



**1993**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA İNTRAKARDİYAK  
TROMBUS VARLIĞININ KOAGULAN, AGREGAN VE  
FİBRİNOLİTİK SİSTEM BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ERSİN DOĞANÖZÜ**

**ANKARA, 2016**



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA İNTRAKARDİYAK  
TROMBUS VARLIĞININ KOAGULAN, AGREGAN VE  
FİBRİNOLİTİK SİSTEM BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ersin Doğanözü**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Bülent ÖZİN**

**ANKARA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Prof.Dr.Mehmet Haberal'a,

Kardiyoloji eğitimim süresince hekimliğe dair engin bilgi birikimini ve deneyimini benden esirgemiyen, sabrı ve hoşgörüsüyle bana örnek olan, Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Haldun Müderrisoğlu'na,

Tez çalışmamın her aşamasında büyük emeği ve desteği olan, arkamızda duruşu ile bize güven veren, hayata bakışı ile örnek olan, yanında geçirdiğim her anda mesleğime ve hayata dair kendime birşeyler kattığım tez danışmanım, Prof.Dr.Bülent Özin'e,

Klinik ve girişimsel kardiyoloji eğitimimde önemli katkıları olan Prof.Dr.Aylin Yıldırım'a,

Girişimsel Kardiyoloji eğitimimin temellerini atan, bu eğitimin her aşamasında büyük emeği olan, desteğini her an arkamda hissettiğim, Doç.Dr.Alp Aydınalp'e

Sorularıyla düşünmeyi ve sorgulamayı öğreten, aritmi eğitimime büyük katkıları olan, Prof.Dr.İlyas Atar'a

Ekokardiyografi eğitimimde önemli yer tutan sayın hocalarım Prof.Dr.Elif Sade, Prof.Dr.Melek Uluçam, Prof.Dr.Bahat Pirat ve Prof.Dr.Serpil Eroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Yard.Doç.Dr.Uğur Abbas Bal, Yard.Doç.Dr.Kaan Okyay, Yard.Doç.Dr.Orçun Çiftci, Yard.Doç.Dr.Emir Karaçaylar ve Uzm.Dr. Keremcan Yılmaz'a ,

Tanıştığım ilk günden beri verdiği bilgilerle önümü aydınlatan Dr.Kadirhan Akyol'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, tecrübelerinden bir çok şey öğrendiğim şuan uzmanlıklarını almış tüm çalışma arkadaşlarıma,

Efor teknisyenimiz Hilal Kuzay'a,

Ekokardiyografi teknisyenimiz, Julia Öz'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalının değerli teknisyen, hemşire, personel ve sekreterlerine,

Beni yetiştiren, bugünlere getiren, hayatımın hiç bir döneminde desteklerini esirgemeyen değerlilerim annem, babam ve kardeşime,

Hayatıma renk katan, hayatın tüm zorluk ve sıkıntıları karşısında yanıbaşım hep elimi tutan, sevgili eşim Ayşe Ceren DOĞANÖZÜ'ne sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Ersin DOĞANÖZÜ**

Ankara, 2016

## ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) tüm dünyada en sık gözlenen sürekli ritim bozukluğudur. AF zemininde gelişen trombüs, inme etyolojisinde önemli yeri olan bir patolojidir.

Bu çalışmada trombüs varlığı ile beta-tromboglobulin ( $\beta$ -TG), protrombin fragment 1-2 (PF1-2), trombin-antitrombin kompleks (TAT), doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivatör inhibitörü (tPA-PAI-1) kompleks, D-Dimer'in (DD) düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek, noninvaziv olarak trombüs varlığını öngörebilecek bir belirteç bulmayı amaçladık.

Çalışmamızda transözofageal ekokardiyografi ile trombüsü saptanan 14 hasta ve trombüsü saptanmayan 40 hasta değerlendirmeye alındı. Hastaların trombüs varlığı ile tromboembolik risk skorları,  $\beta$ -TG, PTF 1-2, trombin-antitrombin kompleks, t-PA-PAI-1 kompleksi ve DD düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Hastaların yaş ortalamaları  $65,6 \pm 12,2$  yıldır. Trombüs varlığı ve yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 33'ü (%61,1) erkekti ve erkek hastalarda trombüs görülme sıklığı daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). Hastalarda hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), eski serebrovasküler olay (SVO), hiperlipidemi, malignite, troid hastalıkları ve sigara kullanımı ile trombüs arasında bir ilişki saptanmazken ; kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı (PAH-KAH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda trombüs daha sık gözlenmekteydi ( $p < 0,05$ ). Atriyum genişlikleri ve trombüs varlığı arasında ilişki yoktu. Trombüsü olan hastaların CHADS<sub>2</sub> skoru anlamlı olarak yüksek iken ( $p < 0,05$ ); trombüs varlığı ile CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların DD ortanca değeri 0,33 (range: 2,06), TAT ortanca değeri 88150 (range:497350), tPA/PAI-I ortanca değeri 14,1 (range:14,92),  $\beta$ -TG ortanca değeri 10359,5 (range:28541,5), PTF 1-2 ortanca değeri 13880 (range:530420) olarak saptandı. Trombüs varlığı ve DD, TAT, tPA/PAI-I,  $\beta$ -TG, PTF 1-2 düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Çalışmaya alınan hastalarda DD için uygun kesim

değeri 0,2, sensitivite %91,7, spesifite %47,9; TAT için uygun kesim değeri 83875, sensitivite %71,4, spesitite %46,2; tPA/PAI-I için uygun kesim değeri 12,74, sensitivite %78,6, spesifite %41,0;  $\beta$ -TG için uygun kesim değeri 8233,5, sensitivite %85,7, spesifite %33,3; PTF 1-2 için uygun kesim değeri 6310, sensitivite %78,6, spesifite %15,4 olarak saptandı

Sonuç olarak, DD, TAT, tPA/PAI-I,  $\beta$ -TG ve PTF1-2 belirteçleri AF'li hastaların trombüs gelişiminin tanısında kullanılabilecek spesifik belirteçler değildir. Ancak serimizdeki olgu sayısındaki kısıtlılık, trombüslerin oluşum süreci ve hastalardaki tanı almamış koagülasyon bozuklukları göz önüne alındığında daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** atriyal fibrilasyon, trombüs, koagülasyon bozuklukları

## ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common continuous rhythm disorder worldwide. Thrombosis developing on the basis of AF is a pathology which has important place in the etiology of stroke.

In this study, we aimed to find a noninvasive marker that can predict the presence of thrombus by examining the relationship between the presence of thrombus and beta-thromboglobulin ( $\beta$ -TG), prothrombin fragment 1-2 (PF1-2), thrombin-antithrombin complexes (TAT), tissue plasminogen activator / plasminogen activator inhibitor (tPA-PAI-1) complexes, D-Dimer (DD) levels.

In this study, by using transesophageal echocardiography, thrombus detected 14 patients and thrombus not detected 40 patients were evaluated. The correlation between the presence of thrombus and thromboembolic risk scores,  $\beta$ -TG, PTF 1-2, thrombin-antithrombin complex, t-PA-PAI-1 complex, DD levels was examined.

The mean age of patients was  $65.6 \pm 12.2$  years. There was no significant relationship between age and the presence of thrombus. 33 patients (61.1%) were male and male patients had a higher incidence of thrombosis ( $p < 0.05$ ). While there was no relationship between thrombus and hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), old cerebrovascular accident (CVA), hyperlipidemia, malignancy, thyroid disease, smoking status in patients; heart failure, peripheral artery disease, coronary artery disease (PAD-CAD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were observed more frequently in patients with thrombus ( $p < 0.05$ ). There was no relationship between atrial size and the presence of thrombus. While CHADS<sub>2</sub> score of patients with thrombosis was significantly higher ( $p < 0.05$ ); a statistically significant association was not detected between the presence of thrombus and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score. Patients' DD median value was 0.33 (range: 2.06),

TAT median value was 88150 (range: 497 350), tPA / PAI-I median value was 14.1 (range: 14.92),  $\beta$ -TG median value was 10359, 5 (range: 28541.5) and PTF 1-2 median value 13880 (range: 530 420) respectively. There was not a statistically significant relationship between presence of thrombus and DD, TAT, tPA / PAI-I,  $\beta$ -TG, PTF 1-2 levels ( $p > 0.05$ ). In patients included the study; appropriate cut-off value for DD 0,2 , sensitivity 91.7%, specificity 47.9% ; appropriate cut-off value for TAT 83875 , sensitivity 71,4%, specificity 46,2% ; appropriate cut-off value for tPA/PAI-I 12,74 , sensitivity 78,6%, specificity 41,0% ; appropriate cut-off value for  $\beta$ -TG 8233,5 , sensitivity 85,7%, specificity 33,3% ; appropriate cut-off value for PTF 1-2 6310 , sensitivity 78,6%, specificity 15,4% detected respectively.

As a result, DD, TAT, tPA / PAI-I,  $\beta$ -TG and PTF1-2 markers are not specific markers that can be used in the diagnosis of thrombus formation in patients with atrial fibrillation. However, considering of limitations in the number of cases in our series, thrombus formation process and undetected coagulation disorders; it can be said that comprehensive studies are needed.

**Key words:** atrial fibrillation, thrombosis, coagulation disorders

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Atriyal Fibrilasyon .....	13
2.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı .....	14
2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi .....	14
2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Özellikleri.....	15
2.1.4. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflaması.....	16
2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri ve Diğer Hastalıklar İle İlişkisi .....	16
2.2. Sol Atriyal Appendiks ile İlgili Genel Bilgiler .....	22
2.2.1. Sol Atriyal Appendiks'in Embryogenez ve Gelişimsel Anomalileri.....	22
2.2.2. Sol Atriyal Appendiks Anatomisi.....	23
2.2.3. Sol Atriyal Appendiks Fizyolojisi .....	25
2.2.4. Sol Atriyal Appendiks Patofizyolojisi .....	25
2.2.5. Aritmiler.....	26
2.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz Patofizyolojisi.....	27
2.3.1. Anatomik ve Yapısal Bozukluklar.....	27
2.3.2. Anormal Kan Stazı.....	28
2.3.3. Anormal Kan içeriği .....	29
2.4. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi Önerileri .....	33
3. MATERYAL VE METOD .....	35
4. BULGULAR .....	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	47



**KISALTMALAR (Alfabetik sırayla)**

<b>β-TG:</b>	Beta-tromboglobulin
<b>ABD:</b>	Amerika birleşik devletleri
<b>AF:</b>	Atriyal fibrilasyon
<b>ARIC:</b>	Atherosclerosis risk in communities study
<b>ASA:</b>	Asetil salisilik asit
<b>CASS:</b>	Coronary artery surgery study
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>DD:</b>	D-dimer
<b>DM:</b>	Diyabetes mellitus
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografik
<b>GFR:</b>	Glomerül filtrasyon hızı
<b>HT:</b>	Hipertansiyon
<b>KAH:</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KOAH:</b>	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LAA:</b>	Sol atriyal appendiks
<b>MCV:</b>	Ortalama eritrosit hacmi
<b>MPV:</b>	Ortalama trombosit hacmi
<b>PTF 1-2:</b>	Protrombin fragment 1-2
<b>RDW:</b>	Eritrosit dağılım genişliği
<b>SEC:</b>	Spontan eko kontrastları
<b>SPAF:</b>	Stroke prevention in atrial fibrillation study
<b>SS:</b>	Standart sapma
<b>SVO:</b>	Serebrovasküler olay
<b>TAT:</b>	Trombin-antitrombin kompleks
<b>tPA/PAI-I:</b>	Doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivaötr inhibitörü
<b>TÖE:</b>	Transözofageal ekokardiyografi

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. CHADS <sub>2</sub> Skoru .....	34
Tablo 2. CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Skoru .....	34
Tablo 3. CHADS <sub>2</sub> ve CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skorlarının yıllık inme riski .....	34
Tablo 4. Hastaların trombüs varlığı ve yaş arasındaki ilişki .....	38
Tablo 5. Hastaların trombüs varlığı ve cinsiyet arasındaki ilişki .....	38
Tablo 6. Hastaların trombüs varlığı ve komorbiditeleri arasındaki ilişki .....	39
Tablo 7. Hastaların trombüs varlığı ve atriyum genişlikleri arasındaki ilişki .....	40
Tablo 8. Hastaların trombüs varlığının CHADS <sub>2</sub> ve CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc arasındaki ilişki ....	40
Tablo 9. Hastaların trombüs varlığının DD, TAT, tPA/PAI-I, βTG ve PTF 1-2'nin ile ilişkisi .....	41
Tablo 10. DD, TAT, tPA/PAI-I, βTG ve PTF 1-2'nin Eğri altındaki alanı, kesim değeri, sensitivite ve spesifitesi .....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Sol atriyal appendiks varyasyonları (A: tavuk kanadı, B: rüzgar tulumu, C:kaktüs, D:karnabahar).....	24
Şekil 2. Sol atriyal appendiks anatomik spesimeni].....	25
Şekil 3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz Patofizyolojisinin Özeti .....	33
Şekil 4. ROC analizleri (DD, TAT, tPA/PAI-I, $\beta$ TG ve PTF 1-2) .....	42



## 1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) tüm dünyada en sık gözlenen sürekli ritim bozukluğudur (1, 2). Genç yaşlarda seyrek olarak gözlenen bu durumun sıklığı yaş ilerledikçe belirgin olarak artar (3, 4). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) AF'nin dünyada en sık görüldüğü 2. ülkedir. Bu ülkede AF 80 yaş üzeri nüfusun %12,5'ünü etkilemekte ve her 6 inme vakasının 4'ünde neden olarak tespit edilmektedir (5). Bu durum sağlık harcamalarında ciddi artışlara yol açmaktadır (6). Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozukluğunun AF zemininde gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın, AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir (6). Atriyal Fibrilasyonu olan hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi bozulmaktadır. AF'si olan hastaların sağlıklı kontrollere göre, anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi olduğu gözlenmektedir (7). Atriyal fibrilasyonun yapısal kalp hastalıkları ya da bazı sistemik hastalıklar ile ilişkili olarak meydana geldiği düşünülse de, olguların %12'sinde eşlik eden bir patoloji saptanmamıştır (idiyopatik AF, lone AF) (8-10).

Atriyal fibrilasyon sistemik emboliler için bir risk faktörü olup, genel mekanizma kalp içi trombusun kalpten ayrılarak, beyni besleyen damar ve/veya damarlarda tıkanmaya yol açması sonucu iskemi gelişmesidir. Bu ritim bozukluğu hastalarda iskemik serebrovasküler olay (SVO) riskini altı kat arttırmaktadır(5). Aynı zamanda her altı iskemik SVO'dan birinde temel neden AF'dir (11, 12). Son 20 yılda yapılan geniş çaplı çalışmalarla bu aritminin sistemik embolilerle ilişkisi ayrıntılı olarak belirlenmiştir (13, 14). Çeşitli meta-analizlerle de desteklenen bu çalışmalarda, eşlik eden herhangi bir yapısal kalp hastalığının bulunmadığı genç, idiyopatik AF'li hastalarda emboli riskinin artmadığı, buna karşın eşlik eden kapak hastalığı, inme öyküsü, kalp yetmezliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon (HT) ya da diyabetes mellitus (DM) gibi hastalıkların varlığında ve yaşın ilerlemesiyle ise emboli riskinin belirgin olarak artmış olduğu bildirilmiştir (11-13, 15-17).

Atriyal fibrilasyon için kabul görmüş tedavide ritim kontrolü amacıyla gerekli tedavi planının yapılması, ventrikül hızının kontrol altına alınması, embolik olayların önlenmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi amaçlanır (18). Bu tedavi biçimi yaş, sol atriyal genişleme,

atriyal fibrozis, AF'nin kronikleşmesi gibi sebeplerden dolayı her zaman mümkün değildir (18).

Atriyal fibrilasyon protrombotik bir hastalıktır. Kalp içi trombüs oluşumunun arttığı bu hastalık, sistemik embolizmin bir önceki basamağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kalp içi trombüsün sıklıkla görüldüğü yer ise; şekli, yapısı ve yeri itibari ile sol atriyal appendiks'tir (LAA). Sol atriyumdaki trombüs varlığını ortaya çıkarabilmenin şu an için en basit yöntemi ise Transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ile trombüs varlığının gösterilmesidir (19). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda gelişen semptomlar, ritim bozukluğunun başlangıç süresinin öngördürücüsü olabilir. Böyle durumlarda TÖE yapmadan ritim kontrolü bile gündeme gelebilecekken her AF hastasının semptom vermeyeceği de unutulmamalıdır. Atriyal fibrilasyon bu hastalarda genellikle tesadüfen saptanır ve bu hastalarda semptom vermediğinden dolayı AF'nin başlangıç zamanını tahmin etmek güçtür. Atriyal fibrilasyonu olan ve tromboemboli riski yüksek olan hasta grubunda kardiyoversiyon öncesi TÖE uygulanması önerilir (19).

Transözofageal ekokardiyografi girişimsel bir işlem olup; özofagus rüptürü, farenks, solunum yolu, vokal kordlar gibi yapıların yaralanmaları, aspirasyon, aritmi, geçici hipotansiyon, hipertansiyon, geçici bronkospazm verilen anesteziye bağlı solunum arresti gibi komplikasyonlara neden olabilen bir işlemdir (19).

Transözofageal ekokardiyografi yönteminin invazif bir işlem olması ve bu işlemin komplikasyonları olması sebebiyle, kardiyoversiyon öncesi uygulanabilecek non-invazif belirteçlere ihtiyaç vardır. Literatürde, bu trombüsü gösterebilecek bir belirtecin olduğu çalışmaya rastlanmadı.

Beta-tromboglobulin ( $\beta$ -TG), protrombin fragment 1-2 (PTF 1-2), trombin-antitrombin kompleks (TAT), doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivatör inhibitörü (tPA/PAI-1) kompleks, D-Dimer'in (DD) AF'li hastalarda plazmada yükseldiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca bu belirteçlerin tromboembolik olaylarda artış gösterdiği belirlenmiştir (20-24).

Bu çalışma, trombüs varlığı ile  $\beta$ -TG, PTF 1-2, TAT, t-PA-PAI-1 kompleks, DD düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek, noninvaziv olarak trombüs varlığını öngörebilecek bir belirteç bulmayı amaçlamıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

Nabız düzensizliği ile ilgili ilk dokümanların ortaya çıkması üzerinden bin yıl ve AF'nin ilk elektrokardiyografik (EKG) tanısının konmasının üzerinden neredeyse yüzyıl geçmiştir. Bu önemli keşif sonrasında ise popülasyon üzerinde aritminin etkisi çok daha güçlü anlaşılabilmiş ve araştırmalar bireysel, hücrel ve mikroselüler düzeye inmeye başlamıştır. Çalışmalar ışığında ise aritminin kapsamı gösterilmiş ve özellikle inme riskinin değerlendirilmesi konusunda terapötik yaklaşımlar ortaya konmuştur. Bu ilerlemelere rağmen hem AF insidansı hem de AF ilişkili olayların sayısında artış görülmektedir ve her sene küresel bazda 5 milyon yeni vaka tespit edilmektedir (25).

Damar veya kalp içerisinde sıvı haldeki akışkan kanın katı forma dönüşmesine trombozis denir. Trombüs kan akımının anormal olduğu, damar endotelinin hasara uğradığı ve/veya kanın pıhtılaşmaya eğilimin arttığı durumlarda; kalpte ve/veya damarlar içinde oluşan kan pıhtısı olarak tanımlanmaktadır. Bu eğilimin arttığı durumlar (endotel hasarı, normal kan akımında değişiklik olması, pıhtılaşmaya eğilimin artması) Virchow triadı olarak bilinir ve trombüse meyil yaratır (26).

Sol atriyum appendiksi, sol atriyumun ana gövdesinden köken alan eldiven parmağı benzeri çıkıntıdır. Atriyal fibrilasyonda trombüs, kontraktilitenin az olması ve stazın artması nedeni ile sıklıkla LAA'da oluşmaktadır ve bu yüzden LAA'nın AF'li hastalarda değerlendirilmesi kardiyak kökenli embolilerin önlenmesi konusunda çok önemlidir (19, 27). Hayvan çalışmalarında LAA eksizyonunun pulmoner ven akımını azalttığı, diyastolik transmitral akımı artırdığı ve kardiyak outputu %5 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (28).

### **2.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı**

Atriyal fibrilasyon, atriyum aktivasyonunun tümüyle yitilmesi sonucu etkin atriyum kasılmasının görülememesiyle karakterize supraventriküler bir aritmidir. Birçok yönde oluşan düzensiz atriyum depolarizasyonları, efektif bir atriyum kasılmasına izin vermemektedir. EKG’de atriyum kontraksiyonunu gösteren tutarlı ‘p’ dalgaları, izoelektrik hat üzerinde küçük, düzensiz, farklı amplitüd ve morfolojiye sahip, zamanlama açısından değişken hızlı ossilasyonlar ya da fibrilatör (‘f’ dalgaları) dalgalarla yer değiştirir. Bu dalgaların sıklığı dakikada 350 ile 600 atım arasında değişmektedir. Ventrikül cevabı tamamen düzensiz olup, tedavi edilmemiş normal AV iletiye sahip kişilerde genellikle dakikada 100 ile 160 atım arasındadır. Her irregüler nabız tespitinde AF’den şüphelenilmesi gerekmekte olsa da, AF’nin kesin tanısının konması için 12 derivasyonlu EKG aracılığı ile teyit edilmesi gerekmektedir. Avrupa Kalp Derneğinin tanımına göre EKG’de tipik AF karakteristiği gösteren ve EKG şeridinde en az 30 saniye boyunca kaydedilebilen her ritim AF olarak kabul edilmelidir (27). Bu basamak klinik yönetim ve inme risk katmanlamasında ve klinik karar vermede önemlidir. İnme riskinin artması, AF paterni ve ilişki semptomlar hakkında klinik düşünceler ritim kontrol veya hız kontrol stratejisi hakkında klinisyeni yönlendirmektedir (27).

### **2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi**

Atriyal fibrilasyon, en sık görülen ritim bozukluğudur ve ABD’de ritim bozuklukları nedeni ile hastaneye yatışların %33’ünden sorumludur (28). Atriyal fibrilasyon önemli bir halk sağlığı sorunu olup, mortalite, morbidite ve sağlık ilişkili harcamaları arttırmaktadır. AF’nin en önemli morbiditeleri kalp yetmezliği, inme, yaşam kalitesinde bozulma, işlevsellik ve bilişsel durumda bozulmadır. ABD ve Batı Avrupa’da nüfusun yaşlanması ve AF’nin prevelansının artması sağlık harcamalarına önemli bir yük getirmiştir. Hastalığın ABD’deki prevelansı 2,7-6,1 milyondur ve yapılan projeksiyonlarda bu yüzyılın ortalarına doğru 5,60-12,1 milyon olması beklenmektedir (29).

Kümülatif yaşam boyu risk araştırmaları, AF’nin genel olarak yaşlılarda görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. ABD ve Avrupa’da yapılan toplum-tabanlı kohort çalışmalarında sekizinci dekattan sonra erkeklerde AF riski %22-26 kadınlarda ise %22-23’tür (30). Atriyal fibrilasyon riski her yaş dekadında 2 katına çıkar. 50-59 yaş aralığındaki

nüfusun %1'inde AF saptanırken, bu oran 80-84 yaş arasında %10'a 85 yaş üzerinde ise %11-18'e çıkmaktadır (31). Son yıllarda 38 milyon kişi üzerinde yapılan AF ilişki patolojilere bağlı tıbbi masrafları inceleyen bir çalışmada; AF'li hastaların karşılaştırmalı hasta grublarına göre, masraflarında %73 oranında artış gösterilmiştir. 2008 yılı ABD verilerine göre AF'li her hasta, kişi başı 8075 dolar, toplamda ise 26 milyar dolar fazla harcamaya neden olmaktadır (32).

Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojisi ile ilgili veriler Doğu Avrupa, Afrika ve Güney Amerika ile sınırlıdır. Genel olarak AF risk faktörleri olan obezite, DM, HT ve kalp yetmezliği gibi risk faktörleri siyah ırkta daha sık olsa da, bu ırkta AF'nin daha nadir görüldüğü saptanmıştır. Yapılan Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) çalışmasında 80 yaşında beyaz erkeklerde birikmiş risk %21, beyaz kadınlarda %17 iken, siyah erkek ve kadınlarda %11'dir (33). Bu duruma ırk paradoksu adı verilmiştir (33).

### **2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Özellikleri**

Atriyal fibrilasyonun, klinik prezantasyonu geniş bir yelpazeye sahiptir. Atriyal fibrilasyon bazı durumlarda ek ilişkili hastalık olmadan rekürren, paroksizmal, "lone" AF olarak yada minör hastalık (yüksek tiroid fonksiyon testleri, subklinik ateroskleroz, mitral kapak prolapsusu gibi) ilişkili olarak görülebilmektedir. Diğer olgularda ise aritmi tetikleyici faktörlerin varlığı (aşırı egzersiz, alkol kullanımı, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, vb.) ve ek hastalık varlığı (HT, tirotoksikoz, DM, obezite, uyku apnesi, vb.) AF'yi tetikleyebilir (34). Atriyal fibrilasyon; koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, dilate kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği gibi başka bir kalp hastalığının komplikasyonu olabilir. Ayrıca ilerlemiş kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları, neoplazmlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi majör ekstra kardiyak hastalık varlığında da AF sıklığı artmaktadır. Bu tip majör hastalıklar klinik tabloyu domine ederek, AF'nin kötü sonuçlarının etkisini artırmaktadır (34). Ek tetikleyici faktör olmadan ise sadece %4 hastanın, daha çok paroksizmal tip olmak üzere "lone" AF tanısı aldığı gösterilmiştir (35).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan ve 3000'den fazla hastanın değerlendirildiği EORP gözlemsel araştırmasında; AF'li hastalarda %70 oranında HT, %30-40 oranında kalp yetmezliği (daha çok non paroksizmal tipte), %20 oranında DM ve %10 oranında KOA



saptanmıştır (35, 36). Ayrıca periferik arter hastalığı (PAH) ve kronik böbrek hastalığı'nın (KBY) AF ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (35, 36).

#### **2.1.4. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflaması**

Atriyal fibrilasyonun klinik prezantasyonu ve aritminin süresini dikkate alarak yapılan sınıflamada, semptomlardan bağımsız olarak AF aşağıdaki tiplere ayrılmıştır (37):

**Yeni tanı AF:** Aritminin süresinden ya da AF ilişkili semptomların ağırlığından bağımsız olarak, AF'nin ilk kez klinik prezantasyonunda tanı aldığı formudur (37).

**Paroksizmal AF:** Bu aritmi formunda aritmi kendiliğinden genellikle ilk 48 saat içinde sonlanmaktadır. Bu sınıflama aritmi paroksizminin 7 güne kadar uzaması durumunda da kullanılmaktadır fakat 48 saat sonrasında hem aritminin spontan sinüs ritmine dönme olasılığı düşmekte hem de antikoagülasyonu gerekmektedir (37).

**Persistan AF:** 7 günden uzun süren veya kardiyoversiyon ile sonlandırılma gereksinimi olan AF formudur. Bu formun sonlaması ve sinüs ritmine döndürülebilmesi için farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon yapılmalıdır (37).

**Uzun-sürelili persistan AF:** 1 yıldan uzun süren ve ritim kontrol tedavisi uygulanan AF formudur (37).

**Kalıcı AF:** Bu formda aritmi hem hasta hem de doktor tarafından kabul edildiği için kardiyoversiyon denenmemiştir (37).

#### **2.1.5. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri ve Diğer Hastalıklar İle İlişkisi**

Hipertansif kalp hastalığı ve koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde AF'nin en sık altta yatan nedenidir. Romatolojik kalp hastalığı da yüksek AF insidansı ile ilişkilidir ve son dönemde gelişmiş ülkelerde insidansı giderek azalmaktadır (38-40).

##### **2.1.5.1. Hipertansiyon (HT)**

Erkek hastalarda yapılan bir çalışmada HT öyküsünün AF gelişimini 1,42 kat artırdığı gösterilmiştir (38). Riskteki bu görece düşük artış HT'nin genel popülasyondaki

yüksek frekansı göz önüne alındığında HT'nin AF'nin en sık altta yatan nedeni olduğunu göstermektedir (3, 4, 39).

### **2.1.5.2. Koroner Arter Hastalığı (KAH)**

Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ya da miyokardiyal enfarkt ile komplike olmadığı sürece AF ile yakından ilişkili değildir. Atriyal fibrilasyon akut miyokart enfarktüsü vakalarının %6-10 arasında muhtemelen atriyal iskemi veya HT'ye sekonder atriyal gerilmeye bağlı olarak geçici AF görülmektedir (40). Akut miyokart enfarktüsü zemininde AF görülen hastalar komorbiditlerinden dolayı kötü prognozludur.

Stabil KAH'lılarda AF insidansı düşük seyretmektedir. Yapılan koroner arter cerrahi çalışmasında (CASS), anjiyografi ile dokümente edilmiş koroner arter hastalığı olan 18000 üzeri hasta değerlendirilmiş ve AF sadece %0,6 hastada tespit edilmiştir (41).

### **2.1.5.3. Kapak Hastalıkları**

Hemen hemen bütün kapak hastalıkları, kayda değer stenoz veya yetmezlik olması şartı ile AF gelişimine zemin hazırlar. Mitral valve prolapsusu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların %5'inde AF gelişimi tespit edilmiştir. Ayrıca kapak hastalığı olan hastaların 65 yaş üzeri olması ve sol atriyal çapın 5 cm'den uzun olması AF için bağımsız risk faktörleridir (42).

Romatolojik kalp hastalığı artık gelişmiş ülkelerde nadiren rastlanmaktadır ve yüksek AF prevalansı ile ilişkilidir. 1100 hastada yapılan bir çalışmada aynı anda mitral stenozu, mitral yetmezliği ve triküspit yetmezliği olan hastalarda AF %70 oranında tespit edilirken, izole mitral stenozda bu oran%29,izole mitral yetmezliğinde ise %16'dır (43).

### **2.1.5.4. Kalp Yetmezliği**

Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği sıklıkla beraber görülür ve birbirlerinin predispozan faktörü olabilir (44). Kalp yetmezliği olan hastalardaki AF prevalansı %10-50 arasındadır ve bu oran kalp yetmezliğinin ağırlığına göre değişmektedir (45, 46). Framingham Kalp Çalışmasında yeni tanı alan AF hastalarının %37'sinde kalp yetmezliği

olduğu, yeni tanı kalp yetmezliği olan hastaların %57'sinde AF olduğu ve eş zamanlı AF ve kalp yetmezliği olan hastaların mortalitelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (44).

#### **2.1.5.5. Hipertrofik Kardiyomiyopati**

Atriyal fibrilasyon, hipertrofik kardiyomiyopati hastalarının %10-28'inde bildirilmiştir. Bu tanının klinik yansıması ile ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır (47, 48). Bazı raporlarda hipertrofik kardiyomiyopati ve AF birlikteliğinin kötü prognozu gösterdiği belirtilirken, bazılarında da böyle bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (47, 49).

#### **2.1.5.6. Konjenital Kalp Hastalığı**

Atriyal septal defekt tanılı yetişkin hastaların yaklaşık olarak %20'sinde AF görülmüştür ve bu ilişki yaş ile pozitif yönlü korelasyon göstermektedir (50).

Atriyal fibrilasyon ve/veya atriyal flutterın sıklığı, atriyumları etkileyen diğer konjenital hastalıklar olan Ebstein anomalisi ve patent duktus arteriosus hastalarında da artmaktadır. Ayrıca ventiküler septal defekt, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz ve büyük arter transpozisyonu gibi düzeltme cerrahileri geçiren hastalarda da AF sıklığının arttığı bildirilmiştir (50).

#### **2.5.1.7. Venöz Tromboemboliler**

Derin ven trombozu ve pulmoner emboli artmış AF ile ilişkilidir. Bu durumun pulmoner damar direncinin ve kardiyak ardyükün artması sonucu sağ atriyum gerilmesine bağlı olduğu düşünölmektedir (51). Dokümente pulmoner emboli hastalarında, %10-14 arası AF görölebilmektedir. Venöz tromboembolisi olan hastaların gelecekteki AF riskini değerlendiren prospektif bir çalışmada, hastalar 16 yıl takip edilmiş ve bu hastaların %5,4'ünde AF gelişmiştir (52).

#### **2.5.1.8. Obezite**

Obez bireyler normal vücut kitle indeksine sahip olanlara göre kayda değer biçimde AF geliştirmeye meyillidirler (53). Framingham çalışmasında BMI de her bir birim artışın riski %5 arttırdığı gösterilmiştir (54).

Obezitenin AF gelişmesindeki rolü muhtemelen sol atriyumun genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Sol atriyal basıncın ve hacmin artması ve diyastolik disfonksiyonu ile beraber obez hastalarda AF tetiklenmektedir. Perikardiyal yağ dokusu artışının da AF gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir (55).

#### **2.5.1.9. Diyabetes Mellitus (DM)**

Kapak hastalığı olmayan 4700 hasta ile yapılan Framingham çalışmasında diyabetli hastalarda AF riskinin diyabet olmayanlara göre kayda değer biçimde arttığı gözlemlenmiştir (56). Sol ventrikül kitlesinin ve arteriyel katılığın artması olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (56).

#### **2.5.1.10. Metabolik Sendrom**

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (57). Japonya da 28000'den fazla hastanın dahil edildiği bir çalışmada metabolik sendrom ve AF arasındaki olası ilişki ortaya konmuştur (58). Yapılan bir başka çalışmada ise, Amerikan Kalp Derneğinin 2005 metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 4544 hastanın %5,8'inde, 5 yıllık takip sonrasında AF gelişimi gözlemlendiği bildirilmiştir (59).

#### **2.5.1.11. Kronik Böbrek Hastalığı**

Kronik böbrek hastalığı, AF gelişiminin riskini artırmaktadır. 235000'den fazla hastayı içeren bir kohort çalışmasında glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30 ile 59ml/min/1,73 m<sup>2</sup> arasında olan hastalar ile normal böbrek fonksiyonlarına sahip bireyler karşılaştırılmış ve GFR'si bozuk olan hastaların AF gelişim riskinin 1,32 kat fazla olduğu rapor edilmiştir (60). ARIC çalışmasına katılan ve AF'si olmayan 10000'den fazla hastada 10,1 yıllık takipte GFR

düştükçe AF riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak makroalbuminüri ve mikroalbuminüri de AF ile ilişkili bulunmuştur (61).

#### **2.5.1.12. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)**

Atriyal fibrilasyon hastalarının %10-15'inde KOA bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir (62).

#### **2.5.1.13. Uyku apnesi**

Özellikle HT, DM ve yapısal kalp hastalığı varlığında, atriyal basıncın apne ile indüklendiği gösterilmiştir. Meydana gelen otonomik değişimler nedeniyle, AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir (63).

#### **2.5.1.14. Hipertiroidi**

Hipertiroidi hastalarında AF riski artmıştır. 40000 kişiyi içeren bir nüfus çalışmasında, hipertiroidi hastaların %8,3'ünde AF veya atriyal flutter görülmüştür (64). AF gelişiminden ve hızlı ventriküler cevaptan, artmış  $\beta$ -adrenerjik tonus sorumlu tutulmaktadır. Buna karşın deneylerde  $\beta$ - reseptör bloğu ve vagal blok sonrasında da, hipertiroidi de AF gelişme riskinin artması nedeni ile artmış tiroit hormonlarının kendilerinin de AF'ye zemin hazırladığı iddia edilmiştir (65). Hipotiroidide AF gelişiminin arttığına dair kanıt yoktur.

#### **2.5.1.15. Cerrahiler**

Yapılan çalışmalarda bypass cerrahisi sonrası %30-40 oranında, kapak cerrahisi sonrası %37-50 oranında AF tespit edilmiştir (66, 67). Atriyal fibrilasyon, kayda değer rejeksiyon yokluğunda bile kalp transplantasyonu sonrasında %10-24 hastada görülebilmektedir (66, 68).

Yapılan bir gözden geçirme çalışmasında, 50 yaş üzeri sinüs ritminde kardiyak dışı cerrahi yapılan hastalar takip edilmiş ve perioperatif dönemde hastaların %4,1'inde AF geliştiği saptanmıştır. Non kardiyak cerrahi grubunda AF'nin en sık toraks ameliyatlarında gerçekleştiği belirtilmiştir (69).

#### **2.5.1.16. Aile Öyküsü**

Framingham çalışmasında 65 yaş altı AF'li 4400 bireyin, birinci derece akrabalarında prematüre başlangıçlı AF'nin daha sık görüldüğü ortaya konmuştur (70). Atrial fibrilasyon riski bu hasta grubunda standart risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, HT, kalp hastalığından bağımsızdır (70).

#### **2.5.1.17. Genetik Faktörler**

Çoğu AF hastasının bir ya da daha çok hastalıkla ilişki olduğu ortaya konmuştur fakat “lone” AF hastalarında neden belirsizdir. Bu hastalarda genetik bir köken olduğu düşünülebilir. Atrial fibrilasyonun geçişi karmaşıktır. Çoğu hastada genetik duyarlılık varsa bile poligenik olduğu düşünülmektedir. Framingham çalışmasından alınan bireylerin takibinde persistan AF'si olan hastalarda genetik risk daha yüksek bulunmuştur (71). Bu veriler İzlanda'da yapılan bir kohort ile de desteklenmiştir (72).

Gollob ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada idiopatik AF'li hastaların %27'sinde atriyum yapısında bulunan konneksin 40 proteinini kodlayan GJA 5 geninde mutasyonlar tespit edilmiştir (73). Bu proteinlerdeki mutasyonlar hücrelerdeki elektriksel ilişkinin zayıflamasına ve ileti hızında yavaşlamaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda oluşan depolarizasyon heterojenitesi AF'ye zemin hazırlamaktadır (74).

Atrial fibrilasyonun tipik Mendel genetiğine uygun olarak aktarıldığı, tek bir gen de bozulma sebebiyle yakın akrabalarda AF sıklığının arttığı rapor edilmiştir, Hastalarda otozomal dominant ve resesif geçiş bildirilmiştir. Atrial fibrilasyon gelişimde 10q22-q24, 11p15.5, 6q14-16, 3p22-p25 ve 4q25 lokusları sorumlu tutulmaktadır. Özellikle 4q25

lokusundaki tek nükleotid polimorfizmleri hastada AF'nin klinik bulgularını belirlemektedir (75).

### **2.5.1.18. Diğer Risk Faktörleri**

Perikardiyal yağ dokusundaki artış, inflamasyon, diğer supraventriküler aritmiler, ağır alkol tüketimi, teofilin, adenozin, digitaller başta olma üzere bazı ilaçlar AF riskini artırmaktadır. Kafeinin AF gelişimine etkisi hakkında bilinen bir kanıt yoktur.

### **2.1.6. Atriyal Fibrilasyonun Tetikleyicileri**

Yukarıda bahsedilen, AF risk faktörlerinin uzun dönem etkilerinin yanında, akut tetikleyici etkileride bulunmaktadır. Framingham çalışmasında kronik hastalık dışı tetikleyicilerde incelenmiştir. Kardiyotorasik cerrahi, enfeksiyon, non-kardiyotorasik cerrahi, akut miyokardiyal enfarktüs bu faktörlerin en önemlileri olarak ortaya çıkmıştır. Belirlenen diğer minör tetikleyiciler ise akut alkol tüketimi, tirotoksikoz, akut perikardiyal hastalık, akut pulmoner emboli ve diğer akut pulmoner patolojilerdir (70).

## **2.2. Sol Atriyal Appendiks ile İlgili Genel Bilgiler**

Sol atriyal appendiksi, atriyal primordiyumun bir kalıntısıdır. Anatomik ve fizyolojik varyasyonları vardır ve AF'li hastalarda tromboembolinin majör kaynağıdır (76, 77).

### **2.2.1. Sol Atriyal Appendiks'in Embryogenez ve Gelişimsel Anomalileri**

Sol atriyal appendiksi, sol atriyumda primitif atriyumdan arta kalan tek yapıdır (78). Gestasyonun 4.haftasında primitif atriyum saat yönünün sağına doğru dönerek geleceği son noktaya varır. Arta kalan hücresel çıkıntı basal mesoderma tabakada katılarak trabeküler ve pectineal kasları oluşturur. Bu sıkı endokardiyum LAA'nında karakteristik özelliğidir. Akciğerler geliştiğinde primordial pulmoner ven tomurcuğu primitive atriyauma bağlanır. Sol atriyum gelişimi embriyolojik yaşamın yaklaşık 50. gününde tamamlanmış olur (78).

Sol atriyal appendiksinin, çok az yapısal anomalisi bulunmaktadır. Sol atriyal appendiks izomerizmi ölümcül konjenital sendromlar ile ilişkilidir. Sol atriyal appendiksin

konjenital yokluğunun, tam veya “flush” (dolu) trombotik tıkanıklığından ayrılması klinik olarak önemlidir.

Konjenital LAA anevrizmaları pectineus kasının displazisi ile ilişkilidir. Bu anevrizmalar trombus oluşumuna, supraventriküler aritmilere ve rüptüre meyil yaratmasından dolayı, bu hastalarda anevrizmektomi önerilir. Perikardiyumunun konjenital yokluğu appendiksin herniasyonuna neden olabilmektedir. Bu durum LAA’ya yapılacak perikardiyal girişimleri zorlaştırabilir (79).

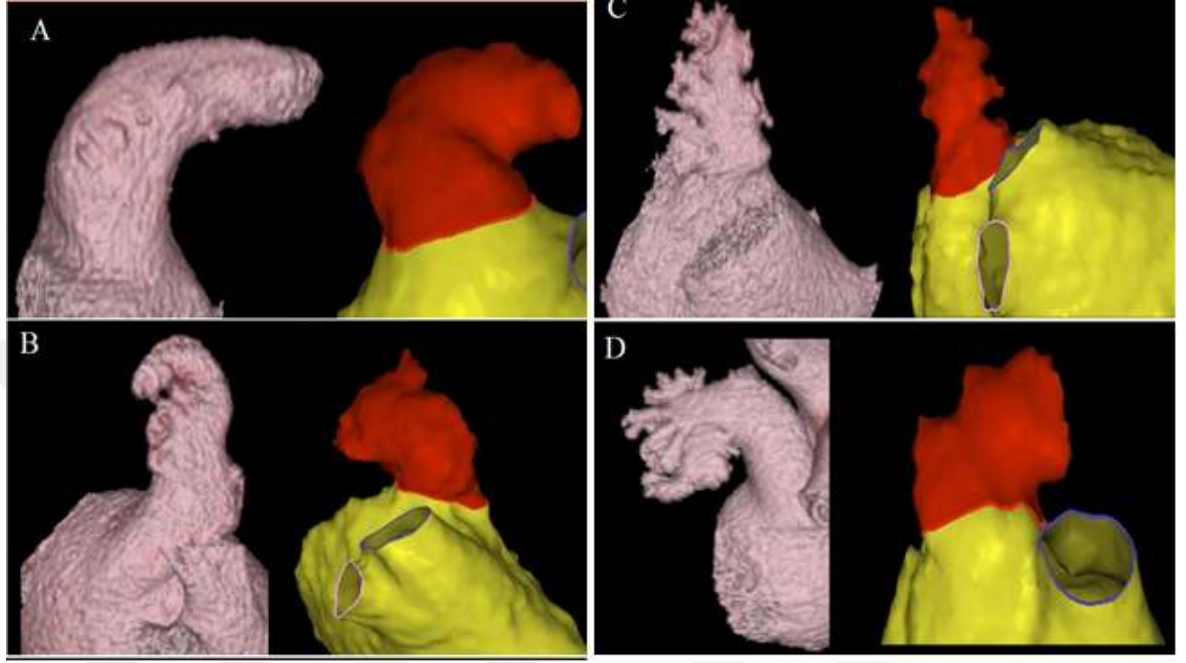
### **2.2.2. Sol Atriyal Appendiks Anatomisi**

Perikardiyal boşlukta sabitlenmiş halde duran LAA birçok hayati organ ile yakın ilişki içerisinde. Çeşitli varyasyonlar göstermekle beraber LAA’nın gövde kısmı sol atriyumun önünde ve sol pulmoner venin paralelindedir. Sol atriyal appendiksin ucu pulmoner arter, sağ ventrikül çıkım yolu ve sol ventrikül serbest duvarını gösterir (80). PA ve sol pulmoner arter superoposteriora beraber gider ve transvers sinüs ile birbirinden ayrılır. İnférieur yüz ve ostium sol sirkümfleks arter ve vena cordis magna ile ilişki halindedir. Sol frenik sinirde posterolateralde seyrederek Marshall ligamanı sol lateral yüz ile sol superior pulmoner ven arasında epikardiyal bir yapıdır. Ligamanın hafifçe lateralinde Bachmannın lifleri yer alır ve LAA boynunu çevreleyerek sarar. Endokardiyumunda trabekülasyon çok kalın olsa da, LAA duvarı incedir (81). Ostiumun sınırları tamamlanmamıştır. Marshall ligamanından köken alan bir çıkıntı (Ekokardiyografide “Q-ucu” bulgusu olarak tespit edilir) LAA ve sol superior pulmoner veni birbirinden ayırır. Anterior ve inferior yüzleri sol atriyumdan ayıramaz (81).

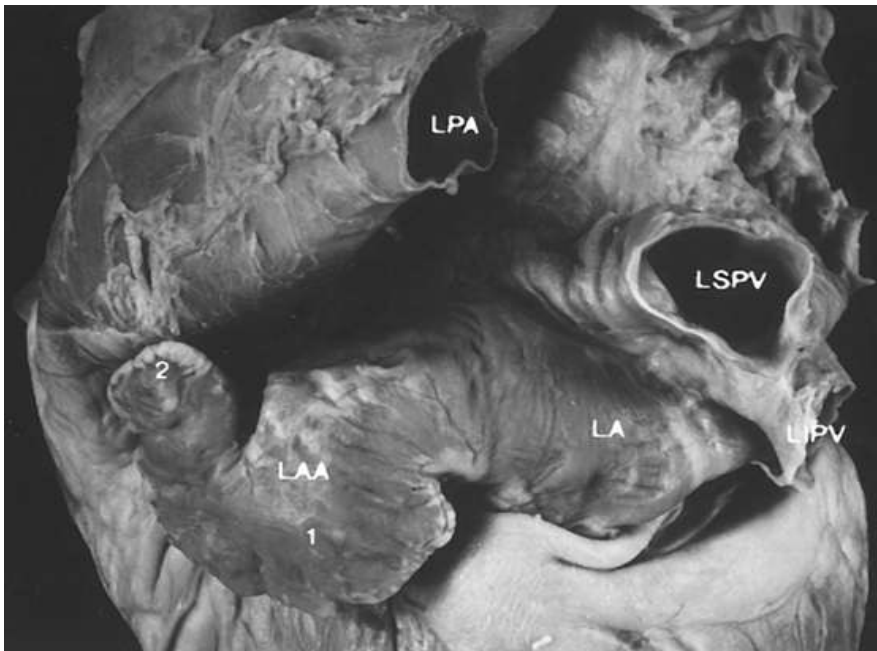
Sol atriyal appendiksinin, lob sayısı ve boyutuna göre birçok varyasyonu bulunmaktadır (81). Sol atriyal appendiks morfolojisi genellikle “tavuk kanadı”, “karnabahar”, “kaktüs” ve “rüzgâr hortumu” tipleri olarak 4’e ayrılır (82) (Şekil 1). Kaktüs tipinde ortada bir santral lob ve loba köklenen aşağı ve yukarıda olan iki tane sekonder lob vardır. Rüzgâr hortumu tipinin ortasında merkezi bir lob bulunmakta ve çok sayıda lob bu orta lobdan köken almaktadır. Karnabahar tipi diğer tiplerden göreceli olarak kısadır ve düzensiz şekillidir. Tavuk kanadı tipi ise ostium sonrası kendi üzerine katlanır



(83). Sol atriyal appendiksin ostiumu oval, çember, üçgensel, su damlası veya ayak benzeri şekillerde olabilir. Genişliği 12,1-38,8 mm arasında, uzunluğu ise 24,9-85,7 mm arasındadır (84). Oval şekilli ostium en sık görülen tipidir. Ostiumda bulunan ufak çukurlar trombüs gelişimine meyil yaratmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1.Sol atriyal appendiks varyasyonları (82) (A: tavuk kanadı, B: rüzgar tulumu, C:kaktüs, D:karnabahar)



Şekil 2. Sol atriyal appendikse anatomik spesimeni (LAA 2 ayrı loba ayrılmıştır. LA:Sol atriyum, LIPV:Sol inferior pulmoner ven, LPA:Sol pulmoner arter ve LSPV:Sol superior pulmoner veni ifade etmektedir) (85).

### **2.2.3. Sol Atriyal Appendiks Fizyolojisi**

Sol atriyal appendiksi ventriküler sistol esnasında emme fonksiyonu gören kontraktıl bir rezervuar ve dekompresyon odasıdır. Diyastol esnasında ise nakil işlevi görür. Bu fonksiyon TÖE esnasında değerlendirilebilmektedir (86). Normal işlevli bir LAA'da organize dört fazlı(qudrifazik) akım gözlemlenmektedir. Miyopatik LAA'da ise bu patern daha az belirgindir (87).

Sol atriyal appendiks, ek olarak endokrin organ görevi görmekte ve atriyal natriüretik peptitlerin %30'unu üretmektedir (88). Yapılan bir hayvan çalışmasında LAA'nın hipovolemide susama hissini düzenlediği de bildirilmiştir(89). Hipotetik olarak LAA eksizyonunun bazı kötü etkileri olabilir. Hayvan çalışmalarında LAA eksizyonunun pulmoner ven akımını azalttığı, diyastolik transmitral akımı artırdığı ve kardiyak outputu %5 oranında düşürdüğü gösterilmiştir(90). Sol atriyal appendiks eksizyonunun ya da manipülasyonunun insan fizyolojisi üzerine yapılmış uzun dönem çalışması yoktur.

Hayvan modellerinde LAA'nın kardiyak progenitor hücreleri için potansiyel rezervuar olduğu ortaya atılmıştır. Bu hücrelerin kültürlerinde olgun kardiyomiyosit benzeri görünüm saptanmış ve miyokart enfarktüsü sonrasında kardiyak fonksiyonun devamında etkisi olduğu düşünülmüştür (91). Bu verilerin ön sonuçlar olduğu ve kardiyak kök hücreler ile atriyal appendiks arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

### **2.2.4. Sol Atriyal Appendiks Patofizyolojisi**

Sol atriyal appendiks, inmeye neden olan trombüsün, nonvalvüler AF'de %91'inin, kardiyomiyopatisi olup AF'si olmayanlarda ise %15'inin kaynak bölgesidir (76). Sol atriyal appendiksten köken alan trombüse bağlı gelişen inmeler karotis hastalığına bağlı olanlara

göre daha çok morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (77). Trombüs formasyonunda AF'nin LAA içindeki akım hızını düşürmesi, kan stazını ve koagülasyonu artırması ve LAA'nın yapısı etkili olmaktadır (92, 93). TÖE ile tespit edilen LAA kasılmasındaki ve LAA akım hızındaki düşüş inmenin en önemli prediktörlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (94). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study (SPAF) III çalışmasında, inme önleme analizlerinde LAA pik anterograde hızının 20 cm/sn altında olması, LAA trombüsü ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (95).

Buna ek olarak uzun süreli AF'de, LAA yeniden şekillenmesi, oda genişlemesi ve pektinues kasının hipotrofisi ile karakterize değişiklikler olduğu otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir. Klinikte kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile LAA trombüsü ile bağlantılı olan skar dokusunu tanıyabilmek mümkündür (96).

Sol atriyal appendiksin morfolojisi ve inme riski ile ilgili eldeki veriler çelişkilidir. Tanımlanan anatomik özellikler içinde orifis ve boynun boyutları, hacim, çoklu lob varlığı, trabekülasyonların derecesi, LAA'nın konumu, fibrozis ve spesifik dört morfoloji en sık araştırılan konulardır. Bundan önce yapılan retrospektif çalışmalar karnıbahar ve tavuk kanadı görünümü olmayan morfolojilerin trombüs gelişimine daha çok zemin hazırladığını gösterse de (97), yeni yapılan daha geniş çaplı meta analizlerde tavuk kanadı morfolojisindeki LAA'ların daha yüksek oranda tromboembolik risk taşıdığı tespit edilmiştir (83).

Atriyal fibrilasyon olmayan hastalarda LAA'da trombüs formasyonunun mekanizması, LAA akımının azalması ve dolum basıncının elevasyonu ile açıklanabilmektedir. Sol atriyal appendiks perikardiyal boşlukta ve sol ventrikülün serbest duvarının süperiorunda sabitlendiğinden dolayı, diyastolik sol ventrikül distansiyonunun appendiks fonksiyonunun azalmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (83).

### **2.2.5. Aritmiler**

Sol atriyal appendiksine uygulanan ablasyon sonrası tekrarlayan atriyal fibrilasyon ve atriyal taşikardilerin son bulması, iletinin ise devam etmesi LAA'nın artimi oluşumundaki önemini göstermektedir (98). Bunun dışında LAA yapısal kalp hastalığı olmayan genç erişkinlerde tespit edilen aritmilerin %3'ünden mesüldür. Bu aritmiler

LAA'dan çıkan anormal otomatisiteden kaynaklanmaktadır (99). Sol atriyal appendiks ve sol ventrikül arasında sol taraflı aksesuar yol da tanımlanmıştır. Bu hastalıkta tedavi olarak radyo frekans ablasyon önerilmektedir (100).

### **2.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz Patofizyolojisi**

Atriyal fibrilasyon ile inme riski ve tromboemboli ilişkisi uzun süredir bilinmektedir. AF'de tromboz gelişimi multifaktöriyel bir hadisedir ve sadece sol atriyumun az kasılmasına bağlanamaz. AF'nin kendisinin protrombotik ve hiperkoagülasyona meyil yaratan bir hastalık olduğuna dair literatürde ek kanıtlar bulunmaktadır (101). Virchow tiradına göre trombüs formasyonu için damar yapısında, kan akışında ve kan içeriğinde bozulma olması gerekmektedir (19).

#### **2.3.1. Anatomik ve Yapısal Bozukluklar**

Her bir atriyumun kör çıkışındaki pasaja appendiks denmektedir. Sol atriyal appendiks uzun ve ince yapısı ile kan stazına meyil yaratmaktadır. Hem AF'li hem sinüs ritmindeki bireylerde en sık trombüs bu bölgede tespit edilmektedir (92).

Sol atriyum ve LAA'nın AF nedeni ile boyutlarının değişime uğramasına tromboembolizm eşlik edebilir. Atriyal fibrilasyonda olan endotel hasarı iyi tanımlanmıştır ve elektron mikroskopu ile de gösterilmiştir. Endotel hasarı özellikle appendiks bölgelerinde daha yoğun olmaktadır. Yapılan çalışmalarda normal bireylerde de LAA'da meydana gelen endotel hasarının sağ appendikse göre daha çok olduğunu göstermiştir. Atriyal fibrilasyonda sol appendiksteki bu hasar daha belirgin olmaktadır. Atriyal fibrilasyon hastalarında koagülasyona meyil yaratan diğer bir durumda miyositlerde meydana gelen hipertrofi, nekroz ve mononükleer hücre göçüdür. Bu yapısal değişiklikler atriyal sistolün başarılı kardiyoversiyon sonrasında gecikmesini açıklıyor olabilir (26).

Atriyal fibrilasyonda görülen yapısal değişimlerden birisi de ekstraselüler matriks yeniden yapılanmasının bozulmasıdır. Ekstraselüler matriks miyositler için destek sağlamakta ve kalbin yapısal ve geometrik entegrasyonunu devam ettirmektedir (102).

Ekstaselüler matriksin yapısının bozulması hem ileti defektlerine hem de endokart fibrosisi ve infiltrasyonuna neden olacak sonuç olarak trombozu tetikleyecektir. Birçok çalışmada AF hastalarında kollajen yıkım ürünlerinin arttığı, matriks yıkımının bozulduğu, matriks metalloproteinazlarının, metaloproteinaz inhibitörlerinin ve çeşitli plazma büyüme faktörlerinin plazmada anormal miktarlarda tespit edildiği görülmüştür (103). Bu proteinler çeşitli kollagenlerin yıkımında etkilidir ve sağlıklı matriks turnoverı için şarttır (103).

Matriks metaloproteinazlar ve onların inhibitörlerinin plazmada değişimi AF'den ziyade komorbid hastalıklara bağlı olsa da, bu değişimler tromboza meyil yaratmaktadır. Ek olarak ekstaselüler matriksin yıkımı, remodellingin, atriyum dilatasyonunun ve aritminin nedeni olabilir (104).

### **2.3.2. Anormal Kan Stazı**

Atriyal sistolün yapılamamasına ek olarak non-valvüler AF'de sol atriyal dilatasyon progresif olarak artmakta ve staz potansiyeline katkıda bulunmaktadır. Mitral stenoz varlığında sol atriyum dilatasyonu artmakta ve staza meyil yaratarak trombozu artırmaktadır. Non valvüler AF'de trombogenezin patofizyolojisinde, sol atriyum dilatasyonu veya vücut yüzey alanına göre düzeltilmiş atriyal boyutun inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (105).

Atriyal fibrilasyonun, trombogeneze valvüler kalp hastalığının katkısı görmezden gelinemez. Beyin tomografisinde emboli olan ya da otopsi yapılan mitral stenoz hastalarının %75'inde atriyal fibrilasyon bulunmuştur. Atriyal fibrilasyonun nedeni sol atriyum boşaltımında ve transmitral akımdaki değişikliklere bağlı olabilir (106).

Sol atriyum ve LAA'daki anormal kan stazı, TÖE'de spontan eko kontrastları (SEC) olarak veya AF paroksizmlerinde nabız-dalga Doppler ile görülebilir (107). Sinüs ritminde LAA da dört fazlı kan akımı paterni görülmesi minimum staz ile ilişkilidir (108). Bu kan akımı paterninin atriyal ve ventriküler pasif ve aktif dolunun arasındaki küçük gecikmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (108).

Spontan eko kontrastı oluşumunun fibrinojen ve eritrositler arasında artmış etkileşime bağlı olduğu düşünülmektedir (109). SEC görülmesi kan akımına yüksek oranda bağımlıdır ve AF gibi staza meyil yaratan durumlarda görülmesi sıktır. Atriyal fibrilasyonda SEC görülmesinin tromboembolizmin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (105). SEC görülen AF'li bazı hastaların damar içi hacminin azalması bu hastalarda inme insidansının artışı açıklayabilir. SEC sinüs ritmine döndükten 3 ay sonra bile %37 oranında görülebilmektedir (110). Bu yüksek oran nedeni ile kardiyoversiyon sonrasında da antikoagülasyona devam edilmesi önerilmektedir.

### **2.3.3. Anormal Kan içeriği**

Trombogenezin ana tetikleyiciler trombositler ve koagülasyon kaskadında bulunan çeşitli proteinlerdir. Atriyal fibrilasyonda bu tetikleyiciler ve kanda bulunan diğer içerikler (inflamatuar sitokinler, büyüme faktörleri gibi) değişime uğramıştır.

### **Koagülasyondaki Anormal Değişimler**

Akut başlangıçlı veya kronik AF hastalarında fibrin yapım ve yıkım döngüsü artmıştır. Bu değişimin daha önce yapısal kalp hastalığının bulunması ya da AF'ye atfedilmesi de protrombotik endikatörler olan PTF 1-2 fragmanları ve TAT'ın AF'si olan inme hastalarında sinüs ritimli inme hastalarına göre daha yüksek konantrasyonlarda bulunmasındandır (111).

Çeşitli protrombotik endikatörler ile staz ve intrakardiyak tromboz arasındaki ilişkiler tanımlanmıştır (112). Yapılan bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş emboli öyküsü ve DD'nin, LAA trombüsünü göstermede bağımsız prediktör faktörler olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda DD'nin normal değerinin LAA trombüsünün olmadığını belirleme kullanılabileceği belirtilmiştir (112).

Protrombotik durum LAA disfonksiyonu ile de koreledir (113). TEE bulguları ile inme arasında ilişkiler de saptanmıştır. Non-valvüler AF'de TEE esnasında görülen SEC ile PTF 1-2 fragmentleri, fibrinopeptit A ve trombin-antitrombin 3 kompleksi arasında ilişki görülmektedir (114). Atriyal flutter ve LAA fonksiyon bozukluğu olan hastalarda DD,  $\beta$ -TG

seviyesinde artma, AF'li hastalarda mitral yetmezliğin inme riskini düşürmesi ve bu hasta grubunda DD miktarının düşük olması staz ve tromboz arasındaki ilişkiyi gözler önüne sermektedir (114).

Antikoagülan tedavi, bazı protrombotik belirteçlerin kandaki seviyesini düşürmektedir (115). Bu bulgu INR'nin 1,5-1,9 arasında olduğu düşük yoğunluklu antikoagülasyonda da geçerliliğini korumaktadır. Düşük yoğunluklu antikoagülasyonda PTF 1-2 fragmanları ile DD seviyesi baskılanmaktadır (116).

Kronik AF'de DD seviyeleri zaman içinde belli seviyelerde kalır ve hastanın yaşından bağımsız olarak hiperkoagübilitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Risk faktörleri ile birleştirildiğinde DD non-valvüler AF'de ve warfarin tedavisi alanlarda tromboembolik olayları öngörmede kullanılabilir (117, 118). DD kullanımı özellikle konvansiyonel inme risk faktörü olan hastalarda (yaş, kardiyomiyopati, geçirilmiş inme öyküsü) önemli görünmektedir. Bu hasta grubunda düşük D-dimer seviyelerinin inme riskinin düşük olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral antikoagülan kullanımına rağmen DD seviyesinin yüksek seyretmesi kardiyovasküler hadiseler açısından risk prediktörüdür (118).

Bu bilgiler ışığında DD intrakardiyak trombüs riski az olan AF'li hastalarda antikoagülasyonsuz kardiyoversiyon planlandığında tarama testi olarak kullanılabilir (118).

### **von Willebrand faktör (vWf)**

Atriyal fibrilasyonda gözlemlenen hiperkoagülabilité durumu vWf üzerinde yapılan çalışmalar ile biraz daha aydınlatılmıştır. vWf endotelial hasar ve disfonksiyonu göstermede önemli bir belirteçtir. Artmış vWf seviyeleri AF'de LAA trombüsünü göstermede bağımsız prediktördür(119). Ek olarak aşırı yüklenmiş appendiksi olan hastalarda LAA da vWf sentezinin arttığı gösterilmiştir. Endokardiyumda artmış vWf üretimi, mitral kapak hastalığında sol atriyum dilatasyonu ve miyosit çapının artması ile korele seyretmektedir (120).

Hem vWf hem de doku faktörü kardiyojenik tromboembolizm hikâyesi olan hastalarda aşırı salgılanmaktadır. Plazma vWf ve DD seviyeleri aspirin ve antitrombotik tedavi almayan hastalarda korele seyretmektedir (121).

Rotterdam çalışmasında AF ve plazma vWf seviyeleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu bağlantı özellikle kadın hastalarda daha belirgindir ve AF'li kadın hastaların erkeklere göre daha çok inme geçirmesini açıklıyor olabilir (122).

### **Fibrinolizdeki değişimler**

Atriyal fibrilasyonda, fibrinoliz de artmıştır ve bu durum protrombotik duruma verilen patofizyolojik yanıt olarak da değerlendirilebilmektedir. Artmış fibrinoliz doku plazminojen aktivatorünün ve t-PA inhibitörünün artmış, plasmin-antiplasmin kompleksinin azalmış konsantrasyonları ile gösterilebilir (123).

SPAF III çalışmasında artmış plasmin-antiplasmin komplekslerinin tromboembolik risk faktörleri olan ileri yaş, yeni tanı konjestif kalp yetmezliği ve AF'den bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (124). Artmış t-PA ve PAI-1 seviyeleri emdotelial disfonksiyon, inflamasyon ve hasara neden olan HT, kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığının AF ile birlikteliğini gösteriyor olabilir. PAI-1 konsantrasyonunun değerlendirilmesi başarılı kardiyoversiyonun (125) ve aynı zamanda kardiyopulmoner bypass sonrası AF gelişiminin (126) prediktörüdür. Fibrinolitik sistemdeki anormal değişimler hem trombojeneze hem de atriyal remodellinge etki etmektedir.

### **Trombositler**

Birçok çalışma trombositlerin hiperkoagüabiliteye katkısı olabileceğini göstermektedir. Var olan veriler ışığında AF'de trombositlerin fonksiyonlarında değişikliklerin olduğu kabul edilmekte, fakat bu durumun tromboz artışına ne kadar etkide bulunduğu bilinmemektedir. Örnek olarak yapılan bir çalışmada AF'li hastalarda sinüs ritmi olanlara göre artmış trombosit mikro partikülleri ve çözünür P-selektin seviyeleri gösterilmiştir. Aynı çalışmada AF'li hastalar ile hastalık eşleşme çalışması da yapılmış ve trombosit ürünlerinin seviyesinde bir fark görülemediği. Bu sonuç AF'nin kendisinin değil altta yatan komorbiditelerin trombositlere etkisi olduğunu düşündürmektedir (127).

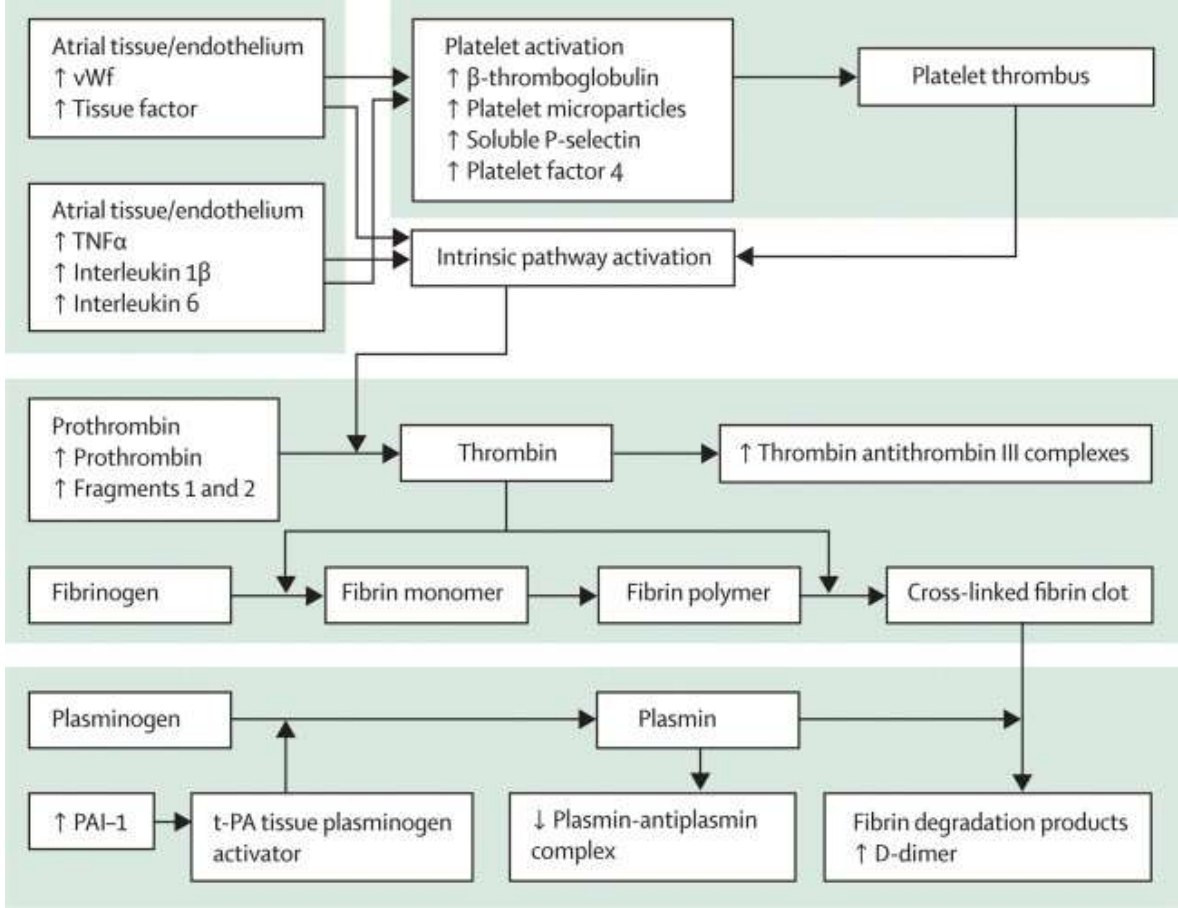


Trombosit agregasyonunda alfa-granüllerinden salınan ve trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan  $\beta$ TG, hem valvüler hem non-valvüler AF'de sinüs ritmine göre artış göstermektedir (128). Düşük LAA akımı olan hastalarda ve geniş sol atriyal boyutları olan hastalarda da  $\beta$ -TG seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (128).

Atriyal fibrilasyonda trombosit aktivasyonu artmıştır ama bu durumun klinik olarak tromboza meyil yarattığını gösteren kanıt yoktur. SPAF - III çalışmasında (23) plazma  $\beta$ -TG miktarı ile tromboembolik olaylar arasında bağlantı bulunamamıştır. Fakat Rotterdam çalışmasında soluble P-selektin seviyelerinin artışının yaşlı AF'li popülasyonda olumsuz klinik sonuçlara yol açabileceği gösterilmiştir (129).

### **Sinüs Ritminin Geri Döndürülmesinin Biomarkırlara Etkisi**

Çalışmalarda AF'ye bağlı koagülasyon sisteminin aktivasyonun geri döndürülmesinde kardiyoversiyonun etkisi olabileceği gösterilmektedir. Elektriksel kardiyoversiyon farmakolojik kardiyoversiyona göre koagülasyon sistemini daha çok aktive edebilmektedir. Bir çalışmada kardiyoversiyon için harcanan enerji ile plazma DD değerlerinin arasında ilişki bulunmuştur. Kardiyoversiyon sonrasında AF'nin devamında ise DD ile takip edilen koagülasyona meyilinin artış gösterdiği belirtilmiştir (130). Hiperkoagülasyon durumu kardiyoversiyon öncesi yapılan warfarin tedavisine rağmen görülebilmekle beraber terapötik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda azalmaktadır (131). Atriyal flutter da ise DD, trombosit faktör 4,  $\beta$ -TG, TAT ve PTF 1-2 fragmanları yüksek değerlerde tespit edilmekte ve bu aritminin kardiyoversiyonuna rağmen yüksek değerlerde seyretmeye devam etmektedir (132). Şekil 3'te AF'de koagülasyon kaskadında olan değişimler tariflenmiştir.



Şekil 3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz Patofizyolojisinin Özeti (133).

## 2.4. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi Önerileri

Atriyal fibrilasyon için kabul görmüş tedavide ritim kontrolü amacıyla gerekli tedavi planının yapılması, ventrikül hızının kontrol altına alınması, embolik olayların önlenmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi amaçlanır (18). Bu tedavi biçimi yaş, sol atriyal genişleme, atriyal fibrozis, AF'nin kronikleşmesi gibi sebeplerden dolayı her zaman mümkün değildir (18).

Tedavi planlanırken, hastaların inme ve kanama riski, ayrıca hastanın tercihleri göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir. Atriyal fibrilasyonun tipi değil, tromboembolik risk değerlendirmesi dikkate alınmalıdır. Bu nedenle tedavi planı yapılırken CHA2DS2-VASc skorlaması önerilmektedir. Mekanik kalp kapağı olan AF hastalarında, warfarin tercih

edilmelidir. Nonvalvuler AF hastalarında CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru  $\geq 1$  ise oral antikoagulan verilmelidir. Warfarin, dabigatran, rivaroxaban veya apixaban verilebilir (18).

CHADS<sub>2</sub> (Tablo 1) ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorları (Tablo 2) tromboembolik olay riskini hesaplamak amacıyla kullanılır. CHADS<sub>2</sub> skorunun zaman içinde yetersiz kalması sonucu CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru geliştirilmiştir. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 olan nonvalvuler AF'li hastalarda antitrombotik veya antiangran tedavisi verilmeyebilir. Mekanik protez kapağı olan son dönem böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalize giren hastalarda oral antikoagulan olarak warfarin tercih edilmelidir. Nonvalvuler AF olan ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru  $\geq 1$  olan hastalarda yeni nesil oral antikoagulanlar kullanılabilir. Aynı zamanda orta-ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozda direk trombin inhibitörü veya faktör Xa inhibitörü önerilmektedir (134).

Tablo 1. CHADS<sub>2</sub> Skoru (135, 136)

Risk faktörü	Puan
C Konjestif kalp yetmezliği	1
H Hipertansiyon	1
A Yaş ( $\geq 75$ yıl)	2
D Diyabetes mellitus	1
S2 İnme öyküsü	2

Tablo 2. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Skoru (134)

Risk faktörü	Puan
C Konjestif kalp yetmezliği	1
H Hipertansiyon	1
A2 Yaş ( $\geq 75$ yıl)	2
D Diyabetes mellitus	1
S2 İnme öyküsü	2
V Vasküler hastalık	1
A Yaş (65-74 arası)	1
Sc Cinsiyet kategorisi (Kadın cinsiyet yüksek risklidir)	1
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC skoru</b>	<b>AF için Öneri</b>
$\geq 2$ Yüksek risk	Ağızdan antikoagulan
1 Orta risk	Ağızdan antikoagulan veya aspirin (75-325 mg)
0 Düşük risk	Aspirin (75-325 mg) veya antitrombotik tedavisiz izlem

Yapılan çalışmalar, CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorları artıka yıllık inme olasılığının arttığını ifade etmektedir. (134-136) (Tablo 3).

Tablo 3. CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlarının yıllık inme riski

Puan	CHADS <sub>2</sub>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
	Yıllık risk	Yıllık risk

0	% 1,9	% 0
1	% 2,8	% 1.3
2	% 4,0	% 2.2
3	% 5,9	% 3.2
4	% 8,5	% 4.0
5	% 12,5	% 6.7
6	% 18,5	% 9.8
7		% 9.6
8		% 12.5
9		% 15.2

Atriyal fibrilasyonun semptomatik tedavisi planlanırken kalp hızı stratejisi (istirahatta <110/dk) uygulanmalıdır. Paroksizmal, Persistan veya permanent AF hastalarında ventrikül hız kontrolü  $\beta$ -blokör veya kalsiyum kanal blokörü (nonhidropiridin) kullanarak sağlanmalıdır. Eğer hasta hemodinamik olarak stabil değil ise kardiyoversiyon endikasyonu vardır. Hız ve ritm kontrolünün farmakolojik olarak yeterince sağlanamadığı permanent AF hastalarında AV nodal ablasyon tedavisi denenebilir (18).

Atriyal fibrilasyonda, hız kontrolü  $\beta$ -blokör veya kalsiyum kanal blokörü (nonhidropiridin) ile kontrol altına alınamayan hastalarda, digoksin kullanımı mümkündür. Özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda  $\beta$ -blokörler ile kombine yada tek başına hız kontrolü amacıyla kullanılabilir. Ciddi yan etki profili sebebiyle kalp hızı kontrolü için rutin kullanımı önerilmemektedir (137). Amiodarone hem normal kalp ritminin sürdürülmesini hem de bozulmuş kalp ritminin normale çevrilmesini sağlamaktadır. Genelde iyi tolere edilmekle beraber; cilt, gözler, akciğer, karaciğer ve tiroid bezinde ciddi yan etkiler bildirilmiştir (137).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi etik kurulunun 1/3/2014 tarih ve 1005 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kardiyoloji Anabilimdalı'nda prospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışma “Helsinki Deklarasyonu” son versiyonu ve “İyi Klinik Uygulamalar. Yönergesine” uygun olarak yürütüldü.

Çalışma 01/04/2014 – 1/06/2016 tarihleri arasında Kardiyoloji Ana bilim dalı’nda AF’li hasta popülasyonu içerisinde ritim kontrolü amacıyla kardiyoversiyon yapılması planlanan hastalar arasından seçildi. Atriyal fibrilasyon ritim kontrolü tedavi planı dahilinde kardiyoversiyon uygulanacak olan hastalar, TÖE aracılığıyla sol atriyal trombusu olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Örneklem genişliği çalışma öncesi yapılan güç analizi ile; %80 güç ve  $p < 0,05$  olacak şekilde hesaplandı. Belirlenen en düşük olgu sayısı 52 olarak saptandı.

Çalışmaya 16 yaşından büyük, herhangi bir nedenle oral ya da parenteral antikoagulan ilaç alımı olmayan, AF’si kapak patolojisine bağlı olmayan (romatizmal kalp hastalığı- şiddetli MD, Protez kalp kapağı hastası) hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar alındı.

Herhangi bir nedenle oral ya da parenteral antikoagulan ilaç alan hastalar, valvüler AF’si olan, kalp kapak değişimi yapılan hastalar, 16 yaşından küçük hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalık (Hipertansiyon, Diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı Hiperlipidemi, KOAH, malignite hikayesi, tiroid bezi hastalıkları), sigara kullanımı, atriyum genişlikleri, tromboembolik risk skorları (CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc),  $\beta$ -TG, PTF 1-2, trombin-antitrombin kompleks, t-PA-PAI-1 kompleksi ve DD düzeyleri ölçülerek trombus varlığı ile ilişkileri değerlendirildi.

Trombus varlığının değerlendirilmesinde ve atriyum genişliklerinin ölçülmesi amacıyla, tüm hastalara TÖE ve transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Bu amaçla General Electric Vivid E9 dijital ultrason (Horten, Norway) cihazı kullanıldı.

$\beta$ -TG, PTF 1-2, trombin-antitrombin kompleks, t-PA-PAI-1 kompleksi ve DD düzeylerinin ölçümü amacıyla radyal arterden 5 cc kan alındı. Oda ısısında 20 dakika bekletilerek koagülasyonun oluşması beklendi. Daha sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj

edilerek ayrılan serumlar çalışılacağı döneme kadar -80° C'de saklandı. Hemolizli ve ikterik serumlar çalışmaya alınmadı.  $\beta$ - TG (Human Beta-Thromboglobulin elisa kit, Ref:SEA370Hu, Lot:160106227), PTF 1-2 (Human prothrombin Fragment 1+2 elisa kit, Ref:SEA710Hu, Lot:160203178), trombin-antitrombin kompleks (Human Thrombin/Antithrombin Complex elisa kit, Ref:SEA831Hu, Lot:160203185), t-PA-PAI-1 kompleksi (Human PAI\_1/tPA Elisa kit, Ref: EP1105-1, Lot: 03511508) ve DD (Quantia D-dimer, Ref: 7K02-01, Lot: 03016D000) orijinal ticari kitleri kullanılarak eliza yöntemi ile çalışıldı. Serum örnekleri;  $\beta$ -TG, PTF 1-2, trombin-antitrombin kompleks, t-PA-PAI-1 kompleksi ve DD kaplı antikor adsorbe edilmiş kuyucuklar içinde 25 °C'de 3 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra, bağlı olmayan antikorlar yıkama işlemine tabi tutuldu. Yıkama işlemi takiben, kuyucuklara TMB substrat eklendi ve 25 °C'de 10 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Ortama stop solüsyonu eklenmesiyle reaksiyon durduruldu. Standart ve serum örnekleri, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Serum  $\beta$ - TG, PTF 1-2, trombin-antitrombin kompleks, t-PA-PAI-1 kompleksi ve DD konsantrasyonları, elde edilen absorbanlardan standart eğrisine göre hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan hasta verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 18.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiklerin dağılım genişliklerinin belirlenmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Parametrik verilerin gösterimi ortalama ve standart sapma (SS) ile; non-parametrik gösterimi ortanca ve range değeri ile; niteliksel verilerin gösterimi ise vaka sayısı (n) ve yüzdelik dilim (%) ile gösterildi. Parametrik verilerin analizinde Student t –test, non-parametrik verilerin analizi Mann Whitney-U testi ve niteliksel verilerin analizinde pearson ki-kare/Fisher kesin kıkare testleri kullanıldı. Testin sensitivite ve spesifitesinin tespiti için ROC eğrisi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen AF'li hastaların yaş ortalamaları  $65,6 \pm 12,2$  yıl olup, -hastalar 30-96 yaşlar arasındaydı. Trombüs saptanan hastaların yaş ortalaması  $63,3 \pm 10,1$  yıl iken, trombüs saptanmayan hastaların yaş ortalaması  $66,4 \pm 12,8$  yıldır. Trombüs varlığı ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların trombüs varlığı ve yaş arasındaki ilişki

	Toplam	Trombüs		p*
		Var (n:14) Ortalama $\pm$ SS	Yok (n:40) Ortalama $\pm$ SS	
Yaş	$65,6 \pm 12,2$	$63,3 \pm 10,1$	$66,4 \pm 12,8$	0,415

\*Student t test (SS: standart sapma)

Çalışmaya alınan hastaların 33'ü (%61,1) erkek, 21'i (%38,9) kadındır. Trombüs saptanan hastaların 12'si (%85,7) erkek, 2'si (%14,3) kadın iken, trombüs saptanmayan hastaların 21'i (%52,5) erkek, 19'u (%47,5) kadındır. Erkek hastalarda trombüs görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,05$ ) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların trombüs varlığı ve cinsiyet arasındaki ilişki

		Toplam	Trombüs		p*
			Var (n:14) n(%)	Yok (n:40) n(%)	
Cinsiyet	Erkek	33 (61,1)	12 (85,7)	21 (52,5)	0,028
	Kadın	21 (38,9)	2 (14,3)	19 (47,5)	

\*Pearson ki-kare (n: olgu sayısı)

Çalışmaya alınan hastaların 34'ünde (%63,0) HT, 16'sında (%29,6) DM, 17'sinde (%31,5) kalp yetmezliği, 2'sinde (%3,7) SVO, 25'inde (%46,3) PAH-KAH, 20'sinde (%37,0) hiperlipidemi, 11'inde (%57,4) KOAH, 4'ünde (%7,4) malignite, 3'ünde (%5,7) hipertroidi, 1'inde (%1,9) hipotroidi saptandı. Hastaların 39'ü (%72,2) sigara kullanmazken, 15'i (%27,8) sigara kullanıyordu. Trombüsü olan hastaların 8'inde (%57,1) HT varken, trombüsü olmayan hastaların 26'sında (%65,0) HT vardı, trombüsü olan hastaların 7'sinde (%50,0) DM varken trombüsü olmayan hastaların 9'unda (%22,5) DM vardı, trombüsü olan

hastaların 8'inde (%57,1) kalp yetmezliği varken , trombusu olmayan hastaların 9'unda (%22,5) kalp yetmezliği vardı.Trombusu olan hastaların 1'inde (%7,1) SVO varken, trombusu olmayan hastaların 1'inde (%2,5) SVO vardı. Trombusu olan hastaların 10'unda (%71,4) PAH-KAH, trombusu olmayan hastaların 15'inde (%37,5) PAH-KAH vardı. Trombusu olan hastaların 6'sında (%32,9) hiperlipidemi varken, trombusu olmayan hastaların 14'ünde (%35,0) hiperlipidemi vardı. Trombusu olan hastaların 8'inde (%57,1) KOAH varken, trombusu olmayan hastaların 3'ünde (%7,5) KOAH vardı. Trombusu olmayan hastaların 4'ünde (%10,0) malignite, 3'ünde (%7,7) hipertroidi, 1'inde (%3,3) hipotroidi vardı. Trombusu olan hastaların 6'sı (%42,9) sigara kullanırken, 9'u (%22,5) sigara kullanmıyordu. Çalışmaya alınan hastalarda HT, DM, eski SVO, hiperlipidemi, malignite, troid hastalıkları ve sigara kullanımının trombus ile ilişkisi saptanmazken ( $p>0,05$ ); kalp yetmezliği, KOAH ve PAH-KAH tanıları olan hastaların trombus sıklıkları anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların trombus varlığı ve komorbiditeleri arasındaki ilişki

		Toplam	Trombus		p*
			Var (n:14) n(%)	Yok (n:40) n(%)	
Hipertansiyon	Var	34 (63)	8 (57,1)	26 (65,0)	0,600*
Diyabetes mellitus	Var	16 (29,6)	7 (50,0)	9 (22,5)	0,087**
Kalp yetmezliği	Var	17 (31,5)	8 (57,1)	9 (22,5)	0,023**
SVO	Var	2 (3,7)	1 (7,1)	1 (2,5)	0,455**
PAH-KAH	Var	25 (46,3)	10 (71,4)	15 (37,5)	0,028*
Hiperlipidemi	Var	20 (37,0)	6 (42,9)	14 (35,0)	0,600*
KOAH	Var	11 (20,4)	8 (57,1)	3 (7,5)	<0,001*
Malignite	Var	4(7,4)	0	4 (10,0)	0,563**
Tiroid hastalıkları	Hipertroidi	3 (5,7)	0	3 (7,7)	0,460**
	Hipotroidi	1 (1,9)	0	1 (3,3)	
	Yok	49 (92,5)	14 (100)	35 (89,7)	
Sigara	Var	15 (27,8)	6 (42,9)	9 (22,5)	0,175**

\*Pearson ki-kare testi, \*\* Fisher's ki-kare testi (n:olgu sayısı, SVO: serebrovasküler olay, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PAH:periferik arter hastalığı, KAH:koroner arter hastalığı)

Çalışmaya alınan hastaların sol atriyum genişliği ortalama değeri  $4,3\pm 0,6$  cm, sağ atriyum genişliği ortalama değeri  $4,0\pm 0,6$  cm'di. Trombusu olan hastaların sol atriyum genişliği ortalama değeri  $4,4\pm 0,5$  cm iken, trombusu olmayan hastaların sol atriyum genişliği ortalama değeri  $4,3\pm 0,7$ cm ve trombusu olan hastaların sağ atriyum genişliği



ortalama değeri  $4,1\pm 0,5$  cm, trombüsü olmayan hasraların sağ atriyum genişliği ortalama değeri  $4,0\pm 0,7$  cm'di. Çalışmamızda atriyum genişlikleri ve trombüs arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların trombüs varlığı ve atriyum genişlikleri arasındaki ilişki

		Toplam	Trombüs		p*
			Var (n:14) Ortalama $\pm$ SS	Yok (n:40) Ortalama $\pm$ SS	
Atriyum genişlikleri	Sol	4,30,6	4,4 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,7	0,494
	Sağ	4,0 $\pm$ 0,6	4,1 $\pm$ 0,5	4,0 $\pm$ 0,7	0,424

\*Student t test (SS: standart sapma)

Çalışmaya alınan hastaların CHADS<sub>2</sub> ortanca değeri 2 (range:5), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ortalama değeri  $2,9\pm 1,8$  olarak saptandı. Trombüsü olan hastaların CHADS<sub>2</sub> ortanca değeri 2,5 (range:4), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ortalama değeri  $3,4\pm 1,7$ ; trombüsü olmayan hastaların CHADS<sub>2</sub> ortanca değeri 2 (range:5), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ortalama değeri  $2,8\pm 1,9$  olarak saptandı. Trombüsü olan hastaların CHADS<sub>2</sub> anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0,05$ ); trombüs varlığı ile CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların trombüs varlığının CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc arasındaki ilişki

	Toplam	Trombüs		P
		Var (n:14)	Yok (n:40)	
CHADS <sub>2</sub> Ortanca (Range)	2 (5)	2,5 (4)	2 (5)	0,048*
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Ortalama $\pm$ SS	$2,9\pm 1,8$	$3,4\pm 1,7$	$2,8\pm 1,9$	0,310**

\*Mann Whitney U testi, \*\* Student t test (SS: standart sapma)

Çalışmaya alınan hastaların DD ortanca değeri 0,33 (range: 2,06), TAT ortanca değeri 88150 pg/ml (range:497350), tPA/PAI-I ortanca değeri 14,1 pg/ml (range:14,92),  $\beta$ -TG ortanca değeri 10359,5 pg/ml (range:28541,5), PTF 1-2 ortanca değeri 13880 pg/ml (range:530420) olarak saptandı. Trombüsü olan hastaların DD ortanca değeri 0,34 (range:2,0), TAT ortanca değeri 92425 pg/ml (range:489250), tPA/PAI-I ortanca değeri 14,8 pg/ml (range:14,0),  $\beta$ -TG ortanca değeri 10702 pg/ml (range:19132,5), PTF 1-2 ortanca değeri 11870 pg/ml (range:72640) iken; trombüsü olmayan hastaların DD ortanca değeri 0,30 (range:0,71), TAT ortanca değeri 87700 pg/ml (range:466800), tPA/PAI-I ortanca değeri 14,4 pg/ml (range:12,5),  $\beta$ -TG ortanca değeri 10359 pg/ml (range:28541,5), PTF12

ortanca değeri 14900 pg/ml (range:52942) olarak saptandı. Trombüs varlığı ve DD, TAT, tPA/PAI-I,  $\beta$ -TG, PTF 1-2 düzeyleri arasında istatistiksel bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların trombüs varlığının DD, TAT, GFR, tPA/PAI-I,  $\beta$ TG ve PTF 1-2'nin ile ilişkisi

	Toplam	Trombüs		p*
		Var (n:14) Ortanca (Range)	Yok (n:40) Ortanca (Range)	
DD	0,33 (2,06)	0,34 (2,0)	0,30 (0,71)	0,381
TAT (pg/ml)	88150 (497350)	92425 (489250)	87700 (466800)	0,318
tPA/PAI-I (pg/ml)	14,4 (14,92)	14,8 (14,0)	14,4 (12,5)	0,822
BTG (pg/ml)	10359,5 (28541,5)	10702 (19132,5)	10359 (28541,5)	0,872
PTF1,2 (pg/ml)	13880 (530420)	11870 (72640)	14900 (52942)	0,242

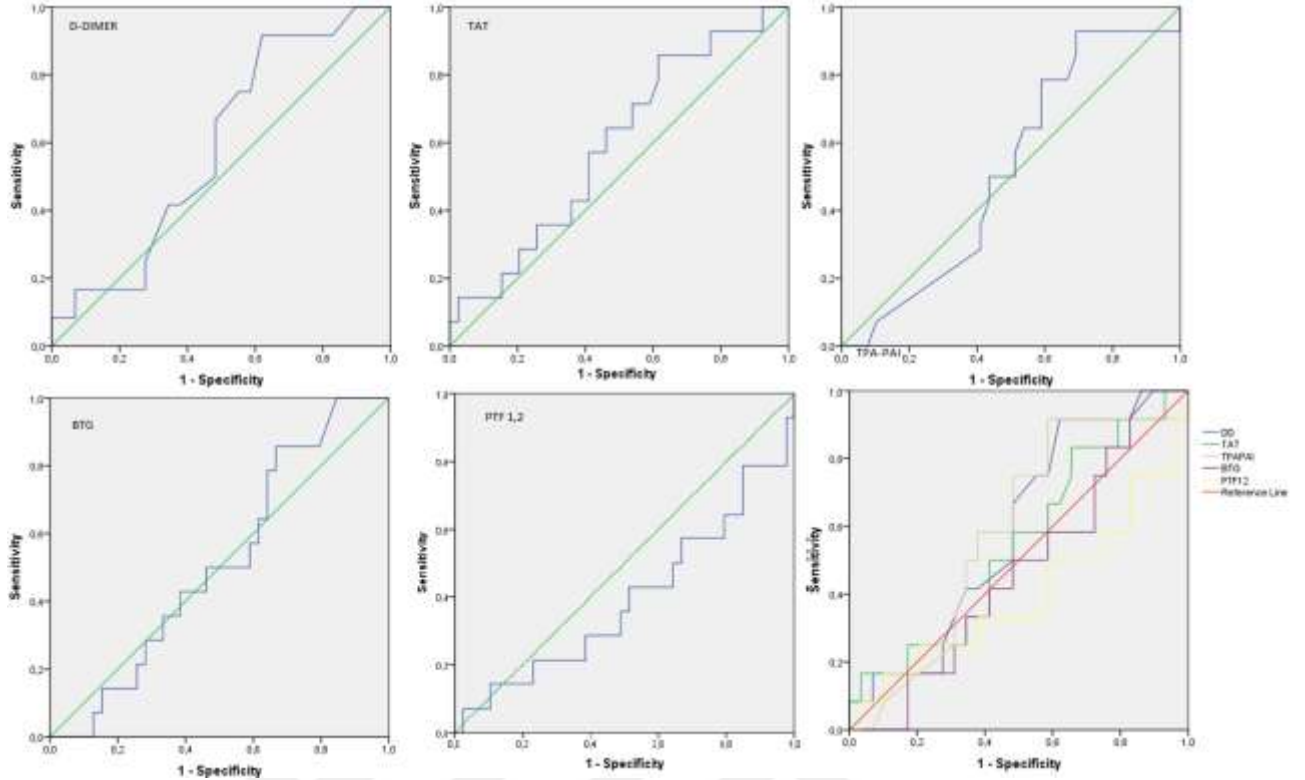
\*Mann Whitney U testi (DD:d-dimer, TAT: trombin-antitrombin kompleks, TPA-PAI-I: doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivaötr inhibitörü,  $\beta$ TG, PTF 1-2: protrombin fragment 1-2)

Çalışmaya alınan hastalarda DD için uygun kesim değeri 0,2, sensitivite %91,7, spesifite %47,9; TAT için uygun kesim değeri 83875 pg/ml, sensitivite %71,4, spesifite %46,2; tPA/PAI-I için uygun kesim değeri 12,74 pg/ml, sensitivite %78,6, spesifite %41,0;  $\beta$ -TG için uygun kesim değeri 8233,5 pg/ml, sensitivite %85,7, spesifite %33,3; PTF 1-2 için uygun kesim değeri 6310 pg/ml, sensitivite %78,6, spesifite %15,4 olarak saptandı (Şekil 4, Tablo 10).

Tablo 10. DD, TAT, tPA/PAI-I,  $\beta$ TG ve PTF 1-2'nin Eğri altındaki alanı, kesim değeri, sensitivite ve spesifitesi

	EAA	P	Kesim değeri	Sensitivite	Spesifite
DD	0,588	0,382	0,2	91,7	47,9
TAT (pg/ml)	0,545	0,657	83875	71,4	46,2
tPA/PAI-I (pg/ml)	0,583	0,406	12,74	78,6	41,0
BTG (pg/ml)	0,470	0,764	8233,5	85,7	33,3
PTF1,2 (pg/ml)	0,397	0,302	6310	78,6	15,4

(DD:d-dimer, TAT: trombin-antitrombin kompleks, TPA-PAI-I: doku plazminojen aktivatörü/plazminojen aktivaötr inhibitörü,  $\beta$ TG, PTF 1-2: protrombin fragment 1-2)



Şekil 4. ROC analizleri (DD, TAT, tPA/PAI-I, βTG ve PTF 1-2)

## 5. TARTIŞMA

Atrial fibrilasyon yaş ile sıklığı giderek artan ve 60 yaş üstünde prevalansı % 2 – 4'e çıkan bir ritm bozukluğudur. Bu ritm bozukluğu ile meydana gelen en önemli komplikasyon tromboembolik olaylardır (138). Yapılan geniş çalışmalarda, periferik embolilerin %6,3'ünün AF'ye bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (21, 138).

Atrial fibrilasyonda sistemik emboliye yol açan trombüs, genellikle sol atriyum kaynaklıdır (139). Sol atriyal appendiks içinde, atriyal mekanik kasılmadaki kayıp, kanın LAA içinde hemen hemen hiç hareket etmemesinin yol açtığı staz sonucu trombüs oluşumu için çok uygun bir ortam meydana gelmektedir (28, 138). Ayrıca damar duvarı ve

pıhtılaşmaya ait faktörlerdeki anormalliklerin trombüs oluşumuna, dolayısıyla sistemik embolilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu bilinmektedir (140-142).

Özellikle asemptomatik ve nonobstrüktif trombüslerin sistemik embolilere yol açmadan önce, erken tanı alması giderek önem kazanmaktadır (143). Ancak literatürde AF'li hastalarda non-invazif olarak kardiyak trombüs varlığını gösteren bir çalışmaya rastlanmadı. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda tromboembolik olay öncesi fibrinopeptid A, TAT, von Willebrand faktör ve DD düzeylerinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (138, 144). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda atriyum duvarlarında fibrozis, bağ dokusu değişiklikleri ve miyofibril oryantasyonunda bozukluklar olduğu bildirilse de, bu durumun sebep mi sonuç mu olduğu hala tartışmalıdır (138).

Yapılan çalışmalarda, AF sıklığının yaşla birlikte artış gösterdiği; 25-35 yaş arası bireylerde %0.05'ten az iken, 50-59 yaş arasındaki hastalarda riskin %1,5'a, 80 yaş üzeri hastalarda bu riskin %23'lere kadar çıktığı bildirilmiştir (145, 146). Yaş ile DD seviyelerinin de doğrusal olarak arttığı bildirilmiş, yaşlılarda azalmış renal klirens, artmış plazma fibrinojeni ve semptom vermeyen birçok patolojinin bu sürece katkıda bulunduğu ifade edilmiştir (147, 148). Yaşlılarda artan tromboz sıklığı; yaşlılarda tromboembolik risk faktörlerinin artması, trombin seviyelerinin yükselerek protrombotik bir durum oluşması ve dolaşımda stazın artmasına bağlanmıştır (144). Bununla birlikte Yaylak tarafından yapılan tez çalışmasında, AF varlığında trombüs oluşumunun yaş ile ilişkisiz olduğu belirtilmiştir (19). Bozdemir de yaptığı çalışmada sonuçlarının Yaylak ile benzer olduğunu ifade etmiştir (139). Çalışmamızda AF'li hastalarda trombüs varlığı ve yaş arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı. Çalışma verilerimiz Yaylak ve Bozdemir tarafından yapılan çalışmalarla uyumlu olup, ilerleyen yaşlarda bozulan damar yapısı, artan komorbideler ve artmış katabolik sürecin trombüs oluşumuna katkıda bulunduğu kanısındayız. Ancak embolilerin sadece % 6,3'ünün AF'ye bağlı olması, bu bozulmanın sadece kardiyak olmadığı ve damarsal yapılar içinde olan bozulmanın da yaş ile artan tromboembolik olay riskini açıkladığı kanısındayız. Ayrıca gerek çalışmamızda, gerekse diğer çalışmalarda vaka sayısının kısıtlı olmasının yaş üzerindeki farklılığın oluşmasını engellediğini düşünmekteyiz.

Framingham'ın kalp çalışmasında, erkek cinsiyetin AF gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (149). Atriyal fibrilasyon insidansındaki artışın her yaş grubu için erkeklerde 1,7 kat fazla olduğu ifade edilmiştir (15, 150, 151). Trombüs olgularının

%20'sinde herediter trombofilik mutasyon (FVL) vardır (152). Bu mutasyon erkeklerde fazla olup, protein C (APC) aktivasyonunu azaltır (152). Aktive protein C'nin ise FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek trombus oluşumunu sınırlandırdığı bilinir. Yaylak yaptığı tez çalışmasında, hastaların %56,9'unun erkek olduğunu ifade etmiştir (19). Bozdemir yaptığı çalışmada, AF'de trombus varlığı ve cinsiyet arasında ilişki olmadığını ifade etmiştir (139). Yahia ve arkadaşları çalışmasında, SVO geçiren hastalarda erkek cinsiyeti sol atriyal trombus oluşumu ile ilişkili bulmuş, kadınlarda benzer bir ilişkinin olmadığını ifade etmiştir (153). Özhan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, anlamsızda olsa, erkek hastalarda daha fazla trombus saptandığı ifade edilmiştir (154). Çalışmamızda AF'li erkek hastalarda trombus gelişim sıklığının daha fazla olduğu saptandı. Erkek popülasyonda koagülasyon faktörlerinin daha fazla bozulmasına bağlı olarak trombus sıklığının erkeklerde fazla olduğu kanısındayız.

Framingham kalp çalışmasında; diabetes mellitus (DM), sigara içimi, yapısal kalp hastalığının varlığı ve ciddiyeti, HT'nin AF gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu ifade edilmiştir (16, 155). KOAH'ın AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteç olduğu düşünülmektedir (62). Yapılan çalışmalarda, AF'li hastalarda HT, DM, kalp yetmezliği ve geçirilmiş inme öyküsünün trombo emboli riskini arttırdığı ifade edilmiştir (156-158). Aynı faktörler tromboembolik inme içinde risk faktörleridir (159). Atriyal fibrilasyonu olan hastalardan hiç risk faktörü olmayanlarda yıllık embolik olay riski %1 civarında iken, çoklu risk faktörlerinin varlığında bu oran %18'e kadar çıkabilmektedir (138). Bozdemir yaptığı çalışmada, AF'de trombus varlığı ve komorbid hastalıklar (DM, HT, KAH, SVO) arasında ilişki olmadığını ifade etmiştir ((139). Yaylak yaptığı tez çalışmasında, trombuslu hastalarda DM açısından farklılık saptamazken, HT'li hastalarda trombus sıklığında anlamlı düşüklük saptamıştır (19). Çalışmamızda trombus varlığının HT, DM, SVO, hiperlipidemi, troid hastalıkları, malignite ve sigara kullanımı ile ilişkisi yoktu. PAH/KAH, KOAH ve kalp yetmezlikli olan hastalarda trombus sıklığı yüksekti. Çalışmamızda literatür ile farklılık oluşmasının en temel sebebinin, hastaların takip ve tedavilerindeki değişkenlikler olduğu kanısındayız. HT, DM, geçirilmiş SVO, hiperlipidemi vb. hastalıklarda başlanan tedavilerin koruyucu etkiye yol açtığı ve farklılık oluşturduğu kanısındayız. Kalpte trombüse yol açan faktörler (genetiksel, çevresel, edinsel patolojiler) kalpte olduğu gibi, periferik vasküler alanlarda da trombüslere yol açmış olabilir. Kalp yetmezliği olan hastalarda literatür ile

uyumlu olarak trombüs sıklığı anlamlı olarak yüksek olmasının sebepleri arasında kalpte meydana gelen yeniden yapılanma, artan fibrosis ve en önemlisi staz durumunun artması sayılabilir. Non-valvüler AF'nin ciddi oranda pulmoner venden köken aldığı düşünüldüğünde, KOAH'ta gelişen cor-pulmonerenin hem AF'ye yatkınlığın artmasına, hemde artan inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak trombüs gelişim riskinin artmasına yol açtığı kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda, sol atriyum dilatasyonunun AF oluşumunda bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir. Ayrıca atriyum dilatasyonunun AF'nin devamlılığında etkin olduğu bildirilmiştir (160-162). Uzayan AF'nin artan staz sebebiyle, trombüs oluşumu üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (163). Çalışmamızda AF'de trombüs varlığı ve atriyum genişliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun en temel sebebinin çalışma grubumuzdaki gerek trombüslü, gerekse trombüsü olmayan hastaların yaş dahil olmak üzere bütün risk faktörlerinin benzer olması olabilir.

CHADS<sub>2</sub> skoru, AF'de gelişebilecek şiddetli tromboembolik komplikasyonları göstermek amacıyla ve antikoagülan ihtiyacını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Ancak tromboembolik inmedeki diğer risk faktörlerini belirlemede yetersiz kalması üzerine CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlama sistemi geliştirilmiştir (19, 164). Bununla birlikte, bir çok çalışmada bu iki skorunda yüksek riskli patolojileri belirlemede sınırlı kaldığı belirtilmiştir (135, 165, 166). Kadın hastalarda ilerleyen yaş ile birlikte, östrojenin koruyucu etkisi azalmakta ve inme riski artmaktadır. Bu risk 85 yaş sonrası kadınlarda daha fazladır (167). Çalışmamızda; gruplar arasında CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorları açısından fark saptanmamışken, CHADS<sub>2</sub> skoru trombüs gelişenlerde anlamlı olarak yüksekti. Literatür ile uyumlu olarak, trombüs olan hastalarda tromboembolik inme gelişme riski yüksek beklenmektedir. Bu nedenle CHADS<sub>2</sub> skorunun yüksek çıktığı kanısındayız. Serimizde yaş ortalamasının 60-65 yaş arasında olması, erkek hastalarda trombüs sıklığının daha fazla olması ve olgularda inmeye yol açabilecek diğer vasküler patolojilerin benzer olması sebebiyle CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorunun anlamsız çıktığı kanısındayız.

Staz dışında trombüs oluşumuna katkıda bulunacak diğer iki faktörün koagülasyon bozukluğu ve endotel hasarı olduğu bilinir (168, 169). Ekstremsel pıhtılaşma yolu birçok ürün veya ara ürünün tromboemboli ve kanama riskini gösterdiği, bu nedenle yeni ek

yöntemler araştırılmasına gereksinimler olduğu bilinir (143). Atriyal fibrilasyonda tromboz riskini gösteren birçok biyokimyasal belirteçde anormallik saptanmıştır (19).

D-Dimer düzeyi çapraz bağlı fibrin yıkım ürünlerinin bir göstergesi olup, bir taraftan pıhtılaşmaya yatkınlığı ve trombus yükünü gösterirken diğer taraftan endojen fibrinolitik etkinliğini göstermektedir (143). DD seviyesinin önemli ölçüde atriyal trombus ve beyin enfarktüsü hacminin varlığında arttığı gösterilmiştir (21). DD düzeyi ileri yaştaki bireylerde ve AF'li hastalarda yüksek olarak saptanır (170). Hayashi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, mitral darlığı olan AF'li hastalarda DD seviyesi yüksekliği ile sol atrial trombus bulunma riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya koymuştur (171). Yaylak yaptığı tez çalışmasında, trombus saptanan hastalarda DD yüksekliği olduğunu ifade etmiştir (19). Nakagawa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, DD'nin AF'li, ateroskleroz plağı 4 mm'den kalın olan hastalarda daha yüksek olduğunu ifade etmiştir (158).

Koagülasyon kaskadında trombin üretimi ve etkinliğinin göstergesi TAT, doku plazminojen aktivatörünün inhibitörü ise PAI-1'dir (21). Nakagawa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, AF'si olan hastalarda  $\beta$ -TG, TAT ve PTF1-2 düzeylerinin yüksek olduğunu; AF'li hastalarda ateroskleroz plağı büyüklüğünün  $\beta$ -TG ve TAT düzeylerinden bağımsız olduğunu, PTF1-2 düzeyinin ise ateroskleroz plağı büyük olanlarda yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (158). Aynı çalışmada, AF varlığı ve ileri yaşın d-dimer düzeyine etki ederken, PTF 1-2 düzeyine AF, ileri yaş ve şiddetli ateroskleroz'un etki etmediği belirlenmiştir (158). Feinberg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, AF'li hastalarda PTF 1-2 ve  $\beta$ -TG düzeylerinin ateroskleroz ile ilişkili iken, TEE bulguları ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir (23). Erdoğan ve arkadaşları AF'de hiperkoagülasyonun ve b-mikroglobulinin arttığı bildirmiştir (24). Wu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz sonuçlarına göre  $\beta$ -TG, D-dimer, TAT ve PTF 1-2 düzeylerinin AF ile ilişkili olduğu ve dolaşımda arttığını gösterilmiştir (22). Wu ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir meta analizde PAI-1, D-dimer ve TAT'ın sonraki inme ve AF tromboembolik olaylarda anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (21). Lip ve arkadaşları DD,  $\beta$ -TG ve plazma viskozitesinin AF'de arttığını ifade etmiştir (172). Cai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, AF süresince sol atriyum appendiksinde NO sentetaz düzeyinin azaldığını ve T-PA-PAI-1 düzeylerinin arttığını bildirmiştir. Bunun tromboemboli riskinin artması ile eş anlamlı olmasını savunarak; NO sentetaz azalması sonucu gerek dilatasyonun arttığını, gerekse trombosit agregasyonun

arttığını savunmuştur (173). Çalışmamızda trombüsü olan ve olmayan AF'li hastalar arasında DD, PTF 1-2, TAT,  $\beta$ -TG düzeyi açısından farklılık saptanmadı. DD, PTF 1-2, TAT,  $\beta$ -TG düzeylerinin daha önceki çalışmalarda, atriyal fibrilasyonlu hastalarda yüksek saptanması, bu belirteçlerin trombüs ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Fakat çalışmamızda trombüs oluşum sürecinin hangi evresinde hastaların değerlendirildiği bilinmemektedir. Bu belirteçlerin trombüs oluşumunun herhangi bir döneminde serumda anlamlı düzeylere çıktığı fakat uzun dönemde oluşan organize trombüsler nedeni ile bu belirteçlerin serumda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanamadığı kanısındayız. Yaş faktörü ve örneklem kısıtlılığında belirteçlerin anlamsız çıkmasında rolü olduğu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda mevcut belirteçlerin sensitivitesi yüksek, spesifiteleri düşük olarak saptandı. Bunun en temel sebebinin mevcut belirteçlerin izole AF'de ve kalp dışı damarsal patolojilerde de yükselmesi olabilir.

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık, olgu serimizin 54 hasta ile sınırlı olmasıdır. Grupların tromboemboliye yol açabilecek patolojileri ile ilgili olarak ayrıntılı testler yapılamamıştır. Bu patolojiler, komorbid hastalıklar ve ilaç kullanımları anamnezleri ile değerlendirildiğinden sübjektif kalmaktadır. Bireylerin ilaç başlanmadan önceki, trombüs durumlarına dair sağlıklı veri yoktur.

## 6. SONUÇLAR

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda trombüs gelişiminin yaş ile ilişkisi saptanmazken, erkek hastalarda trombüs gelişim sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda trombüs gelişiminin atriyum dilatasyonu ile ilişkisi saptanmadı.

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda trombüs gelişiminin CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, HT, DM, geçirilmiş SVO, hiperlipidemi, KOAH, tiroid hastalıkları, malignite ve sigara kullanımı



ile ilişkisi saptanmadı. CHADS<sub>2</sub> oranı yuğsek olan ve PAH/KAH olan hastalarda trombus gelişim sıklığı anlamlı olarak yuğsekti.

Atrial fibrilasyonlu hastalarda trombus gelişiminin DD, TAT, tPA/PAI-I, β-TG ve PTF1-2 ile ilişkisine rastlanmadı. Sensitiviteleri yuğsek spesifiteleri d'uşuğktu.

Sonuç olarak, DD, TAT, tPA/PAI-I, β-TG ve PTF1-2 belirteçleri AF'li hastaların trombus gelişiminin tanısında kullanılabilecek spesifik belirteçler gibi g'orunmemektedir. Ancak serimizdeki olgu sayısındaki kısıtlılık, trombuslerin oluşum s'uğreci ve hastalardaki tanı almamış koag'uğlasyon bozuklukları g'oz 'onune alındığında daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu s'oylenebilir.



## KAYNAKLAR

1. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of Patients With Atrial Fibrillation A Statement for Healthcare Professionals From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation*. 1996;93(6):1262-77.
2. Prystowsky EN KAAfITEeToCMPL-R, 1998: 1827-61. .

3. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *American heart journal*. 1983;106(2):389-96.
4. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(17):1018-22.
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2013;CIRCULATIONAHA.113.005119.
6. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal*. 2008.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2006;119(5):448. e1-. e19.
8. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes Jr DR, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(11):669-74.
9. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *British heart journal*. 1954;16(2):189.
10. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *Jama*. 1985;254(24):3449-53.
11. Falk RH. Atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2001;344(14):1067-78.
12. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC 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 and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 2001;104(17):2118-50.

13. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(1):183-7.
14. Investigators BAATfAF. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 1990;323(22):1505-11.
15. Group EAFTS. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
16. Moulton AW, Singer DE, Haas JS. Risk factors for stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: a case-control study. *The American journal of medicine*. 1991;91(2):156-61.
17. Investigators SPiAF. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 1995;5(3):147-57.
18. January CT, Alpert JS, Calkins H, Cleveland JC, Cigarroa JE, et al. . A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society 2014:1-124.
19. Yaylak B. Persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda elektriksel kardiyoversiyon öncesi plazma d-dimer seviyesinin sol atriyal appendiks trombüsünü öngörebilmedeki değeri (Uzmanlık Tezi) İstanbul. 2009.
20. Cannegieter SC, Rosendaal F, Wintzen A, Van der Meer F, Vandembroucke J, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(1):11-7.
21. Wu N, Chen X, Cai T, Wu L, Xiang Y, Zhang M, et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(3):278-86.
22. Wu N, Tong S, Xiang Y, Wu L, Xu B, Zhang Y, et al. Association of hemostatic markers with atrial fibrillation: a meta-analysis and meta-regression. *PloS one*. 2015;10(4):e0124716.
23. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, et al. Markers of Thrombin and Platelet Activity in Patients With Atrial Fibrillation Correlation With

Stroke Among 1531 Participants in the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. *Stroke*. 1999;30(12):2547-53.

24. Erdogan D, Uysal BA, Aksoy F, Kaya S, Icli A, Ceyhan BM, et al. Strict heart rate control attenuates prothrombotic state and platelet activity in patients with non-valvular permanent atrial fibrillation. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014;56(3):219-29.

25. Yiin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, et al. Age-specific incidence, outcome, cost and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014:CIRCULATIONAHA.114.010942.

26. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *American heart journal*. 2003;145(5):787-94.

27. Aschenberg W, Schlüter M, Kremer P, Schröder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *Journal of the American College of Cardiology*. 1986;7(1):163-6.

28. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2006;8(9):651-745.

29. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285(18):2370-5.

30. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to

2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.

31. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal*. 2006;27(8):949-53.

32. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(3):313-20.

33. Alonso A, Agarwal SK, Soliman EZ, Ambrose M, Chamberlain AM, Prineas RJ, et al. Incidence of atrial fibrillation in whites and African-Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal*. 2009;158(1):111-7.

34. Boriani G, Diemberger I, Martignani C, Biffi M, Branzi A. The epidemiological burden of atrial fibrillation: a challenge for clinicians and health care systems. *European heart journal*. 2006;27(8):893-4.

35. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *The American journal of medicine*. 2015;128(5):509-18. e2.

36. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *European heart journal*. 2014;35(47):3365-76.

37. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2010;31(19):2369-429.

38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):476-84.

39. Kario K, Hoshida S. OS 12-01 ARB AND CCB LONGEST COMBINATION TREATMENT ON AMBULATORY AND HOME BP IN HYPERTENSION WITH

ATRIAL FIBRILLATION-MULTICENTER STUDY ON TIME OF DOSING (ACROBAT). *Journal of hypertension*. 2016;34:e76.

40. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):406-13.

41. Kramer RJ, Zeldis SM, Hamby RI. Atrial fibrillation--a marker for abnormal left ventricular function in coronary heart disease. *British heart journal*. 1982;47(6):606-8.

42. Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, Scott CG, Bailey KR, Tajik AJ, et al. Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):84-92.

43. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. Reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016:CIRCULATIONAHA.115.018614.

44. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *British heart journal*. 1970;32(5):652-9.

45. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn J. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The V-HeFT Studies. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI102-10.

46. Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, Ramaswamy K, Kowal RC, Barbera SJ, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *American heart journal*. 2001;142(3):498-501.

47. Cecchi F, Olivotto I, Monteregeggi A, Santoro G, Dolaro A, Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(6):1529-36.

48. Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B, Karatasakis G, Poloniecki JD, McKenna WJ. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(6):1279-85.

49. Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial fibrillation in atrial septal defect. *Archives of internal medicine*. 1968;121(5):402-5.
50. Gex G, Gerstel E, Righini M, G LEG, Aujesky D, Roy PM, et al. Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(3):347-51.
51. Hald EM, Enga KF, Løchen M-L, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: The tromsø study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000483.
52. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
53. Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2004;292(20):2471-7.
54. Munger TM, Dong YX, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA, et al. Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):851-60.
55. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2159-69.
56. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function the strong heart study. *Circulation*. 2000;101(19):2271-6.
57. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik Sendrom Kilavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2009:1-16.
58. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
59. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation The Niigata preventive medicine study. *Circulation*. 2008;117(10):1255-60.

60. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *American heart journal*. 2009;158(4):629-36.
61. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2011;123(25):2946-53.
62. Atar AI, Özsancak A, Gülmez Ö, Savaş Ş, Müderrisoğlu H, Eyüboğlu F, et al. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Olan Kişilerin P Dalgası Dispersiyonunun Normal Populasyon ile Karşılaştırılması.
63. Uzuner GT UN. Obstrüktif uyku apne sendromu ve iskemik inme. *Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases*. 2013;19(3):76-83 .
64. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(15):1675-8.
65. Arnsdorf MF, Childers RW. Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. *Circulation research*. 1970;26(5):575-81.
66. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove DM, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *The American journal of cardiology*. 1998;82(7):892-5.
67. Pires LA, Wagshal AB, Lancey R, Huang SKS. Arrhythmias and conduction disturbances after coronary artery bypass graft surgery: epidemiology, management, and prognosis. *American heart journal*. 1995;129(4):799-808.
68. Ahmari SA, Bunch TJ, Chandra A, Chandra V, Ujino K, Daly RC, et al. Prevalence, pathophysiology, and clinical significance of post-heart transplant atrial fibrillation and atrial flutter. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2006;25(1):53-60.
69. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, Roth JA, Smythe W, Swisher SG, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004;127(3):779-86.
70. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen W-K, et al. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2185-92.



71. Lubitz SA, Yin X, Fontes JD, Magnani JW, Rienstra M, Pai M, et al. Association between familial atrial fibrillation and risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2010;304(20):2263-9.
72. Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *European heart journal*. 2006;27(6):708-12.
73. Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, Danis L, Gong XQ, Shao Q, et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2006;354(25):2677-88.
74. Bülent Ö. İdiyopatik Atriyal Fibrilasyonda Genetik.
75. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, Stubblefield T, Blair M, Carter S, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(13):1173-81.
76. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery*. 1996;61(2):755-9.
77. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe data from a multicenter multinational hospital-based registry (the european community stroke project). *Stroke*. 2001;32(2):392-8.
78. Sherif HM. The developing pulmonary veins and left atrium: implications for ablation strategy for atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013:ezt098.
79. Friedberg MK, Ursell PC, Silverman NH. Isomerism of the left atrial appendage associated with ventricular noncompaction. *The American journal of cardiology*. 2005;96(7):985-90.
80. Desimone CV, Asirvatham SJ. ICE imaging of the left atrial appendage. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2014;25(11):1272-4.
81. Syed FF, Noheria A, DeSimone CV, Asirvatham SJ. Left Atrial Appendage Ligation and Exclusion Technology in the Incubator. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8(2):61-70.
82. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial

fibrillation? Results from a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(6):531-8.

83. Lupercio F, Carlos Ruiz J, Briceno DF, Romero J, Villablanca PA, Berardi C, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2016;13(7):1402-9.

84. DeSimone CV, Gaba P, Tri J, Syed F, Noheria A, Asirvatham SJ. A Review of the Relevant Embryology, Pathohistology, and Anatomy of the Left Atrial Appendage for the Invasive Cardiac Electrophysiologist. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8(2):81-7.

85. Veinot JP, Harrity PJ, Gentile F, Khandheria BK, Bailey KR, Eickholt JT, et al. Anatomy of the normal left atrial appendage: a quantitative study of age-related changes in 500 autopsy hearts: implications for echocardiographic examination. *Circulation*. 1997;96(9):3112-5.

86. Tabata T, Oki T, Yamada H, Iuchi A, Ito S, Hori T, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *The American journal of cardiology*. 1998;81(3):327-32.

87. Regazzoli D, Ancona F, Trevisi N, Guarracini F, Radinovic A, Oppizzi M, et al. Left Atrial Appendage: Physiology, Pathology, and Role as a Therapeutic Target. *BioMed research international*. 2015;2015.

88. Kappagoda C, Linden R, Snow H. The effect of distending the atrial appendages on urine flow in the dog. *The Journal of physiology*. 1972;227(1):233.

89. Zimmerman MB, Blaine EH, Stricker EM. Water intake in hypovolemic sheep: effects of crushing the left atrial appendage. *Science*. 1981;211(4481):489-91.

90. Massoudy P, Beblo S, Raschke P, Zahler S, Becker BF. Influence of intact left atrial appendage on hemodynamic parameters of isolated guinea pig heart. *Eur J Med Res*. 1998;3(10):470-4.

91. Leinonen JV, Emanuelov AK, Platt Y, Helman Y, Feinberg Y, Lotan C, et al. Left atrial appendages from adult hearts contain a reservoir of diverse cardiac progenitor cells. *PloS one*. 2013;8(3):e59228.

92. Leithäuser B, Jung F, Park J-W. Rheological and hemostasiological aspects of thrombus formation in the left atrial appendage in atrial fibrillation? A new strategy for

prevention of cardioembolic stroke. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2010;45(2-4):311-23.

93. Mizoguchi T, Yasaka M. Anticoagulation for patients with non-valvular atrial fibrillation. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2016;74(4):627.

94. Yaghi S, Song C, Gray WA, Furie KL, Elkind MS, Kamel H. Left Atrial Appendage Function and Stroke Risk. *Stroke*. 2015;46(12):3554-9.

95. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF-III) study). *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1999;12(12):1080-7.

96. Eryılmaz U, Akgüllü Ç, Kurtoglu T, Tekten T, Dişçigil B. Left atrial appendage giant aneurysm and thrombus compressing to the left ventricle. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2013;21(2):500-2.

97. Lee JM, Seo J, UHM JS, Kim YJ, LEE HJ, KIM JY, et al. Why is left atrial appendage morphology related to strokes? An analysis of the flow velocity and orifice size of the left atrial appendage. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2015;26(9):922-7.

98. Hocini M, Shah AJ, Nault I, Sanders P, Wright M, Narayan SM, et al. Localized reentry within the left atrial appendage: arrhythmogenic role in patients undergoing ablation of persistent atrial fibrillation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011;8(12):1853-61.

99. Wang Y, Li X, Quan X, Ma J, Zhang P, Xu Y, et al. Focal atrial tachycardia originating from the left atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characterization and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2007;18(5):459-64.

100. Mah D, Miyake C, Clegg R, Collins KK, Cecchin F, Triedman JK, et al. Epicardial left atrial appendage and biatrial appendage accessory pathways. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2010;7(12):1740-5.

101. Lip GH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *The Lancet*. 1995;346(8986):1313-4.

102. Sackner-Bernstein JD. The myocardial matrix and the development and progression of ventricular remodeling. *Current cardiology reports*. 2000;2(2):112-9.

103. Tziakas DN, Chalikias GK, Papanas N, Stakos DA, Chatzikiyriakou SV, Maltezos E. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2007;9(8):589-96.
104. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-8.
105. Zabalgoitia M, Leonard A, Blackshear J, Safford R, Baker V. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography: Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 1998;128:639-47.
106. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST Journal*. 2004;126(3\_suppl):457S-82S.
107. Pollick C, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84(1):223-31.
108. Jue J, Winslow T, Fazio G, Redberg RF, Foster E, Schiller NB. Pulsed Doppler characterization of left atrial appendage flow. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1993;6(3):237-44.
109. Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V, et al. Echocardiographic “smoke” is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(7):1661-8.
110. Wang Y-C, Lin J-L, Hwang J-J, Lin M-S, Tseng C-D, Huang SKS, et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for > 3 months. *Chest*. 2005;128(4):2551-6.
111. Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;16(2):377-80.

112. Habara S, Dote K, Kato M, Sasaki S, Goto K, Takemoto H, et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *European heart journal*. 2007.
113. Igarashi Y, Kashimura K, Makiyama Y, Sato T, Ojima K, Aizawa Y. Left atrial appendage dysfunction in chronic nonvalvular atrial fibrillation is significantly associated with an elevated level of brain natriuretic peptide and a prothrombotic state. *Japanese circulation journal*. 2001;65(9):788-92.
114. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, et al. Left atrial appendage function and abnormal hypercoagulability in patients with atrial flutter. *Chest Journal*. 2003;124(5):1670-4.
115. Zeuthen EL, Lassen JF, Husted SE. Is there a hypercoagulable phase during initiation of antithrombotic therapy with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation? *Thrombosis research*. 2003;109(5):241-6.
116. Nozawa T, Inoue H, Iwasa A, Okumura K, Jong-dae L, Shimizu A, et al. Effects of anticoagulation intensity on hemostatic markers in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circulation Journal*. 2004;68(1):29-34.
117. Nozawa T, Inoue H, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee J-D, et al. D-dimer level influences thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2006;109(1):59-65.
118. Vene N, Mavri A, Kossmelj K, Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(6):1163-72.
119. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77(5):407-11.
120. Kumagai K, Fukuchi M, Ohta J, Baba S, Oda K, Akimoto H, et al. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling. *Circulation Journal*. 2004;68(4):321-7.
121. Lip G, Lowe G, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *British heart journal*. 1995;73(6):527-33.

122. Conway DS, Heeringa J, Van Der Kuip DA, Chin BS, Hofman A, Witteman JC, et al. Atrial Fibrillation and the Prothrombotic State in the Elderly The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(2):413-7.
123. FURUI H, TANIGUCHI N, YAMAUCHI K, SOTOBATA I, SAITO H, INAGAKI H. Effects of treadmill exercise on platelet function, blood coagulability and fibrinolytic activity in patients with atrial fibrillation. *Japanese heart journal*. 1987;28(2):177-84.
124. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, et al. Plasmin-a2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(1):100-3.
125. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Levels of PAI-1 and outcome after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Thrombosis research*. 2008;121(4):447-53.
126. Pretorius M, Donahue BS, Yu C, Greelish JP, Roden DM, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 as a predictor of postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2007;116(11 suppl):I-1-I-7.
127. Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY. Elevated platelet microparticle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy. *CHEST Journal*. 2007;131(3):809-15.
128. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Takeichi N, Yui Y, Tamura Y, et al. Relationship between flow dynamics in the left atrium and hemostatic abnormalities in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Japanese heart journal*. 1998;39(6):721-30.
129. Heeringa J, Conway D, Van der Kuip D, Hofman A, Breteler M, Lip G, et al. A longitudinal population- based study of prothrombotic factors in elderly subjects with atrial fibrillation: the Rotterdam Study 1990–1999. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(9):1944-9.
130. Giansante C, Fiotti N, Miccio M, Altamura N, Salvi R, Guarnieri G. Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: effects of electric and pharmacologic cardioversion. *American heart journal*. 2000;140(3):423-9.
131. Zeuthen EL, Lassen JF, Husted SE. Haemostatic activity in patients with atrial fibrillation treated with low-molecular-weight heparin before and after electrical cardioversion. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2004;17(3):185-9.

132. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, et al. Prolonged activation of hemostatic markers following conversion of atrial flutter to sinus rhythm. *Circulation Journal*. 2004;68(11):1041-4.
133. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
134. Sarihan A. <http://www.xn--aciltp-t9a.com/cha2ds2vasc>. Son erişim tarihi: 20.10.2016.
135. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.
136. van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163(8):936-43.
137. Atriyal Fibrilasyonda İlaç Tedavileri. [http://www.wafdorgtr/upresimler/atriyal\\_fibrilasyonda\\_ilac\\_tedavileripdf](http://www.wafdorgtr/upresimler/atriyal_fibrilasyonda_ilac_tedavileripdf). Son erişim tarihi: 20.10.2016.
138. Antikoagülasyon. <http://www.wafdorgtr/afdpdp?id=MTA3>. Son Erişim tarihi:15.09.2016. .
139. Bozdemir V. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyumda trombüs ve spontan eko kontrast varlığı ile beta fibrinojen 455 G/A polimorfizmi ve glikoprotein IIIa PLA1/A2 polimorfizmi arasındaki ilişki: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
140. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. Effect of degree of blood pressure on the hypercoagulable state in chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2000;86(7):795-7, A9.
141. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GY. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(7):1926-31.
142. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106(15):1962-7.
143. Güler R. Mekanik kalp kapağı taşıyan olgularda plazma INR ve d-dimer düzeylerinin mekanik kapak trombüsünü öngörebilmedeki değeri. (İstanbul ):2004.

144. Nosaka M, Ishida Y, Kuninaka Y, Kimura A, Kondo T. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *International journal of legal medicine*. 2012;126(3):421-5.
145. Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, et al. Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France The ALFA Study. *Circulation*. 1999;99(23):3028-35.
146. Lairikyengbam S, Anderson M, Davies A. Present treatment options for atrial fibrillation. *Postgraduate medical journal*. 2003;79(928):67-73.
147. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*. 1995;41(3):159-65.
148. Currie MS, Rao K, Blazer DG, Cohen HJ. Age and Functional Correlations of Markers of Coagulation and Inflammation in the Elderly: Functional Implications of Elevated Crosslinked Fibrin Degradation Products (D- dimers). *Journal of the American Geriatrics Society*. 1994;42(7):738-42.
149. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
150. Investigators AF. 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.
151. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke*. 1999;30(6):1223-9.
152. EKİM M, ÖZDEMİR ZT, YILMAZ YK, EKİM H. DERİN VEN TROMBOZU OLAN YAŞLI HASTALARDA TROMBOFİLİK MUTASYONLARIN SIKLIĞI. *BOZOK TIP DERGİSİ*.49.
153. Yahia AM, Shaukat A, Kirmani JF, Latorre JG, Qureshi AI. Prevalence and Prediction of Left Atrial Thrombus in Patients with a Recent Cerebral Ischemic Event, Who Are in Sinus Rhythm: A Single- Center Experience. *Journal of Neuroimaging*. 2009;19(4):323-5.



154. Özhan H, Aydın M, Yazıcı M, Erden İ, Kayapınar O, Kandış H. Sol Atrial Appendikste Trombüs Oluşumunun Klinik ve Ekokardiyografik Belirteçleri. *Duzce Medical Journal*. 2010;12(1).
155. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JAG, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(3):599-607.
156. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Iwasa A, Okumura K, Lee J-D, et al. Accumulation of risk factors increases risk of thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation Journal*. 2006;70(6):651-6.
157. Itani Y, Watanabe S, Masuda Y. Relationship between aortic calcification and stroke in a mass screening program using a mobile helical computed tomography unit. *Circulation Journal*. 2006;70(6):733-6.
158. Nakagawa K, Hirai T, Sakurai K, Ohara K, Nozawa T, Inoue H. Thoracic aortic plaque enhances hypercoagulability in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation Journal*. 2007;71(1):52-6.
159. Şahin AD, Üstü Y, Işık D. Management of Preventable Risk Factors of Cerebrovascular Disease. *Ankara Medical Journal*. 2015;15(2).
160. Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Kruger M, et al. Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2011;42(12):3643-5.
161. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2011;83(1):61-8.
162. Yıldız BŞ, Aladağ NB, Kaptanoğulları H, Şahin A. The Prevalence of Atrial Fibrillation and Related Factors Including Anthropometric, Hemodynamic and Echocardiographic Parameters in Patients with Hemodialysis. *Koşuyolu Kalp Dergisi*.1(16):229-32.
163. Onan B. Atriyal fibrilasyonun cerrahi tedavisinde irrigasyonlu monopolar ve bipolar radyofrekans ablasyon sonuçlarının karşılaştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul 2007.
164. Brugts JJ, Akin S, Helming A-M, Loonstra S, van den Bos EJ, Kofflard MJ. The predictive value of cardiac biomarkers in prognosis and risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Current opinion in cardiology*. 2011;26(5):449-56.

165. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest Journal*. 2010;137(2):263-72.
166. Kornej J, Apostolakis S, Bollmann A, Lip GY. The emerging role of biomarkers in atrial fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(10):1181-93.
167. Midi I, Afsar N. Inme risk faktörleri. *Klinik Gelişim*. 2010;10(1):1-14.
168. Ruigómez A, Johansson S, Wallander M-A, Rodríguez LAGa. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(4):358-63.
169. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine*. 2002;113(5):359-64.
170. KARAGÖZ İS, SERDAR Z. D-dimer ve Tanısal Önemi.
171. Hayashi I. (Laboratory diagnosis of left atrial thrombi in patients with mitral stenosis]. *Fukuoka igaku zasshi= Hukuoka acta medica*. 1991;82(11):550-61.
172. Lip G, Lip P, Zarifis J, Cox C, Hart M, Bareford D, et al. Fibrin D-dimer and beta-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation: effects of warfarin and aspirin. *Clinical Science*. 1995;89(s33):34P-P.
173. Cai H, Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation*. 2002;106(22):2854-8.