

**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA PLAZMA  
ADEZYON MOLEKÜLLERİ**

**Dr. Hakan KİLCİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2010**

**T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATRİYAL FİBRİLASYON HASTALARINDA PLAZMA  
ADEZYON MOLEKÜLLERİ**

**Dr. Hakan KİLCİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd. Doç. Dr. Köksal CEYHAN**

**TOKAT**

**2010**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, eğitimimin ve tezimin her aşamasında emeğini büyük bir özveri ile sunan değerli hocam Doç. Dr. Orhan Önalın başta olmak üzere, eğitimimde büyük katkısı olan tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Köksal Ceyhan'a, eğitimimdeki desteklerinden dolayı diğer bölüm hocalarımız Yrd. Doç. Dr. Fatih Koç, Yrd. Doç. Dr. Ataç Çelik ve Yrd. Doç. Dr. Hasan Kadı'ya, birlikte çalıştığım fedakar ve çok değerli tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji bölümünün çok değerli hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, aileme ve tezin oluşmasında gerekli kit desteğini sağlayan Sanovel firmasına sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

Atrial fibrilasyon (AF) klinik pratikte en sık karşılaşılan sürekli aritmi biçimidir. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonu (NVAF) olan hastalarda inme riski yaklaşık 5 kat, valvüler atriyal fibrilasyonu (VAF) olan hastalarda ise 17 kat artmıştır. Endotelial adezyon moleküllerinin AF olgularında atriyal thrombüs gelişim sürecinde önemli rolleri olabilir. Biz bu çalışmada AF hastalarında plazma VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1 ) ve ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 ) düzeylerini araştırmayı amaçladık. Hem VAF hem de NVAF hastaları çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna anjiyografik olarak koroner damarları normal ve kalp ritmi sinus olan bireyler alındı. Çalışma grubuna 45'i kontrol (ortalama yaş: 51±8, %36 erkek) ve 44'ü AF hastası (ortalama yaş: 62±10, %34 erkek) olmak üzere toplam 89 kişi alındı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı benzer ( $p=0.885$ ) ancak yaş AF grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Plazma ICAM-1 düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (671±132 vs 706±180,  $p=0.313$ ). Plazma VCAM-1 düzeyleri AF grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırında idi (1169±246 vs 1072±229,  $p=0.056$ ). Atriyal fibrilasyon grubunda 27 NVAF ve 17 VAF hastası vardı. Atriyal fibrilasyon türüne göre yeniden analiz yapıldığında VCAM-1 düzeylerinin VAF grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü (1260±291 vs 1072±229,  $p=0.016$ ). Nonvalvüler AF grubu ile kontrol grubu arasında ise VCAM-1 düzeyleri birbirinden farklı değildi (1113±198 vs 1072±229,  $p=0.754$ ). Sonuç olarak, VAF hastalarında plazma VCAM-1 düzeyleri yükselmektedir. Bu durum VAF hastalarında artmış tromboembolik komplikasyon riski ile ilişkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, Adezyon Molekülleri

## ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia encountered in clinical practice. Data from several studies demonstrated a 5-fold increase in the incidence of stroke in patients with chronic nonvalvular AF (NVAF) and a 17-fold increase in patients with valvular AF (VAF). Endothelial adhesion molecules may play a pivotal role in development of atrial thrombus in patients with AF. We aimed to investigate plasma level of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with AF. Patients with both valvular and nonvalvular AF were included. Patients who were in sinus rhythm and who had angiographically documented normal coronary arteries served as the control group. The study group consisted of 89 patients, with 45 patients in the AF (mean age:  $62\pm 10$ , 34% male) and 44 patients (mean age:  $51\pm 8$ , 36% male) in the control group. The gender distribution was similar between the two groups ( $p=0.885$ ), however, AF group was older than the control group ( $p<0.001$ ). Plasma levels of ICAM-1 were similar between the two groups ( $671\pm 132$  vs  $706\pm 180$ ,  $p=0.313$ ). VCAM-1 levels were higher in the AF group than in the control group with borderline statistical significance ( $1169\pm 246$  vs  $1072\pm 229$ ,  $p=0.056$ ). There were 27 and 17 patients with NVAF and VAF respectively. VCAM-1 levels were significantly higher in patients with VAF as compared to the controls ( $1260\pm 291$  vs  $1072\pm 229$ ,  $p=0.016$ ). However there was no significant difference between NVAF and control group with respect to plasma VCAM-1 levels ( $1113\pm 198$  vs  $1072\pm 229$ ,  $p=0.754$ ). In conclusion, plasma level of the adhesion molecule, VCAM-1, is significantly higher in patients with VAF as compared to the controls. Elevated level of VCAM-1 may be associated with thromboembolic complications of VAF.

**Keywords:** Atrial Fibrillation, Adhesion Molecules

## İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Atriyal Fibrilasyon.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Sınıflandırma .....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.4. Fizyopatoloji .....	8
2.1.5. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları .....	11
2.1.6. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve AF .....	12
2.1.7. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri .....	13
2.1.8. Klinik Belirtiler .....	14
2.1.9. Prognoz ve Klinik Sonuçlar .....	14
<b>2.2. Romatizmal Kalp Hastalığı .....</b>	<b>18</b>
<b>2.3. Adezyon Molekülleri.....</b>	<b>19</b>
2.3.1. İntegrinler .....	19
2.3.2. Kaderinler.....	20
2.3.3. Selektinler .....	20
2.3.4. İmmünglobulin Süperailisi .....	21
2.3.5. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Hastalar .....</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Verilerin Toplanması.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>27</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>40</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>41</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CRP	: C-Reaktif Protein
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IL	: İnterlökin
JAM	: Junctional Adhesion Molecule
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA-1	: Leukocyte Functional Antigen-1
LPS	: Lipopolisakkarit
MadCAM-1	: Mucosal Adressin Cell Adhesion Molecules
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
MI	: Miyokard İnfarktüsü
NADPH	: Nikotin Adenin Dinükleotit Fosfat
NCAM	: Nöral Hücre Adezyon Molekülü
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik oksit
NVAF	: Nonvalvüler Atriyal Fibrilasyon
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi
RKH	: Romatizmal Kalp Hastalığı
SVEF	: Sol Vetrükül Ejeksiyon Fraksiyonu
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VAF	: Valvüler Atriyal Fibrilasyon
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLA	: Very Late Activation Antigens

## TABLÖLAR

Tablo 1: Atriyal fibrilasyona yatkınlık oluşturan faktörler .....	7
Tablo 2: Tromboembolizm için risk sınıflaması .....	17
Tablo 3: Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması.....	22
Tablo 4: Grupların temel özellikleri .....	30
Tablo 5: Atriyal fibrilasyon tipine göre karşılaştırma sonuçları .....	32
Tablo 6: Gruplar arasında çoklu karşılaştırma sonuçları .....	33



## ŞEKİLLER

Şekil 1: Atriyal fibrilasyonun elektrokardiyografik görünümü.....	5
Şekil 2: Atriyal fibrilasyon mekanizması.....	12
Şekil 3: Atriyal fibrilasyon ve anjiyotensin II .....	13
Şekil 4: İki grupta VCAM-1 düzeylerinin dağılımı.....	31
Şekil 5: İki grupta ICAM-1 düzeylerinin dağılımı .....	31
Şekil 6: Çalışma gruplarında VCAM-1 düzeylerinin dağılımı .....	34
Şekil 7: Çalışma gruplarında ICAM-1 düzeylerinin dağılımı. ....	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF), erişkin yaşta en sık görülen kardiyak aritmi olup ritim bozukluğu sebebiyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur (1). Atriyal fibrilasyonun prevalansı yaşla belirgin olarak artmakta ve 80 yaşın üzerinde prevalans %8-10 gibi seviyelere çıkmaktadır (2,3). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda mortalite ve morbidite AF'si olmayanlara göre belirgin derecede artmaktadır (4). Bu hastalarda morbiditenin en önemli nedeni inmedir. Nonvalvüler AF (NVAf) inme riskini yaklaşık 5, valvüler AF (VAF) ise yaklaşık 17 kat artırmaktadır (5-7). İnme uzun süreli özürnlük hali yaratması nedeni ile hastanın yaşam kalitesini çok dramatik bir şekilde düşürmektedir. İnme aynı zamanda AF'li hastalarda ölümlerinde en önemli nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletlerinde inme ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (8). İnmeden sonra hastaların yaklaşık üçte biri ölmekte ve bir o kadarı da kalıcı olarak sakatlanmaktadır (9).

Yapısal kalp hastalıklarında meydana gelen hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, hücrel etkileşimler ve diğer faktörler atriyal gerilime ve interstisyel fibroze neden olmaktadır (10). Bu değişiklikler atriyal dokunun elektriksel ve yapısal özelliklerini etkileyerek AF gelişiminde önemli rol alırlar. Atriyal ileti süresinin uzaması, atriyal refrakter periyodun kısalması ve refrakter periyod hız ilişkisinin bozulması atriyal elektriksel yeniden şekillenmenin en önemli özellikleridir (11). Meydana gelen elektriksel ve mekanik yeniden şekillenme bir kısır döngü içerisinde AF'nin sürdürülmesine ve kronikleşmesine neden olur. Gelişmekte olan ülkelerde akut romatizmal ateşin geç bir komplikasyonu olan romatizmal kapak hastalıkları (özellikle mitral darlık ve yetmezlikleri) atriyal fibrilasyon etiolojisinde önemli bir yer tutmakta olup hala ciddi bir halk sağlığı sorunu olma özelliklerini korumaktadır. Kapaklarda ve atriyumda meydana gelen inflamatuvar veya immünojenik mekanizmaların kapak hasarının başlangıcı veya sürdürülmesinde sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Atriyal fibrilasyonun ortaya çıkmasıyla birlikte atriyal endokardın özelliklerinde de çok önemli değişiklikler oluşmaktadır. Fibrile olan atriyumlarda endotelial hasar ve protrombotik endotelial değişiklikler meydana gelmektedir (12). Atriyal fibrilasyonlu hastaların atriyal dokularında tanımlanan birçok yapısal değişiklik,

hücresel düzeyde sinyal iletim yollarında meydana gelen değişiklikler ile ilişkilidir (13). Deneysel çalışmalarda AF ile birlikte oksidatif sinyal trafiğinde ve oksidatif strese artış ve mitokondriyal disfonksiyon gösterilmiştir (14). Sağlam sol atriyum endokardiyumunda önemli miktarda nitrik oksit (NO) üretilmesine rağmen AF esnasında endotelial nitrik oksit sentetaz ekspresyonunda azalmaya bağlı olarak NO üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir (15). Bu veriler AF'nin oluşum sürecinde ve AF oluştuktan sonra atriyumların iç yüzeyini döşeyen endotel tabakasının yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde önemli değişiklikler olduğunu göstermektedir.

1980'li yılların ortalarından itibaren endotelial hücreler ile lökositler arasında adeziv etkileşimi sağlayan bir grup hücre yüzey molekülü tanımlanmıştır. Adezyon molekülleri diye adlandırılan bu moleküllerin histogenez, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olayların düzenlenmesinde görev aldıkları zaman içerisinde anlaşılmıştır (16). Adezyon molekülleri, hücrelerin hem birbirlerine hemde ekstraselüler matrikse yapışmasına yardımcı olurlar. Bu moleküllerin hücre yapışması dışında farklılaşma, büyüme, göç ve hücre yaşamının sürdürülmesi gibi olaylarda önemli rolleri vardır. Örneğin, adezyon moleküllerinin ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde kritik rolleri olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Kanda artan bazı adezyon molekülleri hücre toplanması ve adezyonunu artırarak intravasküler trombus oluşumuna katkı sağlayabilirler (13). İmmünoglobulin süper ailesinden bir adezyon molekülü olan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) başlıca endotel hücresi, lenfositler, düz kas hücreleri, monositler ve makrofajlarda eksprese edilir (17). Bu gruptaki diğer bir adezyon molekülü olan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ise esas olarak endotel hücresinde, antijen sunan hücrelerde, kemik iliği stromal hücrelerinde, embriyonik doku ve sinovyal dokuda eksprese edilir (18). Genel olarak AF'de kan akımında azalma, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunda artma ve endotelial değişiklikler trombus oluşumunda rol alırlar. Atriyal fibrilasyon olgularında C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar mediyatörler tromboembolik olaylar için prediktif değere sahiptirler. Endokardiyal adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) inflamasyon ve protrombotik mekanizmalar veya bu iki olay arasındaki ilişkide rolleri olabilir. Deneysel bir çalışmada AF olgularında VCAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (12). Diğer bir çalışmada deneysel olarak

atriyal fibrilasyon oluşturulan tavşanların sol atriyum endotelinde P selektin ve ICAM-1 molekülleri ekspresyonunda ve lökosit adezyonunda artış gözlenmiştir (19). Başka bir çalışmada ise serum VCAM-1, yüksek duyarlıklı CRP, ICAM-1 ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) seviyelerinin AF hastalarında arttığı ve özellikle atriyal trombüsü olan hasta grubunda en yüksek seviyelere ulaştığı görülmüştür (20). Bu çalışmada VCAM-1 ve MCP-1 atriyal trombüs oluşumu için bağımsız birer belirleyici olarak bulunmuştur (20). Romatizmal kalp hastalarında (RKH) serum VCAM-1, ICAM-1 ve von willebrand faktör düzeylerinin RKH'si olmayanlara göre belirgin olarak arttığı görülmüştür (21). Bu durumun kapak hasarı, endotel disfonksiyonu ve miyokard hasarından sorumlu olabileceği ileri sürmüştür. Özellikle AF'si olan RKH olgularında, sinüs ritminde olan RKH olgularına kıyasla ICAM-1 düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir (21). Bu kısıtlı veriler AF olgularında VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonunun arttığını ve bu durumun atriyal trombus oluşumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu verilerin başka çalışmalar ile desteklenmesi gerekir. Valvüler AF olgularında hem atriyal trombüs gelişimi hem de tromboembolik komplikasyon riski nonvalvüler AF olgularına göre çok daha yüksektir. Bu durum VAF ve NVAF olgularında VCAM-1 ve ICAM-1 ekspresyonundaki farklılıklarla ilişkili olabilir. Ancak bu konuda henüz karşılaştırmalı bir veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda VAF, NVAF ve sinüs ritminde olan bireylerde ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Atriyal Fibrilasyon**

Atriyal fibrilasyon yaşla prevalansı artan, uzun süreli en yaygın kalp ritm bozukluğudur ve genellikle yapısal kalp hastalıkları ile ilişkilidir. Atriyal fibrilasyon ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli ölçülerde morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve sistemik embolizasyon riski AF'si olmayan bireylere göre belirgin derecede daha yüksektir (4).

Atriyal fibrilasyon, koordinasyonsuz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile ayırt edilen supraventriküler bir taşiaritmi şeklidir. Elektrokardiyografide tutarlı p dalgaları, amplitüd, biçim ve zamanlama açısından değişken hızlı osilasyonlar yada fibrilatör dalgalar ile yer değiştirir. Atriyal fibrilasyon olgularında ventrikül yanıt düzensizleşir ve ileti sisteminde sorun yoksa ventrikül yanıt genellikle hızlanır. Bu ritm bozukluğunda ventrikül yanıt üzerine; vagal ve sempatik tonus, iletimdeki dokuların elektrofizyolojik özellikleri, aksesuar yolların varlığı ve kullanılmakta olan ilaçlar etkindir (4). Kalp hızı; atriyoventriküler blok, ventriküler veya atriyoventriküler kavşak taşikardisi mevcudiyetinde düzenli olabilir. Atriyal fibrilasyon, atriyal flutter yada atriyal taşikardiler ile bağlantılı olabilir. Atriyal flutter AF'ye ve AF de atriyal fluttera dönüşebilir. Fokal atriyal taşikardiler, atriyoventriküler reentran taşikardiler ve atriyoventriküler nodal reentran taşikardilerde AF'yi tetikleyebilir.

#### **2.1.1. Sınıflandırma**

Elektrokardiyografi paternini, epikardiyal ya da endokaviter kayıtları, atriyal elektriksel aktivite dağılımını ya da klinik özellikleri temel alan çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir. Klinik olarak AF, paroksizmal, persistan (direngen) ve permanenet (kalıcı) AF olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Paroksizmal AF, genellikle 7 gün ya da daha kısa süren ataklar (çoğu 24 saatten kısa) halinde olup kendiliğinden sinüs ritmine döner. Persistan (direngen) AF, 7 günden daha uzun süren ataklar halinde olup kardiyoversiyon ile başarılı bir şekilde sinüs ritmine döner. Permanent (kalıcı) AF ise tekrarlayan kardiyoversiyon denemelerine rağmen sinüs ritmine döndürülemeyen veya herhangi bir müdahalede bulunmaksızın ritmin AF olarak kabul edildiği durumları kapsar.



Şekil 1: Atriyal fibrilasyonun elektrokardiyografik görünümü

İki ya da daha fazla epizod varsa AF “reküran” olarak düşünülür, eğer AF kendiliğinden sonlanıyorsa “reküran paroksizmal AF” olarak adlandırılır. Farmakolojik tedavi ya da kardiyoversiyon ile sonlandırılması tanımlamayı değiştirmez. İlk tesbit edilen AF paroksizmal ya da persistan olabilir. Persistan AF kategorisi, uzun süreli (1 yıldan uzun süreli) AF’yi içerir ve genellikle permanent AF’ye ilerler.

Etiyolojik olarak AF idiyopatik ve “Lone” AF olarak iki gruba ayrılabilir. İdiyopatik AF, yaş ve altta yatan kardiyovasküler hastalık göz önünde tutulmadan, AF kaynağının belirsiz olduğu durumlara karşılık gelir. Lone (Tek başına-Yalın) AF, 60 yaşından genç, kardiyovasküler hastalığın klinik veya ekokardiyografik bulgularının olmadığı kişilerde gelişen AF’dir. Bu hastalar tromboembolizm ve mortalite açısından iyi bir prognoza sahip olmalarına rağmen, zaman içerisinde yaşlanma ile beraber sol atriyal genişleme gibi kardiyak bozuklukların ortaya çıkmasıyla hem bu tanım dışına çıkarlar hem de riskleri belirgin olarak artar. Paroksizmal AF vakalarının yaklaşık %30-45’i, direngen AF vakalarının da %20-25’i altta yatan herhangi bir hastalığın gösterilemediği genç hastalardan oluşmaktadır (22).

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili özgül kardiyovasküler durumlar arasında valvüler kalp hastalığı (özellikle mitral kapak hastalığı), kalp yetmezliği, koroner

arter hastalığı (KAH) ve sol ventrikül hipertrofisiyle seyreden hipertansiyon bulunmaktadır. Atriyal inflamasyon ve genişlemeye neden olan hipertrofik ve dilate kardiyomyopati, doğumsal kalp hastalıkları da AF ile ilişkili bulunmuştur. Olası etiolojiler arasında restriktif kardiyomyopatiler, kardiyak tümörler ve konstriktif perikardit de vardır. Mitral yetmezliğin eşlik ettiği ya da etmediği mitral kapak prolapsusu, mitral annulus kalsifikasyonu, kor pulmonale ve idiopatik sağ atriyum dilatasyonu gibi diğer kalp hastalıkları da yüksek AF insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Atriyal fibrilasyon klinik uygulamada en sık görülen aritmi şeklidir. Kuzey Amerika'da tahminen 2.3 milyon kişide, Avrupa birliğinde ise yaklaşık 4.5 milyon kişide paroksizmal veya direngen AF mevcuttur (3). Nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış, ambulatuar takip cihazları ve diğer faktörler ile son 20 yılda bu ritm bozukluğu sebebiyle hastaneye yatış oranı %66 artmıştır (23). Kalp ritmi bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden AF sorumludur (4). Atriyal fibrilasyon prevalansı genel nüfusta %0.4-1 arasında değişmekte olup yaşla birlikte artarak 80 yaşın üzerinde %8-10 seviyelerine çıkmaktadır (3,24). Prospektif çalışmalarda, 40 yaşın altında AF insidansı yılda %0.1'den az iken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda yılda %1.5'in, erkeklerde ise %2'nin üzerine çıkmakta olduğu görülmektedir (25). Kalp yetmezliği nedeniyle tedavi edilmiş hastalarda, 3 yıllık AF insidansı yaklaşık %10 civarındadır (26). "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri" adlı çalışmada; 40-59 yaş aralığında prevalans %0.16 iken, 60 yaş üzerinde %2.1 olarak bulunmuştur (27).

### **2.1.3. Etiyoloji**

Atriyal fibrilasyon geçici nedenlere bağlı olabilir. Akut geçici sebepler arasında akut alkol alımı (tatil kalbi sendromu), miyokard enfarktüsü (MI), elektrik çarpması, cerrahi girişimler, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli veya diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer metabolik hastalıklar sayılabilir. Etkenin ortadan kaldırılması ile yeniden sinüs ritmi sağlanabilir.

---

**Tablo 1: Atriyal fibrilasyona yatkınlık oluşturan faktörler**

---

Elektrofizyolojik Anormallikler

- Otomasite artışı (fokal AF)
- İleti anormalliği (re-entry)

Atriyal Basınç Artışı

- Mitral ya da triküspid kapak hastalığı
- Miyokard hastalığı (birincil ya da ikincil, sistolik ya da diyastolik işlev bozukluğuna yol açan)
- Semilunar kapak anormallikleri (ventrikül hipertrofisine yol açan)
- Sistemik ya da pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli)
- İntrakardiyak tümörler ya da trombüsler

Atriyal İskemi (Koroner arter hastalığı)

İnflamatuvar veya İnfiltratif atriyal hastalıklar

- Perikardit, Miyokardit
- Amiloidoz, Hemokromatoz, Endomiyokardiyal fibrozis
- Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

İlaçlar, Alkol, Kafein

Endokrin bozukluklar (Hipertroidi, Feokromositoma)

Otonom tonus değişiklikleri (Parasempatik veya sempatik aktivite artışı)

Atriyum duvarında ya da komşu dokularda birincil yada metastatik hastalık

Postoperatif dönem (Kardiyak, pulmoner veya ösefajial)

Konjenital kalp hastalığı

Nörojenik hastalıklar (Subaraknoid kanama, nonhemorajik inme)

İdiopatik (lone AF)

Ailesel AF

Diğer

- Diğer aritmiler
  - Hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, asidoz
  - Hipotermi
  - Uyku apne sendromu
  - Pnömoni gibi diğer pulmoner hastalıklar
  - Obezite
  - İdiopatik sağ atriyum dilatasyonu
  - Mitral annuler kalsifikasyon
  - Kor pulmonale
-



Başta mitral kapak hastalıkları olmak üzere kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, obstrüktif uyku apne sendromu, konstriktif perikardit, kardiyak ve mediastinal tümörler ve idiopatik sağ atriyal genişlemesi AF ile birlikte olabilecek kalp ve kalp dışı nedenler olarak sayılabilir.

Obezite AF gelişmesi açısından önemli risk faktörü olabilir (28). Vücut kitle indeksi, normalden fazla kilolu ve obez kategorilerine doğru ilerledikçe sol atriyum boyutlarında kademeli bir artış olmuştur (29). Bu bulgular, obezite ile AF ve inme arasında fizyolojik bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir.

Atriyal fibrilasyon bulunan kişilerin çocuklarında da atriyal fibrilasyon gelişme olasılığı daha yüksek olup bu da aritmiye ailesel bir eğilim olabileceğini düşündürmektedir. Ancak aile öyküsünde ek risk faktörlerinin bulunması sebebiyle bu geçiş ile ilgili mekanizma elektriksel olmayabilir. Ailesel AF'den sorumlu moleküler defektler genellikle bilinmemekle birlikte bazı ailelerde AF ile bağlantılı özgül kromozon bölgelerinin saptanması tek gen mutasyonlarını düşündürmektedir (30,31).

Atriyal fibrilasyonun başlamasında otonom etkilerin rolü önemlidir. Sempatik ve vagal etkiler arasındaki denge AF için önemli bir tahmin göstergesi olabilir. Yapısal kalp hastalığı bulunmayan bazı hastalarda AF başlangıcı sırasında vagal tonusun ağır bastığı, bazılarında ise sempatik tonusun hakimiyet gösterdiği gözlemlenmiştir (32,33). Vagal ya da adrenerjik AF formlarını ayırt etmek her hastada mümkün olmasa da, vagal AF genellikle yemeklerden sonra veya geceleri ortaya çıkarken adrenerjik AF tipik olarak gündüz gelişir (34). Görece olarak daha yaygın form olan vagal AF'de adrenerjik bloker ya da dijital kullanımı semptomların daha da ağırlaşmasına neden olabilir. Adrenerjik AF tedavisinde ilk seçenek beta-blokerler olmalıdır.

#### **2.1.4. Fizyopatoloji**

Atriyal fibrilasyonda en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal fibrozis ve atriyal kaslarda kitle kaybıdır. Ancak AF'ye bağlı değişiklikleri kalp hastalığı ile bağlantılı olanlardan ayırt etmek güçtür. Atriyal fibrozis, AF başlangıcını tetikleyebilir ve fibröz bandların normal atriyal liflerle yer değiştirmesi iletimdeki homojenite kaybından sorumlu olabilir (4). Atriyal miyositlerin apoptozisi;

miyofibrillerin ve hücreleri bir arada tutan ve iletişimi sağlayan elektriksel bağlantıların kaybı interstisyel fibrozise neden olur (35).

Valvüler kalp hastalığı bulunan kişilerden hafif fibrozisi bulunan hastaların kardiyoversiyona verdiği yanıt ağır fibrozisi olanlardan daha başarılı olup fibrozisin direngen AF'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (36).

Kardiyak taşiaritmiler, kardiyak dokuda önemli elektrofizyolojik ve yapısal değişiklikler meydana getirmekte olup bu durumda atriyal fibrilasyonun ağırlaşmasını ve persistan hale gelmesine katkıda bulunur. Değişen hücre içi kalsiyum homeostazı ve anjiyotensin II reseptör tip 1 aktivasyonu atriyal fibrilasyonda fibrozis, atriyal ekstraselüler matriks toplanması, hücresel ve kardiyak hipertrofi oluşumuna katkıda bulunan önemli faktörler olarak tanımlanmıştır. Artan kanıtlar göstermektedir ki oksidatif stres ve kalsiyum yüklenmesi atriyal fibrilasyonda atriyal remodellinge önemli katkı sağlamaktadır (14). Endotelial hasar yada protrombotik endotelial değişiklikler (endokardiyal remodelling) fibrile olan atriyumda ortaya çıkmaktadır ki bu atriyal endokardiyumunda trombus oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Atriyum miyokardında, atriyal fibrilasyonun artmış NADPH oksidaz aktivitesi ile birliktelik göstermesi reaktif oksijen parçacıkları ve oksidatif stresin oluşumuna neden olmaktadır. Oksidatif stres adezyon moleküllerinin ekspresyonu artıran potent bir uyarandır. Anjiyotensin II, anjiyotensin II tip1 reseptör yoluyla NADPH oksidaz aktivitesini artırmaktadır ve böylece adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar (12). İnsan atriyal miyokardında hücreler arasındaki ve hücre ile matriks arasındaki etkileşimleri düzenleyen membrana bağlı glikoprotein konsantrasyonunun AF'lilerde 2 kat artmış olduğu ve bu durumun AF mevcut olanlarda atriyal dilatasyona katkıda bulunduğu bildirilmektedirler. Atriyum dilatasyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Gerilime yanıt olarak anjiyotensin II üretiminin arttığı atriyum dokusunda anjiyotensin dönüştürücü enzim ekspresyonunun yükseldiği gözlenmektedir (37).

Anjiyotensin inhibisyonuyla fibrozis azaltılarak AF'yi önlemek mümkün olabilir. Kronik AF'si olan vakaların yaklaşık %75'inde sinüs nodu ve internodal yollarda kas azalması ile değişik derecede atriyal dilatasyon görülmektedir (38). Kalp yetmezliği olanlarda meydana gelen atriyal fibrozis ve dilatasyon uzun süreli AF için zemin hazırlamakta olup bu hastalardaki voltaj azalması, bölgesel elektriksel sessiz-

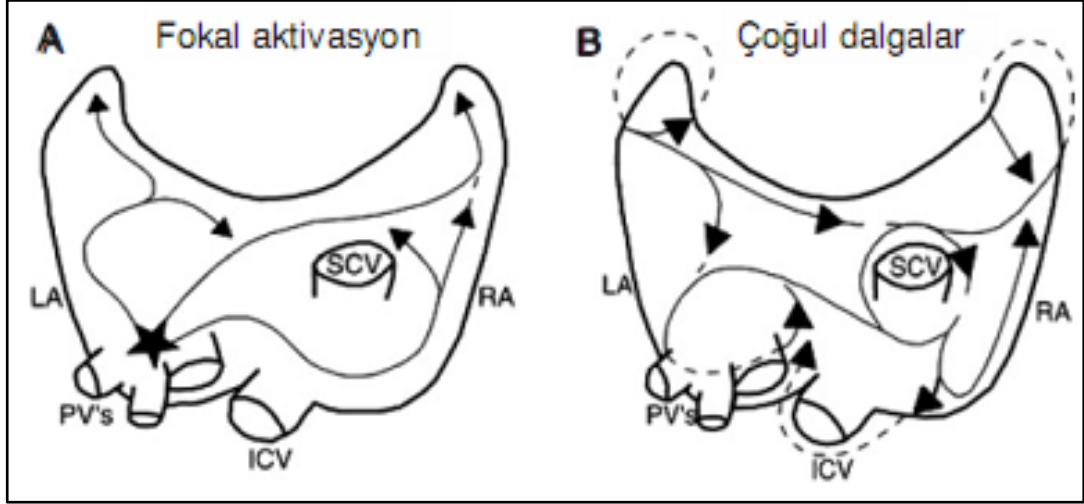
lik ve iletimin yavaşlaması yaşlanma ile oluşanlara benzerlik gösterirler (39-41). Yaşlanma ile atriyal dokuda makroskobik ve mikroskobik değişiklikler oluşmaya başlar. Dördüncü ve 5. dekatta sağ atriymdaki atriyoventriküler nod ve septumda küçük yağ noktacıkları görülmeye başlar. Sol atriyumda kalınlaşma yaygın olup mitral annulusta kalınlaşma giderek artar. Ayrıca annulusta kalsifikasyon ve yağlı infiltrasyonlar görülebilir. Histolojik incelemede, endotel dokusu altında fibroelastik bir çekirdek izlenir. Yaşlanma ile birlikte düz kas hücrelerinde diffüz proliferasyon, bazı vakalarda elastik fibrillerde, bazılarında kollajen fibrillerde ve bazılarında ise her ikisinde de fokal veya diffüz proliferasyon oluşur. Bu sürece endokardiyal hipertrofi denir. Yaşla birlikte ortaya çıkan bu değişikliklerin sonucu olarak sinüs nodunda, atriyoventriküler nodunda ve bu yapılarla ilişkili atriyal dokularda, miyokardiyal fibrillerde azalma ve yağlı metamorfoz ile konnektif dokuda artış olur (42). Kronik atriyal fibrilasyon artmış oksijen tüketimi ile yetersiz kontraktıl fonksiyona ve artmış duvar gerilimine sahiptir. Uzun süreli atriyal fibrilasyon sonrası atriyal kardiyomiyositlerde yapısal değişiklikler olmaktadır ki bununda başlıca özelliği kontraktıl elementlerin glikojen ile yer değiştirmesidir. Dahası, sakroplazmik retikulumun tamamen kaybı ve kaba yapılı endoplazmik retikulumun artışı da gözlenmektedir. Mitokondrilerin boyut ve şekillerinde tipik olarak değişiklikler ve nükleer kromatinde dağınıklık ortaya çıkmaktadır. Bu yapısal değişiklikler kardiyomiyositlerin dejenerasyonundan çok fenotipik bir adaptasyon olarak düşünülmektedir. Bu fenomen hücre volumünde azalma oluşturmamakta olup bunun nedeni de kaybolan sarkomerlerin yerini glikojenin almasıdır. Benzer değişiklikler kronik hiberne miyokardın kardiyomiyositlerinde de rapor edilmiştir. Kronik hiberne miyokard, klinik olarak miyokardın kronik iskemi sonucu kontraktıl fonksiyonlarını azaltma ve böylece uzun süre hücre canlılığını sürdürebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Kas spesifik proteinlerin ekspresyonu ve organizasyonu kardiyak kas hücrelerinin gelişimi ile ilişkilidir. Kronik hiberne miyokardiyumda tipik yapısal organizasyon kaybolmuş ve hücrelerin embriyonik fenotipe dönüştüğü görülmüştür. Yapılan çalışmalarda kronik atriyal fibrilasyona sahip hastaların kardiyomiyositlerinde de benzer değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (43). Atriyal fibrilasyonun başlaması ve devam etmesi ile ilgili faktörler arasında inflamasyon da yer almaktadır ve özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar statin tipi lipid düşürücü ilaç tedavile-

rin yararı üzerine yoğunlaşmaktadır. Hem cerrahi sonrası gelişen hem de cerrahi ile ilişkili olmayan AF'de inflamasyon cevabının önemi yapılan çalışmalar ile gösterilmiş olup hatta CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar markerların ve lökosit-platelet etkileşimindeki artışınatriyal trombüs formasyonu ve tromboembolik inmede öngörücü olduğu saptanmıştır (44,45). Lone AF'li hastalarınatriyumlarından alınan biyopsiler %66 oranında miyokardile uyumlu bulunmuştur. Tanımlanmış kalp hastalığı olmayan paroksizmal AF'li hastalarda miyozin ağır zincirine karşı oluşmuş yüksek serum antikorlarının varlığı gösterilmiştir.

### **2.1.5. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları**

Eldeki veriler otomatisite yada çoğul reentran dalgacıkların söz konusu olduğu fokal tetikleyici mekanizmaları desteklemektedir. Atriyal fibrilasyonda fokal bir kaynak saptanabileceği ve bu kaynağın ablasyonu yoluyla AF'nin yok edilebileceği gözlemlenmiş, bu da fokal köken görüşünü güçlendirmiştir (46). Bu hızlı impulslar en yaygın olarak pulmoner venlerden kaynaklansa da süperior vena cava, Marshall ligamanı, sol serbest posterior duvar, krista terminalis ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda AF hastalarında pulmoner venlerdeatriyal dokunun refrakter döneminin kontrol grubu veya AF'li hastaların diğeratriyum bölgelerine göre daha kısa olarak saptanmış (47). Bu heterojenlik, yeniden girişi (reentry) destekleyebilir ve uzun süreli AF için zemin oluşturabilir (48). Yapısal kalp hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon gibi) bulunan hastalarda anormal hemodinamik değişiklikler, nörohumoral durum, hücresel etkileşimler ve diğer faktörleratriyal gerilime ve interstisyel fibrozise neden olmaktadır. Bu durumda elektrofizyolojik hücresel özelliklerde heterojenlik oluşturmaktadır. Böylece dalga formlarında bozulma ve çok sayıda dalga yeniden girişinin oluşumu ortaya çıkmaktadır. Çoğul dalgacık hipotezi,atriyumlarda yayılan dalga cephelerinin ayrışmasını ve sürekli kendini yeniden üreten yavru dalgacıkları öngörmektedir. Herhangi bir andaki dalgacık sayısıatriyumun farklı bölümlerinde refrakter dönem, kitle ve ileti hızına bağlıdır. Kısa refrakter dönemli ve ileti gecikmesi olan geniş biratriyal kitle, dalgacık sayısını artırarak uzun süreli AF'yi destekleyecektir (4,49). Atriyal fibrilasyona eğilimdeki artış etkili refrakter dönemlerin giderek kısalması ve atak süresinin uzaması ile ilişkilidir ve bu durum elektrofizyolojik yeniden biçimlenme

(remodelling) olarak adlandırılmıştır. Uzun süreli AF atriyum kasılmasında bozukluk meydana getirmekte ve sinus ritmine dönüş olsa dahi bu kasılma işlevlerinin geri dönmesi haftalarca gecikebilmektedir, Bu nedenle kardiyoversiyon sonrası anti-koagülasyon süresi açısından dikkatli olunmalıdır.



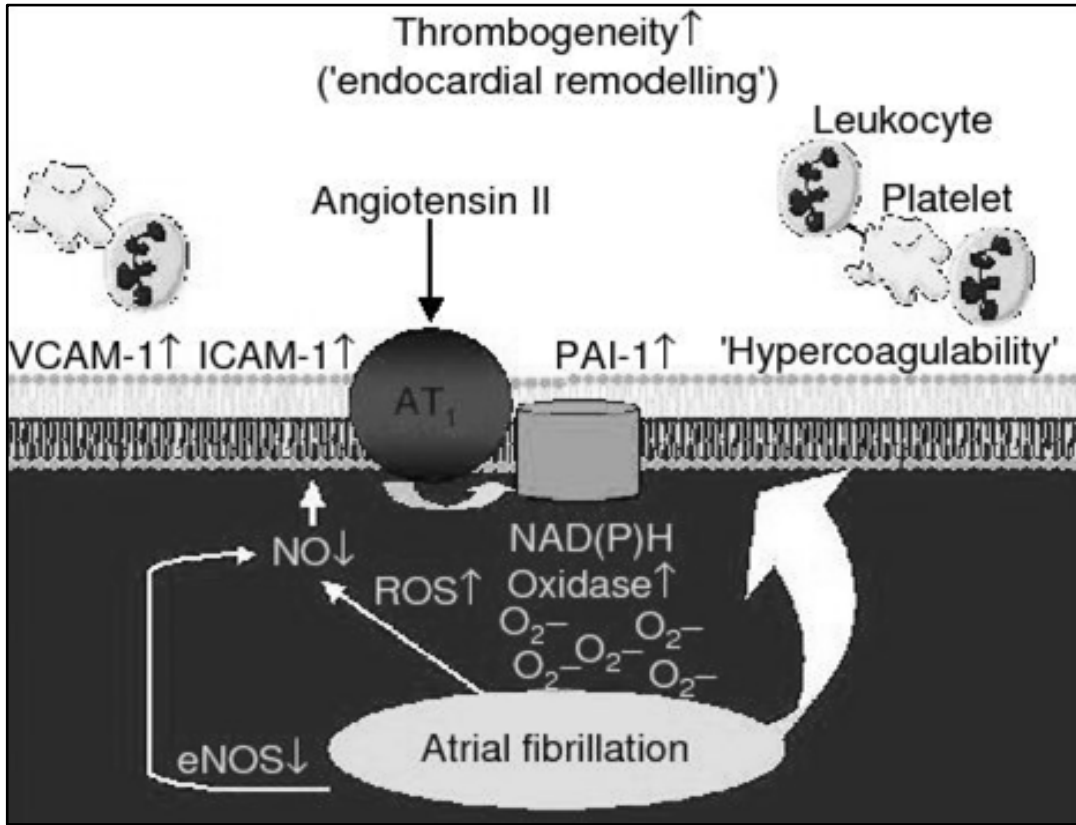
Şekil 2: Atriyal fibrilasyon mekanizması

a) Fokal aktivasyon b) Çoğul dalgalı reentry

### 2.1.6. Renin Anjiyotensin Aldesteron Sistemi ve AF

Kardiyoversiyondan sonra irbesartan ile birlikte amiodaron kullanılması durumunda, yineleyen AF insidansı tek başına amiodaron tedavisine göre daha düşük saptanmıştır ve atriyal flutterda kateter ile ablasyonun ardından anjiyotensin inhibitörleri ve diüretik tedavisinin AF insidansını azalttığı görülmüştür (50,51). Akut miyokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül işlev bozukluğu gelişen hastalarda trandolapril tedavisi AF insidansını düşürmektedir (52). Anjiyotensin reseptör antagonistlerinin sol ventrikül hipertrofisi ve semptomatik kalp yetmezliği bulunan hipertansif hastalarda AF insidansını azalttığı gösterilmiştir (53,54). Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi (RAAS) inhibisyonu ile AF başlaması ve sürmesinin engellenmesi birkaç mekanizma ile meydana geliyor olabilir ki bunlar; atriyal basınç ve duvar geriliminde azalma, sol atriyum ve sol ventrikülde yapısal yeniden biçimlenmenin (fibrozis, dilatasyon ve hipertrofi) önlenmesi, nörohumoral aktivasyonun inhibisyonu, kan basıncını düşürme, kalp yetmezliğinin önlenmesi veya azaltılması ve hipopotaseminin önlenmesi olarak sıralanabilir. Son zamanlarda yapısal kalp hastalığı ile birlikte AF'si bulunan hastalarda atriyal anjiyotensin II sis-

temi aktivasyonu artmış olarak saptanmıştır. Bu durum atriyal doku fibrozis miktarındaki artışa cevap olarak ortaya çıkmaktadır (55,56). Yapılan çalışmalar AF'lilerde anjiyotensin II bağımlı adezyon moleküllerinde ve oksidatif stresde artış olduğunu göstermiştir. Bu değişikliklerin atriyal endokardiyumda oluşan protrombotik ve inflamatuvar değişikliklere katkıda bulunduğu görülmekte olup bu faktörlerde artış olan hastaların tromboemboli için yüksek riskli grupta olduğu düşünülmektedir (57).



Şekil 3: Atriyal fibrilasyon ve anjiyotensin II

### 2.1.7. Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri

Atriyal fibrilasyon kalbin aktivitesini birçok yolla etkilemektedir. Düzensiz ventrikül yanıtı, yüksek kalp hızı, senkron atriyal mekanik aktivite kaybı ve koroner arterlerde kan akımının bozulması bunlardan başlıcalarıdır. Düzensiz ve sıklıkla da hızlı olan kalp hızı ventriküllerin doluşunu etkilemektedir. Mitral darlığı gibi diyastolik dolum bozukluğu olanlarda, hipertansiyon, restriktif veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlarda atriyal kontraksiyon kaybı belirgin olarak kalp debisinde azalmaya neden olmaktadır. Bazı diyastolik aralıkların çok kısa olması sebebiyle

ventriküller tam olarak dolamaz, takibindeki atımda miyokardiyumun fazla gerilmesi ve bir sonraki atım volümünün daha fazla olmasına sebep olur. Arteriyal yatağın dolumundaki değişiklikler dolayısıyla beyin dolaşımını etkilemektedir ve tipik baş dönmesi semptomuna sebep olmaktadır. Ventrikül hızının optimal düzenlenmesi sonrası kardiyak atımın sinüs ritminde olandan daha düşük olduğu bilinmektedir. Persistan AF'li hastalarda sağ ve sol atriyal basınçlar zamanla artar, sinüs ritminin yeniden elde edilmesi ve idamesi sağlanabilirse bu hacimler azalır. Ancak sinüs ritminin sağlanması her zaman AF sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerin geri dönüşü ile beraber değildir (58). Atriyal fibrilasyon sırasında yüksek olmaya devam eden ventrikül hızı, atriyum işlevlerinde bozulma ile birlikte mitral yetmezliğinde de kötüleşmeye sebep olur ve dilate ventriküler kardiyomyopatiye (taşikardiye bağlı kardiyomyopati) neden olabilir (59). Bu kardiyomyopati tipini açıklamak üzere birçok hipotez öne sürülse de gerçek mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Atriyal fibrilasyon hastalarının fiziksel kapasitelerinde de belirgin azalma gözlenmektedir.

#### **2.1.8. Klinik Belirtiler**

Benzer hastalarda AF semptomatik veya asemptomatik olabilir. Hastalar çarpıntı, göğüs ağrısı, dispne, yorgunluk, baş dönmesi, kognitif fonksiyonlarda bozulma veya senkop şikayetleriyle başvurabilir. Atriyal fibrilasyon atakları başlarken ve sonlanırken atriyumdan salınan natriüretik peptide bağlı olarak poliüri gözlenebilir. Az bir kısmında ilk olarak embolik komplikasyon veya kalp yetmezliğinin alevlenme döneminde saptanabilir. Senkop sık görülmez fakat ciddi bir komplikasyon olup genellikle sinüs nodu disfonksiyonu veya hemodinamik obstrüksiyon (aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati gibi) varlığında görülür. Atriyal fibrilasyon esnasındaki semptomlar, ventriküler hıza, kalbin fonksiyonel durumuna ve atriyal fibrilasyonun süresine bağlı olarak değişir (60).

#### **2.1.9. Prognoz ve Klinik Sonuçlar**

Uzun dönemde AF ile inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artış riski arasında belirgin bir ilişki söz konusudur (61). Normal sinüs ritmi olanlar ile karşılaştırıldığında AF hastalarında mortalite yaklaşık 2 kat artmış olup altta yatan kalp hastalığı ile bu oran artmaktadır (62). Geniş kapsamlı kalp yetmezliği çalışmalarında AF'nin mortalite ve morbidite açısından güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Kalp yetmezliği AF için zemin

hazırlamakta, atriyal fibrilasyonda kalp yetmezliğinin kötüleşmesine neden olmaktadır ve prognoz giderek kötüleşmektedir (63,64).

Valvüler olmayan AF hastalarında ortalama iskemik inme sıklığı yılda %5'i bularak, AF olmayan kişilerdeki görülme sıklığının 2-7 katına çıkmaktadır (65). Her 6 inmeden bir tanesi AF hastasında gelişmektedir. Geçici iskemik ataklar ve beyin görüntülemesiyle saptanan klinik açıdan sessiz inmeler de göz önüne alındığında, valvüler olmayan AF'ye eşlik eden beyin iskemisi sıklığı yılda %7'nin üzerindedir. Framingham Kalp Çalışması'nda romatizmal kalp hastalığı ve AF bulunan hastalarda inme riski, yaşa göre eşleştirilmiş kontrollerinin 17 katı, atfedilen risk ise romatizmal olmayan AF hastalarından 5 kat daha yüksektir (7,65,66).

Atriyal fibrilasyonda karmaşık tromboembolik mekanizmalar etkilidir. Atriyal staz, endotelyal işlev bozukluğu, sistemik ve beklide lokal hiperkoagülabilité ile ilişkili risk faktörlerinin karşılıklı etkileşimi söz konusudur. Hipertansiyon ve inme arasındaki güçlü bağlantıya sol atriyal apendiksteki emboli aracılık ediyor olabilir ancak hipertansiyon kardiyembolik olmayan inme riskine de artırmaktadır. Yaş özellikle ateroskleroz ile yakın ilişkili olup aort kavsindeki plaklar inme için bir risk faktörüdür. Yaş kadın cinsiyet ve hipertansiyonda ilave olduğunda risk katlanarak artmaktadır. Sol ventrikül işlev bozukluğu da hem sol atriyal trombüs hemde kardiyembolik olmayan inmeler ile ilişkili önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (67,68).

Valvüler olmayan AF'li hastalarda inme için en güçlü bağımsız risk faktörleri geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak olup daha önce inme ya da geçici iskemik atak geçirip antitrombotik tedavi almayanlarda yıllık inme riski %12, aspirin tedavisi uygulanan kişilerde ise inme riski yılda %10 olarak saptanmıştır. Bu hastalar dozu ayarlanmış oral antikoagülasyondan büyük fayda görmektedirler (69). Artan yaşla beraber yıllık inme riski artmakta olup bu oran 50-59 yaş arası %1.5 iken 80-89 yaş arası ise %23'tür (65). Daha önce tromboemboli geçirmiş olmak yanında kalp yetmezliği, hipertansiyon ve diyabet iskemik inme için bağımsız risk faktörleridir (61).

Atriyal fibrilasyonda iskemik inme ve sistemik arteriyel tıkanma, genellikle sol atriyum kökenli trombüse bağlı emboli ile açıklanmakla birlikte, tromboemboli patogenezi karmaşıktır (70). AF hastalarında gelişen inmelerin %25'e yakın bölümü



intrensek serebrovasküler hastalığa, diğer kardiyak emboli kaynaklarına ya da proksimal aortadaki ateromatöz patolojiye bağlı olabilir (68,71). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yıllık inme riski bağlantılı diğer faktörler ile birlikte %3-8 arasında değişmektedir(65).

Lone AF'de (60 yaşından küçük, klinik öyküsü olmayan veya ekokardiyografik olarak kardiyopulmoner hastalık belirtisi bulunmayan) 15 yıllık kümülatif inme riski %1.3'tür (72). Birincil inme korunması olarak K vitamini antagonistleriyle uzun süreli antikoagülasyon önerilmemektedir.

Atriyal fibrilasyon türleri mortalite açısından karşılaştırıldığında paroksizmal AF'nin persistan AF'den daha kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür. Paroksizmal AF hastalarının warfarin kullandığı durumda mortalite oranı genel popülasyondan farklı bulunmamıştır. Bu sonuç paroksizmal AF'de warfarinin inmeyi önleyici etkisinin ötesinde yaşamı uzatıcı etkisinin de olduğunu düşündürmüştür. Bununla beraber aspirin tedavisi paroksizmal AF'de mortaliteyi azaltmamaktadır (73).

Paroksizmal AF hastalarında miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Kalp yetmezliği, AF başlangıcından yaklaşık 5 yıl sonra oluşmaktadır ve AF oluşumu için prediktif faktör olup sebep-sonuç ilişkisi net değildir (74,75).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yaşam kalitesinde belirgin azalma olduğu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, paroksizmal AF'li hastalarda yaşam kalitesinde belirgin azalma görülse de bu algının semptomatik atak sıklığı veya süresiyle bağlantılı olmadığı görülmüştür (76).

**Tromboembolizm:** Atriyal fibrilasyonda sistemik arteriyel tıkanıklık ve iskemik nörolojik ve kardiyak olaylar, sol atriyumdan kaynaklanan tromboembolik olaylara bağlanmasına rağmen, tromboembolizm patogenezi karışıktır. Bu inmelerin yaklaşık dörtte biri intrensek serebrovasküler hastalığa, kardiyak emboli kaynaklarına veya aortadaki aterom plaklara bağlı olabilir (68). Atriyal fibrilasyonlu hastalardaki yıllık inme riski, eşlik eden risk faktörlerine bağlı olmakla beraber %3-8 arasındadır (65). Atriyal fibrilasyonlu yaşlı hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon ve yaklaşık %12'sinde de karotis darlığı mevcuttur (77). Sol atriyal apendiksteki staz nedeniyle trombüs oluşumu AF'li hastalardaki kardiyak kökenli tromboembolik olaylar için başlıca kaynak olarak gösterilmektedir. Atriyal fibrilasyondan sinüs ritmine dönüş

süresince, sol atriyum ve sol atriyal apendiks yönelik yapılan seri transözefajiyal ekokardiyografi çalışmalarında, AF sırasındaki organize mekanik kontraksiyonun azalmasıyla ilişkili olarak sol atriyal apendiks akım hızlarının azaldığı gösterilmiştir (78). Sol atriyal apendiks içinde trombüs, iskemik atak geçiren AF'li hastalarda iskemik atak geçirmeyenlere göre daha sık izlenmiştir (79). Saptanan trombüslerin %95'inden fazlası sol atriyal apendiks kökenli olduğu için postoperatif AF gelişme riski bulunan hastalarda kalp cerrahisi sırasında genellikle bu yapı dolaşım dışına çıkarılır, ancak bu işlemle inmenin önlendiği kanıtlanamamıştır (80). Veriler kısıtlı olsa da, warfarin kullanamayan yüksek riskli AF hastalarında perkütan sol atriyal apendiks oklüzyonunun uzun dönem inme riskinde azalma sağlayabileceği belirtilmektedir (81).

Başarılı bir şekilde sinüs ritminin tekrar sağlandığı (elektriksel, farmakolojik veya spontan) durumlarda sol atriyal apendikte geçici kasılma bozukluğu (stunning) embolik komplikasyonlarda artışa neden olabilir. Stunning genellikle ilk birkaç gün içinde hızla düzelmesine rağmen AF'nin süresine bağlı olarak bu süre 3-4 haftaya uzayabilmektedir (82). Kardiyoversiyon sonrası tromboembolik olayların %80'i ilk 3 gün içinde ve hemen hepsi ilk 10 gün içinde ortaya çıkmaktadır (83). Lone AF dahil 48 saatten daha uzun süreli ya da süresi bilinmeyen AF'li tüm hastalara kardiyoversiyon sırasında ve sonrasında 4 hafta boyunca kontrendikasyon yok ise antikoagülasyon uygulanmalıdır. AF esnasında sol atriyum ve/veya SAA'da kan akımının azalması, spontan eko kontrast trombüs oluşumu ve embolik olaylarla ilişkili olarak bulunmuştur (84).

**Tablo 2: Tromboembolizm için risk sınıflaması**

<b>Yüksek risk faktörleri</b>	<b>Orta risk faktörleri</b>	<b>Düşük risk faktörleri</b>
Geçirilmiş inme, geçici iskemik atak veya emboli	Yaş > 75	Kadın cinsiyet
Mitral darlığı	Hipertansiyon	Yaş 65-74 arası
Protez kalp kapağı	Diyabet	KAH
	Kalp yetmezliği	Tirotoksikoz
	SVEF < %35	

SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KAH: koroner arter hastalığı

Atriyal fibrilasyon tedavisinde başlıca 4 ana hedef mevcut olup bunlar; aritmiye neden olan veya birliktelik gösteren faktörlerin tanımlanması ve tedavi edilmesi, kalp hızı kontrolünün sağlanması, tromboembolinin önlenmesi, ritm bozukluğunun düzeltilmesidir.

## **2.2. Romatizmal Kalp Hastalığı**

Romatizmal ateş, streptokok pyogenes tarafından oluşturulan tedavi edilmiş hassas çocuklardaki boğaz enfeksiyonunun geç bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından yeniden düzenlenen Jones kriterlerine göre tanımlanmaktadır. Major kriterleri; poliartrit, kardit, korea, eritama marginatum ve/veya subkutan nodüller oluşturmaktadır. Etkilenen çocukların yaklaşık %35-40'ında kardit gelişmektedir. Bu durum perikard, miyokard ve endokardın dahil olduğu kalp hasarını oluşturmakta olup takibinde ilerleyici ve kalıcı kapak lezyonları ile romatizmal kalp hastalığını oluşumuna neden olur (85). Hayatı tehdit eden en önemli komplikasyon valvulittir. En sık mitral kapak etkilenmektedir. Kronik romatizmal kalp hastalığı hala gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir halk sağlığı problemidir ve yıllık 233000 ölüme neden olmaktadır (86). Hastalığın patogenezi kompleks olup etiolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörler etkilidir. Kalp doku proteinleri ile streptokokal antijenler (M, T ve R yüzeyel proteinler, lipoteikoik asit) arasında çapraz reaksiyon sonucu oluşan patolojik otoimmünite söz konusudur. Romatizmal mitral darlık, akut romatizmal ateşin geç bir komplikasyonu olup akut romatizmal ateşin başlangıcından en az 2 yıl sonra ciddi mitral darlık gelişir. Genelde, klinik olarak semptomatik mitral darlığının ortaya çıkması ile ilk romatizmal kardit atağı arasında uzun bir süre (10 ila 20 yıl) geçmesi gerekir (87). Kapak hastalıkları ile ilişkili AF'li hastaların %70'inde mitral darlık, mitral yetmezlik ve triküspit kapak yetmezliği bulunmaktadır ve mitral kapak hastalarının yaklaşık %50'sinde ilerde AF gelişmektedir (88).

İnflamatuvar veya immünojen mekanizmalar romatizmal ateş sonucu etkilenen kapaktaki hasarın başlangıcından veya sürdürülmesinden sorumlu olabilirler. Bu kapak hasarı da, sitokinlerin endotel aktivasyonu sonucu adezyon moleküllerinde artışa sebebiyet verir. Adezyon moleküllerinin çeşitli inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. Romatizmal kapak hastalıklarında adezyon moleküllerinin kaynağı valvüler endoteldir. Aorta gibi büyük damarların endoteli,

kalp kapaklarının endoteli yüksek oranda shear strese maruz kalmaktadırlar. Genellikle, bu hastalık grubundaki adezyon molekülleri artışının romatizmal aktiviteden çok hemodinamik anormalliklere (artan shear stres, kan akımında bozulma, jet lezyon vb.) bağlı olduğu düşünülmektedir (87,89,90).

### **2.3. Adezyon Molekülleri**

Lökositler yüzeyinde eksprese edilen moleküller ile potansiyel hedef hücre yüzeyindeki moleküllerin arasında spesifik etkileşim hücreler arası iletişimde önemli bir mekanizmadır. Bu yüzeyel hücrelerin tamamı adezyon molekülleri olarak adlandırılmaktadır (91). Bu moleküller glikoprotein yapısında olup neoplastik hastalıklarda olduğu gibi inflamasyonda da major rol oynarlar. Endotel veya bazal membrana lökosit yapışması inflamasyon alanına dolaşımdaki hücrelerin toplanmasında kritik rol oynar. Bu süreç, lökosit ve endotel hücreleri üzerinde hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış sonucu ortaya çıkmaktadır. Kısaca adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar (16). Adezyon molekülleri dört ana grupta sınıflandırılırlar: integrinler, immünglobulin süper-ailesine dahil adezyon molekülleri, selektinler ve kaderinler. Ayrıca, fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ancak mevcut gruplarda sınıflandırılmayan adezyon molekülleri bulunmaktadır.

#### **2.3.1. İntegrinler**

Alfa ve beta alt ünitelerine sahip büyük transmembran proteinleridir. Bulundukları beta alt ünitelerine göre adlandırılırlar. Beta 1 yapısında olan integrinlere ‘ ‘ Very Late Activation (VLA)’ ’ adı verilmekte olup özellikle lökositlerin endotel hücrelerine ve hücre dışı matrikse bağlanmasında görev alırlar. VLA altı alt gruba ayrılmış olup VLA-4 vasküler adezyon molekül-1 (VCAM-1) için ligand görevi görür. VLA-4, nötrofiller hariç T ve B lenfositler, monositler, bazofil ve eozinofiller üzerinde eksprese olurlar (91). İntegrinler arjinin-glisin-asparajin aminoasit dizilimine sahip moleküllere bağlanma özelliğine sahiptirler (16). İntegrinler insan vücudunda bulunan tüm hücrelerde eksprese olurlar (92). Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamasyonun bulunduğu alan göç etmelerinde görev alırlar. Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar. Embriyolojik gelişme, hemostazis, yara iyileşmesi, tromboz, immün

veya immün olamayan bir çok savunma mekanizmasında ve malign hücrelerin davranışlarında önemli rol oynarlar (16,91,93,94).

### **2.3.2. Kaderinler**

Kaderinler yapısal olarak birbirlerine benzerlik gösteren, yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyum bağımlı transmembran proteinlerdir. Buldukları dokulara göre isimlendirilirler.

*E-kaderinler:* Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

*P-kaderinler:* Plesantada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da buldukları bildirilmiştir.

*V-kaderinler:* Endotel hücrelerinde eksprese olurlar.

*N-kaderinler:* Kas hücreleri ve nöral hücrelerde eksprese olurlar.

*H-kaderinler:* Kalp kasında eksprese olurlar.

Kaderinler, komşu hücreler arasındaki moleküler bağlantıların sağlanmasında görev alırlar. Yapışma yerlerinde fermuara benzer yapılar oluştururlar. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirlerine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Embriyoda morfogenezden, erişkinlerde hücre tanınmasından, yaşam boyuda normal doku mimarisinden sorumlu yüzey glikoproteinleridir. Embriyoda özgün adezyon molekülü ekspresyonu, hücre göçü ve diferansiyasyonu için gereklidir. Tümör oluşumunda kaderinlerin azaldığı tespit edilmiştir. Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre arası iletişim bozulmuştur. E-kaderinler hücrelerin hareket özelliklerinin yok olmasına neden olurlar. Yine benzer şekilde H-kaderinin meme kanseri olan hastalarda azaldığı tespit edilmiştir.

### **2.3.3. Selektinler**

Yapısında ligand bağlayan ve hücre dışında bulunan lektin, hemen bunun yanında epidermal büyüme faktörüne benzeyen bir kısım ve bununda yanında 60 aminoasitten oluşan kısa tekrarlayan diziler (SCR) bulunmaktadır. Bu yapıları membranı geçen ve birde sitoplazmik kısım izler. Selektinler lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandlarına bağlanarak lökosit trafiğinin düzenlenmesinde görev alırlar. Selektinler lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu ilk başlatan moleküllerdir. Lökositlerin damar endoteline yapışma ve inflamasyon bölgesinde geçiş öncesinde yavaşlayıp, yuvarlanma hareketi yapmalarında görevlidirler (95). Buldukları dokulara göre isimlendirilirler.

**L-selektin:** Tüm monosit ve nötrofillerde, T ve B lenfositlerin büyük kısmında, NK hücrelerin bir alt grubunda eksprese olurlar. Periferik lenf bezlerindeki lenfositlerin adezyonunda rol oynarlar ve immün cevabın oluşmasında düzenleyici rolleri vardır. L-selektinin inflamasyonun ilk basamağı olan toplanma safhasında nötrofillerin vasküler duvara hareketinde rolü olduğu son yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (96).

**E-selektin:** Endotel hücresi üzerinde eksprese olmaktadır. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar uyaranlar sonucu ekspresyonu artar. E-selektine karşı direkt etkili olan antikorların inflamasyonu önlediğinin gösterilmesi ile E-selektinin inflamasyonda rol oynayan bir adezyon molekülü olduğu ortaya çıkmıştır. E-selektin reseptörü; monositlerin, nötrofillerin ve eozinofillerin endotele bağlanmasını sağlar (95).

**P-selektin:** Trombosit ve endotel hücrelerinde bulunurlar. Histamin, bradikinin, kompleman fragmanları, trombin ve protein kinaz C gibi mediyatörler tarafından uyarılabilirler. Endotel hücrelerine özgü Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan  $\alpha$  granüllerde P-selektinler hazır olarak bulunur. Bu granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler hızlı bir şekilde eksprese olma özelliği gösterirler (97). İnflamasyon olayında ortaya çıkan ilk selektin molekülüdür.

Her üç selektin grubu da, lökositlerin endotele yapışarak yuvarlanmasında rol oynarlar. L-selektin akım halindeki hücrelerin yakalanmasında etkili olurken E-selektinin durağan yuvarlanmada etkili olduğu gösterilmiştir. P-selektinin ise her iki olayda başlatıp yuvarlanmayı devam ettirebildiği gösterilmiştir. Hem selektinlerin hemde ligandların ekspresyon kinetiğinin farklı olması sebebiyle farklı selektinler, inflamasyonun farklı zamanlarında rol oynarlar. Lenfositlerin dolaşımdan sekonder lenfoid organlara geçişi lenf nodüllerindeki postkapiller damarlardaki özelleşmiş endotel hücrelerinde sağlanır. Lenf nodüllerine geçiş için temel molekül olan L-selektin T ve B lenfositlerin üzerinde sürekli olarak eksprese olmaktadır.

#### **2.3.4. İmmünglobulin Süperailisi**

Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon, tanıma ve bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları immünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanan bazı yapılarla benzerlik gösterir-

ler. Bu ailenin üyeleri büyük olasılıkla ortak bir prekürsör genden çeşitli evrimler sonucu meydana gelmiştir. Yapısal olarak bir sitoplazmik kuyruk ve transmembran kısımdan meydana gelmektedirler.

Bu gruptaki intersellüler adezyon molekülleri ICAM-1 ve ICAM-2, CD11/18 integrinlerin karşıt reseptörleridir.

**Tablo 3: Adezyon moleküllerinin sınıflandırılması**

İntegrinler	Selektinler	Kaderinler	İmmünglobulin süperailisi	Diğer
VLA (1-6)	L-selektin	E-kaderin	ICAM (1-5)	Hermes(CD44)
LFA-1	E-selektin	P-kaderin	VCAM-1	CD36
MAC-1	P-selektin	V-kaderin	NCAM	Laminin
gp150,95		N-kaderin	PECAM-1	Fibronektin
$\alpha \beta_2$		H-kaderin	CD2	
Vibronectin			LFA-3	
ve gpIIb/IIIa			L1CAM	
$\alpha \beta_7$			MadCAM-1	
$\alpha X\beta_2$			JAM	
$\alpha D\beta_2$				
$\alpha \beta_7$				
$\alpha V\beta_5$				
$\alpha V\beta_3$				

**ICAM-1 (CD54):** Başlıca endotel hücresi, lenfositler, düz kas hücreleri, monositler ve makrofajlarda eksprese edilir (17). Beş immünglobulin benzeri domain içermektedir. Bu domainlerden ilk ikisi LFA-1 (Leukocyte Function Associated antigen) için bağlanma bölgesidir. Üçüncü domain ise; MAC-1'in (Macrophage Antigen-1) bağlanma bölgesini oluşturur. IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , lipopolisakkarit (LPS) gibi mediyatörlerle endotel hücrelerinin uyarılması sonucu 24 saat içerisinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olurlar (98). Bu artış akut ve kronik inflamasyon alanlarında ve tümöral hücrelerde daha çok belirgindir. ICAM-1 molekülleri eozinofiller, T lenfositler ve nötrofillerin göçünde önemlidir.

ICAM-1'in fonksiyonu, antijen sunan hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkilerde önemli bir sinyal mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu nedenle ICAM-1'in karşıt ligandı "leukocyte functional antigen-1" (LFA-1) ile ilişkisi çok sayıda inflamatuvar hastalıkta önemlidir (99). Ekstraselüler kısmının proteolitik ayrılması ile çözülebilir (sICAM-1) formu oluşur. Bunun plazma düzeyleri hastalıklarda inflamasyonun önemiyle paralellik gösterir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ICAM-1'in CD8+T hücre cevabını da uyarabileceğini göstermiştir (100). ICAM-1 ve onun ligandının upregülasyonunun neoplastik hücrelerin invazyon ve metastaz yeteneklerini sınırlandırdığına dair çalışmalar mevcuttur (101).

**ICAM-2 (CD102):** Endotel hücrelerinde, monositlerde ve lenfositlerde eksprese olur. ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır ve sitokin ve LPS ile uyarımdan sonra değişmez (16). ICAM-1 den farklı olarak iki immünglobulin benzeri domain içerir. MAC-1 bağlanma bölgesi o domaini olmadığından bulunmamaktadır. ICAM-2'nin inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak bilinmemektedir.

**ICAM-3 (CD50):** Lökosit infiltrasyonunda görev almayan, yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunan, endotel hücrelerinde bulunmayan ve T-lenfositlerin adezyonunda rol alan moleküllerdir. ICAM-1'e yapısal olarak %48 oranında benzerlik göstermektedirler. Tek farkı üçüncü immünglobulin domainine MAC-1 bağlanmaz (16,94).

**ICAM-4 (LW blood group antigen):** Eritrositlere özgüdür.

**ICAM-5 (telencephalin):** Beyine özgündür.

**VCAM-1 (CD106):** İmmünglobulin süper ailesine ait bir transmembran proteini olup endotel hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, kemik iliği stromal hücrelerinde, embriyonik doku ve sinovyal dokuda eksprese olur (18). Uyarılmamış endotelde yapısal olarak bulunmaz. IL-1, İnterlökin-4 (IL-4) ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin uyarısıyla 2-4 saat sonra hücre yüzeyinde belirir. IL-4 seçici olarak VCAM-1'in belirmesine sebep olur ve VLA-4 aracılığıyla eozinofillerin ortamda birikmesini sağlar. VCAM molekülleri, damar endotel duvarında lökositlerin göçü ve adezyonunu sağlarlar. ICAM-1 ve VCAM-1'in her ikisi de immün yanıt ve inflamasyon durumlarında hayati rol oynarlar. VCAM 1'in bağlandığı karşı ligandı VLA-4 olup nötrofiller hariç tüm lökositlerde bulunurlar. VCAM-1 / VLA-4 yolu,



çeşitli allerjik ve inflamatuvar hastalıklara ilaveten otoimmün hastalıkların patogeneğinde de anahtar rol oynamaktadır (91,102,103). VCAM-1'in yapısı altı ve yedi domainli olmak üzere iki formda bulunur. Bu iki form da, yapı olarak birbirine benzer özelliktedir. İnflamasyon alanına lenfosit ve lökosit göçü ile lenfosit aktivasyonu ve kostimülasyonuna katılırlar (104-107).

**Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM, CD56):** NK (Natural Killer) hücrelerinde, nöral hücrelerde, astrositte ve miyoblastta eksprese olur. Embriyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar.

**PECAM-1 (CD31):** Polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücresi üzerinde eksprese olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre-hücre adezyonu, transendotelyal nötrofil, monosit, NK hücresi ve T hücre göçüne aracılık ederler.

**CD2 (LFA-2):** T hücresi ve NK hücresi üzerinde eksprese olurlar. LFA-3'e bağlanarak T hücrelerinin hedef hücreye adezyonuna, T hücre aktivasyonu ve kostimülasyonuna katılırlar.

**LFA-3 (CD58):** Lökosit, eritrosit, endotel ve epitelyal hücreler, fibroblast üzerinde eksprese olurlar. CD2'ye bağlanarak, T hücrelerinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, T hücrelerinin eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumu) aracılık ederler.

**LICAM:** Bağırsak ve ürogenital bölge epitel hücrelerinde görülmesine rağmen en yoğun eksprese edildiği yer merkezi ve periferik sinir sistemidir. Myelinizasyonun erken basamaklarında ve aksonların büyümesinde etkilidir (108,109).

**MadCAM-1 (Mucosal adressin cell Adhesion Molecules):** Mukozal endotelin üzerinde eksprese edilir. Normal mukozal dokuya lenfositlerin selektif olarak yerleşmesini sağlar (110).

**JAM (Junctional adhesion molecule):** JAM endotel hücrelerinde, hücreler arası kavşakta yapısal olarak bulunan bir moleküldür. JAM'ın monosit trans-migrasyonunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. İn-vitro, anti-JAM monoklonal antikorlarının endotelden monosit göçünü engellediği gösterilmiştir (18,111).

Son yapılan araştırmalarda adezyon moleküllerinin sadece hücreleri birbirine bağlamanın ötesinde etkileri olduğu ve bunlardan en önemli olanın bu moleküllerin

sinyal iletiminde görevli olduğunun tespit edilmesidir. İntegrinler sıklıkla aksesuar transmembran moleküllerle birleşerek sinyal kapasitelerinin çeşitliliğini artırır (112,113). Adezyon molekülleri ve özellikle integrinler ile ilgili genetik bozukluklar ve mutasyonlar hücre fonksiyon bozukluklarına ve patolojik durumların ortaya çıkmasına neden olur.

### **2.3.5. Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri**

**Hermes (CD44):** Membran glikoproteinleri olup hücre dışı matriks reseptörü III olarak bilinir. T ve B lenfositler, timositler, granülosit, monosit, epitelyal hücreler, fibroblastlar gibi bir çok insan dokusunda bulunmaktadır. Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücreleri üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasında, hematopoetik hücrelerin diferansiyasyonun uyarılmasında ve hücre göçünde görev alırlar (114).

**CD36:** Bu molekül platelet glikoprotein VI ve GP IIIb olarak ta bilinmektedir. Apoptozise giden hücrelerin fagositoz kapasitesi ile ilgili rolü olabilir. Monositlerdeki gen düzenlenmesinin adezyon ile ilgili olduğu düşünülmektedir (115).

**Laminin:** Bazal membran yapısı için önemli olup dokular arasında geniş dimerler oluşturur. Embriyogenez, gelişim ve dokuların yeniden şekillenmesi için gereklidir.

**Fibronektin:** Fibrin, heparin, glikozaminglikan, jelatin ve hücre yüzey integrinlerine bağlanarak embriyogenez, anjiyogenez, tromboz, yara iyileşmesi, hemostaz ve inflamasyonda adezyon ve göç olaylarına aracılık eder (116).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Ocak 2008- Mayıs 2009 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Kliniğinde herhangi bir nedenle koroner anjiyografi yapılan ve koroner damarları normal olan AF hastaları alındı. Kontrol grubuna koroner damarları anjiyografik olarak normal, sinüs ritmine sahip (n= 45) hastalar dahil edildi. Atriyal fibrilasyona sahip hastalar VAF ve NVAF olmak üzere iki gruba ayrıldı.

#### 3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların demografik özellikleri, major kardiyak risk faktörleri ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından ve hastanemizin bilgi sisteminden alındı. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet öyküsü, hasta geçmişte bu hastalıklar için tanı almış veya bu hastalıklara yönelik herhangi bir ilaçlı ya da ilaçsız tedavi alıyorsa pozitif olarak kabul edildi. Birinci derece erkek akrabalarında 55 yaş altında, birinci derece kadın akrabalarında ise 65 yaş altında koroner arter hastalığı öyküsünün olması durumunda aile öyküsü pozitif olarak değerlendirildi. Anjiyografik veriler birbirinden bağımsız iki uzman kardiyolog tarafından değerlendirildi. Epikardiyal koroner arterler veya bunların majör dallarından birinde  $\geq$ %30 luminal darlık yapan herhangi bir lezyon varlığında hasta çalışma dışı bırakıldı.

Herhangi bir zamanda yapılan ekokardiyografi tetkiki sonucu romatizmal kapak hastalığına bağlı darlık veya yetmezlik bulguları olan veya bu nedenlere bağlı cerrahi kapak replasmanı/tamiri geçiren atriyal fibrilasyonlu hastalar VAF olarak tanımlandı. Bunun dışındaki AF olguları NVAF olarak tanımlandı.

Tüm hastalardan koroner anjiyografi sonrası femoral kateterden veya tercihen sağ kol yüzeysel venöz damarlardan alınan kan örnekleri sVCAM-1 ve sICAM-1 tespiti amacıyla Biyokimya Anabilimdalı laboratuvarlarında – 80 °C de analiz tarihine kadar saklandı. Serum VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ELİSA tekniği kullanılarak ölçüldü.

Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmış olup, çalışmamız Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi-Cerrahi-İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 09-GEKTIP-012 numaralı proje olarak onanmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk” testi ile değerlendirildi. İkili karşılatırmalarda sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre “Student’s t” veya “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler çoklu gruplarda ( $>2$ ) arasında tek yönlü varyans analizi (One-Way Analysis of Variance) ile karşılaştırıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak farklı çıkan değerler çoklu karşılaştırma yöntemlerinden (Multiple Comparison Procedures), Tukey HSD (Tukey’s Honestly Significant Difference Test) testi ile karşılaştırıldı. Tüm gruplarda nitel değişkenler (Cinsiyet, diyabet, hipertansiyon sigara içimi gibi) kıkare (chi-square) testi ile karşılaştırıldı. Çapraz tablolarda ( $2 \times 2$ ) beklenen değerlerin 5’ ten küçük olduğu durumlarda Fisher’ in kesin kıkare testi (Fisher’s Exact Test) kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler için “SPSS for Windows Version 12” paket programı kullanıldı. Hesaplanan p değeri  $< 0.05$  ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya koroner arter hastalığı olmayan ve elektrokardiyografide sinüs ritmine sahip 45 (Kontrol grubu, ortalama yaş  $51\pm 8$  ve %36 erkek), ve 44 AF hastası (AF grubu, ortalama yaş  $62\pm 10$  ve %34 erkek) olmak üzere toplam 89 kişi alındı. Kontrol ve AF grubunun temel özellikleri Tablo 4’de gösterilmiştir. İki grup arasında cinsiyet dağılımı benzer ( $p>0.05$ ), yaş ise AF grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve aile öyküsü bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $P>0.05$ ). Sol ventrikül EF, AF grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ( $52\pm 10$  vs  $61\pm 9$ ,  $p<0.001$ ). Biyokimyasal parametrelerden BUN, kreatinin, total kolesterol ve LDL düzeyleri AF grubunda, HDL ve trigliserit değerleri ise kontrol grubunda daha yüksekti (hepsi için  $p<0.05$ ). Gruplar arasında CRP düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4). Atriyal fibrilasyon ve kontrol grubunda VCAM-1 ve ICAM-1 dağılımı Şekil 4 ve 5’te gösterilmiştir. İki grup arasında ICAM-1 düzeyleri ( $671\pm 132$  vs  $706\pm 180$ ,  $p=0.313$ ) bakımından anlamlı bir fark bulunmadı. Atriyal fibrilasyon grubunda VCAM-1 düzeyleri ( $1169\pm 246$  mg/dl) kontrol grubuna ( $1072\pm 229$  mg/dl) göre daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel anlamlılık sınırında idi ( $p=0.056$ ).

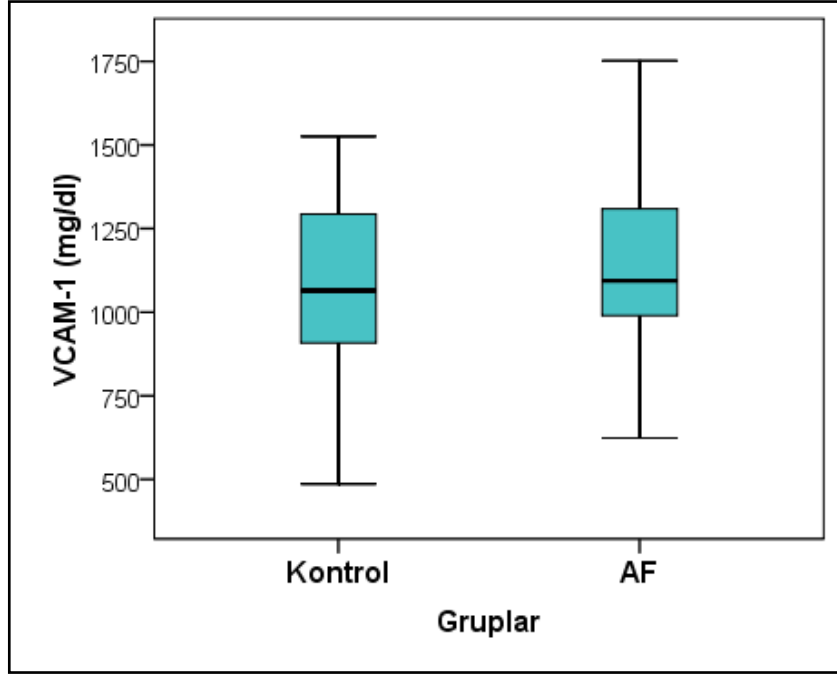
Atriyal fibrilasyon grubu içinde 27 (%61) nonvalvüler AF, 17 (%39) valvüler AF hastası vardı. Valvüler AF grubunda 6 mitral kapak ve 2 mitral + aortik kapak replasmanı olmak üzere toplam 8 hastada (%47) kapak ameliyatı öyküsü vardı. Valvüler ve nonvalvüler AF hastalarının kontrol grubu ile karşılatılmalı sonuçları Tablo 5’te gösterilmiştir. Valvüler AF, nonvalvüler AF ve kontrol grubunun üçlü karşılaştırmasında yaş, BUN, total kolesterol, LDL ve sol ventrikül EF değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde birbirinden farklıydı (hepsi için  $P$  değeri  $<0.05$ ). Her üç grup arasında VCAM-1 değerleri birbirinden farklı ( $p=0.021$ ) ancak ICAM-1 değerleri benzerdi ( $p=0.216$ ). Farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan çoklu karşılaştırma sonuçları Tablo 6’da gösterilmiştir. Yaş NVAF grubunda hem VAF hem de kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.005$  ve  $p<0.001$ ). Biyokimyasal parametrelerden BUN değerleri NVAF grubunda diğer iki gruba göre daha yüksek ancak aradaki fark sadece kontrol hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.012$ ). Total kolesterol değerleri kontrol grubunda sadece NVAF hastalarına kıyasla istatistiksel anlamlılık

düzeyinde daha yüksek ( $p=0.005$ ) ancak LDL bakımından her üç grubun çoklu karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Sol ventrikül EF bakımından VAF ve NVAF grubu birbirine benzer ancak her iki grubunda EF değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Kontrol, VAF ve NVAF gruplarında VCAM-1 ve ICAM-1 değerlerinin dağılımı şekil 6 ve 7’de gösterilmiştir. Çoklu karşılaştırmada her üç grup arasında ICAM-1 değerleri bakımından anlamlı fark yoktu ( $p<0.05$ ). Ancak VCAM-1 değerleri VAF grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ( $1260\pm291$  vs  $1072\pm229$ ,  $p=0.016$ ). Nonvalvüler AF ve kontrol grubu arasında ise VCAM-1 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $1113\pm198$  vs  $1072\pm229$ ,  $p=0.754$ ).

**Tablo 4: Grupların temel özellikleri**

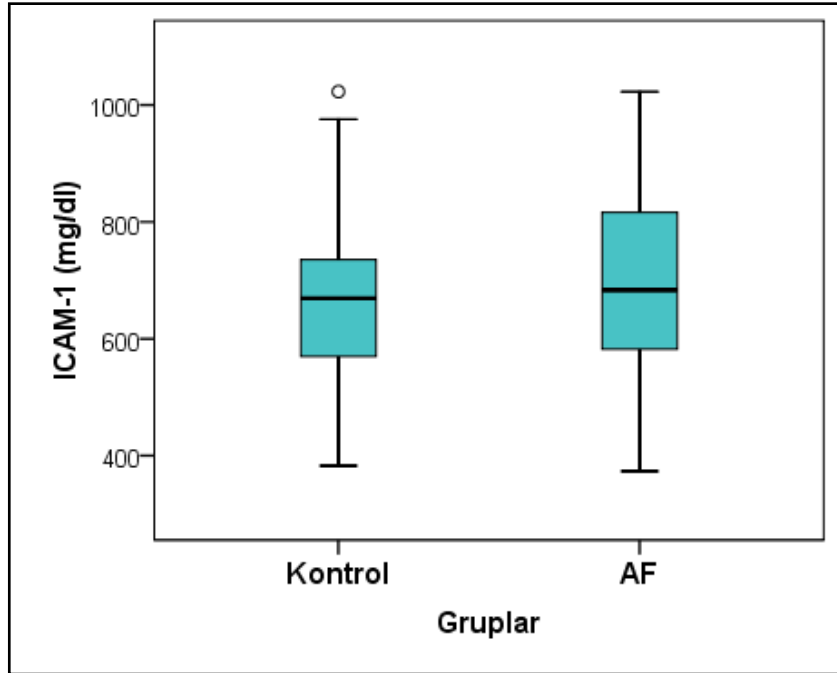
	<b>Kontrol (N=45)</b>	<b>AF (N=44)</b>	<b>p Değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	51±8	62±10	<0.001
<b>Erkek (n,%)</b>	16 (35.6)	15 (34.1)	0.885
<b>Hipertansiyon (n,%)</b>	28 (62.2)	30 (68.2)	0.555
<b>Diyabetes mellitus (n,%)</b>	9 (20.0)	8 (18.2)	0.827
<b>Sigara (n,%)</b>	6 (13.3)	6 (13.6)	0.967
<b>Aile öyküsü (n,%)</b>	4 (8.9)	6 (13.6)	0.478
<b>Kapak cerrahisi (%)</b>	0 (0)	8(18.2)	0.003
<b>BUN (mg/dl)</b>	14±5	18±8	0.002
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.8±0.3	0.9±0.3	0.044
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>	106±34	116±52	0.475
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	208±47	179±35	0.001
<b>LDL (mg/dl)</b>	126±40	110±29	0.038
<b>HDL (mg/dl)</b>	46±11	41±12	0.044
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	174±96	137±60	0.071
<b>SVEF (%)</b>	61±9	52±10	<0.001
<b>VCAM -1(mg/dl)</b>	1072±229	1169±246	0.056
<b>ICAM-1 (mg/dl)</b>	671±132	706±180	0.313
<b>CRP (mg/dl)</b>	4.8±2.9	7.8±8.3	0.568

Süreki değişkenler ortalama ± standard sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. AF: atriyal fibrilasyon, BUN: kan üre nitrojeni, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VCAM: vascular cell adhesion molecule, ICAM: intercellular adhesion molecule



Şekil 4: İki grupta VCAM-1 düzeylerinin dağılımı

AF: atriyal fibrilasyon, VCAM: vascular cell adhesion molecule



Şekil 5: İki grupta ICAM-1 düzeylerinin dağılımı

AF: atriyal fibrilasyon, ICAM: intercellular adhesion molecule



**Tablo 5: Atriyal fibrilasyon tipine göre karşılaştırma sonuçları**

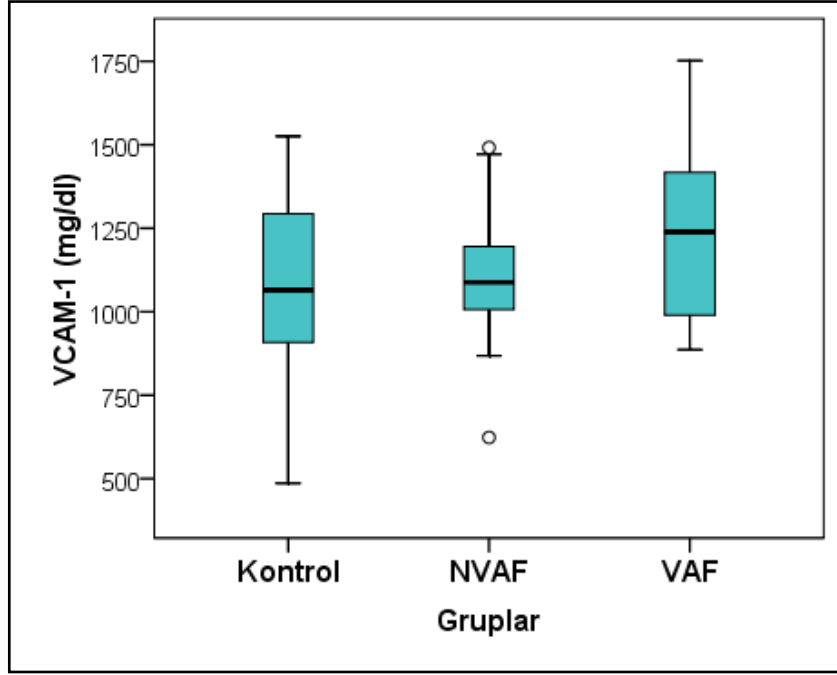
	<b>Kontrol (N=45)</b>	<b>NVAF (N=27)</b>	<b>VAF (N=17)</b>	<b>Genel p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	51±8	65±9	57±11	<0.001
<b>Erkek (n,%)</b>	16 (35.6)	12 (44.4)	3 (17.6)	0.190
<b>Hipertansiyon (n,%)</b>	28 (62.2)	22 (81.5)	8 (47.1)	0.055
<b>Diyabetes mellitus (n,%)</b>	9 (20.0)	6 (22.2)	2 (11.8)	0.675
<b>Sigara (n,%)</b>	6 (13.3)	4 (14.8)	2 (11.8)	0.958
<b>Aile öyküsü (n,%)</b>	4 (8.9)	4 (14.8)	2 (11.8)	0.415
<b>BUN (mg/dl)</b>	14±5	19±10	17±6	0.009
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.8±0.3	0.9±0.3	0.8±0.2	0.076
<b>Açlık kan şekeri (mg/dl)</b>	106±34	121±57	107±44	0.236
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	208±47	175±35	185±36	0.009
<b>LDL (mg/dl)</b>	126±40	106±30	116±28	0.036
<b>HDL (mg/dl)</b>	46±11	41±10	43±15	0.171
<b>Trigliserit (mg/dl)</b>	174±96	136±57	138±66	0.191
<b>SVEF (%)</b>	61±9	52±9	53±11	0.002
<b>VCAM -1(mg/dl)</b>	1072±229	1113±198	1260±291	0.021
<b>ICAM-1 (mg/dl)</b>	671±132	680±163	748±203	0.216
<b>CRP (mg/dl)</b>	4.8±2.9	5.9±5.1	10.5±11.0	0.163

Süreki değişkenler ortalama ± standard sapma, nitel değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir. NVAF: nonvalvüler atriyal fibrilasyon, VAF: valvüler atriyal fibrilasyon, BUN: kan üre nitrojeni, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VCAM: vascular cell adhesion molecule, ICAM: intercellular adhesion molecule

**Tablo 6: Gruplar arasında çoklu karşılaştırma sonuçları**

		P değerleri						
		Yaş	BUN	TK	LDL	SVEF	VCAM-1	ICAM-1
Kontrol	NVAF	<0.001	0.012	0.005	0.054	0.004	0.754	0.971
	VAF	0.104	0.253	0.130	0.564	0.022	0.016	0.199
NVAF	Kontrol	<0.001	0.012	0.005	0.054	0.004	0.754	0.971
	VAF	0.005	0.684	0.743	0.632	0.947	0.110	0.340
VAF	Kontrol	0.104	0.253	0.130	0.564	0.022	0.016	0.199
	NVAF	0.005	0.684	0.743	0.632	0.947	0.110	0.340

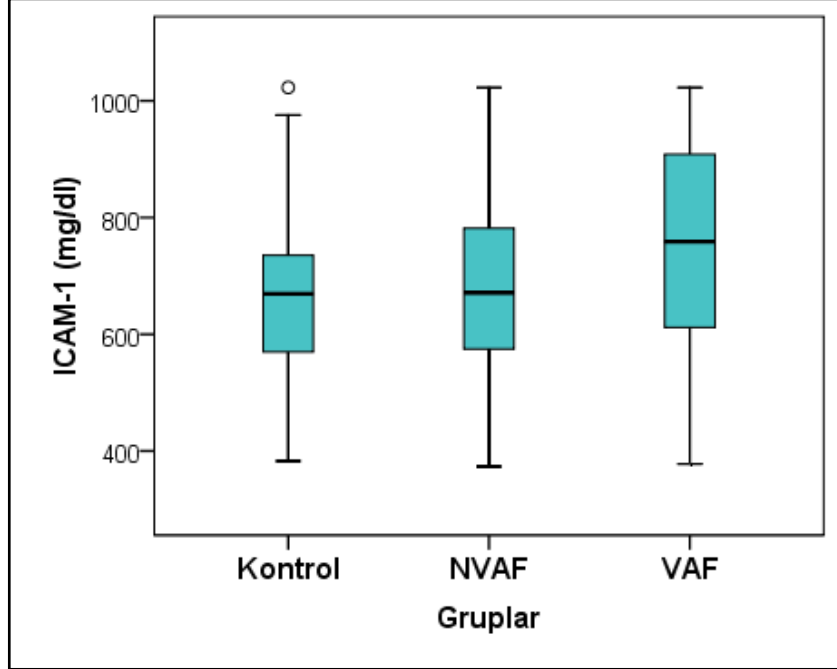
BUN: kan üre nitrojeni, TK: total kolesterol, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VCAM: vascular cell adhesion molecule, ICAM: intercellular adhesion molecule, VAF: valvüler atriyal fibrilasyon, NVAF: nonvalvüler atriyal fibrilasyon



Şekil 6: Çalışma gruplarında VCAM-1 düzeylerinin dağılımı

NVAF: nonvalvüler atriyal fibrilasyon, VAF: valvüler atriyal fibrilasyon,

VCAM: vascular cell adhesion molecule



Şekil 7: Çalışma gruplarında ICAM-1 düzeylerinin dağılımı.

NVAF: nonvalvüler atriyal fibrilasyon, VAF: valvüler atriyal fibrilasyon,

ICAM: intercellular adhesion molecule

## 5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada koroner arter hastalığı olmayan AF hastalarında plazma VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerini araştırdık. Atriyal fibrilasyon hastaları ile kontrol grubu arasında ICAM-1 düzeyleri bakımından bir fark yoktu ( $p=0.313$ ) ancak AF hastalarında (VAF + NVAF) kontrol grubuna kıyasla VCAM-1 düzeyleri daha yüksek ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırında idi ( $p=0.056$ ). Karşılaştırmalar AF türlerine göre yapıldığında, VAF grubunda kontrol grubuna kıyasla VCAM-1 düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.016$ ). Ancak NVAF ve kontrol grubu arasında VCAM-1 düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu ( $p=0.754$ ). ICAM-1 düzeyleri bakımından ise VAF, NVAF ve kontrol grupları birbirine benzerdi.

Atriyal fibrilasyon, klinik uygulamada en sık karşılan devamlı ve ciddi bir kardiyak aritmidir. Aritmi sebebiyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden de yine AF sorumludur. Atriyal fibrilasyonun prevalansı yaşla belirgin olarak artmakta ve 80 yaşın üzerinde prevalans %8-10 gibi seviyelere çıkmaktadır (2,3). Bu ritim hemodinamik bozukluklar, inme ve diğer tromboembolik komplikasyonlar nedeniyle mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarında belirgin bir artışa neden olmaktadır. Atriyal fibrilasyonun hipertroidi gibi altta yatan geçici ve tedavi edilebilir nedenleri olsa da genellikle yapısal bir kalp hastalığı ile birliktelik gösterdiği görülmektedir. Başta mitral kapak hastalıkları olmak üzere kalp kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, obstrüktif uyku apne sendromu, konstriktif perikardit, kardiyak ve mediastinal tümörler ve idiopatik sağ atriyal genişlemesi AF ile birlikte olabilecek kardiyak ve kardiyak dışı nedenler olarak sayılabilir. Kapak hastalıkları ile ilişkili AF hastalarının %70'inde mitral darlık, mitral yetmezlik ve triküspit kapak yetmezliği bulunmakta olup mitral kapak hastalarının yaklaşık %50'sinde ilerleyen yıllarda AF oluşmaktadır (88). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sinüs ritmine sahip olanlara göre mortalite yaklaşık olarak iki kat artmıştır (4). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda morbiditenin en önemli nedeni ise inmedir. Nonvalvüler AF inme riskini yaklaşık 5, VAF ise yaklaşık 17 kat artırmaktadır (5-7). İnme uzun süreli özürülük hali yaratması nedeni ile hastanın yaşam kalitesini çok dramatik bir şekilde düşürmektedir. İnme aynı zamanda AF'li hastalarda ölümlerinde en önemli nedenlerinden biridir. İnmeden sonra

hastaların yaklaşık üçte biri ölmekte ve bir o kadarı da kalıcı olarak sakatlanmaktadır (9). Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin nedeni çoğunlukla intrakardiyak yerleşimli bir trombüsün veya ondan kopan parçaların embolizasyonudur. Valvüler ve nonvalvüler AF olgularının yaklaşık olarak %10-15'inde intrakardiyak bir trombus saptanmaktadır (117). Bu hastalarda trombüs en sık sol atriyum ve sol triyal apendikte meydana gelir. Valvüler AF hastalarında bu trombüslerin %57'si nonvalvüler AF'si olanlarda ise %90'nı sol atriyal apendiks yerleşimidir (81). Genel olarak AF'de kan akımında azalma, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunda artma ve endotelial değişiklikler trombüs oluşumunda rol alırlar. Adezyon molekülleri, hücrelerin hem birbirlerine hemde ekstraselüler matrikse yapışmasına yardımcı olurlar. Kanda artan bazı adezyon molekülleri hücre toplanması ve adezyonunu artırarak intravasküler trombüs oluşumuna katkı sağlayabilir (13). Atriyal fibrilasyon olgularında CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar mediyatörler tromboembolik olaylar için prediktif değere sahiptirler. Endokardiyal adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) inflamasyon ve protrombotik mekanizmalar veya bu iki olay arasındaki ilişkide rolleri olabilir. Biz bu çalışmada, VAF grubunda kontrol grubuna kıyasla VCAM-1 düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu gözlemledik. Valvüler AF'si olan hastalarda sol atriyal trombus oluşumu ve inme NVAf olgularına göre belirgin olarak daha yüksektir. Yüksek VCAM-1 düzeylerinin bu durumla ilişkisi olabilir.

Atriyal fibrilasyon, atriyal miyokardiyumda önemli yapısal ve elektrofizyolojik değişikliklere neden olmakta ve atriyal trombüs formasyonun gelişimine bu şekilde katkı sağlıyor olabilir. Ayrıca, AF trombosit ve plazma pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ile birliktelik göstermektedir. Tam olarak bilinmemekle birlikte endotelial adezyon molekülleri muhtemelen atriyal trombogenezisten sorumlu protrombojenik ve proinflamatuvar mekanizmalar arasındaki ilişkide rol almaktadırlar (12). Trombüs oluşumu inflamasyon ile yakın ilişkilidir ve AF sıklıkla inflamatuvar durum ile yakın bir birliktelik gösterir (61,118,119).

Fibrile olan atriyumlarda protrombotik endotelial değişiklikler (endokardiyal remodelling) meydana gelmektedir. Cai ve ark. hayvan çalışmalarında sol atriyal endokardiyumunda önemli miktarda NO üretilmesine rağmen, AF esnasında endotelial NO sentetaz ekspresyonundaki azalmaya bağlı olarak NO üretiminin bozulduğunu göstermişlerdir. Vasküler endotelde NO üretiminin azalması adezyon molekül-

lerinin ekspresyonunu etkileyerek trombüs oluşumuna katkı sağlayabilir (15). Atriyal fibrilasyonda NADPH oksidaz aracılıklı atriyal oksidatif stres yükünde artış olmaktadır. Oksidatif stres artışı adezyon moleküllerinin ekspresyonu artıran güçlü bir uyarandır (14,120) Anjiyotensin II atriyumun elektriksel ve yapısal özelliklerini değiştirerek AF gelişiminde rol alır (121,122). Bu durum Anjiyotensin II'nin prooksidan, profibrotik ve proinflamatuvar etkileri ile ilişkili olabilir. Atriyal fibrilasyon geliştikten sonra ise atriyal endokardiyumda bir kısır döngü içerisinde Anjiyotensin II'ye bağlı adezyon molekülü ekspresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (56,57). Anjiyotensin II, NADPH oksidaz üzerinden oksidatif stres ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu arttırır. Oksidatif stres ve bunun ilişkili olarak ekspresyonu artan adezyon moleküllerinin endokardiyumda meydana gelen protrombotik ve inflamatuvar değişikliklere katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (57). Endotel yüzeyine lenfosit ve monosit yapışmasının başlatılması endotel disfonksiyonuna neden olarak trombüs formasyonunun başlatılması ve ilerlemesine katkıda bulunur (12). Atriyal fibrilasyonda adezyon moleküllerinin patofizyolojik önemi Kamiyama'nın yaptığı çalışmayla desteklenmiştir. Bu çalışmada, tavşan sol atriyumunda 8 saatlik hızlı atriyal pace uygulanması sonucu atriyum endokardına lökosit adezyonunda artış ile birlikte adezyon moleküllerinde de artış olduğu gösterilmiştir. Bu veriler adezyon moleküllerinin atriyal endokard yüzeyine trombosit, lökosit ve monosit adezyonunu sağlayarak trombüs oluşumunu tetikleyebileceğini desteklemektedir. Deneysel çalışmalar oksidatif stresin ve proinflamatuvar yolların bu endokardiyal değişikliklerin oluşmasına katkı sağladığını göstermiştir (57). Goette ve ark. hem paroksizmal hem de persistan AF'de atriyal VCAM-1 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (12). Hammwöhner ve ark. plazma VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin AF hastalarında arttığını ve en yüksek değerlerin atriyal trombüsü olan AF hastalarında olduğunu göstermişlerdir (20). Bu çalışmada VCAM-1 atriyal trombüs varlığı için bağımsız bir prediktör olarak tespit edilmiştir. Chen ve ark. lone AF'si olan hastalar ile kontrol grubu arasında VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (89). Canbaz ve ark. postoperatif AF gelişimini değerlendirdikleri bir çalışmada plazma VCAM-1 düzeyleri ile AF gelişimi arasında fark saptamamışlardır (123). Bu verilerle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da NVAF hastalarında VCAM-1 düzeyleri sinüs ritminde olan kontrol hastalarından farklı değildi.

Romatizmal kalp hastalarında serum VCAM-1, ICAM-1 ve von willebrand faktör düzeylerinin RKH'si olmayanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (21). Özellikle AF'si olan RKH olgularında, sinüs ritminde olan RKH olgularına kıyasla ICAM-1 düzeylerinde belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir (21). Biz bu çalışmada ICAM-1 düzeyleri bakımından gruplara arasında bir fark bulamadık ancak VAF hastalarında VCAM-1 düzeylerinin sinüs ritminde olan ve RKH'ı olmayan kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha yüksek olduğunu gözlemledik. Bu durum VAF hastalarında belirgin olarak artmış atriyal trombus ve inme riski ile ilişkili olabilir.

Adezyon moleküllerinin çeşitli inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. İnflamatuvar durumlar esnasında plazma VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin seviyelerinin endotel hücreleri ve diğer dokularda yükseldiği patolojik çalışmalarda tespit edilmiştir (107,124,125). Romatizmal mitral darlık akut romatizmal ateşin geç bir komplikasyonu olup akut romatizmal ateşin başlangıcından en az 2 yıl sonra ciddi mitral darlık ile ortaya çıkmaktadır. Genelde, klinik olarak semptomatik mitral darlığının ortaya çıkması ile ilk romatizmal kardit atağı arasında uzun bir süre (10 ila 20 yıl) geçmesi gereklidir. Adezyon molekülleri vasküler endotel, immün ve inflamatuvar hücreler üzerinde eksprese edilir. Adezyon molekülleri hücrelerin inflamasyon alanına göçü, lenfositlerin göçü ve immün fonksiyonlarına aracılık ederler. Mitral darlıklı hastalarda artan adezyon ekspresyonu inflamatuvar doku hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır ki bu da endotel aktivasyonu ve inflamatuvar hastalığın yaygınlığının bir markerı olarak görülmektedir. Yetkin ve ark. yaptıkları bir çalışmada plazma VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin seviyelerinin romatizmal mitral darlığı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (87). Kapak hastalıklarındaki adezyon moleküllerin kaynağı valvuler endotel gibi görünmektedir. İnflamatuvar veya immünojenik mekanizmalar kapak hasarının başlangıcı veya sürdürülmesinde sorumlu olabilirler. Bu kapak hasarında, sitokinlerin endoteli aktive etmesi sonucunda adezyon moleküllerinde artışa sebebiyet verir. Etkilenen kapağa lenfosit infiltrasyonu artmış ICAM-1 kaynağı olabilir. Aorta gibi büyük damarların endoteli ve kalp kapaklarının endoteli yüksek oranda shear strese maruz kalmaktadırlar. Anormal akım ile hasarlanan kapak endotelindeki shear stres adezyon moleküllerinin artışına neden olabilir. Adezyon moleküllerinin bir diğer

kaynağı da daralmış kapaktan yüksek akım hızı ile geçen kanın aorta endotelinde oluşturduğu ve jet lezyon diye tanımlanan hasar olabilir (90). Müller ve ark. VCAM ekspresyonunun sadece inflame olan kapak hastalıklarında değil inflamasyon bulgusu olmayan dejeneratif kapaklarda da arttığını göstermişlerdir (126). Chen ve ark. orta ve ciddi mitral darlığı olan hastalarda perkütan mitral valvuloplasti sonrası plazma VCAM-1 düzeylerinde anlamlı derecede düşme saptamış olup yükselen VCAM-1 düzeylerinin romatizmal aktiviteden çok hemodinamik anormalliklere (artan shear stres, kan akımında bozulma, jet lezyon vb.) bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (89). Yine benzer şekilde, Shahi ve ark. yaptıkları bir çalışmada VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin seviyeleri romatizmal olmayan aort stenozunda artmış olarak saptamış olup romatizmal olmayan aort stenozunun inflamatuvar veya immünolojik bir etiyo-lojiye sahip olabileceğini öne sürmüşlerdir (90). Zahng ve ark. romatizmal kalp hasta-lığı olanlarda plazma ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre belir-gin derecede artmış olduğunu göstermişler ve bunun sebebinde romatizmal kalp hastalıklarındaki miyokard hasarının, endotel disfonksiyonun ve kapak hasarının pa-tolojik mekanizmalarından bir tanesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (21). Bizde bu çalışmada, VAF hastalarında plazma VCAM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri AF'nin tromboembolik komp-likasyonları bakımından prospektif bir sonuç (outcome) takibinin olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise biri hiç şüphesiz çalışmaya alınan hasta sayısının azlığıdır. Adezyon moleküllerinin seviyeleri sigara içimi, hipertansiyon, yaş, hiperlipidemi düşük HDL seviyeleri, ilaç kullanımı gibi bir çok faktörden etkilenmektedir (127-131). Bu ne-denle çalışmalarda bu faktörler bakımında tam bir homojenizasyon sağlamak oldukça güçtür. Bizim çalışmamızda da bu faktörlerin adezyon molekülleri üzerindeki olası etkileri ekarte edilemez. Son olarak, VAF hastalarında meydana gelen kardiyak hemodinamik değişikliklerin ve yapılan kapak ameliyatlarının VCAM-1 ve ICAM-1 üzerine olan muhtemel etkileri ekarte edilemez.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Valvüler AF'si olan hastalarda sinüs ritmindeki hastalara göre VCAM-1 düzeyi artmaktadır.

Nonvalvüler AF hastalarında sinüs ritminde olan hastalara göre VCAM-1 düzeylerinde belirgin bir artış olmamaktadır.

Sinüs ritmindeki hastalarla karşılaştırıldığında VAF ve NVAF hastalarında ICAM-1 düzeyleri artmamaktadır.

Çalışmamızda atriyal trombüs varlığı ve bunun bir klinik sonucu olan inme takibi yapılmamıştır. Bu nedenle VAF grubunda yüksek bulunan plazma VCAM-1 düzeylerinin bu hastalarda yüksek olan tromboembolik komplikasyon riski ile olan muhtemel ilişkisi araştırmaya açık bir konudur. Daha geniş ve adezyon moleküllerine etkisi muhtemel bazal faktörler bakımından eşleştirilmiş gruplarda bu sonuçları doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. McNamara RL, Brass LM, Drozda JP, Jr. ve ark. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Data Standards on Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:475-95.
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A ve ark. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA ve ark. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285:2370-5.
4. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS ve ark. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:854-906.
5. Blackshear JL, Safford RE. AFFIRM and RACE trials: implications for the management of atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003;7:366-9.
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP ve ark. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
7. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr. ve ark. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-7.

8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM ve ark. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*;121:e46-e215.
9. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999;56:748-54.
10. Friedman PA. Atrial fibrillation: Pathogenesis, Diagnosis and Evaluation. In: Murphy JG, ed. *Mayo Clinic Cardiology*. 3 ed. Rochester: Mayo Clinic, 2007:351-361.
11. Nattel S, Ehrlich JR. Atrial Fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:512-521.
12. Goette A, Bukowska A, Lendeckel U ve ark. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. *Circulation* 2008;117:732-42.
13. Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:247-58.
14. Bukowska A, Schild L, Keilhoff G ve ark. Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:558-74.
15. Cai H, Li Z, Goette A ve ark. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 2002;106:2854-8.
16. Guc D. Adezyon Molekülleri. *ANKEM Derg* 2004;18:158-163.
17. Patarroyo M. Leukocyte adhesion in host defense and tissue injury. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;60:333-48.
18. Ozaki H, Ishii K, Horiuchi H ve ark. Cutting edge: combined treatment of TNF-alpha and IFN-gamma causes redistribution of junctional adhesion molecule in human endothelial cells. *J Immunol* 1999;163:553-7.
19. Kamiyama N. Expression of cell adhesion molecules and the appearance of adherent leukocytes on the left atrial endothelium with atrial fibrillation: rabbit experimental model. *Jpn Circ J* 1998;62:837-43.

20. Hammwohner M, Ittenson A, Dierkes J ve ark. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007;232:581-9.
21. Zhang QC, Yin HH, Yin BL. [Concentration and significance of s-ICAM-1, s-VCAM-1, and vWF in the plasma of patients with rheumatic heart disease]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005;30:407-9.
22. Levy S, Maarek M, Coumel P ve ark. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028-35.
23. Friberg J, Buch P, Scharling H ve ark. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
24. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA ve ark. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
25. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH ve ark. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
26. Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ ve ark. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1238-45.
27. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: A O, ed. TEKHARF. İstanbul: Ohan matbaacılık, 2000.
28. Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489-95.
29. Wang TJ, Parise H, Levy D ve ark. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
30. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr. ve ark. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.
31. Ellinor PT, Shin JT, Moore RK ve ark. Locus for atrial fibrillation maps to chromosome 6q14-16. *Circulation* 2003;107:2880-3.

32. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM ve ark. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743-9.
33. Herweg B, Dalal P, Nagy B ve ark. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869-74.
34. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269-70.
35. Polontchouk L, Haefliger JA, Ebelt B ve ark. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:883-91.
36. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW ve ark. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13-20.
37. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC ve ark. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110:3129-35.
38. Davies MJ, Pomerance A. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34:520-5.
39. Kumagai K, Nakashima H, Urata H ve ark. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2197-204.
40. Verheule S, Wilson E, Everett Tt ve ark. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615-22.
41. Sanders P, Morton JB, Davidson NC ve ark. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003;108:1461-8.
42. Prystowsky EN. Atrial Fibrillation. In: Topol E, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1050-1068.

43. Ausma J, Wijffels M, van Eys G ve ark. Dedifferentiation of atrial cardiomyocytes as a result of chronic atrial fibrillation. *Am J Pathol* 1997;151:985-97.
44. Chung MK, Martin DO, Sprecher D ve ark. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
45. Conway DS, Buggins P, Hughes E ve ark. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2075-82.
46. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC ve ark. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.
47. Jais P, Hocini M, Macle L ve ark. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-85.
48. Ortiz J, Niwano S, Abe H ve ark. Mapping the conversion of atrial flutter to atrial fibrillation and atrial fibrillation to atrial flutter. Insights into mechanisms. *Circ Res* 1994;74:882-94.
49. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB ve ark. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-26.
50. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM ve ark. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331-6.
51. Anne W, Willems R, Van der Merwe N ve ark. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004;90:1025-30.
52. Pedersen OD, Bagger H, Kober L ve ark. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.

53. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A ve ark. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004.
54. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB ve ark. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
55. Goette A, Arndt M, Rocken C ve ark. Regulation of angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101:2678-81.
56. Goette A, Lendeckel U. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2363; author reply 2363-4.
57. Goette A, D'Alessandro A, Bukowska A ve ark. Rationale for and design of the CREATIVE-AF trial: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effect of irbesartan on oxidative stress and adhesion molecules in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Drug Investig* 2008;28:565-72.
58. Gosselink AT, Crijns HJ, Hamer HP ve ark. Changes in left and right atrial size after cardioversion of atrial fibrillation: role of mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1666-72.
59. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ ve ark. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563-70.
60. Kerr CR, Boone J, Connolly SJ ve ark. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: a noninterventional follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:82N-85N.
61. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.

62. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB ve ark. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
63. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG ve ark. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
64. Maggioni AP, Latini R, Carson PE ve ark. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548-57.
65. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
66. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999;131:688-95.
67. Hart RG, Pearce LA, Miller VT ve ark. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39-43.
68. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA ve ark. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology* 1993;43:32-6.
69. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-62.
70. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937-41.
71. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F ve ark. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1990;40:1046-50.
72. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD ve ark. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.



73. Friberg L, Hammar N, Pettersson H ve ark. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007;28:2346-53.
74. Koitabashi T, Inomata T, Niwano S ve ark. Paroxysmal atrial fibrillation coincident with cardiac decompensation is a predictor of poor prognosis in chronic heart failure. *Circ J* 2005;69:823-30.
75. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:40-8.
76. Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA ve ark. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994;74:826-9.
77. Kanter MC, Tegeler CH, Pearce LA ve ark. Carotid stenosis in patients with atrial fibrillation. Prevalence, risk factors, and relationship to stroke in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Arch Intern Med* 1994;154:1372-7.
78. Grimm RA, Stewart WJ, Maloney JD ve ark. Impact of electrical cardioversion for atrial fibrillation on left atrial appendage function and spontaneous echo contrast: characterization by simultaneous transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1359-66.
79. Chimowitz MI, DeGeorgia MA, Poole RM ve ark. Left atrial spontaneous echo contrast is highly associated with previous stroke in patients with atrial fibrillation or mitral stenosis. *Stroke* 1993;24:1015-9.
80. Healey JS, Crystal E, Lamy A ve ark. Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS): results of a randomized controlled pilot study of left atrial appendage occlusion during coronary bypass surgery in patients at risk for stroke. *Am Heart J* 2005;150:288-93.
81. Onalan O, Crystal E. Left atrial appendage exclusion for stroke prevention in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 2007;38:624-30.
82. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR ve ark. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic

- event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:452-9.
83. Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998;82:1545-7, A8.
  84. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:961-9.
  85. Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007;66:199-207.
  86. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK ve ark. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94.
  87. Yetkin E, Erbay AR, Ileri M ve ark. Levels of circulating adhesion molecules in rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2001;88:1209-11.
  88. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:55-60.
  89. Chen MC, Chang HW, Juang SS ve ark. Percutaneous transluminal mitral valvuloplasty reduces circulating vascular cell adhesion molecule-1 in rheumatic mitral stenosis. *Chest* 2004;125:1213-7.
  90. Shahi CN, Ghaisas NK, Goggins M ve ark. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1997;79:980-2.
  91. Elangbam CS, Qualls CW, Jr., Dahlgren RR. Cell adhesion molecules--update. *Vet Pathol* 1997;34:61-73.
  92. Lusinskas FW, Lawler J. Integrins as dynamic regulators of vascular function. *FASEB J* 1994;8:929-38.
  93. Etzioni A. Adhesion molecules--their role in health and disease. *Pediatr Res* 1996;39:191-8.
  94. Malik AB, Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev* 1996;48:213-29.
  95. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-34.

96. Watson SR, Fennie C, Lasky LA. Neutrophil influx into an inflammatory site inhibited by a soluble homing receptor-IgG chimaera. *Nature* 1991;349:164-7.
97. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996;88:3259-87.
98. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK ve ark. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986;137:245-54.
99. Tanaka S, Sakata Y, Morimoto K ve ark. Influence of natural and synthetic compounds on cell surface expression of cell adhesion molecules, ICAM-1 and VCAM-1. *Planta Med* 2001;67:108-13.
100. Deeths MJ, Mescher MF. ICAM-1 and B7-1 provide similar but distinct costimulation for CD8+ T cells, while CD4+ T cells are poorly costimulated by ICAM-1. *Eur J Immunol* 1999;29:45-53.
101. Bacus SS, Zelnick CR, Chin DM ve ark. Medullary carcinoma is associated with expression of intercellular adhesion molecule-1. Implication to its morphology and its clinical behavior. *Am J Pathol* 1994;145:1337-48.
102. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C ve ark. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
103. Foster CA. VCAM-1/alpha 4-integrin adhesion pathway: therapeutic target for allergic inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S270-7.
104. Rice GE, Munro JM, Bevilacqua MP. Inducible cell adhesion molecule 110 (ICAM-110) is an endothelial receptor for lymphocytes. A CD11/CD18-independent adhesion mechanism. *J Exp Med* 1990;171:1369-74.
105. Bochner BS, Luscinskas FW, Gimbrone MA, Jr. ve ark. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: contributions of endothelial cell adhesion molecules. *J Exp Med* 1991;173:1553-7.
106. Dobrina A, Menegazzi R, Carlos TM ve ark. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells. Eosinophils bind to the cytokine-

- induced ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late activation antigen-4 integrin receptor. *J Clin Invest* 1991;88:20-6.
107. Elices MJ, Osborn L, Takada Y ve ark. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990;60:577-84.
  108. Oleszewski M, Gutwein P, von der Lieth W ve ark. Characterization of the L1-neurocan-binding site. Implications for L1-L1 homophilic binding. *J Biol Chem* 2000;275:34478-85.
  109. Fukuda T, Kawano H, Ohyama K ve ark. Immunohistochemical localization of neurocan and L1 in the formation of thalamocortical pathway of developing rats. *J Comp Neurol* 1997;382:141-52.
  110. Berg EL, McEvoy LM, Berlin C ve ark. L-selectin-mediated lymphocyte rolling on MAdCAM-1. *Nature* 1993;366:695-8.
  111. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M ve ark. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol* 1998;142:117-27.
  112. Hynes RO. Cell adhesion: old and new questions. *Trends Cell Biol* 1999;9:M33-7.
  113. Schwartz MA, Schaller MD, Ginsberg MH. Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:549-99.
  114. Galluzzo E, Albi N, Fiorucci S ve ark. Involvement of CD44 variant isoforms in hyaluronate adhesion by human activated T cells. *Eur J Immunol* 1995;25:2932-9.
  115. Ren Y, Silverstein RL, Allen J ve ark. CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med* 1995;181:1857-62.
  116. ffrench-Constant C. Alternative splicing of fibronectin--many different proteins but few different functions. *Exp Cell Res* 1995;221:261-71.
  117. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-9.

118. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ ve ark. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
119. Choudhury A, Chung I, Panja N ve ark. Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest* 2008;134:574-81.
120. Dudley SC, Jr., Hoch NE, McCann LA ve ark. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005;112:1266-73.
121. Nakashima H, Kumagai K, Urata H ve ark. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;101:2612-7.
122. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-8.
123. Canbaz S, Erbas H, Huseyin S ve ark. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J Int Med Res* 2008;36:1070-6.
124. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365-76.
125. Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506-12.
126. Muller AM, Cronen C, Kupferwasser LI ve ark. Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: up-regulation in degeneration as well as acute endocarditis. *J Pathol* 2000;191:54-60.
127. Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I ve ark. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:822-6.
128. Parissis JT, Venetsanou KF, Mentziko DG ve ark. Plasma levels of soluble cellular adhesion molecules in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1. *Eur J Intern Med* 2001;12:350-356.
129. Calabresi L, Gomaschi M, Villa B ve ark. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL-cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:656-61.

130. Lupattelli G, Lombardini R, Schillaci G ve ark. Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 2000;140:521-6.
131. Romano M, Mezzetti A, Marulli C ve ark. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Investig Med* 2000;48:183-9.