

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNME GEÇİREN KAPAK HASTALIĞINA BAĞLI OLMAYAN ATRİYAL
FİBRİLASYONLU HASTALARDA ATARDAMAR KATILIĞI İLE
TROMBOEMBOLİ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatih AKKAYA

TRABZON 2016

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNME GEÇİREN KAPAK HASTALIĞINA BAĞLI OLMAYAN ATRİYAL
FİBRİLASYONLU HASTALARDA ATARDAMAR KATILIĞI İLE
TROMBOEMBOLİ RİSKİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

DR. FATİH AKKAYA

TEZ DANIŞMANI DOÇ.DR. ABDÜLKADİR KIRIŞ

TRABZON 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan değerli öğretim üyelerimizden tez danışmanım Doç.Dr. Abdülkadir KIRIŞ'a, anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Merih KUTLU'ya ve kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Prof.Dr.Mustafa GÖKÇE, Prof.Dr. Cihan ÖREM, Prof.Dr.Őahin KAPLAN, Prof.Dr.Ömer GEDİKLİ, Doç.Dr.İsmet DURMUŐ ve Yrd.Doç.Dr. Mürsel ŐAHİN'e,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini hiç esirgemeyen tüm hekim kardeŐlerime,

Mevcut çalışma Şartlarında güzel bir ekip olmayı sağladığımız ve bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen hemŐire, teknisyen ve hastane personellerine,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili aileme,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teŐekkürü bir borç bilirim.

DR.FATİH AKKAYA

TRABZON 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
ÖZET	V
SUMMARY	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Atriyal Fibrilasyon	4
2.1.1 Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.1.2 Atriyal Fibrilasyonun Gelişmesindeki Risk Faktörleri	4
2.1.3 Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojik Mekanizması	5
2.1.4 Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması	9
2.1.5 Atriyal Fibrilasyonun Klinik Seyri ve Önemi	10
2.1.6 Atriyal Fibrilasyonda Tromboembolinin Önlenmesi ve CHA2DS2-VASc Skoru.....	14
2.2 Arteriyel Stifnes	19
2.2.1. Arteriyel Stifnes'a Giriş	19
2.2.2. Arteriyel Stifnes Oluşum Mekanizması	21
2.2.3. Arteriyel Stifnes Temel Prensipleri.....	22
2.2.4. Arteriyel Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri.....	23
2.2.5. Arteriyel Stifnes'ın Klinik Önemi.....	30

3. MATERYAL VE METOD	32
3.1 Çalışma Popülasyonu	32
3.2 Arteriyel Stifnes Ölçümleri	33
3.3 Biyokimyasal Parametreler	35
3.4 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR.....	48

ÖZET

İnme Geçiren Kapak Hastalığına Bağlı Olmayan Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Atardamar Katılığı İle Tromboemboli Riski Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Amaç: İnme geçiren kapak hastalığına bağlı olmayan atriyal fibrilasyonlu hastalarda arteryel stifnes ile tromboemboli riski arasındaki ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada bu ilişkinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Metot: Çalışmaya inme geçirmiş ve etyolojik olarak kapak hastalığına bağlı olmayan 30 tane paroksizmal/persistan AF hastası alındı. Tüm hastaların inme öncesi CHA_2DS_2-VASc skoru hesaplandı. SphymoCor cihazı ile arteryel stifnes ölçümü yapıldı. Karotis-femoral nabız dalga hızı (karotis-femoral PWV), augmentasyon basıncı (AP), augmentasyon indeksi (Aix) ve kalp hızına normalize edilmiş augmentasyon indeksi (Aix@75) arteryel stifnes parametreleri olarak kullanıldı. Tüm hastalara karotis intima media kalınlığı (KIMK) ölçüldü. Daha sonra CHA_2DS_2-VASc skoru, arteryel stifnes ve KIMK değerleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: İnme öncesi CHA_2DS_2-VASc skoruna göre 2 grup hasta oluşturuldu. Yaş dışında grupların demografik özellikleri benzerdi. Karotis-femoral PWV, $CHA_2D-VASc$ skoru düşük olan grupta (0,1) anlamlı olarak düşük, $CHA_2D-VASc$ skoru yüksek olan grupta (≥ 2) anlamlı olarak yüksek izlendi. Yapılan analizlerde, $CHA_2D-VASc$ skoru ile karotis-femoral PWV arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.

Sonuç: Karotis-femoral PWV ile $CHA_2D-VASc$ skoru birbiriyle anlamlı olarak doğrusal ilişki göstermektedir. Sistemik aterosklerozun göstergesi kabul edilen PWV, CHA_2DS_2-VASc skorunda vasküler komponentin içerisinde risk faktörü olarak değerlendirilmesi veya ek bir parametre olarak kullanılması bu risk skorlamasının gücünü artırabilir.

Anahtar kelimeler: atriyal fibrilasyon, arteryel stifnes, pulse wave velosite, CHA_2DS_2-VASc

SUMMARY

Evaluation of the Relation Between Arterial Stiffness and Risk of Thromboembolism Among Stroke Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation

Objective: Evaluating of the relation between arterial stiffness and risk of thromboembolism is unknown in stroke patients with non valvular atrial fibrillation. We aimed to present this relation with this study.

Method: A total of 30 stroke patients with paroxysmal/persistent non valvular AF were enrolled in the study. CHA₂DS₂-VASc scores of the patients' before stroke was calculated; then arterial stiffness was measured with SphymoCor device in all patients. Carotis-femoral pulse wave velocity (carotis-femoral PWV), augmentation pressure (AP), augmentation index (AIx) and augmentation index normalized to heart rate (AIx@75) were used as arterial stiffness parameters. Carotis intima media thickness (CIMT) was measured in all patients. Afterwards, relations between CHA₂DS₂-VASc score, arterial stiffness and CIMT were evaluated.

Results: Patients were classified into 2 groups by CHA₂DS₂-VASc score before stroke. Demographic features of the two groups were similar except age. As group with low CHA₂D-VASc score (0,1) had significantly low carotis-femoral PWV also group with high CHA₂D-VASc score (≥ 2) had significantly high carotis-femoral PWV. In analyzes CHA₂D-VASc score and carotis-femoral PWV were positively correlated.

Conclusion: Carotis-femoral PWV and CHA₂D-VASc score were significantly and linearly correlated. Considering PMV which is a measure of systemic atherosclerosis as a risk factor in vascular component of CHA₂DS₂-VASc score may significantly increase the power of this risk scoring method.

Key words: Atrial fibrillation, arterial stiffness, pulse wave velocity, CHA₂DS₂-VASc

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Atriyal fibrilasyon ile ilişkili risk faktörleri	5
Tablo 2.	Atriyal fibrilasyonla ilişkili yapısal anormallikler ve AF'nin tetiklediği histopatolojik değişiklikler	6
Tablo 3.	Güncel kılavuzlara göre valvüler/non-valvüler AF tanımları	10
Tablo 4.	EHRA sınıflandırılması	12
Tablo 5.	CHA2DS2-VASc tromboembolik risk skorlaması	17
Tablo 6.	CHA2DS2-VASC skoruna göre ayarlanmış inme oranı	18
Tablo 7.	Hastaların demografik ve medikasyon özellikleri	37
Tablo 8.	Hastaların laboratuvar verileri	38
Tablo 9.	Hastaların EKO parametreleri ve karotis intima media kalınlığı (KIMK)	38
Tablo 10.	Hastaların arteriyel stifnes ölçüm değerleri	39
Tablo 11.	CHA2D-VASc ile arteriyel stifnes ölçümlerinin korelasyon analizi.....	39
Tablo 12.	KIMK ile PWV ve CHA2D-VASc'ın korelasyon analizi.....	39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Arteriyel stifnes'ı artıran etyolojik nedenler.....	20
Şekil 2:	PWV' nin hesaplanması.	27
Şekil 3:	Arterial tonometri (Sphygmocor) ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi	29
Şekil 4:	Nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi	30
Şekil 5.	SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalga analizi ve diğer hemodinami parametreleri.....	34
Şekil 6:	SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.	35
Şekil 7.	PWV ile CHA2D-VASc' in korelasyonu.....	40

KISALTMALAR LİSTESİ

AF:	Atriyal fibrilasyon
ACC/AHA:	Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
AGE :	Arter glikasyon ürünlerini
AKS:	Akut koroner sendrom
AIx :	Augmentasyon index
AIx@75 :	75 kalp hızına göre orantılanmış augmentasyon indexi
AP :	Augmentasyon basıncı
AS :	Arteryel stifnes
DM:	Diyabetes mellitus
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KIMK :	Karotis intima media kalınlığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KV:	Kardiyoversiyon
KY:	Kalp yetmezliği
LA:	Sol atriyum
LAA:	Sol atiyal apendiks
LAH:	Sol atriyum hacmi
LV:	Sol ventrikül
LVM:	Sol ventrikül kitlesi

LVMI:	Sol ventrikül kitle indeksi
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
PAH:	Periferik arter hastalığı
Pi :	Augmentasyon noktası
PP :	Nabız basıncı
PV:	Pulmoner ven
PWV :	Pulse wave velosite (Nabız dalga hızı)
RA:	Sağ atriyum
RV:	Sağ ventrikül
SB :	Sistolik basınç
SEVR :	Subendokardiyal canlılık oranı
TGF-B :	Doku büyüme faktörü B
TÖE:	Transözefageal ekokardiyografi
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial fibrilasyon (AF) en sık görülen kardiyak aritmidir. Prevelansı genel popülasyonda %1-2 ve 80 yaş üzeri %5-15 dir (1). Yaşlanan nüfusla beraber gelecek 50 yılda görülme sıklığının daha da artması beklenmektedir(1). Temel olarak yol açtığı problemleri, ilişkili semptomlar ve ilişkili komplikasyonlar olarak 2 ana başlığa ayırabiliriz. Çarpıntı, halsizlik, nefes darlığı gibi yaşam kalitesini bozan semptomlara sebep olabilirken, inme ve periferik embolizm gibi tromboembolik hastalıklardan ölüme kadar yol açan komplikasyonlara neden olabilir. Bu durumda önemli bir morbitide ve mortalite sebebidir(2). AF, inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmeye bağlanmaktadır (1). AF ile ilişkili iskemik inmeler ölümcül seyredebilir, sağkalan hastalarda ise hayat kalitesi düşmekte ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre nüksetme olasılıkları daha fazladır (1). Sonuç olarak, AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır(1). İngiltere’de sağlık giderlerinin %1 ini AF oluştururken Amerika’da ise sadece 2008 yılında 6-26 milyar dolar AF ‘ye ve buna bağlı komplikasyonlar için harcanmıştır(3). Bu nedenle tromboembolik komplikasyonları önleyici yaklaşımlar hem sağlık harcamalarında azalma hem de yaşam süresi ve kalitesinin uzamasını da önem arz etmektedir. İnmeye bağlı komplikasyonları önlemede ise oral antikoagulan kullanımı en etkin yöntem olarak kullanılmaktadır (1, 2, 4).

AF hastalarında tromboembolik komplikasyonları önlemede önceleri düşük, orta ve yüksek risk grupları belirlenmekteydi. Daha sonra 2006’da ACC/AHA/ESC ortak AF kılavuzu tarafından tromboemboli riski olan hastaları belirlemede daha kolay ve pratik olan CHADS2 skoru kullanılması önerilmişti. İlerleyen dönemlerde, bu skorlamanın riskli hastaları öngörmedeki etkisinin sınırlı kalması üzerine 2010’da ESC, 2014’de AHA/ACC/HRS AF kılavuzları, tromboemboli riskini değerlendirmek için klinik uygulamada; CHA2DS2-VASc skoru kullanılmasını önermiştir(2, 4) Bu skorlama, AF hastalarının klinik özelliklerinden retrospektif değerlendirme ile elde edilmiş bir risk puanlama sistemidir. Bu skorlama sistemi klinik ve poliklinik şartlarında kullanımı kolay ve hızlı bir şekilde yapılabilmesi için tasarlanmıştır. CHA2DS2-VASc (C: kalp

yetmezliği, H: hipertansiyon , A:yaş (yaş ≥ 75 ; 2 puan, 65-74 arası ; 1 puan) , D:diyabetes mellitus, S:stroke (2 puan) , V:vasküler hastalık , Sc: cinsiyet-kadın) skor sisteminde her bir kategori için klinik bilgiler kullanılarak var (1 veya 2 puan) veya yok (0 puan) şeklinde karar verilip hasta için toplam puan hesaplanmaktadır. Bu skorumlama sisteminde, vasküler hastalık kategorisi haricindekilerin değerlendirilmesi oldukça kolay ve objektiftir. Ancak vasküler hastalık kategorisinin değerlendirilmesi ise sadece klinik değerlendirilmeyle yapıldığı zaman bazı zorluklara ve kısıtlılığa sahiptir. Vasküler hastalık kategorisinde geçirilmiş myokard enfartüsü (MI), periferik arter hastalığı (PAH'a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu) ve kompleks aort plağı durumlarından herhangi biri var ise 1 puan olarak verilmektedir (1). Ancak aort plağı ve asemptomatik periferik arter hastalığının klinik olarak değerlendirilmesi mümkün olmayıp görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Her hasta için görüntüleme yönteminin kullanılması ise hem maliyet, hem yan etkiler (örn: bilgisayarlı tomografi için radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımı) hem de etik açıdan uygun olmayıp klinikte rutin değerlendirmede kullanılmamaktadır. Bu yüzden skorumlamadaki vasküler hastalıklar kategorisinin sadece klinik değerlendirme ile belirlenmesinde eksiklikler mevcuttur. Bu durum, bu skorumlamanın riski öngörmedeki etkisini sınırlamaktadır Bu nedenle, bu hastalarda vasküler hastalık kategorisinin daha objektif değerlendirilmesine imkan tanıyacak kolay, basit ve maliyeti düşük yöntem(ler) ihtiyaç vardır

Arteriyel stifnes (AS), damar duvarının artmış sertliğini ve azalmış elastikiyetini ifade etmektedir. Damar duvarındaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar AS'nin artmasına neden olur. Önceleri yaşlanma ve hipertansiyonla arteriyel stifnes artışı gösterilmişken daha sonraları ateroskleroz, diyabetes mellitus gibi çok sayıda kardiyovasküler hastalıkta arteriyel stifnes artışı saptanmıştır. Aterosklerotik bir zeminde, arteriyel stifnesda artış olduğu ve erişkinlerde santral arterlerde artmış stifnesin kardiyovasküler (KV) olaylar için bağımsız prediktör olduğu belirlenmiştir (5). Arteriyel stifnes'in koroner ve sistemik ateroskleroz ile yakın ilişkisi gösterilmiştir ve bir ateroskleroz göstergesi olarak kullanılmaktadır(6, 7). Ateroskleroz ise, hayatın erken döneminden itibaren başlayan, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Aterosklerozun göstergesi olan arteriyel stifnes; ölçülen yöntemlere göre invaziv veya non-invaziv olarak belirlenebilir. Non-invaziv

yöntem; pratik, radyasyon içermeyen ve poliklinik şartlarında uygulanabilen kolay bir yöntemdir. Arteriyel stifnes'in aterosklerozla yakın ilişkisi ve göstergesi olarak kullanılması önemli klinik kullanım avantajı sağlamaktadır. Özellikle AS ölçümünde altın standart yöntem olan karotis-femoral PWV, aort damarındaki uzun süreli yapısal değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle, aort içerisinde plak oluşturan aterosklerozda arteriyel stifnesin artması beklenmektedir. Benzer şekilde periferik arter hastalığı (PAH) içinde bu durum geçerlidir. Bu durum arteriyel stifnesin CHA2DS2-VASc skorundaki vasküler hastalığın, asemptomatik PAH ve aort plağın varlığını non-invaziv bir yöntemle daha objektif değerlendirilmesine imkan tanıyabilir.

Bu çalışmada, klinik pratikte CHA2DS2-VASc skorunun uygulanmasında olası eksikliğe yol açan vasküler hastalık kategorisinin, AS aracılığıyla daha etkili biçimde değerlendirilip değerlendirilemeyeceği araştırılacaktır. AF ye bağlı inmenin mortalite ve morbititesi göz önüne alındığında araştırmanın olumlu çıkması halinde; pratik, non-invaziv bir yöntemle poliklinik şartlarında sistemik aterosklerotik yükün belirlenmesi (AS ölçümü) ve bu sonucun CHA2DS2-VASc skorunun içerisinde yer alması bu skorlamanın inme öngörmedeki gücüne katkı sağlayabilir

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

2.1.1 Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye bağlı olarak atriyal mekanik işlevlerin bozulduğu ve tipik EKG bulguları (düzensiz, tekrarlamayan RR aralığı, P dalgasının yokluğu, atriyal siklus aralığı <200 msn/atriyal hız >300 atım/dk) olan supraventriküler bir aritmidir. Atriyal fibrilasyon tespiti için 12 derivasyonlu bir EKG veya en az 30 saniyelik bir ritim şeridinde AF'nin elektrokardiyografik özelliklerinin dökümente edilmesi gerekir(1)

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen, en sık tedavi edilen ve hastaneye yatıştan en sık sorumlu olan aritmidir(1). Atriyal fibrilasyon insidans ve prevelansı giderek artmaktadır(8). Gelişmiş ülkelerde AF'nin genel toplumdaki tahmini prevelansı %1,5-2'dir ve bu hastalığa sahip hastaların ortalama yaşı giderek artmaktadır ve şu anda ortalama yaş 75 ve 85 arasındadır(2). 80 yaş üzerinde ise prevelansı %5-15'tir(1). İnsidansı ise 40 yaşın altında yılda %0.1'den azken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerine çıkmaktadır(9). Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup(10), 75-76 yaşlarında bilinen AF'si olmayan hastalarda yapılan STROKESTOP çalışmasında görülen AF sıklığı %3 olarak tespit edilmiştir(11). KY nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda, 3 yıllık AF insidansı %10'dur(12). Türkiye'de 1990-2007 yılları arasında yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının sonuçları da dünyadaki verilerle benzerdir. TEKHARF'te AF genel prevelansı %1.25'tir ve yaşla beraber artış göstermektedir(13) Avrupa Birliğinde 2030 yılında beklenen AF hasta sayısı 14-17 milyon kişi olarak düşünülmektedir(3)

2.1.2 Atriyal Fibrilasyonun Gelişmesindeki Risk Faktörleri

Günümüze kadar AF gelişimi ile ilişkili bir çok klinik risk faktörü tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde AF gelişiminde altta yatan en sık nedenler hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığıdır(4). Bununla birlikte atriyumları anatomik ve elektriksel olarak

değişikliğe uğratabilen hemen her durum AF gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır. AF için en sık görülen risk faktörleri tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili risk faktörleri

• Genetik yatkınlık	• Endokrin bozukluklar
• Yaş	○ Tiroid işlev bozukluğu (hipo/hipertiroidi)
• Hipertansiyon	○ Feokromositom
• Koroner arter hastalığı	• Otonom tonus değişiklikler
• Kalp yetersizliği	• Kronik böbrek hastalığı
• Obezite	• Obstruktif uyku apnesi
• Diyabetes mellitus	• Ağır fiziksel aktivite
• Kalp kapak hastalıkları	• Enflamatuar atrial hastalıklar
• Kardiyomiyopatiler	• Elektrolit dengesizliği
• Kronik obstruktif akciğer hastalığı	• Sigara-alkol-kafein
• Konjenital kalp hastalıkları	

Kaynak: (ESC 2010 ve 2016 AF kılavuzlarından uyarlanmıştır)

2.1.3 Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojik Mekanizması

a) Atriyal Histopatoloji

Normal bir atriyum; ince bir endotelyumu olan kalın bir endokard tabakası, bağ dokusundan oluşan ince bir elastik tabaka ve kollajen, elastik lifler ve kas hücrelerinden oluşan fibroelastik subendokardiyuma sahiptir(14, 15). Yağ dokusu ve kollajenden oluşan atriyal epikardiyum ventriküler epikardiyumdan daha kalındır(14). Ayrıca kollajen ve elastik lifler içerir. Yaş ilerledikçe atriyal miyokarda yağ dokusunda artış ve miyokardiyal hücrelerde atrofi izlenir. Ayrıca atriyumda AF'yle ilişkili ancak AF'ye özgül olmayan bir dizi patolojik değişiklik olur. Bunlar; fibrozis, infiltrasyon, yağ depolanması, inflamasyon ve tümör formasyonu gibi değişikliklerdir. (tablo 2).

Tablo 2. Atriyal fibrilasyonla ilişkili yapısal anormallikler ve AF'nin tetiklediği histopatolojik değişiklikler

Ekstraselüler matriks değişimleri;	Miyosit değişimleri;
-İnterstisyel fibrozis	-Apopitoz
-İnflamatuvar değişiklikler	-Nekroz
-Amiloid birikimi	-Hipertrofi
Mikrovasküler değişimler	-Farklılaşmama
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)	-“Gap Junction” yeniden dağılımı
	-İntraselüler substrat birikimi

Kaynak: (ESC 2010 AF kılavuzundan uyarlanmıştır)

b) Atriyal Yeniden Şekillenme

Her türlü yapısal kalp hastalığı, hem ventriküllerde hem de atriyumlarda yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikler. Atriyumlarda, fibroblastların aktivasyonu ve miyofibroblastlara dönüşümü, bağ dokusu artışı ve fibrozis bu sürecin ana nedenleridir. Ek olarak atriyal yağ doku artışı, miyosit hipertrofisi, nekroz ve amiloid birikimi gibi unsurlarda atriyal yeniden şekillenme sürecinde rol oynarlar(3). Yapısal yeniden şekillenmede, elektriksel ayrışmayada yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Hem yapısal değişiklikler hem de elektriksel değişikliklerde AF'nin sürekliliğini sağlar. Bazen her iki mekanizma beraber çalışabilir. Tek başına lone AF si bulunanlarda bile inflamasyon ve fibrosiz gösterilmiştir(16). Bu yüzden de ne kadar uzun süre AF'de kalınırsa sinüse dönme şansı o kadar düşüktür (1, 3)

c) Elektriksel Yeniden Şekillenme

AF'nin başlamasından sonra, atriyal elektrofizyolojik özelliklerde değişiklikler meydana gelmektedir. AF'nin ilk günlerinde atriyal refrakter döneminin kısaldığı gösterilmiştir(17). Atriyal refrakter periyotta kısalma iyon kanalı (özellikle L tipi kalsiyum iyon kanalı) teorisi ile açıklanabilir(18, 19). Bu mekanizma; L tipi Ca²⁺ içeri akımının down-regülasyonu ve içeri K⁺ akımlarının up-regülasyonudur. Kısa refrakter periyot ve devamında hızlı atriyal uyarı, atriyumdaki interselüler gap junction proteinlerinden konneksin-43 ve konneksin-40'ın ekspresyon ve dağılımını değiştirir(20, 21) ve sonucunda miyosit apoptozisi şeklinde yeniden şekillenmeye neden olur(22).

d) Atriyal fibrilasyon mekanizmaları

Atriyum miyokardı hızlı yanıt verme özelliğindeki dokulardan oluşmuştur. Bu dokular hızlı yanıtı faz 0'daki hızlı sodyum kanalları üzerinden gösterirler. Normal atriyum miyokardının aksiyon potansiyeli ve refrakter periyot süresi kısadır. Bu nedenle hücrel reaktivasyon ve elektriksel uyarım hızlıdır. Kalp hızı arttıkça refrakter periyot daha da kısalır. Bu fizyolojik ve anatomik özellikler nedeni ile AF'li hastalarda iletim çok karmaşık ve atriyal hız son derece hızlıdır(23)

Atriyal fibrilasyon mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte en çok öne çıkan mekanizmalar tetikleyici (trigger) aktivite ve aritmiyi devam ettiren substrat varlığıdır. Aritmi, bir odağa bağlı (fokal) tetiklenebilen bir mekanizma ile gerçekleşebilirken, diğer bir mekanizma ise birçok atriyal kasın tetikleyebileceği çoklu dalga hipoteziyle de gerçekleşebilir. Bu mekanizmalar tek başına veya beraber bulunabilir ve hastadan hastaya değişebilir. Benzer özelliklere sahip bazı hastalar yıllarca paroksizmal AF olarak kalırken, bazılarının birkaç ay içinde kronik AF'ye ilerlemesi bu durumu desteklemektedir(4)

Fokal Mekanizmalar;

Hücrel fokal aktivite mekanizmaları hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry olabilir. Miyosit lifi oryantasyonundaki ani değişimlerin yanı sıra daha kısa refrakter dönemler nedeniyle, pulmoner venler (PV'ler) atriyal taşiaritmileri başlatmak için daha güçlü bir potansiyele sahiptir(1)

Çoklu Dalga Hipotezi ;

AF atriyal kaslar boyunca çoğalan birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürecektir. (1)

e) Atriyal Fibrilasyonun Süreklilik Mekanizmaları

Persistan AF'li hastalarda AF bir kez tetiklendiğinde atriyal dokudaki bir veya daha çok mekanizma ile AF devam eder. Bu durum pulmoner ven ablasyonunun %30-50 oranında neden başarısız olduğunu ve AF'nin devam ettiğini açıklar(24)

f) Otonom Sinir Sisteminin Katkısı

Parasempatik ve sempatik sinir sisteminin, AF'nin gelişimi ve sürekliliğinde katkısı olduğu yönünde bilgiler vardır(25)

g) Fibrozis

Fibrozisin, özellikle KY'nin sebep olduğu kronik atriyal dilatasyon sonucu gelişen AF'de etkili olduğu düşünülmektedir. Kollajen I ve III, MMP-2, MMP-9 gibi maddelerin birikimi söz konusudur. Fibroziste TGF- β yolağının etkili olduğu düşünülmektedir (24)

h) İnflamasyon ve Oksidatif Stres

İnflamasyon AF'ye zemin hazırlayan oksidatif stres, apoptoz ve fibrozis gibi patolojik süreçlerle ilişkilidir. Ayrıca inflamasyon endotelial disfonksiyon, trombosit aktivasyonu ve koagülasyon kaskadını aktive ederek tromboza yatkınlığa sebep olur. Böylece hem AF'nin oluşumuna ve devamına hem de trombotik komplikasyonlara sebep olur (26)

ı) Re-entran Mekanizma

Atriyal fibrilasyon haritalama çalışmalarında aritminin çoklu gezgin dalgalar nedeni ile oluştuğu gösterilmiştir. Küçük reentran kaynaklara rotor denir. Rotorlar paroksizmal AF'li hastalarda genellikle PV ağızlarında, kronik AF'li hastalarda ise sağ veya sol atriyumda bulunur(27, 28)

j) Genetik Yatkınlık

Özellikle erken başlangıçlı AF'de ailesel etki gösterilmiştir(29). Kısa veya uzun QT sendromları ve Brugada sendromu gibi birçok kalıtsal aritmik sendromun AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(30)

2.1.4 Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Klinik pratikte atriyal fibrilasyon için çeşitli sınıflandırmalar yapılır;

- a) Süresine bağlı olarak
- b) Etiyolojisine bağlı olarak (valvüler-non valvüler)
- c) Semptomuna bağlı olarak (sessiz-semptomatik)

a) Süresine bağlı olarak beş tip AF tanımlanmıştır(1) ;

1)Yeni Tanı AF; ilk kez AF saptanan her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan ya da yeni tanı AF olarak kabul edilmektedir. Yeni tanı AF tanımı, AF atakları asemptomatik olabileceğinden AF'nin ilk kez olduğunu göstermez. İlk AF atağı ister kendi sonlansın, isterse medikal veya elektrikse kardiyoversiyon ile sonlandırılınsın bazen yıllarca tekrar etmeyebilir.

2)Paroksizmal AF; 7 gün içerisindeki ve genellikle 48 saatten az süren, spontan ya da girişimle sonlanan AF atağıdır, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir. Bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür (4)

3)Persistan (ısrarcı) AF; 7 günden fazla sürer, medikal veya elektriksel kardiyoversiyon ile sonlanır. Persistan AF süresi 1 yılın üzerinde ise “long (uzun süreli) persistan AF” olarak tanımlanır

4) Long Persistan AF; kronik AF'li bir hastada en az 1 yıl geçtikten sonra ritim kontrol stratejisi benimsenmesidir

5) Permanent (Kalıcı) AF; aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde kalıcı kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritm kontrolü girişimleri, tanım itibarıyla, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritm kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “long persistan AF” olarak yeniden adlandırılmaktadır.

b) Etiyolojisine göre ise 2 tip AF tanımlanmıştır ;

Valvüler ve non-valvüler AF olarak sınıflandırılır. Romatizmal mitral darlık, protez kapak ve mitral kapak tamiri durumlarından birisi varsa valvüler AF olarak değerlendirilir. Bu durumlar yoksa non-valvüler AF tanımı kullanılır(4). Valvüler-non valvüler AF ayırımı özellikle oral antikoagülan tedavi tercihinde önemlidir(2, 4)(tablo 3). Valvüler AF tanısı konulduğunda inme profilaksisi için tedavi uygulanacaksa varfarin dışında ilaç önerilmemektedir(1).

Tablo 3. Güncel kılavuzlara göre valvüler/non-valvüler AF tanımları

	ESC 2012	ACC/AHA2014
Valvüler AF	Romatizmal kapak hastalığı (özellikle mitral darlık) ve protez kalp kapak varlığı	Romatizmal mitral darlık, mekanik ya da biyoprotez kapak, mitral kapak tamiri
Non-valvüler AF	Valvüler AF kriterleri dışında kalanlar	Valvüler AF kriterleri dışında kalanlar

Kaynak (2, 4)'den uyarlanmıştır (ESC; Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti. ACC/AHA; Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti. AF; Atriyal fibrilasyon)

c) Semptomuna bağlı olarak 2 tip AF tanımlanmıştır ;

Hastada AF semptomları oluşuyorsa semptomatik AF olarak değerlendirilir. Ancak AF, semptom vermeden de kendini gizleyebilir (sessiz AF-aseptomatik AF). Sessiz AF, semptom oluşturmadan, AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya fırsatçı bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir(1)

2.1.5 Atriyal Fibrilasyonun Klinik Seyri ve Önemi

Atriyal fibrilasyonun klinik seyri, kısa seyrek ataklardan başlayıp daha uzun ve daha sık ataklara doğru ilerleme şeklindedir. Başlatıcı durumları bulunmayan hastaların yalnızca %2-3'ü birkaç dekat boyunca paroksizmal AF'de kalacaktır(1). Bunun dışında yıllar içinde birçok hastada sürekli AF formları gelişmektedir. AF'nin ilk tanısı konulmadan önce sıklıkla kendi kendine sonlanan asemptomatik aritmi nöbetleri vardır ve

daha sonraları ise semptomatik hale gelmektedir ancak asemptomatik bir sürenin sonunda kendini direk geçici iskemik atak (GIA) veya iskemik inme gibi komplikasyonlarda gösterebilir. Bu yüzden AF ile ilgili komplikasyon riski, kısa AF atakları veya sürekli formları arasında farklı değildir. Dolayısıyla, AF ile ilgili komplikasyonların (iskemik inme gibi) önlenmesi için paroksizmal AF'nin saptanması önemlidir(1). AF'de nüks oranı ilk tanıdan sonraki yılda %10'dur ve ardından her yıl için yaklaşık %5'tir(1). Toplumda en sık görülen aritmi olması, bozulmuş yaşam kalitesinden ölüme kadar gidebilen geniş bir yelpazede komplikasyonları sebebiyle erken tanı alması ve tedavinin belirlenmesi önemlidir. Atrial fibrilasyonun ilk komplikasyonları ortaya çıkmadan teşhis edilmesinin, inmelerin önlenmesinde öncelikli bir konuma sahip olduğu anlaşılmıştır(31). Epidemiyolojik çalışmalarda holter EKG'den elde edilen bilgiler kısa süreli 'sessiz' AF ataklarının dahi inme riskini artırdığı düşünülmektedir (32, 33)

Atrial fibrilasyonun sıklığı ve sonuçları göz önüne alındığında klinik önemini iki ana başlığa ayırabiliriz:

1.İlişkili olduğu semptomlar; Klinik prezentasyon asemptomatik klinikten dekompanse KY'ne kadar geniş bir yelpazede dağılım gösterir. Sık görülen semptomlar; yorgunluk, çarpıntı, huzursuzluk, nefes darlığı, azalmış egzersiz kapasitesi, halsizlik, terleme, baş dönmesi ve presenkoptur. Mitral darlığı ve aort darlığı gibi mekanik obstruksiyonların varlığında akut akciğer ödemi ile komplike olabilir. Ventrikül hızının süratli olması koroner arterlerin diastolik doluşlarını da etkileyeceğinden anjina pektoris neden olabilir(34). AF atakları başlarken ya da biterken atriyal natriüretik peptid salgımasına bağlı poliüri gelişebilir. Senkop ise, sinüs nodu bozukluğunda sinüs ritmine geri döndüğünde veya hipertrofik kardiyomyopati (HKM), aort darlığı ya da aksesuar yol bulunan hastalarda yüksek ventrikül hızlarına bağlı olarak gelişen seyrek bir durumdur. Güncel kılavuzlar AF deki semptomlarının derecesini sınıflandırmak için EHRA skorunu kullanmaktadır(1, 3). Bu skorlama AF semptomlarının günlük hayatı ne kadar olumsuz etkilediğinin sınıflandırılmasıdır. (tablo 4)

Tablo 4. EHRA sınıflandırılması

EHRA 1	Semptom yok
EHRA 2a	Normal günlük aktivite, AF semptomlarından etkilenmez
EHRA 2b	Normal günlük aktivite, AF semptomlarından etkilenmez ancak AF semptomları ile hasta sorun yaşar
EHRA 3	Normal günlük aktivite, AF semptomlarından etkilenir
EHRA 4	Normal günlük aktivite gerçekleştirilemez, özür lülüğe yol açar

Kaynak (3) ‘den uyarlanmıştır

2.İlişkili olduğu komplikasyonlar; AF, sık görülen semptomların yanında bozulmuş yaşam kalitesi, hastaneye yatışlarda artış, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği, vasküler demans ve iskemik inmeden ölüme kadar gidebilen ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir(3). Ölüm oranı diğer değişkenlerden bağımsız olarak AF’de iki kat artmıştır(35). Framingham çalışmasına göre AF mortaliteyi erkeklerde 1.5 kat, kadınlarda 1.9 kat arttırmaktadır(36).

Atriyal kontraksiyonun mekanik kaybı nedeniyle ventrikül dolununun üzerindeki olumsuz etkisi ve ventrikül hızının düzensizliği göz önüne alındığında kardiyak debide azalma kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir. Kalp yetmezliği ise yaşam kalitesinde bozulma, sık tekrarlayan hastane yatışları ile kendini gösterebilir. AF’si olan hastalarda, genel popülasyona veya sinüs ritmindeki KY olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir(37). Ventrikül hızının inatçı yüksek seyretmesi (özellikle >120 atım/dk) ventriküler taşikardiyomyopatiye neden olabilir(1). Bu hastalarda ventrikül hızının kontrol altına alınması ile bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları haftalar içinde normale dönebilmektedir(38).

Tromboemboli ise AF’nin ölümcül seyredebilen başka önemli bir komplikasyonudur. AF’de tromboemboli, iskemik inme veya sistemik embolizm ile bulgu

verebilir. İnme, vasküler nedenler dışında belirgin bir neden olmaksızın, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla (saniyeler veya saatler içinde) yerleşmesi ile karakterize, vasküler kaynaklı klinik bir sendromdur. İnmelerin yaklaşık %85'i iskemik inmedir. İnme sadece gelişmiş ülkelerde değil tüm dünyada kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en sık ölüm nedenidir. Her 15 ölümden biri inmeye bağlı olmaktadır.(39). AF'de ise iskemik inme, en sık görülen tromboembolik olaydır. 2016 ESC AF kılavuzuna göre, tüm inmelerin yaklaşık %30'u AF'ye bağlanmaktadır.

AF'ye bağlı olarak sol atriyum kasılmasının bozulması, sol atriyal appendiks ön planda olmak üzere bu bölgede staza ve trombüs oluşumuna meyil yaratmaktadır. İlave olarak bu bölgede damar duvarı bozuklukları ve sistemik olarak koagülasyonu kolaylaştıran faktörler, triadın tamamlanarak AF'de embolik komplikasyonların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Kısa AF ataklarının bile atriyal miyokard hasarı oluşturması, atriyal endotel yüzeyinde protrombotik faktörlerin salınması, trombositlerin aktivasyonu ve bunun sonucunda yoğun bir protrombotik ortam yarattığı belirlenmiştir(3). Bu durum kısa AF ataklarının inme riskini uzun süre taşımasının nedenini kısmen açıklayabilir(3). Azalmış sol atriyal apendiks (LAA) akış hızlarıyla birlikte, sol atriyum içinde staz şeklinde ortaya çıkmakta ve transözofageal eko-kardiyografide (TÖE) spontan eko-kontrast olarak görülmektedir. AF sırasında LAA'da en düşük nitrik oksit seviyesi ve en yüksek protrombotik protein plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri kaydedilmiştir. Ayrıca von Villebrand faktörü (vWF), eriyen trombomodulin ve fibrinojen seviyelerinde, tromboz yatkınlığındaki kadar artış bildirilmiştir(40, 41). İnme Önleme ve Atriyal Fibrilasyon-III çalışmasında (SPAF), yüksek plazma vWF seviyeleriyle yaş, kalp yetmezliği, diyabet, mevcut serebral iskemi ve vücut kitle indexi güçlü ilişkili bulunmuştur. Sol atriyal apendiks (LAA) valvüler olmayan AF'de baskın embolizm kaynağıdır (>%90)(42)

İskemik inmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır(1). Non-valvüler AF li hastaların her yıl %5'inde iskemik inme gelişir ki bu oran AF olmayan popülasyonun 2-7 kat üzerindedir(34). Her 6 inmeden 1'i AF hastalarında gelişmektedir ve beyin görüntülemesiyle saptanan sessiz inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF'ye eşlik eden beyin iskemisi yılda %7'nin üzerindedir(43). AF 'li romatizmal kalp hastalığı bulunan hastalarda inme riski ise, romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat

daha yüksektir(44). AF'ye ilişkilendirilen inme riski yaşla artmaktadır, 50 ile 59 yaş arasındaki AF'ye ilişkilendirilen yıllık inme riski %1.5, 80 ile 89 yaş arasında ise %23.5'tir(44). Atriyal fibrilasyonda iskemik inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadede özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca AF'li hastalardaki inme diğer inmelere göre daha ciddi derecededir(45). Örneğin AF, karotisten kaynaklanan emboliye nazaran daha ciddi inme bulgularına veya daha uzun süreli geçici iskemik ataklara neden olmaktadır. Nedeni olarak, AF ile daha büyük parçaların embolizasyonu olabileceği öne sürülmüştür(46, 47). Ayrıca tanı koyulmamış “sessiz AF” olasılıkla bazı “kriptojenik” inmelerin nedenidir(48, 49) Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır(50).

Vasküler demans dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğu AF'ye bağlı olabilir. Küçük çalışmalarda AF hastalarında, asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir(49).

2.1.6 Atriyal Fibrilasyonda Tromboembolinin Önlenmesi ve CHA2DS2-VASc Skoru

AF, diğer risk faktörlerinden bağımsız, inme için bir risk faktörüdür ve uygun tedavisi ile gelişebilecek komplikasyonlar büyük oranda önlenbilir(51). Düzensiz bir nabız her zaman AF şüphesi barındırmalı ancak AF tanısının koyulması için bir EKG kaydı muhakkak gereklidir. Güncel kılavuzlar, AF'yi kabul etmek için 12 derivasyonlu bir EKG'nin olması veya 30 sn süren bir ritim şeridi kaydının bulunması gerektiğini belirtmektedir. AF ile ilgili komplikasyon riski, kısa AF atakları ile sürekli AF formları arasında farklı değildir. Bu nedenle, AF ile ilgili komplikasyonların (örn. inme) önlenmesi için paroksizmal AF'ninde saptanması önemlidir(50).

AF tanısı konduktan sonra 3 temel hedef planlanır. Bunlar kalp hızı denetimi (hız kontrol), ritim bozukluğunun düzeltilmesi (ritim kontrol) ve tromboembolinin önlenmesidir. Hız kontrolünde amaç sinüs ritmini sağlamada ısrarcı olmaksızın ventrikül hızının kontrol altına alınmasıdır. Ritim kontrolünde ise sinüs ritmine geri döndürülmesi veya sürdürülmesi amaçlanır. Hastanın seyrine göre bir strateji başarısız olabilir ve diğer stratejiye geçilebilir. Ancak AF hastalarında, bu stratejilerden hangisi planlanırsa planlansın tromboembolinin önlenmesi, üzerinde durulması gereken en önemli yerdur. Tromboembolinin önlenmesi, sinüs ritminin sürdürülmesinden bağımsız olarak

değerlendirilmelidir. Yalnızca antitrombotik tedavinin AF ile ilgili ölümleri azalttığı gösterilmiştir(52)

1990'dan önce AF hastalarında iskemik embolinin önlenmesinde antikoagulasyon tedavi kabul görmesine rağmen sadece romatizmal kalp kapak hastalığı veya kalp kapak protezi olan hastalarda uygulanmaktaydı. Diğer AF hastalarında ise kanama riski göz önünde bulundurularak aspirin tedavisi oral antikoagulasyona göre daha çok tercih edilmekteydi. Ancak bu durum inmeden koruma sınırlı etki sağlıyordu(53). Yapılan bir çok çalışmalar ışığında 2006 yılında ACC/AHA/ESC, hastaların ileriye doğru izlenmesiyle oluşan analizleri temel alarak kapak hastalığına bağlı olmayan AF hastalarında, tromboemboli riskini öngören bir puanlama sistemi oluşturmuştur. Bu, CHADS2 (kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 , diyabet, stroke) olarak mevcut risk faktörlerinden oluşmuş kullanımı kolay, basit bir skorlamadır. Bu skorlamada geçirilmiş inme dışındaki her bir kategori 1 puan almakta sadece geçirilmiş inme 2 puan olarak değerlendirilmektedir. Skorlamada alınan puanların toplanması ile 0 puan düşük riski, 1-2 puan orta riski, >2 puan ise yüksek riskli olan hastaları göstermektedir. Bu risk skorlaması, daha önce kullanılan düşük, orta ve yüksek risk sınıflamasından daha kolay uygulanan bir sınıflamadır. Daha sonraları yapılan çalışmalar ışığında CHADS2 skorunun inmeyi öngörmedeki etkisi sınırlı olarak değerlendirilmiştir. Birçok minör risk faktöründen bağımsız olarak uygulanmasının inmeyi öngörmedeki etkisini zayıflatmış olup düşük riskli olan hastaları dışlamıyordu. Orta düzeyde bir inme öngörme istatistiği ortaya çıkmıştı.(1).

Ardından 2010 ESC ve 2014 AHA/ACC/HRS AF kılavuzları tarafından inmeyi öngörmede, CHADS2 yerine CHA2DS2-VASc skorunun kullanılması önerildi(1, 2, 4). CHA2DS2-VASc skorlaması (kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş, diyabetes mellitus, geçirilmiş inme, vasküler hastalık, kadın cinsiyet), CHADS2 gibi kullanımı kolay ve hızlı yapılabilmesi için tasarlanmıştır. Günlük klinik uygulamalarda sık karşılaşılan inme risk faktörlerinin çoğunu kapsamaktadır(54-56). CHA2DS2-VASc skorlamasının geçerliliği birçok kohortta kanıtlanmıştır(57). CHA2DS2-VASc skorunun CHADS2 skoruna göre iki önemli avantaja sahiptir. İlki, inme için düşük riskli hastaları belirleme gücü daha fazladır. İkincisi, bu sayede varfarinle antikoagulasyondan yarar-zarar görecektir hastaları daha etkili belirlemesidir. İki büyük bağımsız çalışmanın verilerinde, CHA2DS2-VASc puanı, varfarinle antikoagulasyon tedavisinden zarar görebilecek hastaları belirlemeyi

başarmıştır(58, 59). Bu skorlamanın gerçekten düşük riskli AF hastalarının belirlenmesinde ve inme ile tromboemboli gelişecek hastaları belirlemede daha önceki puanlamalardan (CHADS2) iyi olduğu gösterilmiştir(60-62). Örneğin, vasküler hastalıklar, (CHADS2 puanlamasında yer almamaktadır) AF için bağımsız bir risk faktörüdür ve CHA2DS2-VASc'nin tahmin gücünü anlamlı olarak artırmaktadır(63-65). Ayrıca, inme riski ≥ 65 yaşından itibaren artmakta, 75 yaş ve üstünde ise risk çok daha belirgin olmaktadır(63, 66, 67) Kadın cinsiyet genellikle bağımsız olarak inme riskini artırır(55, 68, 69). CHADS2, daha önce uygulanan inme riskini öngörme skorlamasıdır ancak yaş kategorisi (≥ 75 yaş sonrası için ayrı puanlama yoktur), vasküler hastalık ve cinsiyet gibi kategorileri mevcut değildi. Bu durumda, inmeyi öngörmede, CHA2DS2-VASc skorlamasını daha güvenilir olmasını sağlamıştır(2)

Güncel kılavuzlarda kapak hastalığına bağlı olmayan AF hastalarında tromboemboli açısından riskli hastalara oral antikoagulan tedavi önerilmektedir(1, 2, 4). CHA2DS2-VASc skorlamasındaki (C: kalp yetmezliği, H: hipertansiyon , A: yaş (yaş ≥ 75 ; 2 puan, 65-74 arası ; 1 puan) , D: diyabetes mellitus, S: stroke (2 puan) , V: vasküler hastalık , Sc: cinsiyet-kadın) her bir değişken mevcut ise 1 veya 2 puan almakta yoksa puan almamakta ve sonucunda toplam skor 0 ile 9 puan arasında değişmektedir (tablo 5). Toplam skor ≥ 2 puan ise, AHA' nın güncel AF kılavuzu sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önermektedir. Toplam puan 1 ise, yine aynı kılavuz, sınıf 2 endikasyonla oral antikoagulasyon önermektedir. ESC 2016 AF kılavuzunda, kadın cinsiyet için ≥ 3 puan, erkek cinsiyet için ≥ 2 puan ise sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulasyon önermektedir. Yine ESC AF 2016 kılavuzuna göre kadın için 2, erkek için 1 puan ise sınıf 2 endikasyonla oral antikoagulasyon önermektedir. Ancak yaş < 65 ve lone AF olduğu kesin olarak gösterildiyse kadın cinsiyet bağımsız olarak inme riskini artırmamaktadır(64, 68) ve güncel kılavuzlar oral antikoagulasyon önermemektedir.

Özellikle hastanın tercihlerini ve risk-yarar oranının dikkatli bir değerlendirmesi ile hiçbir kontrendikasyon olmadığı varsayılarak ≥ 2 puan alan AF hastaları için oral antikoagulan tedavi düşünülmelidir(4). Yapılan büyük bir metaanalizde verilen antikoagulan tedavi (vitamin K antagonisti-VKA) ile inme için göreceli risk azalması anlamlı olarak düşüktür(%64) ve tüm nedenlere bağlı mortalite, ayarlanmış dozda VKA ile anlamlı olarak azalmıştır(%26)(1, 70). Son kılavuzlar, yeni oral antikoagulanların (YOAK)

ise, kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalarda, klinik çalışmalarda kullanıldıkları şekilde VKA'ya tercih edilebileceğini önermektedir(2, 4). Gerçekten de ≥ 1 inme riski faktörüne sahip olan AF'li hastaların, ya iyi kontrollü VKA tedavisi (en az %70 gibi yüksek bir terapötik aralıktaki süre (TTR) oranında, INR 2-3 olacak şekilde)(71) ya da YOAK'lardan birisiyle, temel olarak OAK kullanarak etkili inmeden korunma tedavisi almaları önerilmektedir(2).

Dokuz çalışmada VKA ve aspirin etkileri arasında doğrudan karşılaştırma yapılmış ve %39 oranında bir göreceli risk azalması ile, VKA'nın anlamlı olarak üstün olduğunu göstermiştir(1). Birmingham Yaşlılarda Atriyal Fibrilasyon Tedavisi (BAFTA) çalışması, warfarin ve aspirin arasında majör kanama riskinde hiçbir fark olmaması ile VKA'nın (hedef INR 2-3) ölümcül veya özürüllüğe neden olan inme (iskemik veya hemorajik), intrakraniyal hemoraji veya klinik açıdan anlamlı embolizmi içeren birincil sonlanım noktasının %52 oranında azaltılmasında, günlük 75 mg aspirinden üstün olduğunu göstermiştir(72)

Tablo 5. CHA2DS2-VASc tromboembolik risk skorlaması

Risk faktörü	Skor
Kalp yetmezliği veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (\leq%40)	1
Hipertansiyon	1
Yaş (65-74)	1
Yaş (\geq75)	2
Diyabet	1
İnme/geçici iskemik atak/tromboembolizm	2
Kadın cinsiyet	1
Myokard enfarktüs öyküsü, geçmiş revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı (PAH'a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu) veya kompleks aort plağı varlığı	1

Kaynak: (3)'den uyarlanmıştır

Tablo 6. CHA2DS2-VASC skoruna göre ayarlanmış inme oranı

CHA2DS2-VASC skoru	Hastalar (n:7329)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl)
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

Kaynak: (1)'den uyarlanmıştır

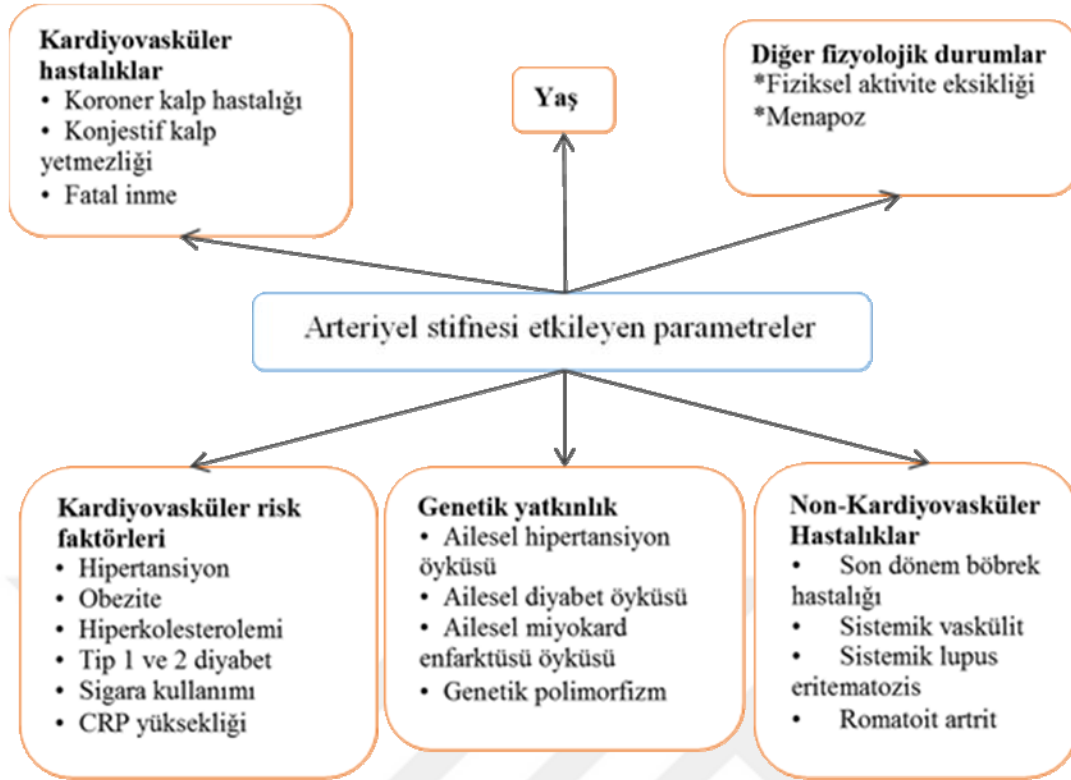
Bu skora sisteminde, vasküler hastalık kategorisi dışındakilerin değerlendirilmesi objektif ve kolaydır. Vasküler hastalık kategorisi bu skora sisteminin komponentidir ve bu komponentin puan alabilmesi için myokard enfarktus öyküsü, geçmiş revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı (PAH'a bağlı amputasyon veya anjiyografik PAH bulgusu) veya kompleks aort plağı varlığından birinin mevcut olması gerekmektedir(1). Bunlardan biri var ise vasküler hastalık 1 puan olarak sayılmaktadır. Bununla birlikte bu kategorinin değerlendirilmesinde bazı zorluklarda mevcuttur. Örneğin; aort plağının varlığı veya periferik arter hastalığının değerlendirilmesi için ek tetkiklere ihtiyaç vardır (görüntüleme yöntemleri, tomografi ,anjiyografi vb.). Bu nedenle, klinik pratikte her bir hastanın vasküler hastalık yönünden tam olarak değerlendirilmesi yapılamamaktadır. Bunun sonucunda olası risk varsa bile atlanmakta ve bu yüzden risk skoru düşük olarak hesaplanmaktadır. Kılavuzlarda da bu uygulamanın eksikliği için yeterli öneri yoktur. Bu nedenle, vasküler hastalık kategorisinin daha objektif değerlendirilebilmesine imkan tanıyan kolay, maliyeti düşük ve yan etkisi mümkün olduğunca az olan yöntem (lere) ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2 Arteriyel Stifnes

2.2.1. Arteriyel Stifnes'a Giriş

Arteriyel stifnes (AS), damar duvarının sertliğinin artması ve genişleme kabiliyetinin azalmasıdır. AS, damar yapısını oluşturan hücresel ve yapısal elemanların neden olduğu stabil ve dinamik değişiklikler sonucu meydana gelmektedir. Patolojik olarak AS oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Arteriyel yapıda bulunan elastin ve kollajen, arteriyel stabilite, esneklik ve komplansta önemli rol oynamaktadır. Bu yapıların düzenli olarak yapımı ve yıkımı sayesinde elastin ve kollajen miktarı belirli bir düzeyde tutulur. Bu dengenin bozulmasıyla anormal kollajen yapımı artarken, elastin miktarı azalır. Dengenin kollajen lehine dönmesi arteriyel stifnesi artırır. Stifnes artışında, mediadaki düz kas tabakasının aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hiyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur. Stifnes artışından özellikle büyük arterler etkilenir ve etkilenen arterlerin histopatolojik incelemesinde kollajen miktarında artma, elastin yapısında bozulma görülmektedir(73).

Etyolojik olarak; önceleri yaşlanma ve hipertansiyonla arteriyel stifnes artışı için gösterilmişken daha sonraları diyabet, romatoid artrit, vaskülitler, obezite, metabolik sendromlar, menapoz, sigara kullanımı, son dönem böbrek hastalıkları, fiziksel aktivite eksikliği gibi kardiyak ve kardiyak olmayan çok sayıda hastalıkta arteriyel stifnes artışı izlenmiştir(74-77)(şekil 1). Bununla birlikte ateroskleroz ve arteriyel stifnes ilişkisinin ortaya konması AS'ye bakışı değiştirmiştir. Çünkü ateroskleroz birçok KV patolojik sürecin ortak noktasıdır. Bu nedenle aterosklerozun özellikle subklinik asemptomatik bir dönemde saptanması, birçok hastalık için erken önlem alınmasına ve olumsuz sonuçların önlenmesine yardım etmektedir.



Kaynak (77)'den uyarlanmıştır

Şekil 1. Arteriyel stifnes'i artıran etyolojik nedenler

Birçok KV hastalığın (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalıkları gibi) altta yatan patolojilerinin ortak noktası olan ateroskleroz, hayatın erken döneminde başlayan, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu, HT, DM, hiperlipidemi, obezite ve sigara gibi risk faktörlerinin tetiklediği, media ve adventisyada rektif değişikliklerin görüldüğü kompleks inflamatuvar ve ilerleyici bir süreçtir. Ateroskleroz, dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen morbidite ve mortalite sebebidir(78-81). Arteriyel stifnes (AS), aterosklerotik bir zeminde artmakta olup ateroskleroz ile yakın ilişkilidir. AS, arteriyel duvarın kalınlaşması ve elastik özelliğinin kaybolması sonucu gelişmekte ve aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul görmektedir(6, 7)

Son zamanlarda, aortik stifnes artışının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ve morbidite için prediktör olduğu gösterilmiştir(5). Arteriyel stifnes artışı sadece vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda hedef organ hasarının ve artmış kardiyovasküler olayların da bir prediktörüdür. Artmış arteriyel stifnes özellikle

büyük santral arterlerin tamponlama yeteneğini bozarak kardiyak performans ve organ perfüzyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Aort ve büyük dallarında stifnes artışı ile santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradiyent ortadan kalkar. Bunun sonucu olarak santral arterlerdeki basınç artışı periferik arterlere yansiyarak, birçok organ ve dokudaki mikrovasküler yapılar üzerinde olumsuz etki yaratır. Arteriyel stifneste artışa bağlı olarak sistolik basınç ve nabız basıncı artarken, diyastolik kan basıncı azalır. Sistolik basınç artışı sol ventrikül hipertrofisi ve kalbin oksijen ihtiyacında artışa, diyastolik basınç düşüşü ise koroner akımın bozulmasına ve iskemiye neden olur. Dolayısıyla arteriyel stifnesin kalp için en önemli hemodinamik etkisi, oksijen ihtiyacında artış ve sunumunda azalmadır. Artmış nabız basıncının arteriyel remodelinge, plak oluşumuna ve plağın progresyonuna, plak üzerindeki değişen hemodinamik etkenlere bağlı olarak plak rüptürüne neden olduğu gösterilmiştir(82). Ayrıca nabız basıncındaki artış, kalpteki pulsatil yükü artırır. Böylece ventriküler hipertrofi, ventriküler relaksasyon bozukluğu ardından sol atrial boyutunda artış izlenmektedir. Artan sol atriyal boyutu ve ventriküler diyastolik disfonksiyon fibrozise yol açar. Oluşan fibrozis yeniden elektriksel şekillenme ve dolayısıyla AF oluşumu için risk teşkil etmektedir(83). Bu nedenle de atardamarların üzerindeki pulsatil basınç artışı, arteriyel stifnes'da artış oluşturmaya paralel olacak ve bu sebeple AS artışı AF gelişimine katkıda bulunacaktır(83). AF'li hastalarda da hızlı ventrikül yanıtı, arteriyel sertliğin artması için bir risk faktörü olup hız kontrolü iyi sağlandığında ise AS'nin azalmasında faydalı olacaktır(84). Başka bir çalışmada sık ventriküler ekstrasistol atımları olan genç asemptomatik bireylerde arteriyel stifnes artışının aterosklerozun erken evresi olarak bir belirteç olabileceği önerilmiştir(85)

2.2.2. Arteriyel Stifnes Oluşum Mekanizması

Arteriyel stifnes temel olarak 3 farklı mekanizma ile artırılır;

- 1) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- 2) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- 3) Ortalama arteriyel basınç da artış

Ekstraselüler matriks; kollajen, elastin, glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşmaktadır. İlk iki molekül yapısal bütünlüğü ve elastisiteyi sağlar. Arteriyel yapıda

bulunan kollajen ve elastin stabilite, esneklik ve kompliyansa önemli rol oynar. Bu dengenin bozulmasıyla anormal kollajen yapımı artarken, elastin miktarı azalır. Dengenin kollajen lehine dönmesi AS'yi artırır(86). Ek olarak lümen içi basınç artışı ya da HT'da, kollajen yapımını indükler(87). Arteryal stifnesi artmış damarların histolojik incelemesinde; intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır(88). Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, buda artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarında yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar(89-91)

Anjiyotensin-II ve endotelin-1 gibi vazoaktif ajanlar arteryal stifnesta etkili olan diğer faktörlerdir. Anjiyotensin-II, kollajen oluşumunu uyarırken, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrik oksit üretimini baskılar. Nitrik oksit yapımının azalması ile nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış arteryal stiffnes ile ilişkili bulunmuştur(92). Endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etkiye neden olur. Diyetle alınan tuz, kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar ve arteryal stifnesi artırır(93). Metabolik sendromlu ve diabetik hastalarda arteryal stifnes artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteryal stiffnes arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir(76, 94, 95). Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip-I reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stifnes artışına yol açar(96).

2.2.3. Arteryal Stifnes Temel Prensipleri

Kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir. Bu nedenle, KV hastalıkların geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgiye ihtiyaç vardır. İnvaziv yöntemler KV sistem hakkında rutin muayeneye göre daha detaylı bilgi

verebilir. Ancak, invaziv yöntemlerin bir takım dezavantajları mevcuttur. Hem uygulama zorluğu, hem maliyet, hem de yan etki (radyasyon vb) gibi nedenlerden dolayı invaziv yöntem rutinde uygulanmamaktadır. Bu nedenle basit, invaziv olmayan, güvenilir ve kolay uygulanabilen bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır. Bu nedenle, arteriyel nabız dalgası şeklinin başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir. Bu analiz için kullanılan “Sphygmocardiography” cihazı ile kan basıncı dalga şeklinin yorumlanarak, arteriyel sistemin dinamik etkileşiminin incelenmesi amaçlanmıştır(97). Nabız dalgasının şeklini, pompa olarak kalp ve yük olarak arteriyel sistem arasındaki etkileşim ile arteriyel sistemin elastik ve geometrik özellikleri belirler(97, 98)

Normal bir arteriyel sistemde, LV ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur. İleri yönlü bu dalga periferden yansıyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Özellikle, sağlıklı kişilerde periferik arterler santral arterlerden daha stiftir ve bu fenomen periferden kalbe doğru gidildikçe damarlardaki basınç dalgasının amplitüdünde artışa yol açar, bu durum basınç amplifikasyonu olarak bilinir. Arteriyel yapıların elastik özelliği proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Arteriyel yapıdaki bu heterojenitenin fizyolojik ve fizyopatolojik önemli sonuçları vardır. Santral ve periferik arterlerdeki basınç amplifikasyonu nedeniyle özellikle gençlerde brakial basıncı, santral aortik ya da karotid basıncın eşdeğeri olarak kullanmak doğru değildir. Bu farklılık arteriyel sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlıdır(99, 100). Örneğin asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m/s, iliyak ve femoral arterlerde ise 8–9 m/s olabilmektedir(100, 101).

2.2.4. Arteriyel Stifnes Ölçüm Yöntemleri ve Parametreleri

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan itibaren nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel stifnes değerlendirilmesinin önü açılmıştır. Arteriyel stifnes analizi iki farklı yöntemle değerlendirilir. Bu yöntemler, önce AS'nin saptanması ardından ise nabız

dalga analizinin yapılmasıdır. Non-invaziv değerlendirme için önceleri farklı metodlar, ekokardiyografi, tonometri, doppler ve manyetik rezonans temelli cihazlar geliştirilmiştir(102). Daha sonra, sphygmocardiography cihazı (tonometrik-kalem tipi probun kullanıldığı doppler tabanlı) AS'yi belirlemek için sıklıkla kullanılmaya başlamıştır.

Arteriyel stifnes değerlendirilmesinin iki ana metodu karotis-femoral PWV ölçümü ve augmentasyon indeksidir(103). Arteriyel stifnesin değerlendirildiği farklı metodlar arasında karotis-femoral pulse wave velocity (PWV)(nabız dalga hızı-NDH) yöntemi; uygulama kolaylığı, güvenilirliği ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak AS'yi belirleme açısından altın standart bir yöntem olarak kabul görmektedir(5, 102, 104-107). Karotis-femoral PWV ölçümü, sistemik aterosklerotik yükün bir göstergesi olarak bildirilmiştir(6). Ayrıca, karotis-femoral PWV>10 m/sn olması sublinik organ hasarı ve inme-myokard infarktusu gibi önemli kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(108).

Arteriyel stifnes analizi iki farklı yöntemi içerir ;

a) AS Saptanması

1. Regional (bölgesel) Stifnes
2. Lokal Stifnes
3. Sistemik Stifnes

b) Nabız Dalgası Analizi

Sistemik AS sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilirken, bunun tersine bölgesel ve lokal AS, arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direk ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Nabız dalga analizi ise periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir.

a) AS Saptanması

1.Arteriyel Stifnesin Bölgesel Değerlendirilmesi

Bölgesel stifnes için kullanılan yöntem "Pulse wave velosite"(PWV) ölçümüdür. Bölgesel arteriyel stifnes değerlendirilirken çoğunlukla aorta kullanılır. Torasik ve abdominal aorta, arteriyel tampon fonksiyonuna en fazla katkıda bulunan arterlerdir. Aortik PWV, değişik hasta gruplarında KV olaylar için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur(5). Bununla birlikte tüm arteriyel sistem bölgesel arteriyel stifnesin değerlendirilmesinde kullanılabilir

Pulse Wave Velosite Ölçülmesi

PWV ölçümü, AS'nin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilir, noninvaziv ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir(102). Klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aortik-iliak yol boyunca yapılan ölçümdür. Çünkü aort ve onun ilk dalları AS'nin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur.

Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm metodu olup, epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. PWV nin major KVS olaylardaki prediktif değerine ait çok sayıda yayınlanmış kanıtlar vardır(102). Bunun tersine, brakial veya femoro-tibial PWV gibi aortik track dışındaki PWV ölçümlerinin prediktif değeri kısıtlıdır(109). Aortik PWV'si artmış kişilerde KV hastalık risk artışına potansiyel teşkil eden birkaç neden vardır. Artmış stifnes, mikrovasküler yapı ve fonksiyonda değişiklik meydana getirmektedir. Anormal vasküler reaktivite, intermittan doku iskemisi ve organ hasarına yatkınlığı artırmaktadır. Kalpten periferik vasküler yapılara giderken artan basınç gradienti normalde dalga refleksiyonuna sebep olup nabız basıncı dalgalanmasının periferik dokulara kadar gidişine engel olmaktadır. Dolayısıyla sadece aortik stifnes'in arttığı durumlarda bu dalga refleksiyonu kaybolacaktır. Özellikle orta yaşlardan sonra olan bu durum mikrovasküler disfonksiyon ve organ hasarına yol açmaktadır. Arteriyel stifnes, bu şekilde aterogenez patofizyolojisine, ventriküler yeniden şekillenmeye ve böylece klinik vasküler olaylara zemin hazırlamaktadır.

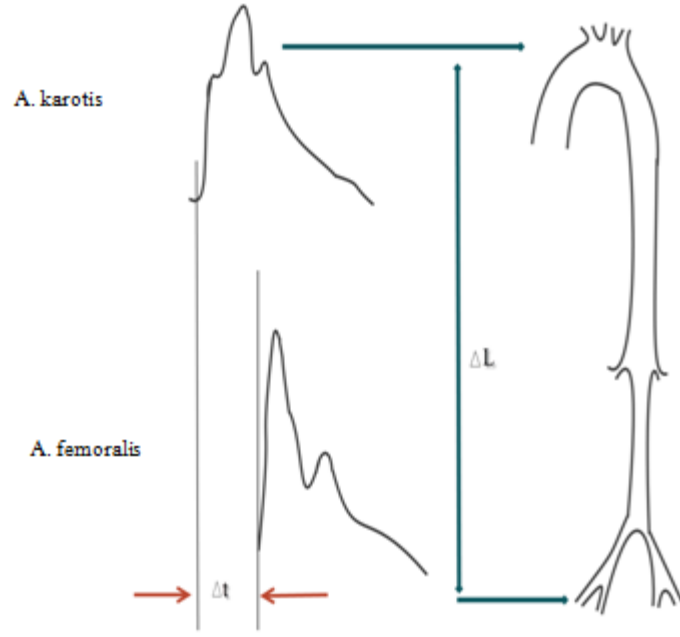
Ölçüm için genellikle sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır. Ek olarak sağlıklı bireylerde sağ veya sol karotid arter kullanımının PWV değerlerini

etkilediği ve sağ taraf ölçümlerinin sol taraf ölçümlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(110). Şekil 2’de kayıt alınan noktalar arasındaki mesafenin ölçülüp (ΔL), bu noktalardan transkutan elde edilen iki nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman farkına bölünmesi (Δt veya transit zamanı) ile PWV’nin hesaplanması gösterilmiştir.

$$PWV = D \text{ (metre)} / \Delta t \text{ (saniye)}$$

Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır.(foot-to-foot metodu ile cihaz tarafından hesaplanır) Yüzeysel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obezite, diabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar oluşmaktadır(111)

Basınç dalgalarını kullanan cihazlar arasında SphygmoCor system ve Complior system en bilinenleridir. SphygmoCor system (ArtCor, Sydney, Australia)’de iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi ile kısa süre içinde ayrı ayrı ölçülür ve eş zamanlı yapılan EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenir. (EKG ve proksimal nabız arasındaki zaman, EKG ve distal nabız arasındaki nabızdan çıkarılır). Ölçümler kısa bir zaman aralığı içinde yapıldığından, kalp hızı değişkenliğinde veya izovolümik periyottaki değişim ölçülen transit zamanına hiçbir etki yapmaz. İki alan arasındaki mesafe yüzeysel olarak saptanır ve ölçüm öncesi kan basıncı değeri ile birlikte cihaza girilir. Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Complior System (Colson, Les Lilas, France)’de ise mekanotransduser kullanılarak proksimal ve distal alanlardan eş zamanlı nabız kaydı yapılır. Transit zamanı, bu dalgalar arasındaki korelasyon algoritmi ile belirlenir. Hem mekanotransduser hemde yüksek hassasiyetli tonometri kullanılarak yapılan karotid-femoral PWV ölçümleri iyi kabul görmüştür(102)



Kaynak: (112) $PWV = \Delta L(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye})$ olarak hesaplanır.

Şekil 2: PWV' nin hesaplanması.

2.Arteriyel Stifnes'in Lokal Değerlendirilmesi

Lokal arteriyel stifnes ölçümünde ultrason cihazları kullanılır ve bu nedenle esas olarak yüzeysel arterlerde ölçüm yapılabilir. Ultrason teknolojisine dayanan yöntemle lokal stifnes saptanmasında ilgilenilen arterdeki çap değişimi kullanılır. Ancak, klasik cihazlarda videoimage analizi yapıldığı için ölçümler her zaman yüksek kesinlikte olmaz. Bu nedenle ölçümleri yüksek hassasiyetle yapabilmek için ekotraking cihazları geliştirilmiştir. Geliştirilen ilk cihazlar Wall Track System(113) ve NIUSO2(114)'dir. Bu aletler radyofrekans sinyallerini kullanırlar ve video-imag sistemlerinden 6–10 kat daha kesin görüntü sağlarlar. Lokal stifnes ölçümünün en önemli avantajı herhangi bir dolaşım modeli kullanma zorunluluğunun olmamasıdır. Fakat yüksek derecede uzmanlık gerektirmesi ve daha fazla zaman alması olumsuz yönleridir

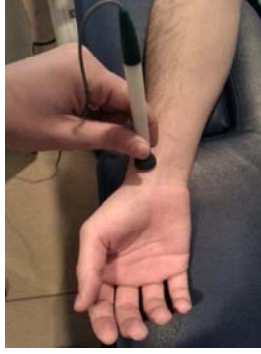
3.Arteriyel Stifnes'in Sistemik Değerlendirilmesi

Sistemik arteriyel stifnes ölçümü, çeşitli dolaşım modellerinin kullanıldığı ve bir periferik parametre ölçümünü takiben çok sayıda teorik tahminlere dayanan zor ve kullanışsız bir ölçümdür. Üstelik, PWV nin major KVS olaylardaki prediktif değerine ait

çok sayıda yayınlanmış kanıt(102) varken sistemik arteryel stifnes ve sistemik arteryel kompliyansın, KV olaylar için bağımsız prediktif değerini gösteren herhangi bir longitudinal çalışma yoktur.

b) Nabız Dalgası Analizi

Dalga refleksiyonu analizinde, non-invaziv olarak periferik bir arterden nabız basıncı dalgası elde edilir ve bundan cihaz tarafından otomatik olarak santral nabız dalgası türetilir, daha sonra türetilmiş olan bu nabız dalgası tekrar cihaz tarafından analiz edilerek çok sayıda santral hemodinamik parametre elde edilir. Günümüzde kullanımda olan farklı cihazlarla bu işlem otomatik olarak ve kısa sürede yapılabilmektedir. Arteryal dalga, ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve refleksiyon dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Stifnesin artmış olduğu durumlarda PWV yüksek olduğu için refleksiyon dalgası diyastolde daha erken aort köküne ulaşır, ileriye doğru olan dalgaya süperempoze olarak dalganın amplitütünde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen augmentation index (Aix) kullanılarak hesaplanabilir(115). Aix, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik çalışmalarda yalnızca diyastolik kan basıncının değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin Aix'in önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir(116). Aort basınç dalgaları, radyal arter dalgalarından ya da kommon karotid arter dalgalarından analiz edilebilir(117, 118). Karotid arterin tersine radyal arter kemik doku tarafından desteklendiği için optimal kayıt kolayca elde edilmektedir. Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki proplarla elde edilebilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteryal tonometri olup SphygmoCor aleti ile kolaylıkla hesaplanabilmektedir



Şekil 3: Arterial tonometri (Sphygmocor) ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi

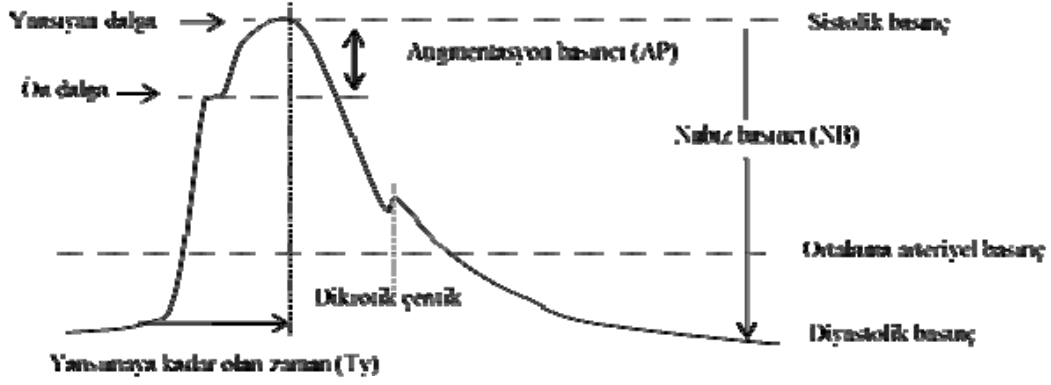
Kalbin kanı aortaya pompalaması ile asendan aorta basınç grafisinin çıkan ayağında genellikle bir omuz oluşur (P1). Bu omuz pik akım ile karşılaşmayı gösterir. Sonrasında basınçta bir artma ve sistolik pik gerçekleşir (P2). Basınçtaki bu artma augmentasyon basıncı (AP) olarak tanımlanır. P2 ve P1 arası fark (AP) augmentasyon basıncını göstermektedir (şekil 4). Augmentasyon basıncının quantifikasyonu Augmentasyon indeksi (Aix) ile yapılır. Aix, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir. Wilkinson ve ark. Aix'nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hız göre normalize edilmiş (Aix@75) olarak kullanımını önermişlerdir(119)

$$Aix = \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı}$$

$$= P2-P1 / P1$$

$$= \text{Nabız basıncı} / P1$$

Santral nabız analizinde 3 temel parametre vardır: Bunlar santral nabız basıncı, santral sistolik basınç ve augmentasyon indeksidir. Augmentasyon basıncının belirlenmesi Aix ile yapılır. Subendokardiyal viabilite oranı (SEVR) ise , sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır(120) ve normal durumda yüksektir (~ %130-200). Bu oranın %100'ün (veya 1) altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu bildirir. Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak bilinir, diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını dolayısıyla enerji desteğini gösterir



Kaynak: (121)'den uyarlanmıştır

Şekil 4: Nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi

Yaş, diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncı ve dolayısıyla AIX artmaktadır. Bu artışlar sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbüminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarına sebep olabilmektedir. Klinik sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle santral basınçlar ve AIX arteriyel stifnesin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir(122). Bunlara ek olarak AIX, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır(123, 124). Santral basınçlar ve AIX ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın amplitütüne, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızına ve kontraktilesine bağlıken, PWV intrinsik olarak arteriyel stifnesin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve AIX'i değiştirebilir(123)

2.2.5. Arteriyel Stifnes'in Klinik Önemi

Yapılan araştırmalarda, hipertansiyon ve diabet gibi birçok KV risk faktörü oluşturan hastalıklarda, yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerde, KVS hastalıklarda, kollajen hastalıklarda ve renal hastalıklarda arteriyel stifnes artışı tespit edilmiştir(103). Daha sonra arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, MI ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları predikte ettiği bulunmuştur. Arteriyel stifnes artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapmaktadır. Artan dalga refleksiyonunun sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar hemde sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar, LVH ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür(125). Öte yandan, stifnes artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini

azaltarak koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar, angina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. Ayrıca, arteriyel stifnesde ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır(103). Framingham çalışmasında KV hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı populasyonda nabız basıncı, KAH'nın bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir(126). Yaşlı ve sağlıklı insanlarda, aortik stifnes; KAH'nın, inme ve total mortalitenin prediktörüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda, aortik elastikiyetin total mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir(127)

Arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların temelinde yatan asıl olay ateroskleroz olup etiopatogenezinde çok sayıda genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalığı, inme ve periferik damar hastalıkları gibi içinde farklı hastalık gruplarını kapsar. Fakat bütün bu hastalıkların tümünün altında yatan patoloji yine aterosklerozdur. Bu açıdan aterosklerotik yükün belirlenmesi önemlidir. Aterosklerozun göstergesi olan arteriyel stifnes(6, 7), non-invaziv bir yöntemle sistemik aterosklerotik yükü yansıtmaktadır. Ayrıca, karotis-femoral NDH>10 m/sn olması subklinik organ hasarı ve inme-miyokard infarktüsü gibi önemli kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(108). Aterosklerozun klinik önemi düşünüldüğünde, bu aterosklerotik yük, inme için riski bulunan hastalarda komplikasyonları önlemek için yol gösterici olarak düşünülebilir.

Ateroskleroz, inme patofizyolojisinde temel nedenlerden biri olduğu halde AF'de inmeyi önlemek amaçlı kullanılan CHA2DS2-VASc skorundaki vasküler kategoride, klinik ateroskleroz değerlendirmesini sağlayan sadece bölgesel aterosklerotik hastalıklar vardır (MI, aortik plak, PAH gibi). PWV'nin ateroskleroz indikatörü olduğu bilinmekte olup bu aterosklerotik yükün, inme için risk faktörlerinden biri olarak değerlendirilmesi bu risk skorlamasının gücünü anlamlı ölçüde artıracaktır. Bizim çalışmamızda, AF hastalarında vasküler fonksiyonun göstergeleri olarak kullanılacak AIX ve karotis-femoral PWV ile non-valvüler AF hastalarında tromboemboli riskini gösteren CHA2DS2-VASc skorunun ilişkisi incelenecektir. Araştırma sonucunda, bu hastalarda basit, ucuz ve yan etkisi olmayan yöntemlerle PWV ölçümü belirlenerek vasküler hastalığın değerlendirilip değerlendirilemeyeceği araştırılacaktır

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya alınacak hastalar, KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı tarafından takip edilen ve yapılan etyolojik araştırma sonrasında inme sebebi olarak paroksizmal/persistan nonvalvüler atriyal fibrilasyon belirlenen hastalardan seçilmiştir (AF de tromboemboli açısından son noktaya (end-point) ulaşmış hastalar). İnme nedeni AF'ye bağlanmış gönüllü olan hastalar, önce Nöroloji Anabilimdalı tarafından değerlendirilmesi yapıldıktan sonra tarafımızca değerlendirilmeye alınmıştır. Her hastaya işlemle ilgili detaylı bilgi verilmiş ve gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Dahil edilme kriterleri;

-İnme geçirmiş olmak

-İnme sebebi olarak paroksizmal/persistan nonvalvüler AF saptanmış olmak (EKG veya ritm holter ile tespit ve dökümente edilmiştir)

Dışlama kriterleri;

-Kronik atriyal fibrilasyon

-Orta-ciddi kalp kapak hastalığı

-Akut koroner sendrom

-Kontrolsüz HT

-Geçirilmiş kardiyak cerrahi veya aort cerrahisi

Ekokardiyografik İnceleme

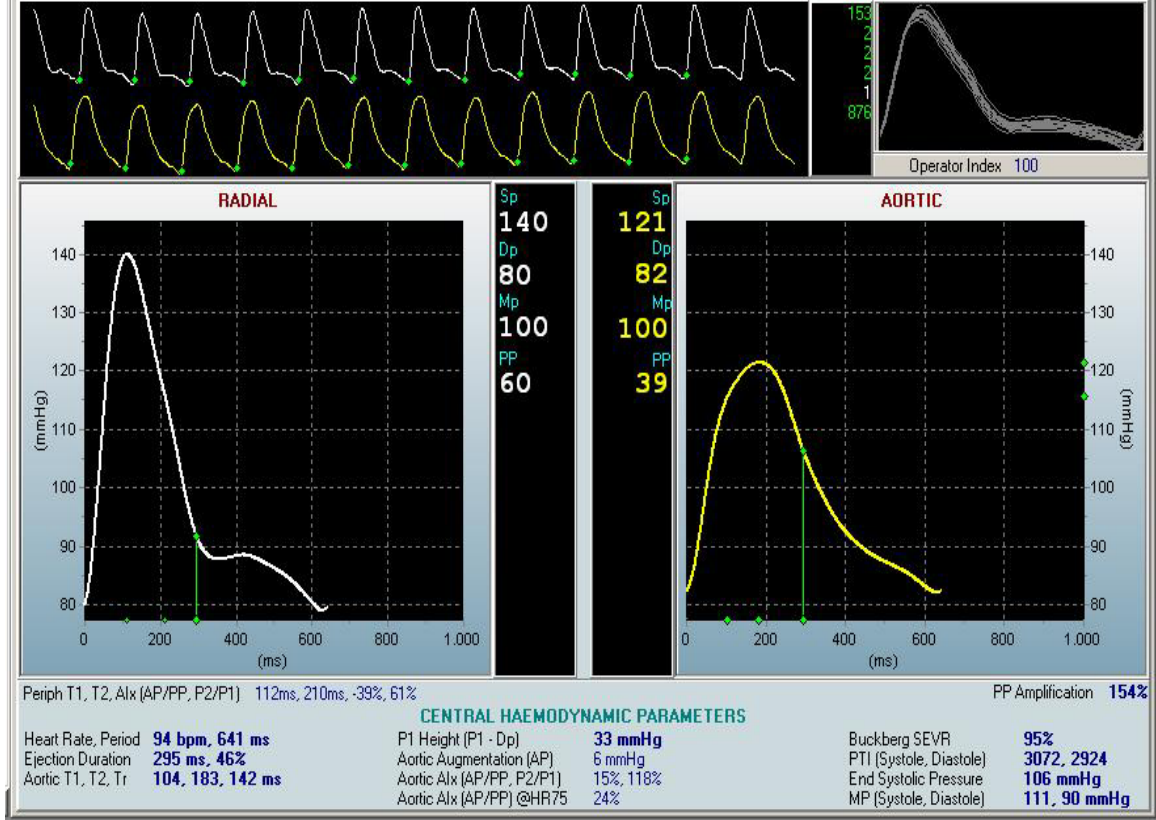
Tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında, Vivid 7 system (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme tüm bireylerde sol lateral uzanma pozisyonunda, standart parasternal ve apikal

görüntülerde normal inspriyumda yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ve volümleri, diyastolik fonksiyon parametreleri, kalp kapak fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül kitlesi (LVM) ve ardından deveurex denklemiyle sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hesaplandı. Ayrıca aynı cihaz ile karotid intima media kalınlığı (KIMK) ölçümü yapıldı.

3.2 Arterel Stifnes Ölçümleri

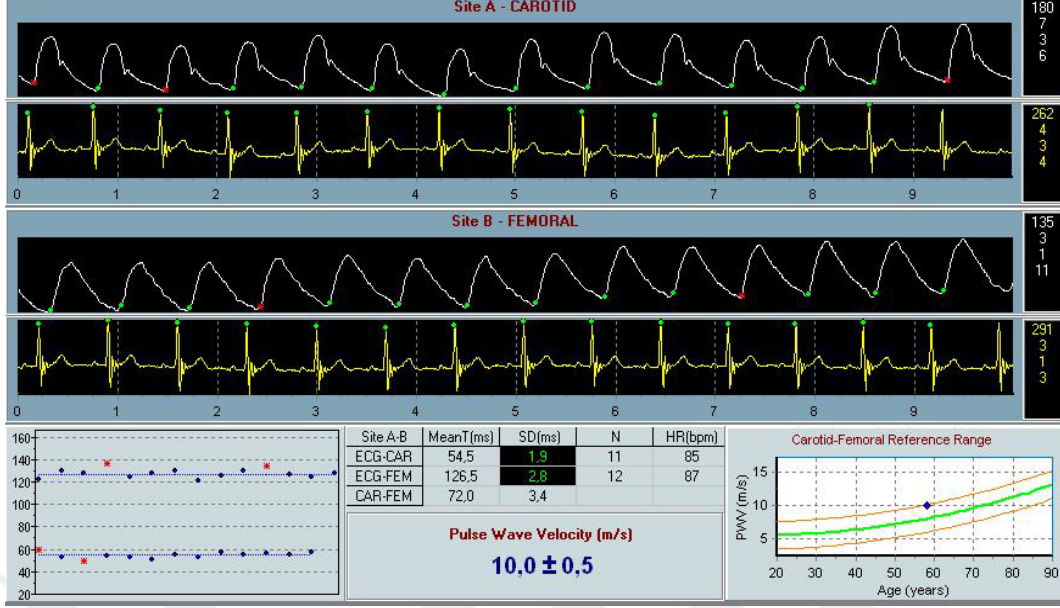
Arterel stifnes ölçümünde SphygmoCor cihazı kullanıldı. Son 12 saat içinde alkol, çay, kahve veya sigara içmemiş olan hastalara ölçüm yapıldı, bu duruma uymayanlar ise sonraki kontrolde ölçüldü. Cihazın kalibrasyonu için brakial kan basıncı, boy ve kilo ölçümü yapıldı. Kan basıncı ölçümü en az 15 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz 1. ve 5. sesleri sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İki ölçümün ortalaması alınarak cihaz kalibrasyonunda kullanıldı

Yaklaşık 23-24 C° lik oda ısısında ve hasta en az 5-10 dakika yatar pozisyonda bekletildikten sonra ölçüm yapıldı. Cihaz kalibrasyon ayarları yapıldıktan sonra sağ bilekten kalem tipi aplanasyon tonometrisi ile radyal arter nabız dalgası kaydı yapıldı ve ardışık 10 nabız dalgası elde edildi. Cihaz, otomatik olarak on nabız dalgasının ortalamasını aldı ve transfer fonksiyonu kullanarak santral aortik nabız basıncı dalgasını oluşturdu. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak SP, DP, AP, augmentasyon indeksi (AIx ve AIx@75), SEVR, TTI, ejeksiyon zamanı ve diğer santral hemodinamik parametreler parametreleri ölçüldü (şekil 5). Ölçüm ile elde edilen değerlerin doğruluğu cihaz tarafından belirli bir yüzde ile verilmektedir ve %80 üzeri (yüksek kaliteli kayıt) doğruluk cihaz tarafından kabul edilmektedir.



Şekil 5. SphygmoCor cihazı tarafından ölçülen nabız dalga analizi ve diğer hemodinami parametreleri

Radial arterden nabız dalgası analizi yapıldıktan hemen sonra PWV ölçümü için hastalara cihazın elektrokardiyografik (EKG) leadleri bağlandı. Cihaz ölçüm ayarları için önceki hasta bilgilerine ek olarak karotid ve femoral ölçüm yerleri arası mesafe elastik bir metre yardımı ile saptandı. Mesafe ölçümünde karotis-femoral arası total mesafe kullanıldı ve elde edilen değer milimetre olarak cihaza girildi. Karotid-femoral PWV ölçümü foot-to-foot metoduna göre yapıldı ve karotid-femoral PWV ölçümü için önce karotis hemen sonrasında da femoral alanlardan EKG eşliğinde ardışık nabız dalgası kaydı yapıldı. Cihaz tarafından 10 kardiyak siklusun ortalaması alındı. Şekil 6'da örnek bir PWV ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 6: SphygmoCor cihazından elde edilen PWV ölçümü.

3.3 Biyokimyasal Parametreler

Çalışmada rutin tetkiklerden alınan serumda glikoz, kreatinin, potasyum, C reaktif protein (CRP), hemoglobin, beyaz küre, platelet sayısı, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit düzeyleri kaydedildi.

3.4 İstatistiksel Analiz

Öncelikle hastaların kılavuzlarda önerilen şekilde CHA2DS2-VASc skoru hesaplanmış, sonrasında arteriyel stifnes ölçümü yapıp arasındaki ilişki korelasyon analizi değerlendirilmiştir. Çalışmada, sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, \pm standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler için, normal dağılıma uygunluk kolmogorov-simironov testi ve histogram ile değerlendirilmiştir. 2014 AHA AF kılavuzuna göre CHA2DS2-VASc skoru ≥ 2 olan hastalara sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önerildiğinden hastalar CHA2DS2-VASc skoruna göre toplam puanı 0 veya 1 olanlar birinci grubu, ≥ 2 olanlar ise ikinci grubu oluşturmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında ki-kare testi ve mann-whitney u testi ile karşılaştırma yapıldı sonrasında CHA2DS2-VASc skoru ve arteriyel stifnes arasındaki ilişki korelasyon analizi değerlendirildi. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi <0.05 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 30 hasta alınmıştır. Güncel AF kılavuzlarına göre; CHA2DS2-VASc skoru inme riskini öngörmeye kullanılmaktadır. 2014 AHA AF kılavuzuna göre CHA2DS2-VASc skorunun ≥ 2 puan olması inme açısından yüksek riski göstermekte olup bu hastalara sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önerilmektedir. Hastalar, 2014 AHA AF kılavuzuna istinaden; düşük CHA2DS2-VASc skoruna sahip (0,1 puan alanlar; grup 1) hastalar ve yüksek CHA2DS2-VASc skoruna sahip (≥ 2 puan alanlar; grup 2) hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. CHA2DS2-VASc skoru olarakta inme öncesi CHA2D-VASc değerleri kullanıldı (çalışma popülasyonu son noktaya ulaşmış hastalar olduğu için son noktaya ulaşmadan önceki CHA2D-VASc skorları değerlendirildi). Ardından her iki gruptaki hastalara AS ve KIMK incelemesi yapıldı ve sahip oldukları inme öncesi CHA2D-VASc skoru ile AS ve KIMK'in birbirleriyle ilişkisi değerlendirildi. Bu sayede AS ve KIMK'in son noktaya (inme) ulaşmadaki etkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda grup-1'de 10 hasta (%33.3), grup-2'de ise 20 hasta (%66.7) mevcuttu. Hastaların demografik ve medikasyon özellikleri tablo-7'de verilmiştir. Çalışma popülasyonununun 16 tanesi kadın (%53), 14 tanesi erkekti (%47). 23 hastada hipertansiyon mevcut idi (%76). Hastaların 20 tanesinin yaşı 65'den büyüktü (%67). 5 hasta diyabet tanısı almış (%17) olup sadece 1 hastada kalp yetmezliği (%3) tanısı mevcuttu. Hastaların medikal tedavisinde anlamlı fark yoktu. Hastaların laboratuvar verileri de tablo-8' de verilmiştir. Hastaların medikal verilerinde anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamızdaki hastaların EKO parametreleri tablo-9'da verilmiştir. Grup-1'deki hastaların sol atriyum (LA) çapları ortalama 6.4 mm, grup-2'deki hastaların sol atriyum çapları ortalama 37.3 mm olarak ölçülmüştür (p:0.30). Grup-1'de sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) ortalama 102.1, grup-2'de LVMI ortalama 111.6 olarak ölçülmüştür (p:0.15). Her iki grubun ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları açısından da anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamızdaki hastaların karotis intima media kalınlık (KIMK) ölçümleri tablo 9'da verilmiştir. Grup-1'deki hastaların KIMK değeri ortalama 6.8 ± 1.4 , grup-2'deki hastaların KIMK değeri ortalama 8.4 ± 1.1 olarak ölçülmüştür (p:0.003). Her iki grup arasında KIMK farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. CHA2D-VASc skoru arttıkça KIMK değeri artmıştır.

Çalışma popülasyonunun AS ölçüm sonuçları tablo-10'da verilmiştir. Arteriyel stifnes ölçümü için altın standart kabul edilen karotis-femoral PWV, iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu (grup-1'in için 8.95 ± 1.72 , grup-2 için 11.8 ± 2.5 p:0.003). Diğer stifnes parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi

Çalışmamızın korelasyon analizi sonuçları tablo 11 ve tablo 12'de verilmiştir. Buna göre CHA2D-VASc ile karotis-femoral PWV arasında pozitif korelasyon (r:0.562 p:0.001) mevcuttur (tablo 11)(şekil-7). Ayrıca KIMK ile CHA2D-VASc ve KIMK ile karotis-femoral PWV arasında da anlamlı pozitif korelasyon (sırasıyla r:0.666 p:0.001 ve r:0.443 p:0.016) mevcuttur (tablo 12).

Tablo 7. Hastaların demografik ve medikasyon özellikleri

	CHA2D-VASc 0-1 n:10	CHA2D-VASc ≥ 2 n:20	p
Yaş (yıl)	51.9 ± 10.5	73.1 ± 5.8	0.001
Yaş 65-74	0	11 (%55)	0.004
Yaş >75	0	9 (%45)	0.013
Cinsiyet			
Kadın	3 (%30)	13 (%65)	0.122
Erkek	7 (%70)	7 (%35)	0.122
Kalp yetersizliği	0	1 (%5)	1.0
HT	6 (%60)	17 (%85)	0.18
DM	0	5 (%25)	0.14
Sistolik KB (mmHg)	117.5 ± 10.9	127.5 ± 11.6	0.03
Diyastolik KB (mmHg)	75 ± 5.3	76 ± 9.9	0.72
BMI	25.2 ± 2.5	28.7 ± 5	0.04
Sigara	4 (%40)	3 (%15)	1.18
Amiodarone	1 (%10)	1 (%5)	1.0
Warfarin	1 (%10)	6 (%30)	0.37
Dabigatran	0	1 (%5)	1.0
Rivaroxaban	0	2 (%10)	0.67
Aspirin	9 (%90)	11 (%55)	0.1
Beta bloker	6 (%60)	8 (%40)	0.44
Ca antagonisti	3 (%30)	9 (%45)	0.69
ACE inh.	3 (%30)	7 (%35)	1.0
ARB	0	6 (%30)	0.07

Tablo 8. Hastaların laboratuvar verileri

	CHA2D-VASc 0-1 n:10	CHA2D-VASc ≥2 n:20	p
Glukoz (mg/dl)	97.5±16.1	102.1±21.5	0.65
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.3	0.27
Total kolesterol (mg/dl)	196.1±51.8	187.9±23.3	0.69
Trigliserid (mg/dl)	149±55.4	139.9±37	0.93
LDL (mg/dl)	122.3±47.8	120.9±25.5	0.53
HDL (mg/dl)	44.3±4.9	40.9±7.2	0.25
Lökosit	7258±2980.3	6463.7±1513.8	0.36
Hemoglobin	13.4±2.1	13.1±1.3	0.21
Htc	40.4±5.3	39.6±3.2	0.24
Platelet	252200±59641.1	239000±52411.8	0.45

Tablo 9. Hastaların EKO parametreleri ve karotis intima media kalınlığı (KIMK)

	CHA2D-VASc 0-1 n:10	CHA2D-VASc ≥2 n:20	p
LVESD (mm)	29.7±6.3	28.6±5.5	0.58
LVEDD (mm)	48±6.1	44.7±5.1	0.09
IVS (mm)	10.9±1.3	12.4±1.6	0.30
PW (mm)	10.3±1.1	11.5±1.2	0.02
LVMI	102.1±27	111.6±21	0.15
EF (%)	62.5±4.2	61.3±8.3	0.87
LA (mm)	36.4±4.7	37.3±3.7	0.30
Asendan aorta (mm)	34.8±4.4	37.7±4.0	0.13
KIMK (mm)	0.68±0.14	0.84±0.11	0.003

Tablo 10. Hastaların arteriyel stifnes ölçüm değerleri

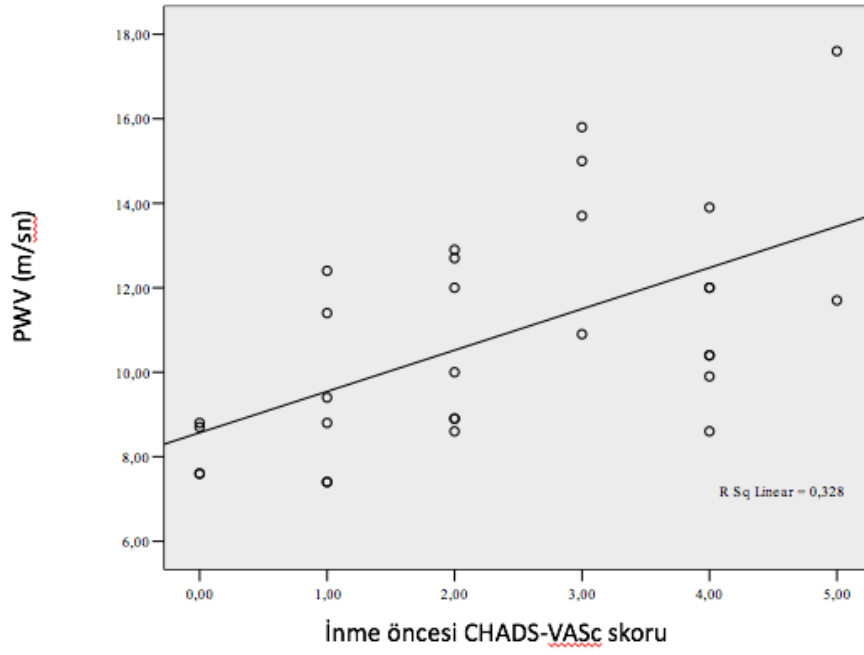
	CHA2D-VASc 0-1 n:10	CHA2D-VASc \geq 2 n:20	p
PWV	8.95 \pm 1.72	11.8 \pm 2.5	0.003
PWV >10 m/sn	2 (%20)	14 (%70)	0.02
AP	12.1 \pm 5.8	14.8 \pm 5.7	0.23
AIX.ap.pp	34 \pm 13.4	34.6 \pm 11.2	0.76
AIX.p2.p1	158.4 \pm 36.9	157.7 \pm 28.7	0.76
AIx.hr.75	27.6 \pm 10.7	32.1 \pm 9.7	0.14

Tablo 11. CHA2D-VASc ile arteriyel stifnes ölçümlerinin korelasyon analizi

	r	p
PWV (m/sn)	0.562	0.001
AP	0.238	0.205
AIx.ap.pp	0.056	-0.210
AIX.p2p1	0.055	0.774
AIx.HR.75	0.313	0.093

Tablo 12. KIMK ile PWV ve CHA2D-VASc'in korelasyon analizi

	r	p
PWV (m/sn)	0.443	0.016
CHA2D-VASc	0.666	0.001



Şekil 7. PWV ile CHA2D-VASc'ın korelasyonu

5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon, toplumda en fazla karşılaşılan aritmi olup hayat kalitesini bozan semptomlara (yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı vb.) yol açtığı gibi hayati risk oluşturan tromboembolik komplikasyonlara da (örneğin inme) sebep olabilmektedir. AF'ye bağlı tromboembolik inmeler, tüm inmelerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır(3), bu durum atriyal fibrilasyonu sadece ritim bozukluğunun ötesinde komplikasyonları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Bu hastalarda semptomların önlenmesi yaşam kalitesini artırdığı gibi tromboembolik açıdan riskli hastaların önceden belirlenip olası komplikasyonların önlenmesi de yaşam süresini ve kalitesini artırmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda tromboembolik komplikasyonlar açısından riskli bireylerin saptanması önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir. Ayrıca bu komplikasyonları önlemek sağlık harcamalarında da belirgin azalma sağlayacaktır.

Atriyal fibrilasyonla ilgili son güncel kılavuzlarda, AF'li hastalarda tromboemboli için riskli hastaları öngörmede CHA2DS2-VASc skorunun kullanılması önerilmektedir. Bu skorlamada her bir kategori varsa 1 puan almakta ve toplam puan ≥ 2 ise sınıf 1 endikasyonla oral antikoagulan tedavi önerilmektedir(4). CHA2DS2-VASc skoru, günlük klinik pratikte anamnez ve klinik parametreler kullanılarak riskli hastaların hızlıca saptanması amacıyla tasarlanmıştır. Bu skorlamadaki komponentler; kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet, geçirilmiş inme, yaş, cinsiyet ve vasküler hastalıklardır (tablo 5). Vasküler hastalık dışındaki komponentlerinin değerlendirilmesi klinik verilerle hızlı ve etkin olabilmektedir. Ancak, vasküler hastalık komponentinin değerlendirilmesinde bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Vasküler hastalık komponentinin içerisinde; geçirilmiş myokard enfarktüsü (MI), periferik arter hastalığı (PAH'a bağlı ampütasyon veya anjiyografik PAH bulgusu) ve kompleks aort plağı olup herhangi birinin olması yeterlidir. Myokard enfarktüsü anamnez ile belirlenebilir veya muayenede gözlenebilecek PAH (örneğin ampütasyon) klinik koşullarda saptanabilir. Ancak asemptomatik PAH ve aort plağının rutin klinik muayenede saptanması mümkün değildir. Bunların saptanması için rutin olarak her hastada görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ise hem etik hemde maliyet-etkinlik açısından uygun değildir. Bu nedenle CHA2DS2-VASc'in vasküler komponenti içerisinde

asemptomatik aterosklerotik durumlar etkin değerlendirilemez. Bu açıdan vasküler kategorinin etkin değerlendirilememesinden dolayı CHA2DS2-VASc skoru tromboemboliyi öngörmeye olası bir eksikliğe sahiptir. Bu asemptomatik vasküler durumların (aort plağı, PAH gibi) altında yatan neden ateroskleroz olduğundan bu hastalarda aterosklerozun daha etkin değerlendirilmesi, riskli bireylerin daha doğru saptanmasını sağlayabilir. AS, literatürde ateroskleroz ile yakın ilişkili olarak gösterilmiştir. Ayrıca AS, bazı çalışmalarda(6) sistemik aterosklerozun göstergesi olarak bildirilmiştir. Aterosklerotik yükün AS ile yakın ilişkili olması ve literatürde bazı çalışmalarda ateroskleroz göstergesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle, aortta plağı veya asemptomatik PAH durumlarında arteriyel stifnes artışının olması muhtemeldir. Bizim alışmamızda, non valvüler AF hastalarında CHA2DS2VASc skorunun vasküler hastalık kategorisinin arteriyel stifnes aracılığıyla daha etkin biçimde değerlendirilip değerlendirilemeyeceği incelenmiştir.

AS, damar duvarının sertliğinin artması ve genişleme kabiliyetinin azalmasıdır. Diğer bir ifadeyle AS, damar katılığını ifade etmektedir. AS ölçümü, non-invaziv olarak; pratik, radyasyon içermeyen ve poliklinik şartlarında sphygmocardiography cihazı ile değerlendirilebilen kolay bir yöntemdir. Arteriyel stifnes analizi iki farklı yöntemle yapılabilir. Bu yöntemler, önce AS'nin saptanması ardından ise nabız dalga analizinin yapılmasıdır. Arteriyel stifnes'in değerlendirildiği karotis-femoral pulse wave velocity (PWV) yöntemi; uygulama kolaylığı, güvenilirliği ve geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak AS'yi belirleme açısından altın standart bir yöntem olarak kabul görmektedir(5, 102, 104-107). PWV için klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aortik-iliak yol boyunca yapılan ölçümdür. Ölçüm için genellikle sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılmaktadır.

AS artışı; hipertansiyon ve diabet gibi birçok KV risk faktörü oluşturan hastalıklarda, yaşlanma gibi fizyolojik süreçlerde, kollajen hastalıklarda ve renal hastalıklarda tespit edilmiştir(103). Arteriyel stifnes artışının renal hastalık, inme, MI ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları predikte ettiği bulunmuştur. Aortik stifnes artışının koroner arter hastalığı, inme ve total mortalitenin prediktörü olarak kabul görmektedir. Laurent ve ark. aortik stifnes artışının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ve morbidite için prediktör

olduğunu göstermiştir(5). Boutouyrie ve ark.'da aortik stifnes artışının primer koroner olaylarda bağımsız prediktör olduğunu göstermiştir(128).

Bununla birlikte; AS ölçümünün altın standart yöntemi olan PWV'nin de, epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir(5). Karotis-femoral PWV'nin 10 m/sn üzerinde olması, subklinik organ hasarı ve inme-myokard infarktusunu gibi kardiyovasküler olaylar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(108). Niiranen TJ ve ark. yüksek PWV'nin, hipertansiyon olsun veya olmasın kardiyovasküler hastalık riskini artırmaya yönelik olduğunu göstermişlerdir(131). Ishizuka ve ark. yaptığı 327 hastayı içeren iskemik inme sonrası bakılan kol-ayak bileği (brachial-ankle) PWV'nin yüksek değerlerinin fonksiyonel prognozu olumsuz etkilediğini belirlemişlerdir(132). Ferreira ve ark. 60 yaş altı son dönem böbrek yetersizliğinde PWV'nin >12 olmasının önemli prognostik bilgi sağladığını göstermişlerdir(133).

Öte yandan; AS'nin subklinik organ hasarı ve mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gibi aterosklerozla da yakın ilişkisinde ortaya konmuştur. 3000'den fazla hasta üzerinde yapılmış Rotterdam çalışmasında arteriyel stifnes ile sistemik ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir(6). Maarek B ve ark. yaptığı bir çalışmada aortik PWV'si yüksek olan hastaların abdominal aortasında, alt ekstremitte arterlerinde ve karotis arterlerinde PWV'si düşük olanlara göre daha fazla aterosklerotik lezyonların bulunduğunu göstermiştir(129). Ghazanfar Qureshi ve ark. ateroskleroz ile arteriyel stifnes arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir(130). Kronik inflamasyonun aterosklerozu tetiklediği bilinmekte olup Alkan E. ve ark. kronik inflamatuvar bağırsak hastalığında artmış PWV izlenmiş olup bu bireylerde aterosklerozun normal bireylere göre daha fazla olacağını ortaya koymuşlardır(134).

Ateroskleroz, KV hastalıklardaki patolojik mekanizmanın temelini oluşturmaktadır. AS'nin aterosklerozla olan yakın ilişkisi önemli klinik kullanım avantajı sağlamaktadır. Arteriyel stifnes ölçümüyle radyasyon ve kontrast madde içermeden ayrıca maliyet yükü oluşturmadan pratik olarak aterosklerotik yükü ortaya koyabiliriz. Aort içerisinde plak oluşturan aterosklerotik durumlarda arteriyel stifnes artışı beklenmektedir. Benzer şekilde periferik arter hastalığı (PAH) içinde bu durum geçerlidir. Örneğin, bir AS parametresi olan anke-brachial index, PAH için önemli bir tanısal değer olarak kabul

görmektedir(135). Asemptomatik aterosklerotik durumların saptanmasındaki kısıtlılıklar düşünüldüğünde tromboemboli riski olan bireylerde aterosklerotik yükün asemptomatik dönemde arteriyel stifnes aracılığıyla saptanması ve önlem alınması oluşabilecek birçok komplikasyonun önüne geçebilir.

Çalışmamızda, AS'nin altın standart ölçümü olan karotis-femoral PWV, her iki grup arasında anlamlı olarak farklı izlendi. Düşük CHA2DVASc skoru olan grupta düşük PWV izlenirken, CHA2DVASc skoru yüksek olan grupta PWV ölçümleri de yüksek izlendi. Ardından yapılan korelasyon analiziyle, CHA2DVASc skoru ile karotis-femoral PWV değerleri arasında da anlamlı korelasyon gösterildi. Diğer yandan, aterosklerozun başka bir göstergesi olarak kabul gören KIMK'da, hem PWV ile hemde CHA2DS2VASc skoruyla anlamlı pozitif korelasyon gösterdi.

Çalışmamızda gösterilen CHA2DS2VASc skoru ve PWV arasındaki yakın ilişkinin birkaç mekanizma ile olası patofizyolojik açıklaması yapılabilir. İlk olarak ateroskleroz öne çıkmaktadır. Ateroskleroz, hayatın erken döneminden itibaren başlayan, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü kompleks inflamatuvar ve proliferatif bir süreçtir. Hayatın ilk dönemlerinde yağlı çizgilenmeler ile başlayarak ilerleyen dönemlerde vasküler düz kas hücreleri, köpük hücreleri, hücre dışı lipid birikimleri ve ekstraselüler matriksin eşlik ettiği, fibromatöz, ilerleyici bir süreçtir. Kısaca ateroskleroz, arter duvarının endotel hasarına verdiği kronik inflamatuvar bir cevaptır. Arteriyel intimada başlayarak ilerleyen bu aterosklerotik süreç, zamanla damar yapısı değiştirmekte ve damar katılığını artırmaktadır. Ateroskleroz oluştuğunda damar katılığı artmakta ve dolayısıyla AS'de artmaktadır. Diğer yandan, CHA2DS2VASc skorundaki komponentlerde (hipertansiyon, diyabet gibi) aterosklerozun gelişmesindeki ana risk faktörlerindedir. Bu nedenle, hem AS hemde CHA2DS2VASc skoru için ateroskleroz ortak noktalardan biridir. Bu durum AS ile CHA2DS2VASc skoru arasındaki anlamlı pozitif ilişkiyi açıklayabilir.

CHA2DS2VASc skoru ile PWV arasındaki pozitif ilişkiyi açıklayacak başka bir mekanizmada yaşlanmadır. CHA2DS2VASc skorunun komponentlerinden olan yaşlanma, aterosklerozun modifiye edilemeyen ana risk faktörlerinden biridir. Yaşlanmayla birlikte fizyolojik olarak damar duvarında kollajen miktarındaki artış elastin miktarında azalma

izlenmektedir. Bu durum, AS'nin temel oluşum mekanizmasını da oluşturmaktadır. Yaşlanma, hem PWV hemde CHA2DS2VASc skorunun ortak noktalarından biri olup aralarındaki pozitif ilişkiyi açıklayacak nedenlerden sayılabilir.

Öte yandan, çalışmamızda gösterilen CHA2DS2VASc skoru ile PWV arasındaki yakın ilişki klinik pratikte önemli avatajlar sağlayabilir; CHA2DS2VASc skorundaki vasküler kategoride, asemptomatik seyredabilen PAH veya aort plağı durumlarının olası eksik değerlendirilmesiyle CHA2DS2VASc skoru eksik hesaplanabilmekte ve oral antikoagulan tedavi stratejisi atlanabilmektedir. Vasküler kategoride bu kısıtlılık PWV ölçümleri kullanılarak aşılabilir. Hem CHA2DS2VASc skoru ile pozitif korelasyon göstermesi hem aterosklerozla yakın ilişkisi hemde asemptomatik aterosklerotik durumlarında yansıtılabilecek bir değer olması nedeniyle PWV'nin vasküler kategori içerisindeki komponentlerden biri olarak gösterilmesi CHA2DS2VASc skorunun gücünü anlamlı derecede artırabilir. Vasküler kategorinin değerlendirilmesindeki kısıtlılıklar göz önüne alındığında, yüksek PWV'nin klinik koşullarda basit, non-invaziv, radyasyon içermeden ölçülebilmesi, riskli bireylerin belirlenmesinde büyük kolaylık sağlayabilir.

PWV ölçümünün başka bir avatajı ise subklinik organ hasarını gösterebilmesidir. Önceki başka bir çalışmada karotis-femoral PWV>10 m/sn olması subklinik organ hasarı ve inme-myokard infarktusu gibi önemli kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak tanımlanmıştır(108). Bizim çalışmamızda benzer şekilde CHA2DS2VASc skoru yüksek olan grupta (grup 2) karotis-femoral PWV değeri ortalama 11.8 ± 2.5 m/sn olarak ölçülmüştür. CHA2DS2VASc skoru düşük olan grupta ise (grup 1) PWV ortalaması 8.95 ± 1.72 'dir. Ayrıca grup 2 hastalardaki PWV'nin >10 m/sn olması, grup 1 hastalara göre anlamlı derecede fazladır. Bu durumda, karotis-femoral PWV'nin >10 m/sn olması aterosklerotik yükün göstergesi olarak değerlendirilebileceği gibi CHA2DS2VASc'nin vasküler komponentinin içerisinde de ilave bir parametre olarak düşünülebilir.

Bununla birlikte, bizim çalışmamızda AS parametrelerinden sadece altın standart yöntem olan PWV ile CHA2DS2VASc arasında pozitif ilişki izlendi. Diğer AS parametrelerinde (AP, AIX ap.pp, AIX.p2.p1, AIX.hr.75) ise anlamlı bir ilişki izlenmedi. Bu durumun olası bir açıklaması PWV ile diğer stifnes parametrelerin damarların farklı fonksiyonel özelliklerini yansıtmasıdır. PWV ölçümü aortik-iliak yol kullanılarak bakıldığı

ve bakıldığı bölge (karotis-femoral) anatomik olarak ateroskleroza daha yatkın damarların yapısal durumunu gösterdiği için CHA2DS2VASc skoru ile pozitif ilişkilidir. Diğer yandan diğer stifnes parametreleri ölçümü için radyal arter kullanıldığı ve anatomik olarak ateroskleroza yatkınlığının az olması ayrıca damarın fonksiyonel durumunu gösterdiği için CHA2DS2VASc skoru ile pozitif ilişkili seyretmemiştir. Ayrıca PWV, yapısal damar değişimi ile artmakta iken diğer stifnes parametreleri ise endotel disfonksiyonu yansıtır ancak damarın yapısal durumunu yansıtmaz.

Sonuç olarak, CHA2DS2VASc skorlamasındaki vasküler komponentteki olası kısıtlılıkların önüne geçilebilmesi için; CHA2DS2VASc ile birlikte karotis-femoral PWV'nin klinik açıdan değerlendirilmeye alınması tromboemboli riski olan bireylerin belirlenmesinde fayda sağlayabilir. Bu sayede, CHA2DS2VASc'nin vasküler komponentin içerisinde hem bölgesel aterosklerotik hastalıklar hemde subklinik durumları ve sistemik aterosklerotik yükü yansıtan PWV'nin bulunması bu komponentin gücünü anlamlı derecede artıracığı düşünülebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bizim çalışmamızda inme geçiren kapak hastalığına bağlı olmayan AF hastalarında inme öncesi CHA2DS2VASc skoru hesaplanmış ve 2 grup hasta oluşturulmuştur. CHA2DVASc skoru 0,1 olanlar grup-1'i, ≥ 2 olanlar ise grup-2'yi oluşturmuştur. İki gruba arteryel stifnes incelemesi yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmıştır;

- 1) CHA2DVASc skoru ≥ 2 olan gruptaki karotis-femoral PWV değerleri, CHA2DVASc skoru 0,1 olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
- 2) Karotis-femoral PWV ile CHA2DVASc skoru birbiriyle anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.
- 3) CHA2DS2VASc skorundaki vasküler kategoride bulunan bazı komponentlerin (asemptomatik PAH ve aort plağı gibi durumlar) tanısal zorluğu düşünüldüğünde PWV'nin vasküler kategorinin komponentlerine ilave edilmesi CHA2DS2VASc skorunun inme öngörme gücünü artırabilir.
- 4) CHA2DS2VASc skoru 1 olan AF hastalarında, karotis-femoral PWV ölçümünün >10 m/sn olması subklinik ateroskerozu gösterdiği için antikoagulan tedavi stratejileri belirlenmesine katkı sağlayabilir.
- 5) Poliklinik şartlarında, non-invaziv, radyasyon içermeyen hızlı bir yöntemle, karotis-femoral PWV ölçülerek CHA2DS2VASc skorunun olası eksik hesaplanması önenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. 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). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European heart journal*. 2012;33(21):2719-47.
3. Kirchhof, Paulus, et al. "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO)." *European journal of cardio-thoracic surgery* (2016): ezw313.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;37(5):1236-41.
6. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(2):454-60.
7. Liao J, Farmer J. Arterial stiffness as a risk factor for coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2014;16(2):387.
8. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1807-24.
9. 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.

10. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart (British Cardiac Society)*. 2001;86(5):516-21.
11. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84.
12. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, Boomsma F, van Gelder IC, van den Berg MP, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *European heart journal*. 2000;21(15):1238-45.
13. 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 Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36(4):214-22.
14. MD SZG. *Fundamental and Clinical Cardiology*. P K, editor. NEW YORK: MARCEL DEKKER; 2005.
15. Falk RH PP. *Atrial fibrillation : mechanisms and management*. Falk RH PP, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997 1997. 520 p. p.
16. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-4.
17. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94(7):1600-6.
18. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation*. 1997;95(7):1945-53.
19. Tse HF, Lau CP, Wang Q, Pelosi F, Oral H, Knight BP, et al. Effect of diltiazem on the recurrence rate of paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2001;88(5):568-70.
20. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation*. 1997;96(5):1675-85.
21. Van der Velden HM, Ausma J, Rook MB, Hellemons AJ, van Veen TA, Allesie MA, et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research*. 2000;46(3):476-86.

22. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, Krajewska M, Krajewska S, Heimburger M, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1577-86.
23. Allesie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 1996;77(3):10a-23a.
24. Brian Olshansky M RAM. Mechanisms of atrial fibrillation. 2016
25. Wongcharoen W, Chen YC, Chen YJ, Chang CM, Yeh HI, Lin CI, et al. Effects of a Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor on pulmonary vein electrical activity and ouabain-induced arrhythmogenicity. *Cardiovascular research*. 2006;70(3):497-508.
26. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79(3):495-502.
27. Kumagai K, Khrestian C, Waldo AL. Simultaneous multisite mapping studies during induced atrial fibrillation in the sterile pericarditis model. Insights into the mechanism of its maintenance. *Circulation*. 1997;95(2):511-21.
28. Atenza F, Almendral J, Moreno J, Vaidyanathan R, Talkachou A, Kalifa J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation*. 2006;114(23):2434-42.
29. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *Jama*. 2004;291(23):2851-5.
30. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *European heart journal*. 2009;30(24):2969-77c.
31. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options--a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(1):8-27.
32. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *The New England journal of medicine*. 2012;366(2):120-9.

33. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Kober L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904-11.
34. K A. Klinik Kardiyoloji:Tanı ve Tedavi. Kitabevi İT, editor2013.
35. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):359-64.
36. 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.
37. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2006;119(5):448.e1-19.
38. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(4):709-15.
39. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(2):392-8.
40. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1926-31.
41. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effect of degree of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2000;86(7):795-7, a9.
42. Cohen A, Ederhy S, Di Angelantonio E. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation. *The Lancet*. 373(9668):1005-6.
43. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Annals of internal medicine*. 1999;131(9):688-95.
44. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(8):983-8.
45. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(10):1760-4.

46. Anderson DC, Kappelle LJ, Eliasziw M, Babikian VL, Pearce LA, Barnett HJ. Occurrence of hemispheric and retinal ischemia in atrial fibrillation compared with carotid stenosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(8):1963-7.
47. Harrison MJ, Marshall J. Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1984;15(3):441-2.
48. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2007;28(22):2803-17.
49. Knecht S, Oelschläger 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. *European heart journal*. 2008;29(17):2125-32.
50. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2010;31(8):967-75.
51. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly: the framingham study. *Archives of Internal Medicine*. 1987;147(9):1561-4.
52. 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. *The New England journal of medicine*. 2003;349(11):1019-26.
53. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8899):687-91.
54. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
55. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54.
56. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(2):295-304.
57. Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9 Suppl 1:344-51.

58. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2011;106(4):739-49.
59. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. A Report From the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. 2012;125(19):2298-307.
60. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Marinkovic JM, Prostran MS, Lip GY. Reliable identification of "truly low" thromboembolic risk in patients initially diagnosed with "lone" atrial fibrillation: the Belgrade atrial fibrillation study. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(2):319-26.
61. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;107(6):1172-9.
62. Boriani G, Botto GL, Padeletti L, Santini M, Capucci A, Gulizia M, et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42(6):1768-70.
63. Lin LY, Lee CH, Yu CC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation-- a nation wide database analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):292-5.
64. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest*. 2012;141(1):147-53.
65. Olesen JB, Lip GY, Lane DA, Kober L, Hansen ML, Karasoy D, et al. Vascular disease and stroke risk in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *The American journal of medicine*. 2012;125(8):826.e13-23.
66. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(4):1410-6.
67. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d124.
68. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e3522.

69. Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. SEx differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *Jama*. 2012;307(18):1952-8.
70. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
71. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(16):1413-25.
72. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9586):493-503.
73. Lakatta EG. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. 2003;107(3):490-7.
74. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1994;14(3):479-82.
75. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68(1):50-8.
76. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992;9(2):114-9.
77. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *Journal of hypertension*. 2005;23(6):1211-6.
78. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among U.S. adults Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1791-6.
79. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;37(4):1053-9.

80. Tokgözoğlu L ÖN. Ateroskleroz patogenezi. Özcan N. Koroner kalp hastalıkları. 1. Baskı. Ankara 1997. 129-163.
81. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V AR, O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart. 10th ed. USA. International Edition McGrawHill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
82. Ku DN BS, Downing JM, Glagov S. Haemodynamics aspects of plaque disruption. In: Fuster V, editor. The Vulnerable Atherosclerotic Plaque. New York, NY: Futura Publishing, . 1999:317–26.
83. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2007;297(7):709-15.
84. Chu CY, Lin TH, Hsu PC, Lee WH, Lee HH, Chiu CA, et al. Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and arterial stiffness. *International journal of medical sciences*. 2013;10(10):1295-300.
85. Chen JY, Tsai WC, Lee YL, Lee CH, Tsai LM, Chao TH, et al. Association of premature ventricular complexes with central aortic pressure indices and pulse wave velocity. *American heart journal*. 2008;155(3):500.e1-6.
86. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(2):139-45.
87. Xu C ZC, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb VascBiol*. 2000;20:2566 –2572.
88. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: The rage connection. *Current atherosclerosis reports*. 2000;2(5):430-6.
89. Rojas A, Romay S, Gonzalez D, Herrera B, Delgado R, Otero K. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circulation research*. 2000;86(3):E50-4.
90. Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng WX, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia*. 2001;44(4):433-6.
91. Wendt T, Bucciarelli L, Qu W, Lu Y, Yan SF, Stern DM, et al. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and vascular inflammation: Insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Current atherosclerosis reports*. 2002;4(3):228-37.
92. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(9):1141-6.

93. Bagrov AY LE. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffness”. *Hypertension*. 44: 22–24,2004.
94. Tomiyama H, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, et al. Elevated C-reactive protein augments increased arterial stiffness in subjects with the metabolic syndrome. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(5):997-1003.
95. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. The Effects of Changes in the Metabolic Syndrome Detection Status on Arterial Stiffening: A Prospective Study. *Hypertens Res*. 2006;29(9):673-8.
96. Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Bohm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*. 1998;98(22):2453-60.
97. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries theoretical, experimental and clinical principles. 1998.
98. Mills CJ, Gabe IT, Gault JH, Mason DT, Ross J, Jr., Braunwald E, et al. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular research*. 1970;4(4):405-17.
99. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2003;21(3):S19-23.
100. Fischer GM, Llauro JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circulation research*. 1966;19(2):394-9.
101. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
102. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
103. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal*. 2006;27(21):2588-605.
104. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.

105. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *American journal of hypertension*. 2007;20(11):1163-9.
106. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
107. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113(5):664-70.
108. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). 2013.
109. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(4):592-6.
110. Dzeko M, Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, Jespersen B. Aortic pulse wave velocity results depend on which carotid artery is used for the measurements. *Journal of hypertension*. 2013;31(1):117-22.
111. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension*. 2002;15(5):445-52.
112. Nichols WW, O'Rourke MF, Hartley C. McDonald's blood flow in arteries : theoretic, experimental and clinical principles. London [etc.]: Arnold [etc.]; 1998.
113. Maehara A, Mintz GS, Ahmed JM, Fuchs S, Castagna MT, Pichard AD, et al. An intravascular ultrasound classification of angiographic coronary artery aneurysms. *The American journal of cardiology*. 2001;88(4):365-70.
114. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, et al. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *The American journal of cardiology*. 2002;89(4):466-8.
115. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *Journal of hypertension*. 2004;22(3):511-7.

116. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1996;27(2):168-75.
117. Chen C-H, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FCP, Maughan WL, et al. Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure. *Validation of Generalized Transfer Function*. 1997;95(7):1827-36.
118. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(4):932-7.
119. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology*. 2000;525 Pt 1:263-70.
120. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation research*. 1972;30(1):67-81.
121. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(10):3515-9.
122. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *Journal of hypertension*. 2004;22(8):1633-4; author reply 4.
123. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension*. 2002;15(1 Pt 1):24-30.
124. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2001;38(4):949-52.
125. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*. 2001;87(9):1051-7.
126. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100(4):354-60.

127. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(12):2046-50.
128. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients. A Longitudinal Study. 2002;39(1):10-5.
129. Maarek B, Simon AC, Levenson J, Pithois-Merli I, Bouthier J. Heterogeneity of the atherosclerotic process in systemic hypertension poorly controlled by drug treatment. *The American journal of cardiology*. 1987;59(5):414-7.
130. Qureshi G, Brown R, Saliccioli L, Qureshi M, Rizvi S, Farhan S, et al. Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):e190-4.
131. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(11).
132. Ishizuka K, Hoshino T, Shimizu S, Shirai Y, Mizuno S, Toi S, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with 3-month functional prognosis after ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2016;255:1-5.
133. Ferreira JP, Girerd N, Pannier B, Rossignol P, London GM. High Pulse-Wave Velocity Defines a Very High Cardiovascular Risk Cohort of Dialysis Patients under Age 60. *American journal of nephrology*. 2016;45(1):72-81.
134. Alkan E, Karakas MS, Yildirim B. Evaluation of increased subclinical atherosclerosis risk with carotid intima-media thickness and pulse wave velocity in inflammatory bowel disease. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25 Suppl 1:20-5.
135. Rada C, Oummou S. Ankle-brachial index screening for peripheral artery disease in high cardiovascular risk patients. Prospective observational study of 370 asymptomatic patients at high cardiovascular risk