

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ATRİYUM FİBRİLASYONUNDA SIKI KALP HIZI
KONTROLÜNÜN TROMBOSİT FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Bayram Ali UYSAL

**UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Doğan ERDOĞAN**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından
2632-TU-11 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2012 – ISPARTA

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasındaki desteğinin yanı sıra, eğitimimin her aşamasında da bana destek olan, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Doğan Erdoğan'a; uzmanlık eğitimim süresince bana yardımlarını, değerli bilgilerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Abdullah Doğan, Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Prof. Dr. Mehmet Özaydın, Doç. Dr. Ercan Varol ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm ve hayat boyu saygıyla hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizde görev yapan tüm yardımcı sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi-manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim babam, annem, ablam, ağabeyim ve özellikle eşim Feride Uysal'a, varlığını hiçbirşeye değişmeyeceğim sevgili oğlum Yusuf Aras Uysal'a en içten duygularıyla sevgilerimi sunarım.

Dr. Bayram Ali UYSAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atriyum Fibrilasyonu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji	4
2.1.4. Sınıflandırma	5
2.1.5. Prognoz	6
2.1.6. Atriyum Fibrilasyonunda Trombositler ve Tromboembolizm	7
2.1.7. Atriyum Fibrilasyonunda İnflamasyon	9
2.1.8. Atriyum Fibrilasyonunun Tedavisi	9
2.1.8.1. Atriyum Fibrilasyonunda Tedavi Hedefleri	9
2.1.8.2. Atriyum Fibrilasyonunda Hız Kontrolü mü? Ritim Kontrolü mü?... 10	
2.1.8.3. Atriyum Fibrilasyonunda Sıkı Hız Kontrolü.....	12
3. MATERYAL ve METOD	13
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	13
3.2. Hastalar	13
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	15
3.4. Elektrokardiyografi	15
3.5. Ekokardiyografi	15
3.6. Ritim Holter Analizi	16
3.7. Altı Dakika Yürüme Testi	16
3.8. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR	30
ÖZET	31
SUMMARY	32
KAYNAKLAR	33

SİMGELER ve KISALTMALAR

AF	: Atriyum fibrilasyonu
sCD40L	: Çözünebilir CD40 Ligandin
vWF	: Von-Willebrand Faktör
hsCRP	: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
NO	: Nitrik oksit
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
KY	: Kalp yetersizliği
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
SR	: Sinüs ritmi
DCC	: Elektriksel kardiyoversiyon
NVAF	: Non-valvüler atriyum fibrilasyonu
LV	: Sol ventrikül
KAH	: Koroner arter hastalığı
c-GMP	: Siklik guanozin monofosfat
LA	: Sol atriyum
LAA	: Sol atriyum apendiksi
TNF	:Tümör nekrozis faktör
AV	: Atriyovenriküler
BB	: Beta blokör
KK	: Kalsiyum kanal blokörü
HVYAF	: Hızlı ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon
NVYAF	: Normal ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon
HL	: Hiperlipidemi
VKI	: Vücut kitle indeksi
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVO	: Serebrovasküler olay
ASA	: Asetil salisilik asit

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiotensin reseptör blokörü
INR	: Uluslar arası normalizasyon oranı
İVS	: İnterventriküler septum
PW	: Arka duvar
LVDV	: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
LVSV	: Sol ventrikül sistol sonu hacmi
ADP	: Adenozin-di-fosfat.
SEK	: Spontan ekokontrast

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Atriyum fibrilasyonundan etkilenen klinik olaylar (sonuçlar).....	7
Tablo 2. Israrcı atriyum fibrilasyonunda tedavi stratejileri.....	11
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.	18
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar.	19
Tablo 5. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki laboratuvar testleri.	21
Tablo 6. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki ekokardiyografik ölçümleri.	23
Tablo 7. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki 6 dk. yürüme testine göre egzersiz sonrası kalp hızı sonuçlarının karşılaştırılması.	23
Tablo 8. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki ritim holter parametrelerinin karşılaştırılması.	24

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Atriyum fibrilasyonu (AF) koordinasyonsuz atriyum aktivasyonu ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir (1). AF klinikte en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur ve toplumun %0,5-1'inde görülmektedir. AF görülme sıklığı yaş ile artmakta olup 65 yaş üzerinde %6 ve 80 yaş üzerinde %10'lara ulaşmaktadır (2, 3). Aritmi nedeniyle hastaneye yatışların üçte birinden AF sorumludur (4).

AF yaşlı nüfusta mortalite ve morbiditede ciddi bir artışa neden olmaktadır. AF'nin en önemli komplikasyonu sistemik tromboembolidir ve klinik olarak en belirgin bulgu ise iskemik inmedir (4). AF ile ilgili problemlerin ve tedavi konusundaki güçlüklerin büyük bölümünü tromboembolizm riski ve bu riskin azaltılması oluşturmaktadır. İskemik inmeli olguların %15–25'inden AF'nin sorumlu olduğu düşünülmektedir (5, 6).

AF'de tromboza yatkınlığa neden olan birçok patofizyolojik mekanizma bulunmaktadır. Bu mekanizmalar; sol atriyumda staz oluşturan anormal akım değişiklikleri, ilerleyici sol atriyum genişlemesi, endokardiyal hasar gibi yapısal ve anatomik değişiklikler, inflamasyon, büyüme faktörü değişiklikleri, hemostatik değişiklikler ve trombosit aktivasyonu şeklinde sıralanmaktadır (7).

AF'de artmış koagülasyon eğiliminde trombositlerin önemli bir rol oynadığı, trombosit aktivasyonu ve protrombotik belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (8-10). Çeşitli çalışmalarda, çözünebilir CD40 ligandin (sCD40L), çözünebilir P-selektin, β tromboglobulin, Von Willebrand faktör (vWF), yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) ve D-dimer gibi protrombotik ve inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (11-17).

DeneySEL çalışmalarda, AF ile ilişkili anormal kan akımının, “shear stres” ve nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının protrombotik belirteçlerinin salgılanmasında artışa neden olduğu gösterilmiştir (18). Atalar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, AF hastalarında taşikardi atağı sırasında trombosit aktivasyonunun arttığı, paroksizmal AF'de de kardiyoversiyondan 24 saat sonra trombosit aktivasyonunun önemli oranda azaldığı saptanmıştır (19).

AF hastalarında yapılan AFFIRM, STAF ve HOT-CAFE gibi büyük çalışmalarda, iskemik inme komplikasyonu açısından, ritim ve hız kontrolü tedavi stratejileri arasında fark olmadığı saptanmıştır (20-22).

Bu veriler ışığında, AF’de sıkı hız kontrolü sağlanması durumunda var olan trombosit aktivasyonunun gerileyebileceği hipotezi öne sürülebilir. Bu amaçla bu araştırmada sıkı hız kontrolü yapılan AF hastalarında trombosit aktivasyonu, inflamasyon ve protromboz belirteçleri olan sCD40L, çözünebilir P selektin, β tromboglobülin, hsCRP, D-dimer, fibrinojen ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeylerinin incelenmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyum Fibrilasyonu

2.1.1. Tanım

AF düzensiz atriyum aktivasyonu ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile karakterize supraventriküler bir taşiaritmidir (1). AF'de elektrokardiyografik olarak düzenli p dalgalarının yerini büyüklük, şekil ve zamanlama olarak birbirinden farklı düzensiz hızlı fibrilasyon dalgaları alır. Atriyum hızı 400/dk veya daha fazla iken ventriküler yanıt düzensiz ve genellikle de hızlıdır. AF'de ventriküler yanıt atriyovenriküler düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve ilaçların etkisine bağlı olarak değişebilir (23).

2.1.2. Epidemiyoloji

AF klinik uygulamada karşılaşılan en yaygın ritim bozukluğudur ve aritmi nedeniyle hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur. AF görülme sıklığı genel nüfusta %0.4 ile %1 arasında değişmektedir. Görülme sıklığı yaş ile artmakta olup 65 yaş üzerinde %6, 80 yaş üzerinde ise %10'lara ulaşmaktadır (2, 3). Tüm yaş gruplarında AF görülme sıklığı, kadınlara göre erkeklerde 1.5-2 kat daha yüksek bulunmuştur. Framingham verilerine göre 40 yaşından sonraki dönemde AF gelişme riski %25'tir (24).

Türkiye'de AF epidemiyolojisi ile bilgiler 3450 kişinin yaklaşık 10 yıl takip edildiği TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) (25) çalışmasından elde edilmiştir. Bu çalışmada AF sıklığı genel nüfusta %1.25, 32-59 yaşları arasında %0.46, 60-69 yaşları arasında %2.09 ve 70 yaş üzerinde ise %2.49 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada AF'nin genel insidansı ise %1.35 bulunmuştur ve yukarıda belirtilen aynı yaş gruplarında insidans dağılımı ise sırasıyla %0.31, 1.98 ve 3.40 olarak bulunmuştur. Ayrıca AF kadınlarda erkeklere göre 1.5-2 kat daha fazla gözlenmiştir. Türk erişkinlerde AF insidansının yılda 35 bin, sıklığının ise 310 bin olduğu tahmin edilmektedir (25).

2.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji

AF'nin etyolojisi yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Daha yaşlı hasta grubunda AF genellikle altta yatan yapısal bir kardiyak hastalıkla ilişkili olarak gelişmekteyken, gençlerde yapısal kalp hastalığı olmadan da gelişebilmektedir (Lone AF). İleri yaş, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kadınlarda sigara kullanımı ve elektrokardiyografi (EKG)'de sol ventrikül hipertrofisi saptanması AF için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. HT, AF' den sorumlu en yaygın risk faktörüdür. Önceleri obesite ve alkol kullanımı risk faktörü olarak görülmemiş olmasına karşın daha sonra yapılan çalışmalarla her iki durumunda da AF olasılığını artırdığı ortaya konulmuştur. Ayrıca bu faktörlere ek olarak kalp yetersizliği (KY), miyokard infarktüsü ve kalp kapak hastalığı da AF sıklığını artırmaktadır (3, 26, 27). AF için herhangi bir predispozisyon varlığında kardiyak-toraksik cerrahi, alkol alımı, nikotin-kafein kullanımı, hipoglisemi, elektrolit değişimleri, fiziksel-duygusal stres aritmi gelişmesini tetikleyebilir (27).

AF'yi başlatan ve devam ettiren mekanizmalar birden fazladır ve aralarında karmaşık ilişkiler bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan en çok kabul gören ikisi şöyledir: birinci mekanizma hızlı atrial ektopik aktivitenin AF gelişme ve süregelenleşmesini uyarmasıdır (28). AF'nin radyofrekans kateter ablasyonu ile tedavisinde atriyal dokuda noktasal ablasyon ile AF ataklarının kontrol altına alınması bu teoriyi desteklemektedir. Bu odaklar arasında pulmoner venler, süperiyor vena kava, Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ve koroner sinüs bulunmaktadır (29). İkinci mekanizma ise süregen AF'nin efektif refraktör periyodu kısaltan tekli ya da çok sayıda elektriksel re-entry halkasının atriyum içi iletimi bozması ile açıklanmaktadır (çoklu dalgacık hipotezi). Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgalarının birbirleri ile etkileşmesi sonucunda dalga kırılması ve yeni dalga oluşması meydana gelmektedir. İlerleyen dalga sayısı kritik düzeyin altına inmediği sürece aritmi devam etmektedir. Olguların çoğunda bu iki mekanizma aynı hastada AF gelişiminin temelinde beraberce yer alır ve birbirlerinin etkilerini artırır. Bunlara ek olarak elektriksel olarak AF'nin tetiklenmesi fibrozis gibi yapısal bir başlatıcı olmaksızın genellikle gerçekleşmez (30).

AF’de en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyum fibrozisi ve atriyum kaslarında kitle kaybıdır. Yapılan histolojik incelemelerde atriyum fibrozisinin, normal atriyum lifleri arasında yama tarzında olduğu görülmüştür. Kalp kapak hastalığı olanlarda yapılan çalışmalar hafif fibrozis bulunan hastalarda kardiyoversiyonun, ağır fibrozis bulunan hastalara oranla daha başarılı olduğunu göstermiştir. Bu durum da atriyum fibrozisinin ısrarcı AF gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (31). Çeşitli klinik hastalıklar sonucunda meydana gelen apoptoz, atriyum miyositlerinin yerine intersitisyel fibrozis alanlarının oluşması, miyofibrillerin yok olması ve hücreler arası bağlantının bozulmasına neden olmaktadır.

2.1.4. Sınıflandırma

AF zaman içinde farklı biçimlerde sınıflandırılmıştır. Ancak, geleneksel sınıflama AF’yi paroksizmal ve kronik AF olarak ayırır. Bu sınıflama da hastalığı kategorize ederken hangi zaman aralığının kullanılması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur.

Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) tarafından 2010 yılında yayımlanan “AF Tanı ve Tedavi Kılavuzu” nda hastalık klinik olarak, aritminin tablosuna ve süresine dayalı olarak, ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve kalıcı AF olarak 5 kategoride sınıflandırılmıştır (30).

İlk kez tanı alan AF: İlk kez AF atağı ile başvuran her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilişkili semptomların varlığından ve/veya şiddetinden bağımsız olarak ilk kez tanı alan AF olarak kabul edilir.

Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden sonlanır. Ancak ataklar 7 güne kadar devam edebilir; 48 saatten sonra kendiliğinden sinüs ritmine (SR) dönüş ihtimali düşük olduğundan bu durumda antikoagülasyon düşünülmelidir.

İsrarcı (persistan) AF: AF atağının yedi günden uzun sürmesi veya ilaçlar ya da elektriksel kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırmanın gerektiği AF tipidir.

Uzun süreli ısrarcı AF: Ritim kontrol stratejisine karar verildiğinde 1 yıldan uzun süredir AF olması durumudur.

Kalıcı AF: Aritmi varlığı hasta veya doktor tarafından SR'ye döndürülmesini düşünülmediği veya döndürülemediği kabul edildiğinde AF kalıcı AF olarak değerlendirilir ve kalıcı AF hastalarında hız kontrolü tercih edilir.

Akut miyokard infarktüsü, pnömoni, pulmoner emboli, hipertiroidi ve perikardit gibi hastalıkların seyri sırasında görülen AF sekonder AF olarak değerlendirilir ve çoğunlukla altta yatan nedenin tedavi edilmesi ile AF ortadan kaldırılabilir.

Genellikle 60 yaşın altındaki hastalarda görülen ve altta herhangi bir kardiyopulmoner hastalığın bulunmadığı durumda ortaya çıkan AF, tek başına AF (Lone AF) olarak değerlendirilir ve yapılan çalışmalarda tüm AF hastalarının %12-30 kadarının tek başına AF (Lone AF) olduğu saptanmıştır.

Kapak hastalıklarının, özellikle romatizmal mitral kapak hastalığının sonucu ortaya çıkan AF, valvüler AF olarak tanımlanırken, diğer durumlarla ilişkili AF ise non-valvüler AF (NVAf) olarak tanımlanmaktadır (23).

2.1.5. Prognoz

AF₂ ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, KY ve hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül (LV) işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Tablo 1). AF'li hastalarda mortalite hızı, normal SR'deki hastalara göre ve altta yatan hastalığın ciddiyetine bağlı olarak ortalama 2 kat artmıştır (32). Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilişkili ölümleri azalttığı gösterilmiştir (33). NVAf'li hastalarda iskemik inme hızı her yıl için %5'dir ve bu AF'si olmayan kişilere göre 2-7 kat daha fazladır (23). Tüm inme olgularının yaklaşık 1/5'i AF'ye bağlıdır. Paroksizmal AF de kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır (34). AF'ye bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların 1/3'ünden sorumludur. Asemptomatik inmeler, vasküler demans da dâhil olmak üzere bilişsel işlev bozukluklarının bir kısmından AF sorumlu olabilir (35). AF yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini normal SR'deki koroner arter hastalarına (KAH), sağlıklı kontrollere ve genel nüfusa göre olumsuz yönde etkilemektedir (36). LV fonksiyonları, çoğunlukla yüksek

ventrikül hızı ve artmış diyastol sonu LV dolun basıncı ile bozulur. Hem hız hem de ritim kontrolü ile AF hastalarında bozulmuş LV fonksiyonları geriye döndürülebilir.

Tablo 1. Atriyum fibrilasyonundan etkilenen klinik olaylar (sonuçlar) (30).

Sonuç parametresi	AF hastalarında göreceli değişim
1. Ölüm	Ölüm oranı iki katına çıkmıştır.
2. İnme (hemorajik inmeyi ve serebral kanamaları içerir)	İnme riski artmıştır; AF daha ağır inme ile ilişkilidir.
3. Hastaneye yatışlar	Hastaneye yatışlar AF hastalarında siktir ve azalmış yaşam kalitesine katkıda bulunabilirler.
4. Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi	Etki bulunmaması veya majör azalma arasında geniş çapta farklılık. AF çarpıntı ve diğer semptomlar ile belirgin rahatsızlığa neden olabilir.
5. Sol ventrikül fonksiyonu	Hiç değişim olmaması ile akut kalp yetersizliği ile taşikardiyomyopati arasında geniş çapta farklılık.

AF: Atriyum fibrilasyonu

2.1.6. Atriyum Fibrilasyonunda Trombositler ve Tromboembolizm

AF'de sistemik tromboembolizm ve intrakardiyak trombüs oluşumunun patogenezi multifaktöriyeldir ve yalnızca kontraktilesi bozulmuş sol atriyumdaki staza bağlanmamalıdır. Çünkü AF'nin protrombotik ve hiperkoagülabil bir sendrom olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (37). Bu protrombotik ve hiperkoagülabil durum bu hastalarda saptanan yüksek plazma fibrinojen, vWF, fibrin, D-dimer konsantrasyonlarıyla da kanıtlanmıştır (38, 39). Virchow, 21. yüzyılda trombüs oluşumu için gereken koşulları kendi adıyla bilinen şekilde ortaya koydu. Bu triad endotelial veya endokardiyal hasar, anormal kan stazı ve anormal hemostaz, trombosit fonksiyonu ve fibrinolizi içerir (40). Yapılan çalışmalar, AF'de kardiyoversiyon ve antitrombotik tedavinin anormal hemostaz ve endotelial fonksiyon sonucu gelişen hiperkoagülabil durumu tersine çevirebildiğini göstermektedir (37). Trombosit fonksiyonları AF'de trombogenez ve hiperkoagülabil durum için ortak anahtar bir rol oynamaktadır. Minamino ve ark. AF'de azalmış plazma NO seviyelerinin trombositlerde düşük siklik guanozin monofosfat (C-GMP)

ile ilişkili olduğunu bunun da trombositleri aktive ettiğini saptamışlardır (41). Aynı araştırmacılar AF hastalarında plazma adenozin düzeylerini de düşük saptamışlardır (42). Ek olarak AF'de trombosit aktivasyonu başka faktörlerle de ilişkili olabilir. Örneğin sol atriyum (LA) genişliği ve azalmış sol atriyum apendiks (LAA) akım hızları da artmış trombosit aktivasyonu ile ilişkili olarak bulunmuştur ve 40 cm/sn altındaki LAA hızları NVAF'de trombosit aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (43).

AF'si olan hastalarda trombositlerin hiperkoagülabil durumla ilişkilerini kanıtlamak amacıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Laboratuvarlar arasındaki farklılıklar ve altta yatan diğer vasküler komorbiditeler bu durumu açıklayabilir. Ancak yine de eldeki bazı veriler olaya ışık tutmaktadır. Örneğin Choudhury ve ark. AF hastalarında SR'ye sahip sağlıklı kontrollere göre daha yüksek trombosit mikropartikülleri ve çözünebilir P-Selektin düzeyleri olduğunu göstermiştir (44). P-Selektin (CD62P, GMP-140, PADGEM) selektin ailesine ait bir adezyon molekülüdür (45). P-Selektin lökositlerin aktive trombosit ve endotele bağlanması aşamasında reseptör olarak görev yapar. Bu ilişki hem hemostatik hem de inflamatuvar olaylardaki hücre-hücre etkileşimini sağlar (46). P-Selektin uyarılmamış trombositlerin hücre membranlarının α granüllerinde bulunur ve aktive trombositlerden hücre yüzeyine salgınır (47). P-Selektin 140 kDa ağırlığında ve yüksek oranda glikozile bir protein yapısındadır (48). P-Selektin'i kodlayan gen insanlarda 1q21-24 numaralı kromozomda yerleşiktir (49). P-Selektin'in çözünebilir formu serum ve plazmadan ölçülebilir. Bu form proteinin proteolitik yıkımı ile ya da daha yüksek olasılıkla transmembran parçanın ayrılmasıyla oluşur (50).

Trombositlere özgü başka bir protein olan β tromboglobulin de hem valvüler hem de NVAF'si olan hastalarda SR'ye sahip normal kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Bu protein de trombosit aktivasyonunu gösterir ve agregasyon ve trombüs oluşumu esnasında α granüllerinden salıverilir (39, 43). β tromboglobulin'in en yüksek konsantrasyonları, en düşük LAA akım hızı, daha yüksek LA çapı ve büyük oranda LA stazı olan hastalarda ölçülmüştür (43).

CD40-CD40 ligand kompleksi ise aterotrombotik olaylar ve kardiyovasküler hastalıkların prognozunda, inflamasyon ve tromboz sürecinde rol oynayarak etkili olmaktadır (51). CD40, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ailesindedir. Hücre

yüzeyinde eksprese olan CD40L dakikalar ve saatler içinde çözülebilen forma (sCD40L) yıkılmaktadır (52). sCD40L en yüksek oranda aktive trombositlerden salınır ve seviyeleri trombosit aktivasyonunu yansıtabilir ve bu düzeyler yüksek vasküler riskle ilişkilidir (53, 54).

2.1.7. Atriyum Fibrilasyonunda İnflamasyon

AF'de inflamasyon sadece endotel hasarı, disfonksiyonu veya aktivasyonu ile değil, aynı zamanda direkt olarak trombogenez ile ilişkilidir. İnflamasyon ve AF gelişimi arasındaki ilişkisi açıkça gösterilmiştir (55). İnterlökin 6 düzeylerinin AF hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (56). Ayrıca, AF'li hastalarda yüksek hs-CRP düzeyleri SR'ye sahip kontrollere göre yüksek saptanmış, ek olarak AF'nin süresine göre (paroksismalden kalıcı AF'ye doğru) hs-CRP düzeylerinin anlamlı olarak kademeli bir şekilde arttığı gösterilmiştir (57). Yüksek hs-CRP düzeyleri AF'den bağımsız olarak kardiyovasküler risk artışı ile korelasyon göstermektedir (58). Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada ise yüksek hsCRP düzeylerinin AF hastalarında mortalite ve vasküler ölüm ile ilişkili olduğu ve sadece inme için prediktör olmadığı gösterilmiştir (13). İnflamasyonun AF'de trombogeneze yatkınlık oluşturması, yüksek hs-CRP ve interlökin-6 düzeylerinin in vitro ortamda doku faktörünü uyarması ile oluşturduğu belirtilmektedir (59).

2.1.8. Atriyum Fibrilasyonunun Tedavisi

2.1.8.1. Atriyum Fibrilasyonunda Tedavi Hedefleri

AF'si olan hastaların tedavisinde 3 ana hedef vardır; hız kontrolü, tromboembolinin önlenmesi ve ritim kontrolünün sağlanmasıdır. İlk müdahale öncelikli olarak hız kontrolünün sağlanmasına yönelik olmalıdır. Hız kontrolünde hedef ventrikül hızını yavaşlatmaktır. Ritim kontrol stratejisi ise SR'nin sağlanması ve idame ettirilmesidir. Hız ve ritim kontrolünün sağlanıp sağlanmadığına bakılmaksızın tromboembolinin önlenmesi için antitrombotik tedavi stratejileri değerlendirilmelidir (30).

2.1.8.2. Atriyum Fibrilasyonunda Hız Kontrolü mü? Ritim Kontrolü mü?

Bugün AF tedavisinde gelinen noktada tedavide hangi yöntemin uygulanacağına ek olarak uzun sürede tedavi amacının da belirlenmesi gereklidir. SR, insanların normal ve fizyolojik ritmi olması nedeniyle, SR'nin sağlanması ve idamesi mantıksal olarak en doğru yaklaşım gibi görünmektedir. Çünkü teorik olarak SR'nin idamesi, hız kontrolüne göre egzersiz kapasitesinin artması, tromboembolik olay riskinin ve antikoagülan ihtiyacının azalması, semptomların azalması ve mortalitede azalma gibi bazı avantajları olması klinik uygulamaya yerleşmiştir. Ancak bu yöntemin uygulamasındaki zorluklar, antiaritmik ilaçların yan etkileri ve ritmin idamesindeki düşük etkinlikleri ve sık kardiyoversiyon gerekliliği gibi sıralanmaktadır (60).

Son dönemlerde yayınlanan büyük çalışmalar SR'nin sağlanması ve idame ettirilmesi yönündeki düşüncelerin sorgulanmasına neden olmuştur.

AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında 65 yaş ve üzeri hastalar ritim ve hız kontrolü stratejilerinin sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ölüm ve inmeye yönelik bir veya daha fazla risk faktörü olan 4060 AF hastası alınmıştır (61). AFFIRM'de olması gereken istirahat kalp hızı 80 atım/dk, egzersiz kalp hızı 110 atım/dk altı, bunun yanı sıra 24 saatlik Holter analizinde tahmini kalp hızının 100 atım/dk altı ve maksimum kalp hızının tahmini kalp hızına oranının %110'u olacak şekilde ayarlanması olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak mortalite oranı her iki grupta benzer olarak saptanırken, inme sıklığı da yine benzer oranda izlenmiştir. (61).

RACE (Rate Control or Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) çalışmasında ortalama 69 yaşında, çoğu hipertansif ve KAH'ı olan toplam 522 hasta 2.3 yıl süreyle izlenmiştir. Kalp hızı 100 atım/dk olan hafif dereceli hız kontrolü hedeflenmiştir. İki tedavi stratejisi arasında komplikasyon ve ölüm görülme oranları benzer saptanmıştır. Ancak ITT (intention to treat) analizinde 19 ölümden 18'inin AF esnasında meydana geldiği saptanmıştır. Ayrıca hipertansif hastalarda ve kadınlarda ritim kontrol grubunda sonlanım noktalarının ve tromboembolik komplikasyonlar ile antiaritmiklere bağlı yan etkilerin daha fazla

gerçekleştiği görülmüştür (62). NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan hastalarda ise olay oranı her iki tedavi kolunda benzer bulunmuştur (63).

PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) çalışmasında ise 252 hasta hız-ritim kontrol gruplarına ayrılmış ve çalışma sonucunda semptomatik düzelme her iki grupta benzer iken, hız kontrol grubundaki hastaların hastaneye başvuru oranları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%24'e %69, $p<0.001$). Semptomatik düzelme ise ritim kontrol grubunda daha iyi olarak saptanmasına rağmen, yaşam kalitesindeki iyileşme benzerdir (64).

STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) çalışmasında yaş ortalaması 67 olan 200 hastada birincil sonlanım noktaları (ölüm, inme, geçici iskemik atak, sistemik emboli, kardiyovasküler resüsitasyon) açısından anlamlı fark bulunmamıştır (21).

Son dönemde yapılan büyük çalışmaların sonuncusu olan HOT-CAFE (The How to Treat Chronic Atrial Fibrillation) çalışmasında ise 205 ısrarcı AF'si olan hasta ortalama 1.7 yıl izlenmiştir. Birincil birleşik sonlanımlarda (ölüm, tromboembolik olaylar, major kanamalar) anlamlı fark saptanmamıştır. PIAF çalışmasına benzer şekilde egzersiz toleransı ritim kontrolü grubunda daha fazla düzelmiştir (22).

Bahsedilen 5 çalışmanın sonuçlarına göre ritim ve hız kontrol stratejilerinin seçimi hakkındaki özet bilgiler tablo 2'de sunulmuştur (65).

Tablo 2. Israrcı atriyum fibrilasyonunda tedavi stratejileri

Ritim Kontrolü	Hız Kontrolü
İlk AF atağı	AF'ye bağlı semptom olmaması
Ciddi semptomatik AF	Lone AF
Genç yaş	75 yaşından büyük olma
Ventrikül hızının kontrolünde güçlük	Tekrar riski yüksek AF
Taşikardiyomiyopati	Ritimden bağımsız olarak antikoagülan kullanım gereksinimi
Kalp yetmezliği	Kadın ve hipertansifler
Antikoagülan tedaviyi kesme gereksinimi	

AF: Atriyum fibrilasyonu

Sonuç olarak bütün bu veriler ışığında AF'de hız ya da ritim kontrolü stratejilerinin hangisinin seçilmesi gerektiği konusunda net bir yanıt bulunmamaktadır. AF tedavisinde hız kontrolü pek çok hasta için uygun olabilir. Ancak, ritim kontrolünün romatizmal kalp hastalığı, taşikardiyomiyopatisi ve ciddi semptomları olan hastalarda tercih edilmesi uygun gibi görünmektedir.

Hız kontrolünde hangi ilaç veya kombinasyonun daha faydalı olduğu bilinmemektedir. AF'de hız kontrolü için kullanılan ilaçlar atriyo-ventriküler (AV) iletiyi baskılamakta ve AV düğümün refrakterliğini artırmaktadır (30). Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar beta blokörler (BB), digoksin ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleridir (KKB). Bu ajanların tercihini yaparken eşlik eden hastalıklar, altta yatan etyolojik sebepler ve tedaviye yanıt göz önünde bulundurulması gereken kriterlerdir. Ayrıca diğer ilaçlara dirençli durumlarda sempatotik ve kalsiyum antagonisti etkilerine bağlı olarak AV iletiyi baskılayıcı özelliği nedeniyle amiodaron da hız kontrolü amacıyla kullanılabilir. Ayrıca AF'de hız kontrolünde medikal tedaviye dirençli olgularda veya ilaçların yan etkileri nedeniyle kesilmesi gerektiği olgularda radyofrekans enerji uygulaması ile AV düğüm ablasyonu ve kalıcı kalp pili uygulaması gibi yaklaşımlar da düşünülebilir.

2.1.8.3. Atriyum Fibrilasyonunda Sıkı Hız Kontrolü

AF'de istirahat kalp hızı 80 atım/dk altı, egzersiz kalp hızı 110 atım/dk altı, bunun yanı sıra 24 saatlik Holter analizinde tahmini kalp hızının 100 atım/dk altı ve maksimum kalp hızının tahmini kalp hızına oranının %110'u olacak şekilde ayarlanması olarak belirlenmiştir (61).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Projeleri Danışma Kurulu tarafından 12.01.2011 tarih ve XIX sayılı toplantıda klinik araştırmalara uygundur onayı alındı. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirildi ve çalışmaya katılma onayları alındı.

3.2. Hastalar

Çalışmaya, Ocak 2011 ile Kasım 2011 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğimize başvuran, başvuru tarihinden en az 1 yıl öncesinde tanı konulmuş olan ve ritim kontrolü düşünülmeyen ısrarcı NVAF'li hastalar alındı. Hastalar hem istirahat kalp hızı, hem egzersiz esnasındaki kalp hızı ve hem de 24 saatlik holterdeki ortalama kalp hızlarına göre iki gruba ayrıldı: hızlı ventrikül yanıtı AF (HVYAF) grubuna 39 hasta; normal ventrikül yanıtı AF (NVYAF) (istihatte ortalama kalp hızı <80/dk, egzersiz esnasında ortalama kalp hızı <110/dk, 24 saatlik holterdeki ortalama kalp hızı <100/dk) grubuna 34 hasta. Kontrol grubu olarak ise 33 AF'si olmayan SR'ye sahip sağlıklı katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Hemotolojik hastalık (Hb<10 gr/dl, Htc<%30), renal (Kreatinin >2.0 mg/dL) ve hepatik yetmezlik (karaciğer enzimlerinin normalin 2 katından yüksek olması)
- İnflamatuvar ve neoplastik hastalıklar
- Son 3 ay içerisinde akut koroner sendrom, inme/ geçici iskemik atak gibi trombosit aktivasyonuna neden olabilecek hastalık hikayesi
- Non-steroid antiinflamatuvar, kortikosteroid, hormon replasman tedavisi, heparin kullanımı
- Orta-ciddi romatizmal mitral kapak hastalığı ve protez kalp kapağı olanlar

- Hipo/ hipertiroidizm
- Antihipertansif kullanımına rağmen kontolsüz hipertansiyon (Tansiyon Arteriyal $\geq 160/100$ mmHg)
- Önemli sol ventrikül disfonksiyonu (Ejeksiyon fraksiyonu $< 40\%$)
- NHYA Klas III-IV kalp yetersizliği

Hastaların yaşı, kilosu ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Hastalar HVYAF ve NVYAF gruplarına ayrılarak, sadece ortalama kalp hızı yüksek olan hasta grubuna klinik durumuna uygun hız kırıncı ajanlar başlandı. Daha sonra bu hastalar 1. ay sonunda yeniden değerlendirilerek kalp hızı yanıtına bakıldı. Yeterli hız kontrolü sağlanan (istirahatte ortalama kalp hızı < 80 /dk, egzersiz esnasında ortalama kalp hızı < 110 /dk, 24 saatlik holterdeki ortalama kalp hızı < 100 /dk) hastaların bazal değerlendirmede yapılan tetkikleri yineleni. Hız kontrolü 1. ayda sağlanamadıysa ilaç dozları tekrar titre edildi ve hastalar hız kontrolü sağlanıncaya kadar 1 aylık aralarla tekrar değerlendirildi. Bazal değerlendirmede tüm hastalara, hız kontrolü sağlandıktan sonra ise HVYAF hastalarına 12 derivasyonlu EKG, 24 saatlik ritim holter analizi, ekokardiyografi, 6 dakika yürüme testi yapıldı. Her iki vizitte HVYAF hastaların kalp hızları, kan basınçları ve kiloları ölçüldü.

Hiperlipidemi (HL), HT, DM, ailesel kalp hastalığı öyküsü, tütün içiciliği gibi risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastaların fonksiyonel durumları, NYHA FK evreleme sistemine göre değerlendirildi. Vücut ağırlığının (kg) boyun (metre) karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKI) elde edildi.

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları oturur pozisyonda iken sağ koldan Omron M2 marka dijital tansiyon aleti ile ölçüldü. Ölçümden önceki 30 dakika içinde çay, kahve ve sigara tüketmelerine izin verilmedi. İlk ölçüme 15 dakika dinlendikten sonra geçildi. Analizler için üç okumanın ortalama değeri kullanıldı. Hipertansiyon, JNC-7 ve ESC kılavuzlarına uygun olarak kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı (66).

3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hastaların kan örnekleri hematolojik tetkikler için "sodium ethylene-diamine tetraacetic acid (EDTA)" içeren tüplere, biyokimya için biyokimya tüpüne, antekübital venden alındı. Hastalar kan örnekleri alınmadan önce en az 15 dakika boyunca yüzüstü pozisyonunda dinlendirildi.

Çözülebilir P-Selektin ve sCD40L için kanlar biyokimya tüpüne alındı. Kanlar 2500 devir/dk hızında 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum sonradan çalışılmak üzere -20 C°'de saklandı. Daha sonra Invitrogen Corporation (Camarillo, CA) Human sP-Selectin, sCD40L kiti ile ELISA yöntemiyle değerler ölçüldü.

β tromboglobulin değerlerinin ölçümü için kanlar antikoagülan olarak %3.8 sodyum sitrat içeren hemogram tüplerine alındı; 15 dk boyunca 1000 devir/dk hızında örnekler toplandıktan sonra en fazla 30 dk içinde santrifüj edildi. Ayrılan plazma kısmı daha sonra çalışılmak üzere -70 C°'de saklandı. Örnekler enzim bağımlı immunosorbent yöntemiyle USCN Life Science Inc. Kitleri kullanılarak değerlendirildi. Biyokimyasal testler "Olympus AU-640", hemogram "Beckman Coulter" cihazı ile çalışıldı.

3.4. Elektrokardiyografi

Tüm hastalara her vizite EKG çekildi; 12 derivasyonlu EKG ve DII derivasyonundan alınan uzun ritim trasesi en az 5 dk yüzüstü pozisyonda istirahat sonrasında alındı.

3.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi "Vivid I" cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound) ve 2.5 MHz FPA proba yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak, EKG kaydı eşliğinde sol yan pozisyonda apikal 2, 4 ve 5 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri alındı (67). Parasternal uzun eksen den alınan görüntülerle M-mod ekokardiyografi kullanılarak, LV sistol ve diyastol sonu çapı, septum ve arka duvar kalınlıkları ölçüldü. Ayrıca parasternal uzun eksen görüntülerde M-mod değerlendirmede, posteriyor aortik duvarın kenarından LA'nın posteriyor sınırına kadarlık mesafeden LA sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü (65).

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. LV sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerde “modifiye Simpson’s metodu” kullanılarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)’si hesaplandı.

3.6. Ritim Holter Analizi

Tüm hastalara her vizitte 24 saatlik ritim holter tetkiki yapıldı. Holter analizi için SCHILLER MT-200 sistem (Shiller AG, Fransa) ritim holter kayıt cihazı kullanıldı. Analizde en düşük, en yüksek ve ortalama kalp hızları değerlendirildi.

3.7. Altı Dakika Yürüme Testi

Tüm hastalara egzersiz sonrası kalp hızlarını değerlendirmek amacıyla başlangıçta ve HVYAF grubundaki hastalara tedaviden önce ve sonra olmak üzere iki defa 6 dakika yürüme testi uygulandı. Test güncel kılavuzlara (68) uygun şekilde standart bir mesafede yapıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 9.0 (SPSS for Windows 9.0, Chicago, IL) paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi ve ki kare testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Sayısal değerlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki değişkenlikler ANOVA with Tukey post hoc testi (normal dağılımdaki değerlerde) ya da Kruskal-Wallis (normal olmayan dağılımlarda) testi kullanılarak değerlendirildi. HVYAF hastalarının bazal ve sıkı hız kontrolü sonrası 1. ay değişkenlikleri paired t test (normal dağılımdaki değerlerde) ya da Wilcoxon signed ranks test (normal olmayan dağılımlarda) ile hesaplandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri: En az 1 yıldır devam eden ısrarcı AF tanısı olan toplam 73 hasta çalışmaya dâhil edildi. HVYAF grubundan 9 hastada sadece BB tedavisi ile, 1 hastada sadece non-dihidropiridin grubu KKB tedavisi ile, 10 hastada BB+KKB kombinasyonu ile, 7 hastada BB+Digoksin kombinasyonu ile, 2 hastada ise BB+KKB+Digoksin kombinasyonu ile sıkı hız kontrolü sağlandı. Ancak 6 hasta verilen kombine tedaviye rağmen hız kontrolü sağlamadığı için, 3 hasta ise kontrollere gelmediği için analize dâhil edilmedi. Kontrol grubu olarak ise 33 AF'si olmayan SR'ye sahip sağlıklı katılımcı analize dâhil edildi (grup 1). Toplam 34 hasta NVYAF (grup 2), 30 hasta ise HVYAF (grup 3) gruplarına alındı. HVYAF grubuna alınan 30 hastanın 14 (%46.6)'ü erkek ve yaş ortalaması 69.0 ± 9.5 yıl idi. NVYAF grubundaki 34 hastanın ise 16 (%47)'i erkek ve yaş ortalaması 70.5 ± 9.9 yıl idi. Kontrol grubundaki 33 katılımcının 17 (%51.5)'i erkek ve yaş ortalaması 68.6 ± 5.1 yıl idi. Üç grup, yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Her üç grupta bulunan hastaların boyları ve sistolik kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3). Ayrıca VKI'ye göre hesaplanan obezite sıklığı, bel çevresi, kalça çevresi ve sigara kullanma oranları da her üç grupta benzerdi (Tablo 3). HT, DM, HL, KAH ve serebrovasküler olay (SVO) öyküsü, CHADS₂ skor ve CHADS₂VASc₂ skorları açısından NVYAF ve HVYAF grupları arasında anlamlı fark yoktu. HVYAF grubundaki hastaların diyastolik kan basınçları, NVYAF grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,01$). İstirahat ortalama kalp hızı HVYAF grubunda 108.9 ± 12.0 atım/dk, NVYAF grubunda ise 75.5 ± 6.9 atım/dk idi. Bu iki grup arasında kalp hızları açısından istatistiki olarak anlamlı fark vardı ($p<0.0001$). Ayrıca kontrol grubu ile HVYAF grubu karşılaştırıldığında da yine ortalama kalp hızları arasında anlamlı fark bulunmaktaydı ($P<0.01$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NVYAF grubundaki hastalarda HT sıklığı daha fazlaydı ($P<0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HVYAF grubundaki hastalarda HL sıklığı daha fazlaydı ($P<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Grup 1:Kontrol (n=33)	Grup 2:NVYAF (n=34)	Grup 3:HVYAF (n=30)	P (Grup 2 ile 3 arası)
Yaş ortalaması, yıl	68.6 ± 5.14	70.5 ±9.90	69.0 ± 9.55	0.46
Erkek / Kadın	17/16	16/18	14/16	0.80
Kilo, kg	80.0±12.4	77.0±16.0	74.36±13.0	0.44
Boy, cm	163.4±7.3	160.1±9.8	157.2±13.1	0.25
VKI	30.0±4.9	30.0±5.7	30.7±8.5	0.90
Bel çevresi, cm	100.5±11.1	102.3±13.1	102.6±10.4	0.84
Kalça çevresi, cm	110.1±2.1	107.6±11.1	107.8±11.6	0.94
Sigara, n (%)	2 (%6)	2 (%6)	3 (%10)	0.23
Hipertansiyon, n (%)	13 (%43.3)	26 (%86.6) *	21 (% 70)	0.21
Diyabetes mellitus, n (%)	-	6 (%20)	8 (%26.6)	0.76
Hiperlipidemi, n (%)	2 (%6.6)	5 (%16.6)	10 (%33.3) *	0.23
Obezite, n (%)	15 (%50)	13 (%43.3)	12 (%40)	0.79
KAH, n (%)	-	8(%26.6)	13(%43.3)	0.28
SVO öyküsü, n (%)	-	6 (%20)	4 (%13.3)	0.51
CHADS2 skor	-	1.90±1.11	1.60±1.13	0.32
CHADS2VASC2 skor	-	3.41±1.50	3.10±1.24	0.38
SKB, mmHg	131.8±9.6	133.4±21.9	126.4±16.0	0.16
DKB, mmHg	79.3±5.5	76.1±12.3	84.8±13.7	0.01
Kalp hızı, atım/dk	79.4±9.8	75.5±6.9	108.9±12.0 * *	<0.0001

VKI: Vücut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, Obezite: VKII $\geq 30\text{kg/m}^2$

*P<0.05: Grup 1 ile karşılaştırıldığında; **P <0.001: Grup 1 ile karşılaştırıldığında;

Çalışmaya alınan hastaların kullandıkları ilaçlar Tablo 4’de yer almaktadır. Çalışma başlangıcındaki verilere göre asetil salisilik asit (ASA), varfarin, klopidogrel, anjiotensin dönüştürücü enzim inhinitörü (ACEİ), anjiotensin reseptör blokörü (ARB), BB’ler, non-dihidropiridin grubu KKB’leri, digoksin, statin ve tiazid grubu diüretik kullanımı açısından NVYAF ve HVYAF grupları arasında fark yoktu. Ayrıca kontrol grubundaki hastaların hiçbiri ASA, klopidogrel, varfarin, digoksin ve statin almamaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar.

İlaçlar	Grup 1:Kontrol (n=33)	Grup 2:NVYAF (n=34)	Grup 3:HVYAF (n=30)	P (Grup 2 ile 3 arası)
ASA, n (%)	-	23 (%76.6)	23 (%76.6)	1.0
Klopidogrel, n (%)	-	2 (%6.6)	0 (%)	0.49
Warfarin, n (%)	-	12 (%40)	12 (%40)	1.0
ACEİ, n (%)	5 (%16.6)	13 (%43.3)	12 (%40)	0.79
ARB, n (%)	6 (%20)	11 (%36.6)	8 (%26.6)	0.58
β blokerler, n (%)	2 (%6.6)	24 (%80)	24 (%80)	1.0
Non-dihidropiridin grubu KKB'leri, n (%)	2 (%6.6)	11 (%36.6)	13 (%43.3)	0.79
Digoksin, n (%)	-	3 (%10)	8 (%26.6)	0.18
Statinler, n (%)	-	6 (%20)	2 (%6.6)	0.25
Tiazid, n (%)	7 (%23.3)	4 (13.3)	8 (%26.6)	0.33

ASA: Asetil salisilik asit, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, KKB: Kalsiyum kanal blokerleri.

Tablo 5'de çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar değerleri ile HVYAF grubundaki hastaların takip laboratuvar değerleri yer almaktadır. Başlangıçta NVYAF ve HVYAF grupları arasında MPV düzeyleri (7.8 ± 1.2 fl'e 8.1 ± 0.6 fl, $p=0.01$), sCD40L düzeyleri (1.9 ± 1.6 ng/ml'ye 2.3 ± 1.0 ng/ml, $p=0.03$) ve β tromboglobulin düzeyleri (60.7 ± 13.5 pg/ml'ye 85.0 ± 37.0 pg/ml, $p<0.001$) dışındaki tüm biyokimyasal, hormonal (tiroid hormonları), inflamatuvar (hs CRP, fibrinojen, D-dimer), hematolojik belirteçler ve trombosit fonksiyon testleri (sP-Selektin) benzer düzeylerdeydi. Kontrol grubu ile NVYAF grupları karşılaştırıldığında kan glukoz (96.0 ± 10.5 mg/dl'ye 116.6 ± 40.2 mg/dl, $P<0.05$),

hsCRP (1.5 ± 1.5 mg/dl'ye 4.0 ± 6.1 mg/dl, $P<0.05$), kreatinin (0.9 ± 0.1 mg/dl'ye 1.1 ± 0.2 mg/dl, $P<0.05$) ve sCD40L düzeyleri (1.8 ± 0.7 ng/ml'ye 1.9 ± 1.6 ng/ml, $P<0.05$) ve β tromboglobulin düzeyleri (47.1 ± 12.8 pg/ml'ye 60.7 ± 13.5 pg/ml, $P<0.001$) arasında anlamlı fark varken, diğer tüm biyokimyasal, hormonal (tiroid hormonları), inflamatuvar (fibrinojen, D-dimer), hematolojik belirteçler ve trombosit fonksiyon testleri (sP-Selektin) benzer düzeylerdeydi. Ayrıca kontrol grubu ile HVYAF karşılaştırıldığında hsCRP (1.5 ± 1.5 mg/dl'ye 6.4 ± 4.2 mg/dl, $P<0.001$), fibrinojen (227.2 ± 50.5 mg/dl'ye 309.5 ± 89.5 mg/dl, $P<0.001$), MPV (7.7 ± 0.7 fl'ye 8.1 ± 0.6 fl, $P<0.05$), sCD40L (1.8 ± 0.7 ng/ml'ye 2.3 ± 1.0 ng/ml, $P<0.05$) ve β tromboglobulin (47.1 ± 12.8 pg/ml'ye 85.0 ± 37.0 pg/ml, $P<0.001$) düzeyleri arasında anlamlı fark varken, diğer tüm biyokimyasal, hormonal (tiroid hormonları), inflamatuvar (D-dimer), hematolojik belirteçler ve trombosit fonksiyon testleri (sP-Selektin) benzer düzeylerdeydi.

HVYAF hasta grubunun bazal ve takip değerleri karşılaştırıldığında ise fibrinojen düzeyi 309.5 ± 89.5 mg/dl'den 271.3 ± 52.9 mg/dl'ye ($p=0.03$) gerilemiştir. Trombosit fonksiyon testleri olan sCD40L düzeyi 2.3 ± 1.0 ng/ml'den 1.5 ± 1.0 ng/ml'ye ($p<0.001$), β tromboglobulin düzeyi ise 85.0 ± 37.0 pg/ml'den 66.3 ± 33.7 pg/ml'ye ($p=0.002$) gerilemiştir. Diğer tüm biyokimyasal, hormonal (tiroid hormonları), inflamatuvar (hs CRP, D-dimer), hematolojik belirteçler ve trombosit fonksiyon testleri (sP-Selektin) HVYAF hasta grubunun bazal ve takip değerleri karşılaştırıldığında benzer düzeylerdeydi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki laboratuvar testleri.

Değişkenler	Grup 1:Kontrol (33)	Grup 2:NVYAF (34)	Grup 3:HVYAF (30)	Grup 3: HVYAF-Takip (30)	P1	P2
Glukoz, mg/dl	96.0±10.5	116.6±40.2*	112.3±35.0	110.2±35.9	0.66	0.42
Ürik asit, mg/dl	5.1±1.3	6.1±1.6	5.5±1.4	6.0±1.5	0.18	0.11
HsCRP, mg/dl	1.5±1.5	4.0±6.1*	6.4±4.2**	2.8±2.0	0.33	0.19
Fibrinojen, mg/dl	227.2±50.5	274.2±63.3	309.5±89.5**	271.3±52.9	0.08	0.03
D-dimer, mg/dl	186.2±105.59	204.7±159.2	281.1±309.9	183.8±89.4	0.23	0.66
Kreatinin, mg/dl	0.9±0.1	1.1±0.2*	1.0±0.7	1.0±0.1	0.06	0.75
Kalsiyum, mg/dl	9.9±0.4	9.7±0.4	9.8±0.6	9.7±0.4	0.86	0.34
AST, U/L	24.0±7.2	23.3±6.6	23.6±7.0	23.4±5.7	0.86	0.80
ALT, U/L	24.2±10.1	21.0±8.2	20.3±11.1	19.4±6.6	0.56	0.77
GGT, U/L	23.1±11.8	33.1±30.1	26.6±14.1	29.0±13.3	0.74	0.71
Trigliserid, mg/dl	136.7±62.0	117.5±50.3	134.0±65.4	136.8±49.5	0.27	0.47
Total kolesterol, mg/dl	199.3±33.7	178.7±37.5	192.0±37.8	177.9±40.8	0.16	0.06
LDL, mg/dl	123.8±28.4	105.9±33.1	114.3±27.9	105.8±32.1	0.24	0.07
HDL, mg/dl	49.8±10.7	49.3±8.8	49.5±10.8	44.7±9.3	0.94	0.06
TSH, mU/l	1.0±0.6	1.4±0.7	1.2±0.7	1.4±1.0	0.13	0.25
Hemoglobin, gr/dl	13.9±1.3	14.0±1.9	14.3±1.3	13.9±1.0	0.53	0.09
Hemotokrit, %	40.3±3.4	39.7±5.2	40.7±3.8	40.3±3.1	0.44	0.65
Trombosit, x10 ³ /mm ³	238.4±66.6	245.6±114.9	225.5±76.3	229.3±64.9	0.80	0.78
Beyaz küre, /mm ³	7557±1894	7523±2062	7475±1470	7893±1763	0.68	0.31
MPV, fl	7.7±0.7	7.8±1.2	8.1±0.6*	7.9±0.5	0.01	0.50
PDW, %	16.3±0.3	16.1±0.5	15.9±0.4	15.9±0.4	0.09	0.19
INR	-	1.5±0.8	1.4±0.6	1.3±0.5	0.93	0.64
Solubl P-Selektin, ng/mL	23.9±8.5	25.9±11.9	26.9±11.1	25.4±9.6	0.73	0.28
Solubl CD40L, ng/mL	1.8±0.7	1.9±1.6*	2.3±1.0*	1.5±1.0	0.03	<0.001
Beta-tromboglobulin, pg/mL	47.1±12.8	60.7±13.5**	85.0±37.0**	66.3±33.7	<0.001	0.002

HsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroidi stimüle edici hormon, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, INR:Uluslararası normalizasyon oranı.

P1: Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, P2: Grup 3'ün bazal ve takip verileri karşılaştırıldığında.

P1: Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, P2: Grup 3'ün bazal ve takip verileri karşılaştırıldığında.

*P<0.05: Grup 1 ile karşılaştırıldığında

**P<0.001: Grup 1 ile karşılaştırıldığında.

NVYAF ve HVYAF gruplarındaki hastaların bazal ekokardiyografik ölçümlerden olan interventriküler septum (İVS) (11.3 ± 1.5 'a 10.4 ± 1.1 mm, $p=0.03$) ve arka duvar (PW) (10.7 ± 1.2 'ye 9.9 ± 0.9 mm, $p=0.01$) kalınlıkları HVYAF grubundaki hastalarda, NVYAF grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha azdı. Ayrıca HVYAF grubundaki hastaların LVEF' si ($\%49.4 \pm 7.9$), NVYAF grubundaki ($\%55.9 \pm 9.2$) hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.005$). LA diyastolik ve sistolik çapları, LV diyastolik ve sistolik çapları ile apikal iki ve dört boşluk görüntülerinden hesaplanıp ortalamaları alınan sol ventrikül diyastol sonu hacmi (LVDV) ve sistol sonu hacimlerinde (LVSV) de NVYAF ve HVYAF grupları arasında fark yoktu (Tablo 6).

Kontrol grubuna göre NVYAF grubundaki hastaların LA diyastolik çapları (36.5 ± 2.6 'ya 48.7 ± 4.0 mm) ve LA sistolik çapları (29.1 ± 3.5 'a 43.8 ± 4.6 mm) anlamlı olarak daha genişti ($P<0.001$). Ayrıca NVYAF grubundaki hastaların LVEF'si ($\%55.9 \pm 9.2$), kontrol grubuna ($\%64.6 \pm 2.7$) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($P<0.001$). Diğer bazal koşullarda yapılan ekokardiyografik ölçümlerinde bu iki grup arasında anlamlı olarak fark yoktu (Tablo 6).

Kontrol grubuna göre HVYAF grubundaki hastaların LA diyastolik çapları (36.5 ± 2.6 'ya 47.7 ± 3.3 mm) ve LA sistolik çapları (29.1 ± 3.5 'a 42.7 ± 3.9 mm) anlamlı olarak daha genişti ($P<0.001$). Ayrıca HVYAF grubundaki hastaların LVEF'si ($\%49.4 \pm 7.9$), kontrol grubuna ($\%64.6 \pm 2.7$) göre anlamlı olarak daha düşüktü ($P<0.001$). Diğer bazal koşullarda yapılan ekokardiyografik ölçümlerinde bu iki grup arasında anlamlı olarak fark yoktu (Tablo 6).

HVYAF hasta grubunun bazal ve takip ekokardiyografik ölçümleri karşılaştırıldığında ise LA sistolik çapının 42.7 ± 3.9 mm'den 41.6 ± 4.3 mm'ye ($p=0.04$) ve LVSV'nin ise 58.5 ± 21.9 ml'den 45.1 ± 14.8 ml'ye ($p=0.001$) gerilediği, LVEF'nin $\%49.4 \pm 7.9$ 'dan $\%54.6 \pm 7.3$ 'e ($p=0.001$) yükseldiği görüldü. Diğer ekokardiyografik ölçümlerinde bu iki grup arasında anlamlı olarak fark yoktu (Tablo 6).

Çalışma gruplarındaki hastalara egzersiz kalp hızı yanıtını saptamak amacıyla yapılan 6 dk. yürüme testinin bazal sonuçlarında kontrol grubunda egzersiz sonrası kalp hızı 87,28 atım/dk, NVYAF grubunda 83,75 atım/dk, HVYAF grubunda ise 120,17 atım/dk olarak saptandı. HVYAF grubunun sıkı kalp hızı kontrolü sonrası yapılan 6 dk. yürüme testi sonucunda ise egzersiz sonrası kalp hızı 85,55 atım/dk olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 6. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki ekokardiyografik ölçümleri.

Değişkenler	Grup 1: Kontrol (33)	Grup 2: NVYAF (34)	Grup 3: HVYAF (30)	Grup 3: HVYAF-Takip (30)	P1	P2
İVS, mm	10.9±1.1	11.3±1.5	10.4±1.1	10.6±0.9	0.03	0.12
PW, mm	10.2±0.6	10.7±1.2	9.9±0.9	10.2±0.7	0.01	0.32
LADd, mm	36.5±2.6	48.7±4.0**	47.7±3.3**	47.0±4.0	0.35	0.16
LADs, mm	29.1±3.5	43.8±4.6**	42.7±3.9**	41.6±4.3	0.28	0.04
LVDD, mm	45.9±3.9	47.1±5.6	47.6±4.7	48.3±4.0	0.46	0.14
LVSD, mm	28.8±4.0	31.1±5.8	32.5±5.2	32.8±5.5	0.19	0.80
LVDV, ml	96.3±24.0	121.4±42.8	113.17±34.4	103.2±31.8	0.56	0.22
LVSV, ml	35.4±9.9	56.3±32.6	58.5±21.9	45.1±14.8	0.21	0.001
LVEF, %	64.6±2.7	55.9±9.2**	49.4±7.9**	54.6±7.3	0.005	0.001

İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

P1: Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında, P2: Grup 3'ün bazal ve takip verileri karşılaştırıldığında.

**P<0.001: Grup 1 ile karşılaştırıldığında.

Tablo 7. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki 6 dk. yürüme testine göre egzersiz sonrası kalp hızı sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1: Kontrol (33)	Grup 2: NVYAF (34)	Grup 3: HVYAF (30)	Grup 3: HVYAF-Takip (30)
Egzersiz sonrası kalp hızı (atım/dk)	87,28	83,75	120,17	85,55

Yirmidört saatlik ritim holter analizi sonuçlarına göre bazal değerlendirmede kontrol grubunda en yüksek kalp hızı 132.6 ± 15.8 atım/dk, en düşük kalp hızı 51.9 ± 9.3 atım/dk ve ortalama kalp hızı 77.0 ± 7.9 atım/dk olarak ölçüldü. NVYAF grubunda en yüksek kalp hızı 113.5 ± 22.3 atım/dk, en düşük kalp hızı 47.5 ± 9.4 atım/dk ve ortalama kalp hızı 74.5 ± 9.0 atım/dk olarak ölçüldü. HVYAF grubunda ise en yüksek kalp hızı 162.4 ± 21.3 atım/dk, en düşük kalp hızı 69.6 ± 14.3 atım/dk ve ortalama kalp hızı 108.9 ± 8.9 atım/dk olarak ölçüldü. HVYAF grubunda sıkı kalp hızı kontrolü sağlandıktan sonra en yüksek kalp hızı 109.0 ± 21.9 atım/dk, en düşük kalp hızı 47.0 ± 8.8 atım/dk ve ortalama kalp hızı 74.1 ± 8.1 atım/dk olarak ölçüldü.

Tablo 8. Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ve HVYAF grubundaki hastaların tedavi sonrasındaki ritim holter parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1: Kontrol (33)	Grup 2: NVYAF (34)	Grup 3: HVYAF (30)	Grup 3: HVYAF- Takip (30)
En yüksek kalp hızı, atım/dk	132.6 ± 15.8	113.5 ± 22.3	162.4 ± 21.3	109.0 ± 21.9
En düşük kalp hızı, atım/dk	51.9 ± 9.3	47.5 ± 9.4	69.6 ± 14.3	47.0 ± 8.8
Ortalama kalp hızı, atım/dk	77.0 ± 7.9	74.5 ± 9.0	108.9 ± 8.9	74.1 ± 8.1

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HVYAF hastalarında sıkı kalp hızı kontrolü sağlandıktan sonra serum fibrinojen düzeylerinin gerilediği görüldü. Trombosit fonksiyon testleri olan sCD40L ve beta-tromboglobulin düzeylerinin de anlamlı olarak gerilediği görüldü.

Bu çalışma, sağlıklı kontrol grubu ve NVYAF'li hastalarla karşılaştırıldığında kalp hızı kontrolü sağlanmamış NVAF'li hastalarda trombosit aktivitesi ve trombotik durumun arttığını gösterdi. Hatta bu hastalarda sıkı kalp hızı kontrolünün trombosit aktivitesi ve trombogenez belirteçlerini anlamlı bir şekilde azalttığı gösterildi.

Atriyum fibrilasyonu ile inmeyi de içine alan artmış sistemik tromboemboli riski arasındaki ilişki uzun zamandan beri bilinmektedir. Bunun yanında birçok bilimsel kanıt AF'de protrombotik ve hiperkoagülabil bir durumun var olduğunu desteklemektedir. AF'de trombüs oluşum patogenezi multifaktöriyeldir. Akım anormallikleriyle karakterize Virchow triadı, endotelyal-endokardiyal hasar veya disfonksiyonu, anormal kan stazı ve anormal hemostaz, fibrinoliz ve artmış trombosit aktivitesi bu faktörlerden birkaçıdır. Bu yüzden trombüs oluşumu sadece anormal hemostaz ve trombosit aktivitesi ile ilişkili olmayıp aynı zamanda zayıf kasılan LA'daki staza da bağlıdır. AF, trombogenez için gerekli olan Virchow triadı komponentlerinin tamamı ile ilişkilidir (7).

Öte yandan, bilimsel kanıtlar hız ve ritim kontrolü tedavisi alan AF'li hastalarda, ölüm ve tromboembolik olayları da içeren major kardiyovasküler olay sıklığının benzer olduğunu göstermiştir (20-22). Bu yüzden AF tedavisi yaklaşımında hız kontrolünün ilk planda düşünülmesi gerekmektedir. Her ne kadar güncel klavuzlarda optimal kalp hızı düzeyi net olarak belirtilmemiş olsa da semptomları azaltabilecek kadar sıkı hız kontrolü sağlayarak egzersiz süresini ve hayat kalitesini arttırmak, taşikardiye bağlı kardiyomyopatiyi önlemek ve yaşam süresini uzatmak önermektedirler (30). Diğer taraftan sıkı hız kontrolü tedavisinde bradikardi, senkop ve kalp pili takılması gereksinimi gibi ilaçlara bağlı yan etkilerde görülebilmektedir. Onun için AF tedavisinde fayda ve zarar dengesi önemli bir noktadır. Ventriküler dolum için yeterli zaman sağlayabilmek ve hız bağımlı iskemiye önlemek için yapılan ventriküler hız kontrolü her iki atriyumda kan stazını da içeren hemodinamik bozuklukları önleyebilir (69). Ek olarak AF süresince

görülen kalp hızı değişkenliği otonom sinir sistemi fonksiyonu hakkında bilgi sağlamakta ve azalmış kalp hızı değişkenliği akım türbülansını ve “shear stresi” i artırabilmektedir (69). Bu veriler ışığında, artmış ventrikül hızının endotel hasarını ve trombosit aktivitesini artıracak ve atriyumlarda kan stazına yol açarak protrombotik bir duruma yol açabileceğini, sıkı kalp hızı kontrolü ile de endotel hasarını, trombosit aktivitesini ve protrombotik durumları azaltabileceğimizi öngörerek mevcut çalışmayı planladık.

Atriyum fibrilasyonunda artmış trombogenez ve trombosit aktivasyonun belirteçleri belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda sinüs ritmine göre AF’li hastalarda hs-CRP’nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu yüksek hs-CRP düzeyleri AF’nin süresine göre (paroksismalden kalıcı AF’ye doğru) kademeli olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (57). Ayrıca yüksek hs-CRP düzeyleri AF’den bağımsız olarak kardivasküler risk artışı ile de ilişkilidir (58). İnflamasyonun AF’de trombogeneze yatkınlık oluşturması, yüksek hs-CRP ve interlökin-6 düzeylerinin in vitro ortamda doku faktörünü uyarması ile oluşturduğu belirtilmektedir (59). Bizim çalışmamızda da hem NVYAF grubunda hem de HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre hs-CRP’nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. HVYAF hastalarının başlangıç hs-CRP düzeyi 6.4 ± 4.2 mg/dl’den sıkı hız kontrolü sağlandıktan sonraki 1.ay kontrollerinde 2.8 ± 2.0 mg/dl’ye geriledi. Bu gerileme fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Plazma fibrinojen düzeyi iskemik inmede bağımsız risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (70). Daha önce yapılan bir çalışmada, önceden inme geçirmemiş sağlıklı kontrol grubuna göre inme geçiren ya da geçirmeyen AF’li hastalarda faktör VIII:C, vWF ve fibrinojenin daha yüksek olduğu ve bunun da trombüs riskini artırdığı gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca HVYAF hastalarının başlangıç fibrinojen düzeyinin 309.5 ± 89.5 mg/dl’den hız kontrolü sağlandıktan sonraki 1.ay kontrollerinde 271.3 ± 52.9 mg/dl’ye anlamlı olarak gerilediği görüldü ($p=0.03$). NVYAF grubunda ise sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre fibrinojen düzeyi daha yüksek olmasına rağmen (274.2 ± 63.3 mg/dl’e 227.2 ± 50.5 mg/dl) bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Israrcı AF’de D-dimer miktarı zaman içinde belirli aralıkta sabit kalmakta ve bu değerin hasta yaşından bağımsız olarak koagülasyon artış derecesini belirlemede oldukça kullanışlı bir veri olduğu görülmektedir (71). D-dimer değeri, özellikle inme için yaş ve geçirilmiş inme gibi bilinen risk faktörü olmayan hastalarda önemlidir. D-dimer düzeyi azaldıkça inme riski de yılda %0.7 oranında azalmaktadır. Israrcı AF’li hastalarda yapılan bir çalışmada hem D-dimer düzeyinin hem de yaşın sağkalım için önemli öngördürücüler olduğu ve oral antikoagülanlarla tedavi sırasında yüksek D-dimer düzeylerinin kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (72). Bizim çalışmamızda hem NVYAF grubunda hem de HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre D-dimer düzeyinin yüksek olduğu bulundu. Ancak fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

MPV son zamanlarda güncellik kazanan ve kardiyovasküler hastalık patogenezinde önemli bir belirteç olduğu düşünülen, trombosit aktivasyonunu yansıtması bakımından önemli bir hematolojik parametredir (73, 74). Dolaşımdaki trombositler büyüklük, yoğunluk ve reaktivite açısından heterojendir. MPV ile ölçülen daha büyük trombositlerin daha reaktif olduğu ve bu yüzden daha çok trombotik potansiyele sahip olduğu gözlenmiştir. Bu trombositler adenosin-di-fosfat (ADP) cevabı ile ilişkili agregasyonda daha önemli bir rol oynamaktadır ve in-vitro prostosiklin tarafından yapılan agregasyon inhibisyonuna daha dirençlidir (75). AF’li hastalarda daha yüksek MPV değerinin yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini artırdığı gösterilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da HVYAF grubunda, hem sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre hem de NVYAF grubuna göre MPV düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Bu durum, HVYAF’nin trombüs oluşumuna yatkınlık oluşturduğunu göstermektedir.

AF hastalarında trombositlerin, koagülasyon artışında önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bununla beraber bu çalışmalardan birçoğunun sonucu kafa karıştırıcıdır. Bu muhtemelen laboratuvarlar arası ölçüm farklılığı ve trombosit fizyolojisinin birçok farklı yönleri olmasından kaynaklanmaktadır. Eldeki veriler AF’de anormal trombosit değişiklikleri olduğunu desteklemektedir (7). Örneğin Choudhury ve ark. normal sinüs ritmine sahip sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AF’li hastalarda trombosit partiküllerinin ve sP-Selektin

düzeşinin çok daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (44). Fakat AF'li hastaların kendi içinde yapılan değerlendirmede bu anormal farklılıkların AF'nin kendisinden çok altta yatan farklı bir eşlik eden hastalığın sonucu olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda hem NVYAF grubunda hem de HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre sP-Selektin düzeyinin yüksek olduğu bulundu. Ancak fark olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Trombosit özğü bir protein olan beta-tromboglobulinin artması trombosit aktivasyonunu göstermektedir ve bu protein AF'li hastalarda trombosit kümelenmesi sonucu oluşan trombüsteki alfa granüllerinden salınmaktadır (39, 43). Gerçekte daha büyük LA ve daha düşük LAA akım hızına sahip hastalarda beta-tromboglobulin düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (43). Ayrıca Gustafsson ve ark. beta-tromboglobulin düzeyinin daha önce inme geçiren ya da geçirmeyen NVAf'li hastalarda daha yüksek olduğunu bunun da trombosit aktivasyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da hem NVYAF grubunda hem de HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre beta-tromboglobulin düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca HVYAF grubunda, NVYAF grubuna göre beta-tromboglobulin düzeyinin (85.0 ± 37.0 pg/ml'ye 60.7 ± 13.5 pg/ml) daha yüksek olduğu bulundu ($p < 0.001$). HVYAF hastalarının başlangıç beta-tromboglobulin düzeyinin 85.0 ± 37.0 pg/ml'den sıkı hız kontrolü sağlandıktan sonraki 1.ay kontrollerinde 66.3 ± 33.7 pg/ml'ye gerilediğı bulundu ($p = 0.002$).

CD40-CD40 ligand (CD40L) kompleksi ise aterotrombotik olaylar ve kardiyovasküler hastalıkların prognozunda, inflamasyon ve tromboz sürecinde rol oynayarak etkili olmaktadır (51). sCD40L en yüksek oranda aktive trombositlerden salınır ve seviyeleri trombosit aktivasyonunu yansıtabilir ve bu düzeyler yüksek vasküler riskle ilişkilidir (53, 54). Duygu ve ark. daha önce embolik olay geçirmeyenlere göre daha önce embolik olay geçiren ve LA'da spontan eko kontrast (SEK) bulunan hastalarda sCD40L düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda da hem NVYAF grubunda hem de HVYAF grubunda, sinüs ritmindeki normal sağlıklı kontrol grubuna göre sCD40L düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. Ayrıca HVYAF grubunda, NVYAF grubuna göre sCD40L düzeyinin de (2.3 ± 1.0 ng/ml'ye 1.9 ± 1.6 ng/ml) daha yüksek olduğu

bulundu ($p=0.03$). HVYAF hastalarının başlangıç sCD40L düzeyinin 2.3 ± 1.0 ng/ml'den sıkı hız kontrolü sağlandıktan sonraki 1.ay kontrollerinde 1.5 ± 1.0 ng/ml'ye gerilediği görüldü (<0.001). Bu bulgular, sağlıklı kontrol grubu ve NVYAF'li hastalarla karşılaştırıldığında kalp hızı kontrolü sağlanmamış non-valvüler AF'li hastalarda trombosit aktivitesi ve tromboza yatkınlığın arttığını göstermekte ve bu hastalarda sıkı hız kontrolünün anlamlı bir şekilde trombosit aktivitesi ve trombogenez belirteçlerini azalttığını ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

HVYAF'li hastalar artmış trombotik durum ve trombosit aktivitesine sahiptir ve sıkı kalp hızı kontrolü bu hastalarda trombotik durum ve trombosit aktivitesini anlamlı olarak azaltmaktadır.

ÖZET

Atriyum Fibrilasyonunda Sıkı Kalp Hızı Kontrolünün Trombosit Fonksiyonları Üzerine Etkisi

Atriyum fibrilasyonu (AF) artmış sistemik tromboemboliyle ilişkisi bilinmesine rağmen tromboemboli mekanizmasının altta yatan nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Bununla beraber birçok değerli kanıt AF'nin protrombotik süreçle ilişkili olduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla bizim hipotezimiz non-valvüler AF (NVAf)'li hastalarda sıkı hız kontrolünün trombosit aktivitesi ve trombotik süreci geriletebildiğidir.

Çalışmamızda; 75 NVAf'li hasta kalp hızına göre, normal ventrikül yanıtı AF (NVYAF) (34 hasta, 18 bayan) ve hızlı ventrikül yanıtı AF (HVYAF) (39 hasta, 17 bayan) olmak üzere iki gruba ayrıldı. HVYAF grubundaki hastaların 30 tanesi (16 bayan) başarılı bir şekilde takip edilebildi. Sinüs ritimine sahip cinsiyet ve yaşı uyumlu 33 kişi ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Trombosit fonksiyon belirteçleri çalışma başında tüm gruptaki hastalardan ve HVYAF grubundaki hastalarda yeterli hız kontrolü sağlandıktan 1 ay sonra tekrar ölçüldü.

HVYAF'li hastalarda serum fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. HVYAF'li hastalarda, hem kontrol grubu hem de NVYAF grubundaki hastalara göre ortalama trombosit hacmi (MPV) (8.1 ± 0.6 fl'ye 7.7 ± 0.7 fl, 7.8 ± 1.2 fl), çözülebilir CD40 ligandin (sCD40L) (2.3 ± 1.0 ng/ml'ye 1.8 ± 0.7 ng/ml, 1.9 ± 1.6 ng/ml) ve beta-tromboglobulin (85.0 ± 37.0 pg/ml'ye 47.1 ± 12.8 pg/ml, 60.7 ± 13.5 pg/ml) düzeyleri, daha yüksek bulundu. NVYAF grubundaki hastalarda sCD40L (1.9 ± 1.6 ng/ml'ye 1.8 ± 0.7 ng/ml) ve beta-tromboglobulin (60.7 ± 13.5 pg/ml'ye 47.1 ± 12.8 pg/ml) düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. HVYAF grubundaki hastalarda yeterli hız kontrolü sağlandıktan bir ay sonra ölçülen serum fibrinojen (271.3 ± 52.9 mg/dl'ye 309.5 ± 89.5 mg/dl), sCD40L (1.5 ± 1.0 ng/ml'ye 2.3 ± 1.0 ng/ml) ve beta-tromboglobulin (66.3 ± 33.7 pg/ml'ye 85.0 ± 37.0 pg/ml) düzeyleri çalışma başlangıcında ölçülen değerlere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Sonuç olarak, HVYAF'li hastalar artmış trombotik durum ve trombosit aktivitesine sahiptir ve sıkı hız kontrolü bu hastalarda trombotik durum ve trombosit aktivitesini anlamlı olarak azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon; trombosit aktivitesi; sıkı hız kontrolü; hiperkoagülabilité

SUMMARY

The Effect of Strict Heart Rate Control on Platelet Functions in Atrial Fibrillation

Although atrial fibrillation (AF) is associated with an increased risk of systemic thrombo-embolism, the underlying mechanisms of thrombo-embolism are not completely understood; however, substantial evidence supports that AF is associated with a prothrombotic state. Accordingly, we hypothesized that strict rate control could attenuate platelet activity and thrombotic state in patients with non-valvular AF.

Total 75 patients with non-valvular AF were divided into two groups based on heart rate: (1) normal ventricular rate (34 patients, 18 female); (2) high ventricular rate (39 patients, 17 female) of these 30 patients (16 female) were successfully followed. Thirty-three sex and age matched subjects in sinus rhythm were included as control group. Markers of platelet function were measured at baseline evaluation and repeated 1-month after adequate rate control in AF patients with high ventricular rate.

Baseline serum fibrinogen levels were significantly higher in AF patients with high ventricular rate than that in controls. Mean platelet volume (8.1 ± 0.6 fl versus 7.7 ± 0.7 fl, 7.8 ± 1.2 fl), soluble CD40L (2.3 ± 1.0 ng/ml versus 1.8 ± 0.7 ng/ml, 1.9 ± 1.6 ng/ml) and β -Thromboglobulin (85.0 ± 37.0 pg/ml versus 47.1 ± 12.8 pg/ml, 60.7 ± 13.5 pg/ml) were significantly higher in AF patients with high ventricular rate than those were in both AF patients with normal ventricular rate and controls. Soluble CD40L (1.9 ± 1.6 ng/ml versus 1.8 ± 0.7 ng/ml) and β -Thromboglobulin (60.7 ± 13.5 pg/ml versus 47.1 ± 12.8 pg/ml) were significantly higher in AF patients with normal ventricular rate than those were in controls. In AF patients with high ventricular rate, 1-month after adequate rate control serum fibrinogen (271.3 ± 52.9 mg/dl versus 309.5 ± 89.5 mg/dl), soluble CD40L (1.5 ± 1.0 ng/ml versus 2.3 ± 1.0 ng/ml) and β -Thromboglobulin (66.3 ± 33.7 pg/ml versus 85.0 ± 37.0 pg/ml) levels significantly decreased.

AF patients with high ventricular rate were at increased thrombotic state and had increased platelet activity. Furthermore, strict rate control significantly decreased thrombotic state and platelet activity in those patients.

Keywords: atrial fibrillation; platelet activity; strict rate control; hypercoagulability

KAYNAKLAR

1. Bellet S. *Clinical Disorders of the Heart Beat*. 3rd ed. Philadelphia; Lea & Febiger. 1971;p 223-33.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):469-73.
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74(3):236-41.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147(9):1561-4.
6. 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;154:1449-57.
7. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
8. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effect of degree of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;86(7):795-7, A9.
9. 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(7):1926-31.
10. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(1):106-12.
11. Kamath S, Blann AD, Caine GJ, Gurney D, Chin BS, Lip GY. Platelet P-selectin levels in relation to plasma soluble P-selectin and beta-thromboglobulin levels in atrial fibrillation. *Stroke*. 2002;33(5):1237-42.
12. Blann AD, Choudhury A, Freestone B, Patel J, Lip GY. Soluble CD40 ligand and atrial fibrillation: relationship to platelet activation, and endothelial damage/dysfunction. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):135-7.
13. Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke*. 2007;38(4):1229-37.

14. Choudhury A, Chung I, Panja N, Patel J, Lip GY. Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest*. 2008;134(3):574-81.
15. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21(1):47-51.
16. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee JD, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2006;109(1):59-65.
17. Inoue H, Nozawa T, Okumura K, Jong-Dae L, Shimizu A, Yano K. Prothrombotic activity is increased in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for embolism. *Chest*. 2004;126(3):687-92.
18. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(2):102-6.
19. Atalar E, Haznedaroglu IC, Acil T, Ozer N, Kilic H, Ovunc K, et al. Patients with paroxysmal atrial fibrillation but not paroxysmal supraventricular tachycardia display evidence of platelet activation during arrhythmia. *Platelets*. 2003;14(7-8):407-11.
20. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834-40.
21. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1690-6.
22. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, 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(2):476-86.
23. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
24. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-4.
25. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(4):214-22.

26. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997;96(7):2455-61.
27. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946-52.
28. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010;375(9721):1212-23.
29. Hsu LF, Jais P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, et al. Atrial fibrillation originating from persistent left superior vena cava. *Circulation*. 2004;109(7):828-32.
30. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(9):1172.
31. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med*. 1968;69(1):13-20.
32. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98(5):476-84.
33. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26.
34. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-75.
35. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125-32.
36. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448 e1-19.
37. Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346(8986):1313-4.
38. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1996;75(2):219-23.
39. Lip GY, Lip PL, Zarifis J, Watson RD, Bareford D, Lowe GD, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. Effects of introducing ultra-low-dose warfarin and aspirin. *Circulation*. 1996;94(3):425-31.
40. Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2004;33(5-6):282-9.

41. Minamino T, Kitakaze M, Sato H, Asanuma H, Funaya H, Koretsune Y, et al. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):3191-5.
42. Minamino T, Kitakaze M, Asanuma H, Ueda Y, Koretsune Y, Kuzuya T, et al. Plasma adenosine levels and platelet activation in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;83(2):194-8.
43. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Takeichi N, Yui Y, Tamura Y, et al. Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Jpn Heart J.* 1998;39(6):721-30.
44. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *Chest.* 2007;131(3):809-15.
45. Hogg N. Roll, roll, roll your leucocyte gently down the vein. *Immunol Today.* 1992;13(4):113-5.
46. McEver RP. Leukocyte interactions mediated by selectins. *Thromb Haemost.* 1991;66(1):80-7.
47. Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques YV, Bainton DF. A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol.* 1985;101(3):880-6.
48. Johnston GI, Kurosky A, McEver RP. Structural and biosynthetic studies of the granule membrane protein, GMP-140, from human platelets and endothelial cells. *J Biol Chem.* 1989;264(3):1816-23.
49. Watson ML, Kingsmore SF, Johnston GI, Siegelman MH, Le Beau MM, Lemons RS, et al. Genomic organization of the selectin family of leukocyte adhesion molecules on human and mouse chromosome 1. *J Exp Med.* 1990;172(1):263-72.
50. Dunlop LC, Skinner MP, Bendall LJ, Favaloro EJ, Castaldi PA, Gorman JJ, et al. Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. *J Exp Med.* 1992;175(4):1147-50.
51. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res.* 2001;89(12):1092-103.
52. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(8):896-9.
53. Henn V, Steinbach S, Buchner K, Presek P, Kroczeck RA. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood.* 2001;98(4):1047-54.
54. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A, et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation.* 1999;100(6):614-20.

55. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):193-7.
56. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2004;148(3):462-6.
57. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(24):2886-91.
58. Boss CJ AR, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J.* 2006;27:136-49.
59. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993;82(2):513-20.
60. Atar I. Atrial fibrilasyonda ritm veya hız kontrolü. *Türk Kardiyoloji Seminerleri.* 2008;8:560-6.
61. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33.
62. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, van Gelder IC. Implication from randomized trials of rate and rhythm controls on management of patients with persistent atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2006;11(2):170-86.
63. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV, et al. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAtE Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J.* 2005;149(6):1106-11.
64. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet.* 2000;356(9244):1789-94.
65. Rienstra M, Van Gelder IC. Who, when and how to rate control for atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23(1):23-7.
66. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87.
67. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol.* 1987;60(1):158-63.
68. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.

69. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123(10):1144-50.
70. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke*. 2001;32(1):133-8.
71. Mahe I, Drouet L, Chassany O, Mazoyer E, Simoneau G, Knellwolf AL, et al. D-dimer: a characteristic of the coagulation state of each patient with chronic atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2002;107(1-2):1-6.
72. Vene N, Mavri A, Kosmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 2003;90(6):1163-72.
73. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
74. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(3):177-90.
75. Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function. Correlation with platelet volume. *Am J Med*. 1978;64(4):542-6.
76. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, Yang JS, Park G, Chung JW, et al. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets*. 2011;22(6):408-14.
77. Duygu H, Barisik V, Kurt H, Turk U, Ercan E, Kose S. Prognostic value of plasma soluble CD40 ligand in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10(2):210-4.