre, 0-3 arasında semi kantitatif olarak sınıflandırıldı (119).

Genetik Analiz: Çalışmaya alınan tüm hastalardan periferik venöz yoldan yaklaşık 2–3 cc kan EDTA’lı tüpe alındı, alınan kanlar dondurularak saklandı. DNA ekstraksiyonu için eriyen kandan 100 µl alınan örnek 3000 devirde çözücü solüsyon ile 5 dk. santirfüj edildi. Üstte kalan 1 ml sıvı alındıktan sonra 1ml çözücü solüsyon tekrar eklenerek 12000 devirde tekrar santirfüj edildi ve üstte kalan 1ml sıvı ayırıldıktan sonra ayıraç solüsyon ile karıştırılarak (GenXtract Blood DNA Extraction System) DNA izolasyonu yapıldı. PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ve reverse hibridizasyon yöntemi ile araştırılan DNA fragmanları çoğaltıldı ve araştırılan genetik profiller kardiyovasküler hastalık test stripleri kullanılarak saptandı.

IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin istatistiksel analizi ‘Mann-Whitney U Test’ ile yapıldı. Sürekli değişkenler parametrik ya da non-parametrik olmalarına göre ortalama veya ortanca \pm standart sapma olarak belirtildiler. Niteliksel değişkenler arasındaki karşılaştırmalar ‘ki-kare’ ve ‘Fisher Exact Test’ ile yapıldı. Niceliksel değişkenler arasındaki karşılaştırmalar non-parametrik testlerden ‘Mann - Whitney U Test’ ile yapıldı.

V-BULGULAR

V.I.HASTA ÖZELLİKLERİ ve DEMOGRAFİ

Çalışmaya sol atriyumda trombüslü olan 24, olmayan 23 olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi. Koroner arter hastalığı (KAH) 11 hastada (%23), DM 13 hastada (%27), HT 22 hastada (%46), geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay (İSVO) veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü 6 hastada (%12) mevcuttu. Hastaların demografik özellikleri Tablo V’de gösterilmiştir.

Tablo V Hastaların Demografik Özellikleri

Erkek Cinsiyet n (%)	21 (%44)
Kadın Cinsiyet n (%)	26 (%56)
Yaş (yıl)	69.5 ± 7.4
Kadın (yıl)	70.61 ± 6.9
Erkek (yıl)	68.19 ± 8.0
KAH sıklığı n (%)	11 (%23)
Geçirilmiş İSVO/GİA sıklığı n (%)	6 (%12)
DM sıklığı n (%)	13 (%27)
HT sıklığı n (%)	22 (%46)

KAH = Koroner Arter Hastalığı; DM = Diabetes Mellitus; HT = Hipertansiyon; İSVO = İskemik Serebrovasküler Olay; GİA = Geçici İskemik Atak

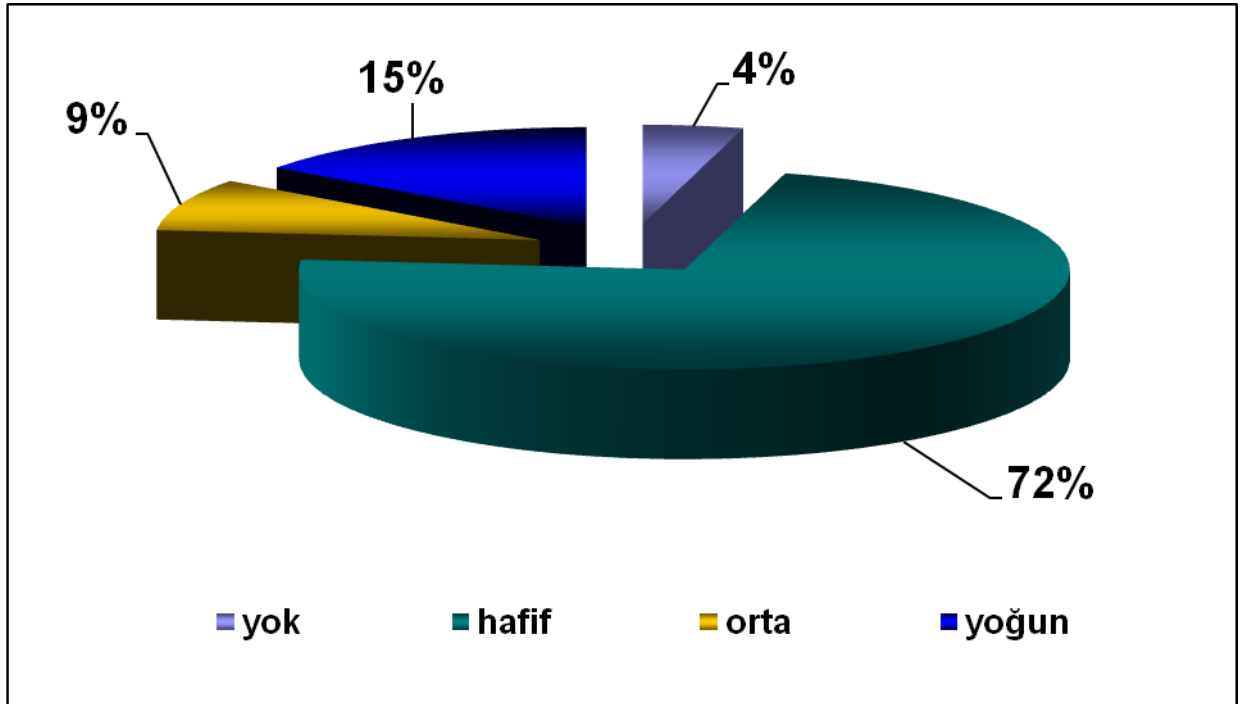
V.II HASTALARIN EKOKARDİOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortalama EF si %56.49 ± 11.6, SA çapı 4.5 ± 0.36 cm, MY ciddiyeti 1.91 ± 0.71 idi. 47 hastanın 2 tanesinde transözefajial işleminde SEK saptanmazken 34 hastada hafif SEK, 4 hastada orta SEK, 7 hastada yoğun SEK gözlemlendi. Hastaların ekokardiografik verileri tablo VI’da, hastaların SEK yoğunluğu şekil 2 de gösterilmiştir.

Tablo VI. Hastaların Ekokardiografik Özellikleri

SVEF %	56.49 ± 11.6
SA (cm)	4.5 ± 0.36
MY (ortalama derece)	1.91 ± 0.71
SEK	
Yok	2 (%4.2)
Hafif	34 (%72.3)
Orta	4 (%8.5)
Yoğun	7 (%14,8)

SVEF = Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; MY = Mitral Yetmezliği; SEK = Spontan Eko Kontrast; SA = Sol Atriyum



Şekil 2 Sol Atriyum İçinde SEK yoğunluğu

V.III SOL ATRİYUM İÇİNDE TROMBÜS VARLIĞI ve HASTA ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya sol atriyum içinde trombüsü olan 24 hasta ve olmayan 23 hasta dahil edildi. İki gruptaki hastalarda yaş, cinsiyet, DM, HT, SA boyutu, SVEF, KAH varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu. İki grubun bazal özellikleri tablo VII’de gösterilmiştir.

Tablo VII Sol Atriyum İçinde Trombüs Varlığına Göre Grupların Özellikleri

	Trombüs var n=24	Trombüs yok n=23	p
YAŞ (yıl)	70.79 ± 7.41	68.21 ± 7.46	0.25
CİNSİYET Kadın/Erkek	15/9	11/12	0.31
DM n (%)	7 (%29.1)	6 (%26)	0.81
HT n (%)	13 (%54.1)	14 (%60.8)	0.64
SA (cm)	4.59 ± 0.37	4.49 ± 0.34	0.53
SVEF (%)	54.29 ± 13.87	58.78 ± 8.42	0.44
KAH n (%)	5 (%20.8)	6 (%26)	0.67
İSVO/GİA n (%)	4 (%16.6)	2 (%8.6)	0.41

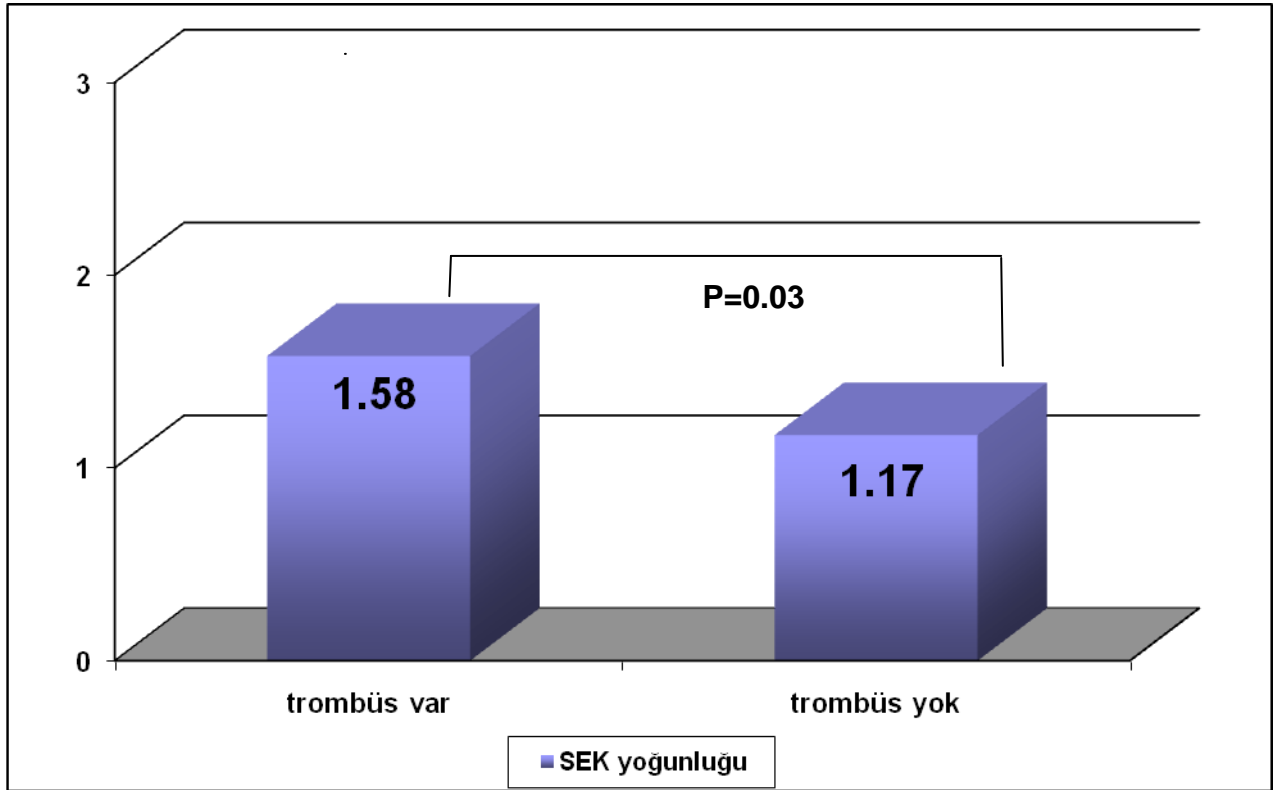
DM = Diabetes Mellitus; HT = Hipertansiyon; SA = Sol Atriyum; SVEF = Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, KAH = Koroner Arter Hastalığı; İSVO = İskemik Serebrovasküler Olay; GİA = Geçici İskemik Atak

Her iki grup hasta SEK yoğunluğu ve MY ciddiyetine göre analiz edildi. Trombüs olan grupta SEK yoğunluğu trombüsü olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla (p=0.03), MY ciddiyeti ise anlamlılığa yakın olarak daha az saptandı (p=0.08). Bulgular Tablo VIII, Şekil 3 ve Şekil 4’de gösterilmiştir.

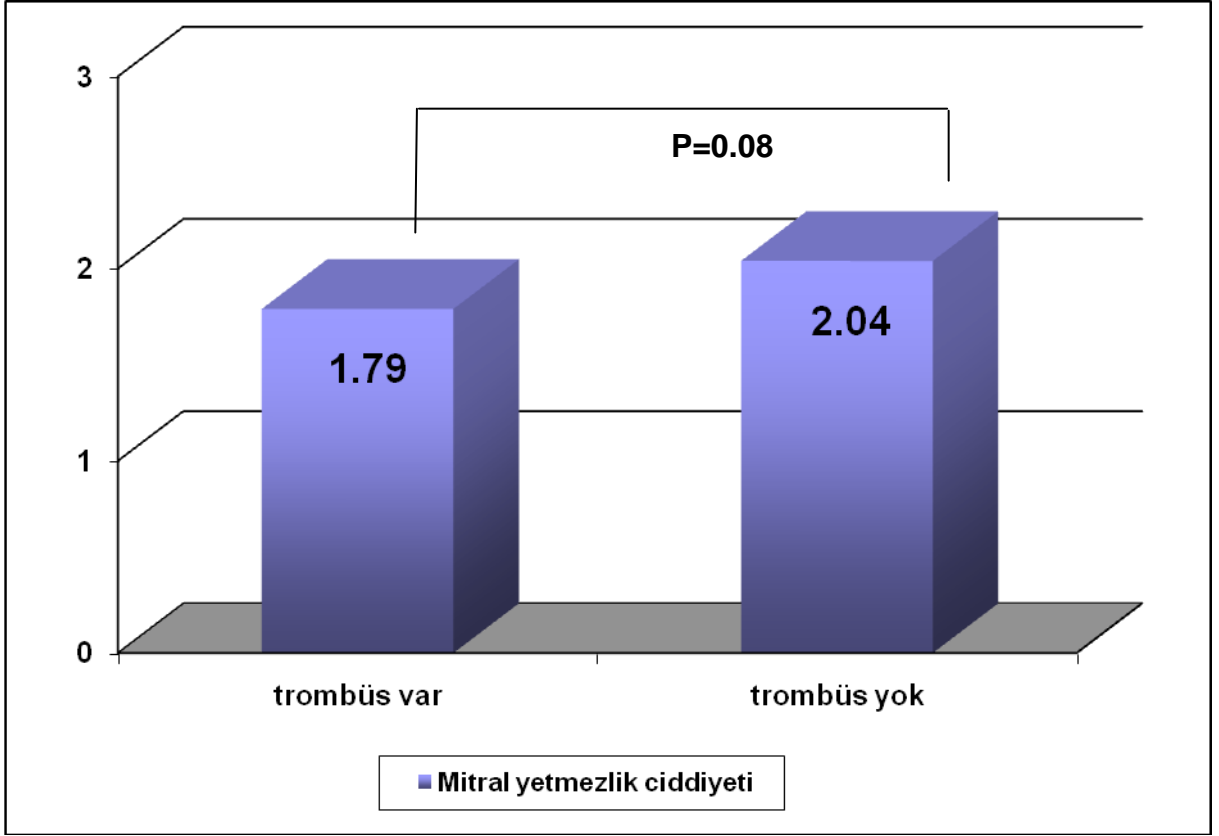
Tablo VIII SEK Yoğunluğu ve MY Ciddiyeti ile Trombüs İlişkisi

	Trombüs var n=24	Trombüs yok n=23	p
SEK (ortalama derece)	1.58 ± 0.82	1.17 ±0.69	0.03
MY (ortalama derece)	1.79 ± 0.72	2.04 0 ±0.70	0.08

SEK = Spontan Eko Kontrast; MY = Mitral Yetmezlik



Şekil 3 SEK Yoğunluğu ve Trombüs İlişkisi



Şekil 4 Mitral Yetmezlik Ciddiyeti ile Trombüs İlişkisi

V.IV SOL ATRİYUM İÇİNDE SEK YOĞUNLUĞU ve HASTA ÖZELLİKLERİ

SEK olan hastalar yoğun SEK var, yoğun SEK yok olmak üzere tekrar iki gruba ayrıldılar. 47 hastadan 7 tanesinde yoğun SEK mevcuttu. Yoğun SEK olan ve olmayan hastalarda yaş, cinsiyet, DM, HT, KAH, İSVO/GİA varlığı SA boyutu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. SVEF SEK yoğun olan grupta istatistiksel anlamlılığa yakın olarak diğer gruba kıyasla daha az olarak saptandı (p=0.06). Bulgular Tablo IX'da gösterilmiştir.

Tablo IX Yoğun SEK Varlığına Göre Grupların Özellikleri

	Yoğun SEK var n= 7	Yoğun SEK yok n= 40	p
YAŞ (yıl)	71.85± 8.49	69.12± 7.32	0.35
CİNSİYET Kadın/Erkek	4/3	22/18	0.91
DM n (%)	1 (%14.2)	13 (%32.5)	0.65
HT n (%)	2 (%28.5)	25 (%62.5)	0.25
SA (cm)	4.7± 0.20	4.52±0.37	0.15
SVEF (%)	47.71± 17.16	58.02± 9.90	0.06
MY	1.9 ± 0.74	2± 0.57	0.73
KAH n (%)	2 (%28.5)	9 (%22.5)	0.65
İSVO/GİA n (%)	2 (%28.5)	4 (%10)	0.21

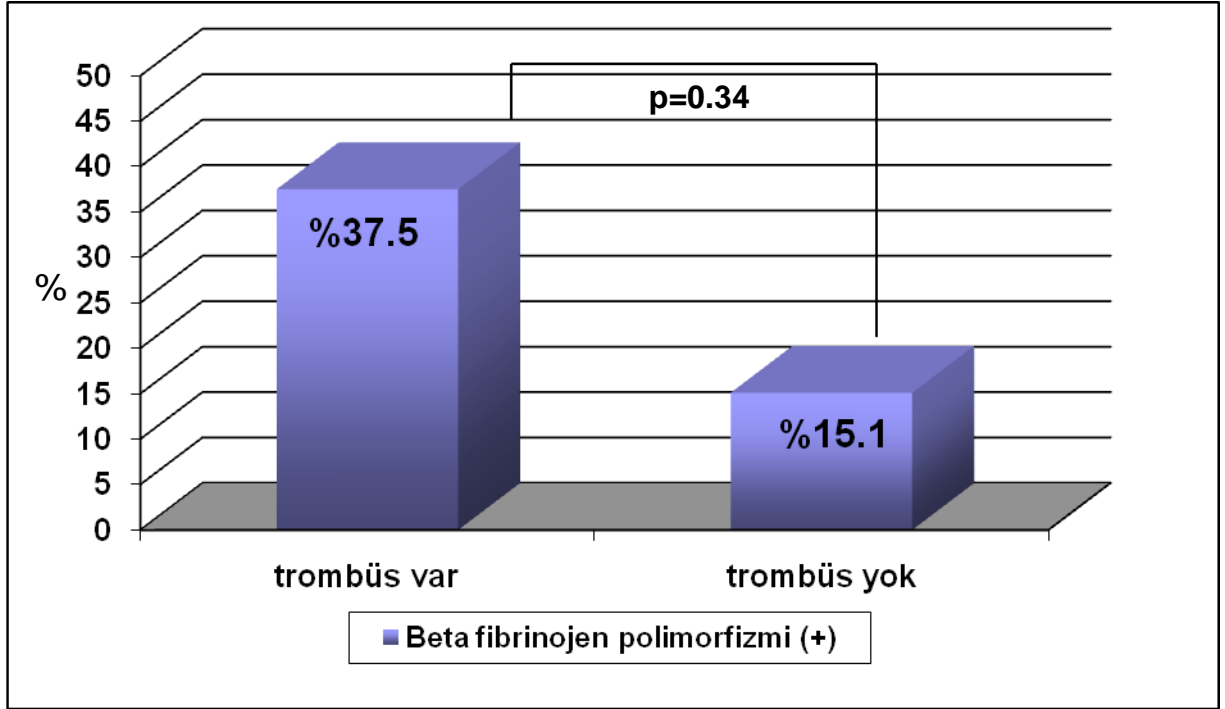
SEK = Spontan Eko Kontrast; DM = Diabetes Mellitus; HT = Hipertansiyon; SA = Sol Atriyum; SVEF = Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; MY = Mitral Yetmezliği; KAH = Koroner Arter Hastalığı; İSVO = İskemik Serebrovasküler Olay; GİA = Geçici İskemik Atak

V.V BETA FİBRİNOJEN 455 G/A POLİMORFİZMİ ve TROMBÜS ve/veya SEK VARLIĞI ile İLİŞKİSİ

Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi, 47 hastalık çalışma popülasyonunda 14 hastada (%29) saptandı. Polimorfizm, 14 hastadan 12 tanesinde heterozigot (G/A), 2 tanesinde ise homozigot (A/A) olarak görüldü. Homozigot mutasyona sahip hastaların ikisi de sol atriyum içinde trombüsü olan hastalardı. Trombüsü olan 24 hastadan 9 hastada (%37.5), trombüsü olmayan gruptaki 23 hastadan 5 hastada (%15.1) polimorfizm saptandı. Trombüsü olan hastalarda beta fibrinojen mutasyonu 2.48 kat fazla gözlenmesine rağmen değerler istatistiki anlamlılığa ulaşmadı (p=0.23). Bulgular Tablo X'da gösterilmiştir.

Tablo X Beta Fibrinojen 455 G/A Polimorfizmi ve Trombüs İlişkisi

	Trombüs var n=24	Trombüs yok n=23	p
Beta fibrinojen G/A polimorfizmi (+)	9 (%37.5)	5 (%15.1)	0.23



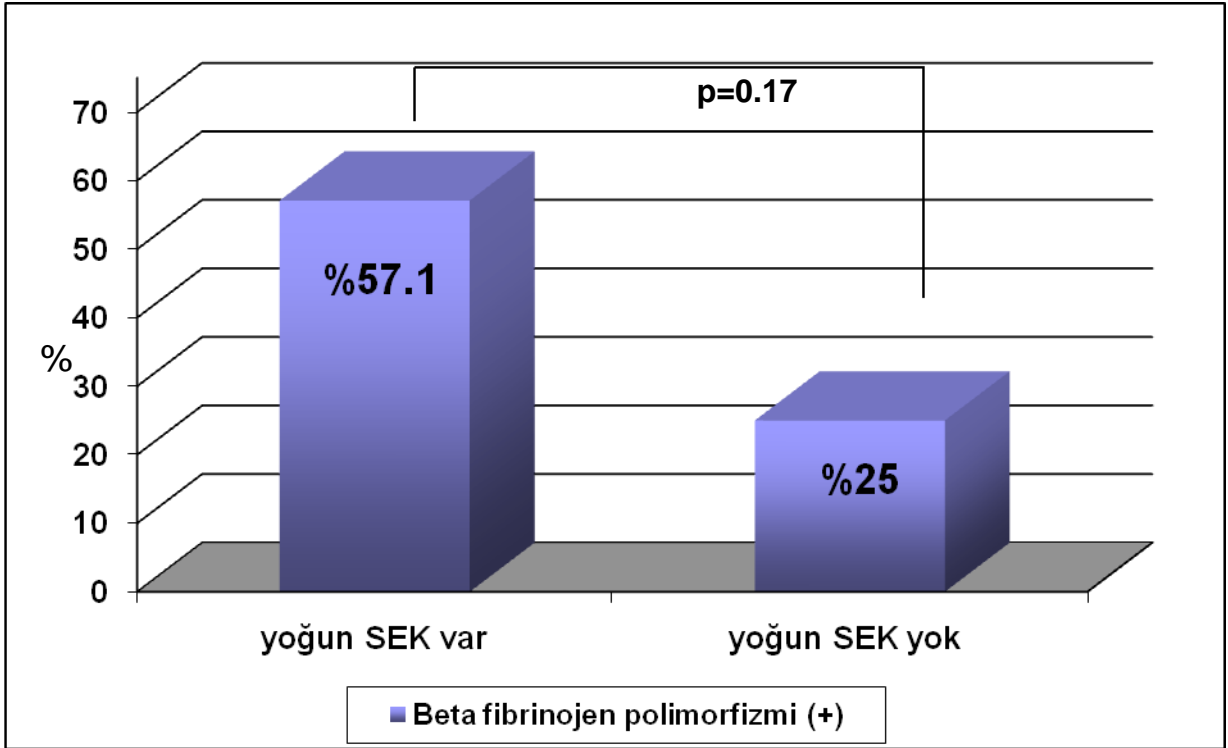
Şekil 5 Sol Atriyum İçinde Trombüs Varlığı ile Beta Fibrinojen G/A Polimorfizmi İlişkisi

Beta fibrinojen G/A polimorfizmi olan hastalar SEK yoğunluğuna göre incelendiğinde; yoğun SEK olan gruptaki 7 hastadan 4 hastada polimorfizm (%57.1), yoğun SEK olmayan gruptaki 40 hastadan 10 hastada polimorfizm (%25) gözlemlendi. Yoğun SEK beta fibrinojen polimorfizmi olan grupta ortalama olarak iki kat daha fazla ortaya çıkmasına rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlılığa ulaşmıyordu (p=0.17). Bulgular tablo XI ve Şekil 6 da gösterilmiştir.

Tablo XI Beta Fibrinojen 455 G/A Polimorfizmi ve Yoğun SEK İlişkisi

	Yoğun SEK var n=7	Yoğun SEK yok n=40	p
Beta fibrinojen G/A polimorfizmi (+)	4 (%57.1)	10 (%25)	0.17

SEK = Spontan Eko Kontrast



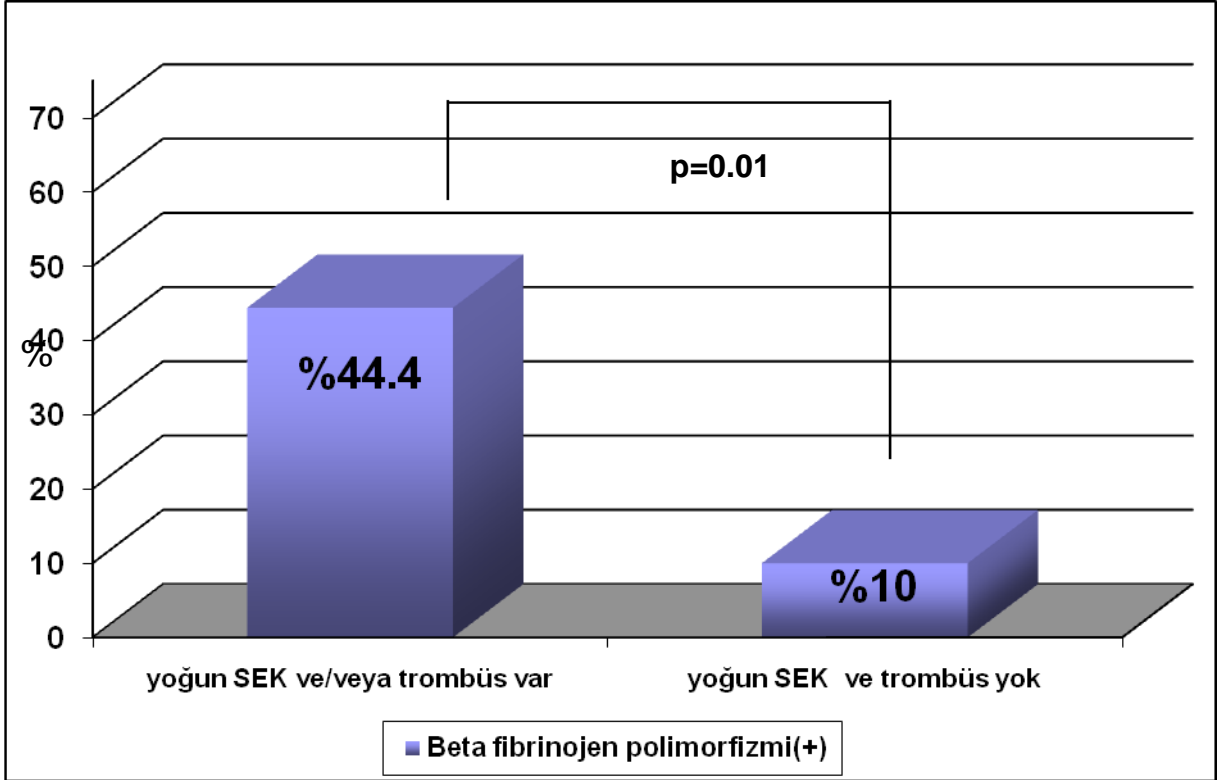
Şekil 6 Yoğun SEK Varlığı ile Beta Fibrinojen 455 G/A Polimorfizmi İlişkisi

Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi olan hastalar yoğun SEK ve/veya trombüs varlığına göre incelendiğinde yoğun SEK ve/veya trombüs olan gruptaki 27 hastadan 12 hastada polimorfizm (%44.4) gözlenirken, yoğun SEK ve/veya trombüs olmayan 20 hastadan 2 hastada polimorfizm (%10) gözlemlendi. Her iki grubu birleştirince beta fibrinojen polimorfizmi olan grupta trombüs ve/veya yoğun SEK varlığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ($p=0.01$). Bulgular tablo XII'de gösterilmiştir.

Tablo XII Trombüs ve/veya Yoğun SEK ile Beta Fibrinojen 455 G/A Polimorfizmi İlişkisi

	Trombüs ve/veya yoğun SEK var n = 27	Trombüs ve yoğun SEK yok n=20	p
Beta fibrinojen G/A polimorfizmi (+)	12 (%44.4)	2 (%10)	0.01

SEK = Spontan Eko Kontrast



Şekil 5 Yoğun SEK ve/veya Trombüs Varlığına Göre Beta Fibrinojen G/A Polimorfizmi Dağılımı

V.VI BETA FİBRİNOJEN 455 G/A POLİMORFİZMİNİN ÇALIŞMA POPÜLASYONU İÇİNDEKİ KAH ve İSVO/GİA VARLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Çalışma popülasyonu içindeki KAH veya İSVO/GİA'sı olan hastalarda beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi, KAH veya İSVO/GİA hikayesi olmayan hastalara göre benzer sıklığa sahipti. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgular tablo XIII'de gösterilmiştir.

Tablo XIII Beta Fibrinojen G/A Polimorfizmi ile KAH ve İSVO/GİA Arasındaki İlişki

	Beta Fibrinojen G/A polimorfizmi var n=14	Beta Fibrinojen G/A polimorfizmi yok n=33	p
KAH	3 (%21.4)	8 (%24.2)	0.83
İSVO/GİA	1 (%7.1)	5 (%15.1)	0.46
KAH+ İSVO/GİA	3 (21.4)	12 (%36.3)	0.32

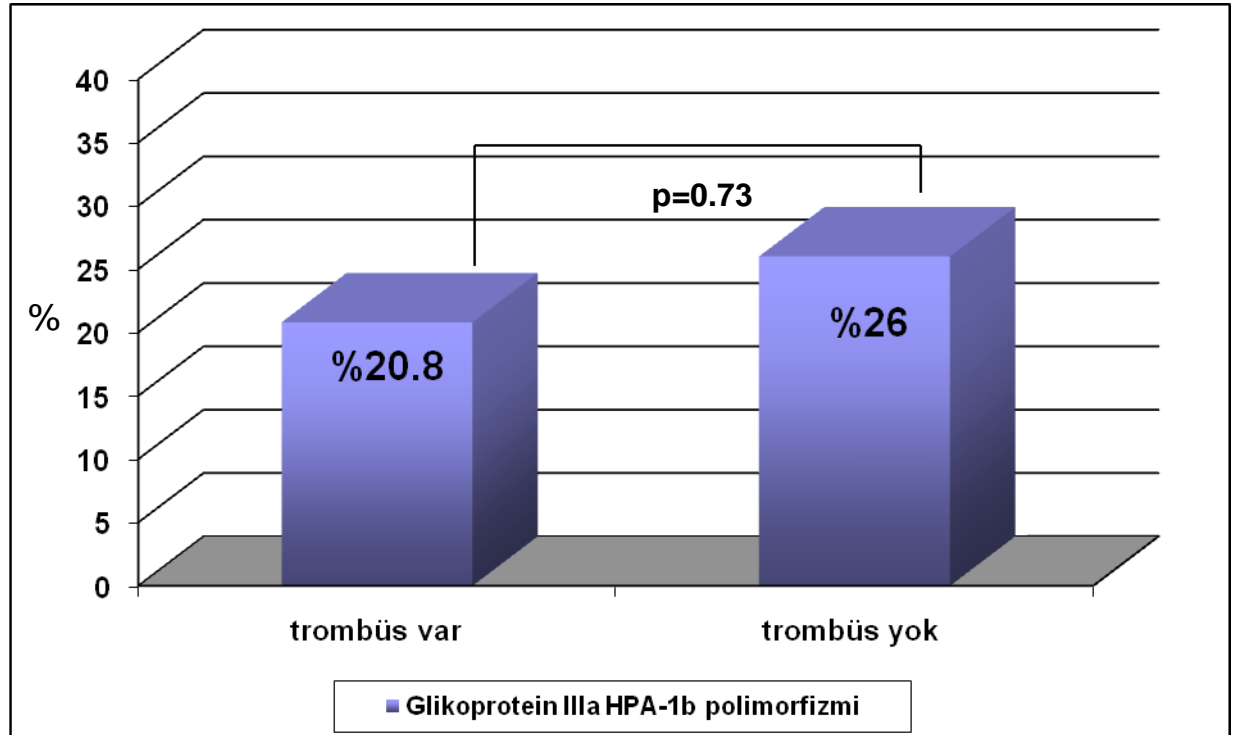
KAH = Koroner Arter Hastalığı; İSVO = İskemik Serebrovasküler Olay; GİA = Geçici İskemik Atak

V.VII GLİKOPROTEİN IIIa PIA2 POLİMORFİZMİ VARLIĞININ TROMBÜS ve/veya YOĞUN SEK VARLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi 47 hastalık çalışma popülasyonunda 11 hastada gözlemlendi (%23.4). 11 hastanın 10 tanesinde heterozigot bir tanesinde homozigot olarak saptandı. Homozigot polimorfizm sol atriyumda trombüsü olmayan hasta grubundaydı. Sol atriyum içinde trombüsü olan 24 hastadan 5 tanesinde (%20.8) glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi varken sol atriyum içinde trombüsü olmayan 23 hastadan 6 tanesinde (%26) bahsedilen polimorfizm saptandı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.73$). Bulgular Tablo XIV ve şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo XIV Trombüs Varlığı ile Glikoprotein IIIa PIA2 Polimorfizmi İlişkisi

	Trombüs var n=24	Trombüs yok n=23	p
Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi (+)	5 (%20.8)	6 (%26)	0.73



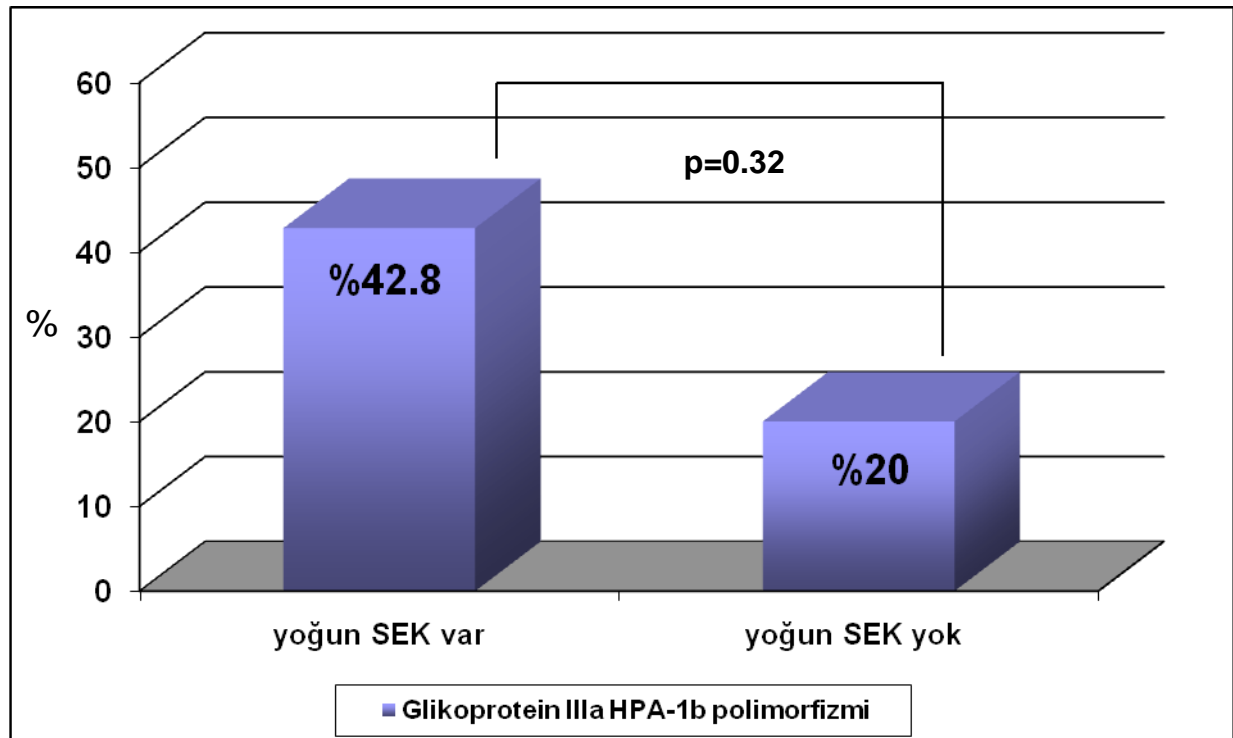
Şekil 7 SA İçinde Trombüs Varlığı ile Glikoprotein IIIa PIA2 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Yoğun SEK olan hasta grubunda glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi varlığı 7 hastadan 3 tanesinde (%42) gözlenirken yoğun SEK olmayan grupta glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi 40 hastadan 8 tanesinde (%20) mevcuttu. PIA2 polimorfizmi yoğun SEK olan grupta yaklaşık 2 kat sık olarak ortaya çıkmasına rağmen bu değer istatistik olarak anlamlığa ulaşmıyordu (p=0.32). Bulgular Tablo XV ve Şekil 8’de gösterilmiştir.

Tablo XV Yoğun SEK Varlığı ile Glikoprotein IIIa PIA2 Polimorfizmi İlişkisi

	Yoğun SEK var n=7	Yoğun SEK yok n=40	p
Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi var	3 (%42.8)	8 (%20)	0.32

SEK = Spontan Eko Kontrast



Şekil 8 Yoğun SEK Varlığıyla Glikoprotein IIIa PIA2 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

Hastalar bir grup trombüs ve/veya yoğun SEK var, diğer grup trombüs ve yoğun SEK yok olarak sınıflandırıldıklarında; glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi ile trombüs ve/veya yoğun SEK varlığı arasında da anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi (p=0.82). Tablo XVI

Tablo XVI Trombüs ve/veya Yoğun SEK Varlığı ile Glikoprotein IIIa PIA2 Polimorfizmi Arasındaki İlişki

	Trombüs ve/veya yoğun SEK var n=27	Trombüs ve yoğun SEK yok n=20	p
Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi var	6 (%22.2)	5 (%25)	0.82

SEK = Spontan Eko Kontrast

V.VIII GLİKOPROTEİN PIA2 POLİMORFİZMİ SIKLIĞININ ÇALIŞMA POPÜLASYONU İÇİNDEKİ KAH ve İSVO/GİA VARLIĞI İLE İLİŞKİSİ

Çalışma popülasyonu içindeki KAH ve İSVO/GİA hikayesi açısından hastalar değerlendirilince; glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi olan hastalarda KAH, İSVO/GİA sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Veriler Tablo XVII’de gösterilmiştir.

Tablo XVII Glikoprotein PIA2 Polimorfizmi ile KAH ve SVO Arasındaki İlişki

	Glikoprotein PIA2 Polimorfizmi (+) n=11	Glikoprotein PIA2 Polimorfizmi (-) n=36	p
KAH	3 (%27.2)	8 (%22.2)	0.70
İSVO/GİA	2 (% 18.1)	4 (% 11.1)	0.61
KAH + İSVO /GİA	4 (% 36.2)	11 (%30.5)	0.72

KAH = Koroner Arter Hastalığı; İSVO = İskemik Serebrovasküler Olay; GİA = Geçici İskemik Atak

VI. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyonda sistemik emboli kaynağı genellikle sol atriyum içinde oluşan trombüs materyalidir. Sol atriyum içinde oluşan trombotik materyal ise sıklıkla sol atriyal apendiks içinde yerleşir. Sol atriyal apendiks sol atriyum içinde kese şeklinde kör bir sonlanımdır ve bu nedenle staz gelişmesine müsait bir ortam yaratır. Sol atriyum içinde oluşan trombüs vücudun diğer yerlerinde oluşan trombüs organizasyonuna benzer patogeneze sahip olması muhtemeldir. Bundan 150 yıl önce tanımlanan Virchow triadı (kan akımında anormallik, damar duvarında anormallik, pıhtılaşma elamanlarında anormallik) her üç durumun vakadan vakaya değişen oranlarda katkısı ile trombüs oluşumuna neden olmaktadır (110).

Atriyal mekanik kasılmanın kaybı ve bununla başlayan sol atriyum içinde azalmış kan akım hızıyla trombüs oluşumu arasındaki ilişki daha önce net olarak gösterilmiştir. Klinik pratiğimizde de atriyal stazı arttıran durumlarda (örneğin: mitral darlık) sol atriyal trombüs oluşumunu ve artmış iskemik olay sıklığını gözlüyoruz (32). Bununla birlikte trombüs oluşumuna meyil yaratacak durumlardan damar duvarına ait ve pıhtılaşma elamanlarına ait problemlerin de sol atriyum içinde trombüs oluşumuna ve sistemik embolilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (37–39). Bu çalışmada, kan pıhtılaşma elemanlarının trombüs oluşumundaki etkinliği test edildiğinden; trombüs oluşumu için yüksek risk içeren mitral darlığı, çok geniş sol atriyum, ileri derecede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gibi patolojileri bulunmayan bireylerden oluşan homojen bir grup örneklem olarak seçilmiştir. Bu şartlar altında sol atriyumda trombüs veya yoğun SEK ortaya çıkan hastaların, sol atriyum içinde trombüs veya yoğun SEK gözlenmeyen grup ile karşılaştırılması bir ölçüde staz ile ilişkili riskin eşitlendiği veya çok fazla olmadığı popülasyonda etkili olabilecek başka faktörlerin varlığını araştırmak için uygun ortam sağlamıştır.

VII. SOL ATRİYUM İÇİNDE TROMBÜS veya SEK VARLIĞI ile BETA FİBRİNOJEN 455 G/A POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmaya sol atriyum içinde trombüsü olan 24 ve sol atriyum içinde trombüsü olmayan 23, toplam 47 hasta alındı. Hastaların bazal demografik özellikleri birbirine benzerdi. Trombüsü olan grupta beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi %37.5, trombüsü olmayan grupta ise %15.1 olarak saptandı fakat iki grup arasındaki fark istatistiki anlamlılığa ulaşmamaktaydı. Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi saptanan 14 hastadan 2 tanesinde A

alleli (A/A) homozigottu ve bu iki hastada sol atriyumda trombüs olan gruptaydı. Bütün hasta popülasyonu SEK varlığı açısından yoğun SEK var, yoğun SEK yok olarak tekrar sınıflandırıldı. Yoğun SEK olan grupta beta fibrinojen polimorfizmi sıklığı %57.1, yoğun SEK olmayan grupta ise %25 sıklıkta saptandı, fakat bu risk artışı da istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Hastalar trombüs var ve/veya yoğun SEK var ya da trombüs veya yoğun SEK yok olarak iki grubu ayrıldığında yani bir anlamda artmış trombüs oluşma ihtimali ve trombüs varlığı birleştirildiğinde beta fibrinojen polimorfizmi yoğun SEK ve/veya trombüs olan grupta %44.4 olmayan grupta %10 sıklıkta bulunmaktaydı ve bu fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0.01).

Aslında beta fibrinojen polimorfizmi hem trombüs olan grupta hem de yoğun SEK olan grupta kontrol grubuna göre 2–2.5 kat fazla saptanmıştır, hasta sayısının görece yetersizliği nedeniyle bu fark anlamlılığa ulaşmamış olabilir.

SEK'in daha önce belirtildiği gibi eritrositlerin kan proteinleri özellikle fibrinojen ile ortaya çıkan agregasyonu olduğu düşünülmektedir ve fibrinojen düzeyindeki artışlar ile yoğunluğunun arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (43). Her ne kadar yoğun SEK bir trombüs öncülü değilse de trombüs oluşumu ve sistemik emboli riskinde artış ile beraber olduğu bilinmektedir (47–48). Bununla birlikte bu risk artışının temelde SEK ile görünür hale gelen atriyal stazın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Burada fibrinojenin kilit bir rol üstleniyor olması olasıdır ve SEK ile trombüs arasındaki köprüyü oluşturuyor olabilir. Defektif fibrinojen varlığı; atriyal staza veya trombosit aktivasyonuna ya da her ikisine de neden olarak trombüs veya SEK oluşumunda rol oynuyor olabilir. Bu noktada; eş zamanlı kan fibrinojen düzeyi analizi yapılamamış olmamasının önemi azdır, çünkü; önceki bir çok çalışmada beta fibrinojen G/A polimorfizmi ile sadece A/A homozigotluğu durumunda artmış fibrinojen seviyeleri görülmüş, 455 G/A polimorfizmine sahip olanlarda normal ile benzer fibrinojen düzeyleri bulunmuştur (99,117,118). Bizim çalışmamızda beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi sadece iki hastada homozigot olarak saptanmıştır. Bununla beraber; fibrinojen bir akut faz reaktanı olduğu için, anlık bireysel durumlarda kandaki düzeyi hızla değişebilmektedir. Bu açıdan; kan fibrinojen düzeyi, fibrinojenin gen analizine kıyasla, bir çok parametreden etkilenebilen, non spesifik bir göstergedir.

A allellini homozigot taşıyan bireylerde artmış risk, artmış fibrinojen ile bir ölçüde açıklanabilirken, heterozigot taşıyıcılarda bu ilişki açık değildir. A allelinin polimorfizmi durumunda artmış riskin nedeni; akut faz reaktanı olan fibrinojenin üretiminin strese anormal

cevabı, dolayısıyla kanda sürekli bir düzey yüksekliğinden ziyade anormal artışlarla seyrediyor olması olabilir. Bununla ilgili olarak beta fibrinojen G/A polimorfizmi olan hastaların egzersize artmış fibrinojen cevabı gösterdikleri gözlenmiştir (95). Başka bir ihtimal ise A alleli varlığının, fibrinojenin yüksek aktivasyon eğilimi gösteren yüksek moleküler ağırlıklı tipinin artmasına neden olması olarak düşünülmektedir (99).

Daha önce bir çok çalışmada beta fibrinojen polimorfizmi ile inme ve miyokard infarktüsü arasında bağlantı olasılığı gözlenmiştir (96,97,100). Bu açıdan trombüs oluşumuna katkı yapması muhtemeldir. Beta Fibrinojen 455 G/A polimorfizmi ile artmış eritrosit agregasyonu da daha önce gösterilmiş ve beta fibrinojen polimorfizminin staza eğilim ile ilişkisi bu anlamda saptanmıştır. Kanın vizkozitesinin temel belirleyicilerinden biri olan fibrinojenin defektif varlığı, kanın akışkanlığında değişikliğe yol açıyor ve özellikle staza eğilimli alanlarda tromboz riskini artırıyor olabilir. Bu açıdan; hem trombosit fonksiyonları hem de atriyal staz üzerine etkili olma olasılığı mevcut olan beta fibrinojen 455 G/A polimorfizminin, AF'de sol atriyal trombüs oluşumu ile ilişkisi akla yakındır.

Yoğun SEK ve trombüs varlığını beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi açısından beraber değerlendirmek, fibrinojen aracılı ortak bir patolojik süreçten kaynaklanıyor olma olasılıkları nedeniyle yanlış olmayacaktır. Bu iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi anlamlı olarak artmış bir riski temsil etmektedir.

Çalışma popülasyonundaki hastalar KAH sıklığı ve İSVO/GİA varlığıyla beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi varlığı açısından da değerlendirildi. Daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler olay sıklığı ile beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi arasında risk artışı gözlenmiş olmasına rağmen, çalışma popülasyonunda bu açıdan anlamlı risk artışı saptanmadı. Bununla birlikte çalışma, bu verileri test etmek amacıyla kurgulanmadığı için gruplar heterojendi ve hastalık sıklığı azdı.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyum içinde oluşabilecek trombüs oluşumuna beta fibrinojen 455 G/A polimorfizminin etki edip etmeyeceği daha önce hiç araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda beta fibrinojen 455 G/A polimorfizminin net olarak trombüs varlığıyla olmasa da, trombüs ve trombüse zemin yaratacak bir ortam varlığıyla bağlantısı olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi varlığı yeni bir risk belirleyicisi olabilir. Özellikle çalışma popülasyonumuz gibi nispeten ciddi hemodinamik problemleri olmayan hasta gruplarında gerek antikoagülasyona rehberlik edebilmesi gerekse trombüsü oluşturan patofizyolojiye ışık tutabilecek olması açısından umut vaat etmektedir.

Bununla birlikte hasta sayısını görece azlığı sonuçların anlamlılığını ve güvenilirliğini kısıtlamaktadır, konuyla ilgili daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI.II. SOL ATRİYUM İÇİNDE TROMBÜS veya SEK VARLIĞI ile GLİKOPROTEİN IIIa PIA2 POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Sol atriyum içinde trombüsü olan hasta grubunda glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi %20.8 trombüsü olmayan hastalarda ise %26 sıklıkla saptandı. Beklenenin aksine trombüsü olmayanlardaki bu küçük fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildi. PIA2 polimorfizmi ne yoğun SEK ile ne de yoğun SEK ve/veya trombüs varlığı ile ilişkili saptandı.

Daha önceki çalışmalarda myokard infarktüsü, kararsız anjina ve arteriyel tromboz ile ilişkisi gösterilmiş olan glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizminin (106,107) kardiyovasküler olay riskini arttırmadığına dair bazı çalışmalarda mevcuttur (108). Bizim çalışmamızda atriyal fibrilasyonda glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizminin sol atriyumda trombüs oluşum riskini arttırmadığı gözlemlendi.

Bu bulgu glikoprotein IIIa'nın sadece aktive olmuş trombositler üzerinde bulunması, buna karşın normal dolaşımında bulunmaması ile ilişkili olabilir. Bu haliyle patogeneizde aktif olası bir disfonksiyonu bile başlatıcı etken olamayacak, ancak sürecin komplike olmasına katkıda bulunacaktır. Daha önceki postmortem çalışmalarda da gözlenen aterosklerotik zeminden ziyade akut trombozlar ile artmış sıklığı, rastlantısal damar yaralanmalarına artmış trombosit cevabı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan bu bulgu atriyal fibrilasyonda trombüs oluşumunun endotelde aşırı bir yaralanmadan çok endotelin antikoagülan, hemostazı koruyan özelliklerinin yitimi aracılığıyla olduğuna indirekt bir kanıt olabilir.

AF'de tromboembolizmden korunmada VKA'nın ASA'ya göre üstün olduğu daha önceki bir çok çalışmada gösterilmiştir (82-84). ASA ile yapılan çalışmalarda ASA'nın tromboembolizmden korunmada sağladığı yararın daha çok kalıcı sakatlık bırakmayan inmelerde olduğu, ciddi iskemik inmelerde risk azalmasının fazla olmadığı saptanmıştır (28). ASA'nın tromboemboliden koruyucu etkisi baskın olarak HT'sif ve/veya DM'li hastalarda ortaya çıkmaktadır. AF'li popülasyonda sistemik tromboembolilerin yaklaşık dörtte biri SA dışı kardiyak kaynaktan veya aterosklerotik vasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır (120). ASA'nın daha çok aterosklerotik zeminden kaynaklanan olaylarda azalmaya yol açtığı kardiyak kökenli embolilerde pek etkin olmadığı bilinmektedir (121). Bu bağlamda

antiagregan tedavi ile SA'da oluşan trombotik materyale ciddi anlamda mani olunamaması, patogeneizde trombosit aktivasyonundan ziyade koagülasyon sisteminin daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da; koagülasyon sisteminde anormalliğe yol açabilecek bir genetik defekt tromboz riskini arttırırken, trombosit aktivitesinde anormalliğe yol açan bir genetik defektin bu riski arttırmadığının saptanması, patogeneizde koagülasyon sisteminin öneminin daha fazla olduğunu düşündürmüştür.

Çalışma popülasyonu içindeki KAH ve SVO/TIA hikayesi olan hastalar glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi açısından tarandıklarında iki grupta da glikoprotein polimorfizmi ile anlamlı risk artışı gözlenmedi. Bu bulgu yukarıda belirtilen nedenlerle güvenilirliği son derece sınırlı bir bulguydu.

Atriyal fibrilasyonda trombüs ve yoğun SEK varlığıyla glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi arasında bağlantı olup olmadığı daha önce test edilmemiştir. Bizim çalışmamızda glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizminin sol atriyal trombüs varlığı veya yoğun SEK varlığıyla bağlantısı gösterilememiştir. Bu nedenle atriyal fibrilasyonlu hastalarda risk belirlemede kullanımı yararlı gözükmemektedir.

VI.III. EKOKARDİOGRAFİK ÖZELLİKLER ile SOL ATRİYAL TROMBÜS ve SEK VARLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Mitral yetmezliğinin sol atriyumda trombüs oluşumuyla ters orantı içinde olduğuna dair literatürde yayınlar mevcuttur (110–112). Bununla birlikte bu olası risk azalmasına dair kılavuzlarda herhangi bir öneri yoktur. Bu açıdan mitral yetmezliğinin trombüs oluşumu ve sistemik embolik olay sıklığı üzerine etkisi tartışmalı bir konudur.

Bizim çalışmamızdaki hastalar mitral yetmezliği ciddiyetlerine göre 1 ile 4 arasında Doppler eko bulgularına göre sınıflandırıldılar. MY skoru trombüs saptanan hastalarda 1.79 ± 0.72 , trombüsü olmayan hastalarda 2.04 ± 0.70 olarak saptandı, trombüsü olmayan grupta mitral yetmezlik skorundaki bu artış istatistiki anlamlılığa yakındı ($p=0.08$). Bu açıdan daha önceki çalışmalar ile uyumluydu. Mitral yetmezliği ile yoğun SEK varlığı arasındaki ilişki saptanmadı.

Çalışmamız da SEK yoğunluğuyla trombüs varlığı arasında ilişki de sınıandı. Hastalar SEK yoğunluklarına göre 0-3 arasında derecelendirildiler, sol atriyumda trombüsü olan grupta SEK yoğunluğu ortalama 1.58 ± 0.82 , trombüs olmayan grupta ise 1.17 ± 0.69 olarak saptandı. Daha önceki çalışmalara benzer olarak (47,113), bizim çalışmamızda da trombüsü

olan gruptaki bu risk artışı istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.03$).

Bizim çalışma popülasyonumuz da mitral yetmezlik ciddiyetinde artış ile beraber trombüs varlığında azalma eğilimi ve SEK yoğunluğunda artış ile beraber artmış trombüs sıklığı gözlenmiştir. Bu bulgular literatür ile benzerdir (47-113).

VII. SONUÇ

- 1) Çalışma popülasyonunda sol atriyumda yoğun SEK ve/veya trombüs olan hastalarda beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.
- 2) Çalışma popülasyonunda sol atriyumda yoğun SEK ve/veya trombüs olan hastalarda glikoprotein IIIa PlA2 polimorfizmi kontrol grubu ile benzer sıklıkta saptanmıştır.
- 3) Sol atriyumda trombüs varlığıyla mitral yetmezlik ciddiyeti arasında istatistiki anlamlılığa yakın negatif ilişki tespit edilmiştir.
- 4) Sol atriyumda SEK yoğunluğu ile trombüs varlığı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır.

VIII. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- 1) Tek gen mutasyonu tespiti için hasta sayısının görece az olması.
- 2) TÖE işlemi ile eş zamanlı kan fibrinojen düzeyinin bilinmemesi.
- 3) Yoğun SEK saptanan hasta sayısının az olması.
- 4) SEK'in semi kantitatif ölçülmesi.

IX.ÖZET

ATRİYAL FİBRİLASYONLU OLGULARDA SOL ATRİYUMDA TROMBÜS ve SPONTAN EKO KONTRAST VARLIĞI ile BETA FİBRİNOJEN 455 G/A POLİMORFİZMİ ve GİLİKOPROTEİN IIIA HPA1-b POLİMORFİZMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç ve Gerekçe: Atriyal fibrilasyonda trombüs oluşumuna meyil yaratabilecek pıhtılaşma elemanları ile ilgili genetik defektlerin tespiti tromboemboli açısından risk tayinine yardımcı olabilir ve trombüs oluşum mekanizmasına ışık tutabilir. Çalışmamızda daha önceden arteriyel tromboza yatkınlık ile ilişkisi gözlenmiş beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi ve glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi ile sol atriyumda trombüs ve SEK arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Metot: Çalışmaya; TÖE’de trombüs saptanmış 24, trombüs saptanmamış 23 (kontrol grubu), toplam 47 hasta dahil edildi. Hastalar sol atriyumda trombüs varlığı dışında, mitral yetmezlik derecesi ve SEK varlığı açısından da değerlendirildi. Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra periferik venöz yoldan EDTA tüpe alınan 2–3 cc kandan, beta fibrinojen G/A polimorfizmi ve glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmini saptamak amacıyla DNA analizi yapıldı.

Bulgular: Sol atriyumda trombüsü olan hastalarda mitral yetmezlik skoru anlamlılığa yakın daha az ($p=0.08$), SEK anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0.03$). Beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi, sol atriyumda trombüs ve/veya yoğun SEK olan grupta %44.4, olmayan grupta %10 sıklıkta saptandı ($p=0.01$). Glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi sol atriyumda trombüs ve/veya yoğun SEK olan grupta %22.2, olmayan grupta %25 sıklıkta saptandı ($p=0.82$).

Sonuç: Sol atriyumda yoğun SEK ve/veya trombüs olan hastalarda beta fibrinojen G/A polimorfizmi anlamlı olarak daha fazla, glikoprotein IIIa PIA2 polimorfizmi ise kontrol grubu ile benzer sıklıkta saptandı. Sol atriyumda trombüs varlığıyla mitral yetmezlik ciddiyeti arasında istatistiki anlamlılığa yakın negatif ilişki tespit edildi. Sol atriyumda SEK yoğunluğu ile trombüs varlığı arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, glikoprotein IIIa PIA1/A2, beta fibrinojen 455 G/A

X. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN LEFT ATRIAL THROMBUS AND SPONTANEOUS ECHO CONTRAST WITH BETA-FIBRINOGEN 455 G/A POLYMORPHISM AND GLYCOPROTEIN 3A HPA1-B POLYMORPHISM IN THE CASES WITH ATRIAL FIBRILLATION

Aim and rationale: The detection of genetical defects about clotting factors, which lead to thrombus formation in atrial fibrillation can help to determine the risk of thromboembolism and mechanism of thrombus formation. In our study; we aim to investigate the relationship between left atrial thrombus and spontaneous echo contrast with the polymorphisms of beta fibrinogen 455 G/A and glycoprotein IIIa PI1A1/A2 in which the predisposition to arterial thrombus was observed.

Method: Totally 47 patients in whom 24 patients with thrombus in TEE, and 23 patients without (control group) were included in the study. Patients were evaluated in terms of mitral regurgitation grade and presence of SEC (Spontaneous Echo Contrast) apart from the presence of left atrial thrombus. After inclusion; DNA analysis was conducted to determine the beta-fibrinogen 455 G/A polymorphism and glycoprotein IIIa PI1A1/A2 polymorphism in 3-5 cc blood which taken from the peripheral venous route.

Results: In the patients with left atrial thrombus; mitral regurgitation score was detected less which adjacent to significance ($p=0.08$) and the SEC was detected significantly more ($p=0.03$). Beta-fibrinogen 455 G/A polymorphism was detected about % 44.4 in the group with left atrial thrombus and/or dense SEC, and about % 10 in the group without left atrial thrombus and/or dense SEC ($p=0.01$). Glycoprotein IIIa PI1A1/A2 polymorphism was detected about % 22.2 in the group with left atrial thrombus and/or dense SEC, and about % 25 in the group without left atrial thrombus and/or dense SEC ($p=0.82$).

Conclusion: Beta-fibrinogen 455 G/A polymorphism was detected significantly more in the patients with dense SEC and/or thrombus in left atrium as for glycoprotein IIIa PI1A1/A2 polymorphism was detected similarly with control group. Inversely proportional relationship was established between left atrial thrombus and mitral regurgitation grade which is adjacent to statistical significance. Linear relationship was established between presence of thrombus and SEC density in left atrium.

Key words: Atrial fibrillation, glycoprotein IIIa PlA1/A2 polymorphism, beta-fibrinogen 455 G/A polymorphism.

XI. KISALTMALAR

ACE	:	ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
AF	:	ATRİYAL FİBRİLASYON
ASA	:	ASETİ SALİSİLİK ASİT
AV	:	ATRİYOVENTRİKÜLER
BB	:	BETA BLOKER
DM	:	DİABETES MELLİTUS
EKV	:	ELEKTİRİKİ KARDİOVERSİYON
GİA	:	GEÇİCİ İSKEMİK ATAK
HT	:	HİPERTANSİYON
INR	:	INTERNATIONAL NORMALIZE RATIO
IV	:	INTRAVENÖZ
İSVO	:	İSKEMİK SEREBROVASKÜLER OLAY
KAH	:	KORONER ARTER HASTALIĞI
KD	:	KANIT DÜZEYİ
KV	:	KARDİOVERSİYON
MY	:	MİTRAL YETMEZLİK
KKB	:	KALSİYUM KANAL BLOKER
N-Dp-KKB	:	NON DİHİDROPRİDİN KALSİYUM KANAL BLOKER
OAK	:	ORAL ANTİKOAGÜLAN
PCR	:	POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU
SAA	:	SOL ATRİYAL APENDİKS
SA	:	SOL ATRİYUM
SEK	:	SPONTAN EKO KONTRAST
SV	:	SOL VENTRİKÜL
TÖE	:	TRANSÖZEFAJIAL EKOKARDİOGRAFİ
TTE	:	TRANSTORASİK EKOKARDİOGRAFİ
VKA	:	VİTAMİN K ANTAGONİSTİ
VWF	:	VON WILLEBRAND FAKTÖR

XII. KAYNAKLAR

- 1) ACC/ AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol* 2006;48:149–246.
- 2) Levy S, Novella P, Ricard P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:69 –74.
- 3) Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:18–28.
- 4) A.Hersi and D.G Wyse Phd. Management of atrial fibrillation. *Current Problems in Cardiology* 2005;30:175-234.
- 5) Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–672.
- 6) Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844.
- 7) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation. Incidence, risk factors and prognosis in the Mantioba follow-up study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
- 8) Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1 :526-529.
- 9) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527–539.
- 10) Petersen P, Madsen EB, Brun B, et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098 –1100.
- 11) Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–241.
- 12) Poole-Wilson PA, Swedberg K, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
- 13) Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, editors. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management*. New York: Raven Press, 1992:15–39.

- 14) Xu J, Cui G, Esmailian F, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:363– 368.
- 15) Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, et al. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:612–617.
- 16) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197–2204.
- 17) Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608–2614.
- 18) Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479–2485.
- 19) Shah D, Haissaguerre M, Jais P, et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1631–1635.
- 20) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219 –226.
- 21) Naito M, David D, Michelson EL, et al. The hemodynamic consequences of cardiac arrhythmias: evaluation of the relative roles of abnormal atrioventricular sequencing, irregularity of ventricular rhythm and atrial fibrillation in a canine model. *Am Heart J* 1983;106:284 –291.
- 22) Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1039–1045.
- 23) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–570.
- 24) Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792–797.
- 25) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factor for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.
- 26) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke

- in the elderly. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–1564.
- 27) Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–50. 1997;80:897–900.
- 28) Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32–36.
- 29) Atrial Fibrillation Investigators. Risk factor for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.
- 30) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial). *Lancet* 1993; 342:1255–1262.
- 31) Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participant in the SPA I-III clinical trials. The stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) investigators. *Stroke* 1999;30:1223–1229.
- 32) Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal two dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:163–166.
- 33) Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995;123:817–822.
- 34) Left atrial thrombus, transient ischemic attack, and atrial fibrillation: Does left atrial thrombus predict? Does absence protect?. *American Heart Journal*, 2003;145:582–585.
- 35) Ernst G, Stollberger C, Abzieher F, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec* 1995;242:553–561.
- 36) Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation a case-control study. *Am J Med* 1991;91:156–161.
- 37) Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effect of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;86:795-797.

- 38) Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1926-1931.
- 39) Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P- selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation. Relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;106:1962-1967.
- 40) Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2003;145:787-794.
- 41) Dunn MI, Marcum JL. Atrial mechanical performance following internal and external cardioversion of atrial fibrillation: its relationship to peripheral embolization and acute cerebrovascular accident. *Chest* 2002;121:1-3.
- 42) Yang Y, Grosset DG, Li Q, et al. Identification of echocardiographic “smoke” in a bench model with transcranial Doppler ultrasound. *Stroke* 2000;31:907-914.
- 43) Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:603-610.
- 44) Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol Int J Cardiol* 2001;77:63-68.
- 45) Black IW. Spontaneous echo contrast: where there’s smoke there’s fire. *Echocardiography* 2000;17:373-382.
- 46) Goldman ME, Pearce LA, Hartz RG, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;12:1080-1087.
- 47) Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, et al. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:451-457.
- 48) Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:961-969.

- 49) Levy S, Novella P, Ricard P, et al. Paroxysmal atrial fibrillation: a need for classification. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:69–74.
- 50) Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004;109:1509–1513.
- 51) Lemery R, Brugada P, Cheriex E, et al. Reversibility of tachycardia-induced left ventricular dysfunction after closed-chest catheter ablation of the atrioventricular junction for intractable atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1987;60:1406–1408.
- 52) Farshi R, Kistner D, Sarma JS, et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: acrossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:304–310.
- 53) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998;98:953–960.
- 54) Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997;96:2617–2624.
- 55) Williamson BD, Man KC, Daoud E, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994;331:910–917.
- 56) Gallagher MM, Guo XH, Poloniecki JD, Guan Yap Y, Ward D, Camm AJ. Initial energy sitting, outcome and efficiency in direct current cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1498–1504.
- 57) Dalzell GW, Anderson J, Adgey AA. Factors determining success and energy requirement for cardioversion of atrial fibrillation. *Q J Med* 1990;76:903–913.
- 58) Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation. *Lancet* 2002;360:1275–1279.
- 59) Lown B, Kleiger R, Wolff G. The technique of cardioversion. *Am Heart J* 1964;67:282–284.

- 60) Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation. The result of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1956-1963.
- 61) Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Comparison of rectilinear versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282-1287.
- 62) Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs*. 2004;64:2741-2762.
- 63) Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;165:2585-2592.
- 64) Damiano RJ Jr, Gaynor SL, Bailey M, et al. The long-term outcome of patients with coronary disease and atrial fibrillation undergoing the Cox maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2016–2021.
- 65) Gillinov AM, McCarthy PM. Advances in the surgical treatment of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:147–157.
- 66) Packer DL, Asirvatham S, Munger TM. Progress in nonpharmacologic therapy of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:296–309.
- 67) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659–666.
- 68) Verma A, Marrouche NF, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation: intracardiac echocardiography-guided technique. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1335–1340.
- 69) Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355–2360.
- 70) Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100–1105.
- 71) Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing periablation for prevention of

- paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99: 2553–2538.
- 72) Levy S, Ricard P, Lau CP, et al. Multicenter low energy transvenous atrial defibrillation (XAD) trial results in different subsets of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:750–755.
- 73) Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000;356:1789–1794.
- 74) Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
- 75) Van Gelder IC, Hagnes VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
- 76) Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control and rhythm control in patients with persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation study (STAF). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–1696.
- 77) Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, et al. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–486.
- 78) The Boston Area Anticoagulation Trial of Atrial Fibrillation Investigator. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505–1511.
- 79) Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349–355.
- 80) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406–1412.
- 81) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigator. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final result. *Circulation* 1991;84:527–539.
- 82) Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebocontrolled randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complication in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175–179.
- 83) Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic

- attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial). *Lancet* 1993; 342:1255–1262.
- 84) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
- 85) Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complication in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:970–979.
- 86) European Atrial Fibrillation Trial. Optimal oral anticoagulation therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5–10.
- 87) Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs*. 2004;64:2741–2762.
- 88) Meade TW, North WR, Chakrabari RR, et al . Haemostatic function and cardiovascular death: early result or prospective study. *Lancet* 1980;1:1050–1054.
- 89) Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183–1186.
- 90) Fowkes FGR, Connor JM, Smith FB, Wood J, Donnan PT, Lowe GDO. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet*. 1992;339:693–696.
- 91) Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, van der Velden PA, Briet E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1994;71:719–722.
- 92) Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1984;311:501–505.
- 93) Henry I, Uzan G, Weil D, Nicolas H, Kaplan JC, Marguerie C, Kahn A, Junien C. The genes coding for alpha, beta and gamma chains of fibrinogen map to 4q2. *Am J Hum Genet*. 1984;36:760–768.
- 94) Yu S, Sher B, Kudryk B, Redman CM. Fibrinogen precursors: order of assembly of fibrinogen chains. *J Biol Chem*. 1984;259:10574–10581.
- 95) Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, et al. The acute rise in plasma fibrinogen

- concentration with exercise is influenced by the G-455-A polymorphism of fibrinogen G-455-A polymorphism. *Blood*. 1998;92:3286–3293.
- 96) Lam KS, Ma OC, Wat NM, Chan LC, Janus ED. Fibrinogen gene G/A-455 polymorphism in relation to fibrinogen concentrations and ischaemic heart disease in Chinese patients with type II diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:1250–1253.
- 97) Carter AM, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. β -fibrinogen gene-455 G/A polymorphism and fibrinogen levels: risk factors for coronary artery disease in subjects with NIDDM. *Diabetes Care*. 1996;19:1265–1268.
- 98) Behague I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Arveiler D, Luc G, Cambou J, Scarabin P, Bara L, Green F, Cambien F. β -Fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction: the ECTIM study. *Circulation*. 1996;93:440–449.
- 99) Klufft Zwinderman, Hans Jansen, Bjørn Groenemeier et al. Acute-Phase Reaction Pattern of Fibrinogen Progression of Coronary Atherosclerosis in Symptomatic Men : Proposed Role 455G/A Polymorphism of the β -Fibrinogen Gene is Associated With the Progression of Coronary Atherosclerosis in Symptomatic Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998;18:265–271.
- 100) M. Martiskainen, MD; T. Pohjasvaara, MD, PhD; J. Mikkelsen, MD, PhD; R. Mäntylä, MD; T. Kunnas, MSc; P. Laippala, PhD; E. Ilveskoski, MD, PhD; M. Kaste, D, PhD; P. J. Karhunen, MD, PhD; T. Erkinjuntti, MD, PhD Fibrinogen Gene Promoter -455 A Allele as a Risk Factor for Lacunar Stroke . *Stroke*. 2003;34:886–891.
- 101) Weng X, Cloutier G, Genest J. Contribution of the -455G/A polymorphism at the beta-fibrinogen gene to erythrocyte aggregation in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 1999;82:1406–1411.
- 102) Ben Assayag E, Bova I, Berliner S, Peretz H, Usher S, Shapira I, Bornstein NM. Gender differences in the expression of erythrocyte aggregation in relation to B beta-fibrinogen gene polymorphisms in apparently healthy individuals. *Thromb Haemost*. 2006;95:428-433.
- 103) Brown ET, Fuller GM. Detection of a complex that associates with the-fibrinogen G-455-A polymorphism. *Blood*. 1998;92:3286–3293.
- 104) Doggen CJ, Bertina RM, Cats VM, Rosendaal FR. Fibrinogen polymorphisms are

- not associated with the risk of myocardial infarction. *Br J haematol.* 2000;110:935–938.
- 105) Moshfegh K, Wuillemin WA, Redondo M, et al. Platelet glycoprotein polymorphisms as risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2000;7:284–289.
- 106) Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al.: A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:1090–1094.
- 107) Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Association of the platelet P1(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bbeta 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:1424–1431.
- 108) Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, et al. P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. *Lancet* 1997;349:385.
- 109) Virchow, R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medizinen.* Medinger Sohn Co, Frankfurt 1856:219.
- 110) Mosvowitz C, Mosvowitz HD, Jacobs LE, et al. Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast and thrombus as assessed by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:107–114.
- 111) Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, et al: Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72:840–843.
- 112) Özdemir N, Kaymaz C, Karakaya O, ve ark. İleri Mitral Yetersizliğinin Romatizmal Nedenli Atriyal Fibrilasyon Bulunan Olgularda Sol Atriyal Trombus Oluşumu ve Sistemik Embolizasyonu Önleyici Etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30:82–87.
- 113) Fatkin D, Feneley M: Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography: The relative role of left atrial appendage function, mitral valve disease, and spontaneous echocardiographic contrast. *Progress in Cardiovasc Dis* 1996;1:47–56.
- 114) Jussi Mikkelsen, MD, Markus Perola, MD, PhD, Pekka Laippala, PhD, Antti Penttilä, MD, PhD and Pekka J. Karhunen, MD, PhD: Glycoprotein IIIa P1^{A1/A2}

- polymorphism and sudden cardiac death . J Am Coll Cardiol, 2000; 36:1317–1323.
- 115) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–1083.
- 116) ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48:1–148.
- 117) Bi S, Wang D, Li G, Wen S, Pan S. Beta-fibrinogen promoter -455 G/A (HaeIII) polymorphism prediction of plasma fibrinogen but not of ischemic cerebrovascular disease. *Chin Med Sci J.* 2004 Mar;19(1):1–5.
- 118) Aaron R. Folsom MD , Nena Aleksic PharmD, Chul Ahn PhDa, Eric Boerwinkle et.al. β -Fibrinogen Gene -455G/A Polymorphism and Coronary Heart Disease Incidence The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Ann Epidemiol.* 2001;11:166–70.
- 119) Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961–969.
- 120) Bogousslavsky J, Van Melle G,RegliF, etal. Pathogenesis of anterior Circulation stroke in patients with non valvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046–1050.
- 121) Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. Noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39–43.