

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA SOL ATRİYAL APENDİKS
KAPAMA İLE VİTAMİN K ANTAGONİSTİ DIŞI ORAL ANTİKOAGÜLAN
KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin AKSOY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA SOL ATRİYAL APENDİKS
KAPAMA İLE VİTAMİN K ANTAGONİSTİ DIŞI ORAL ANTİKOAGÜLAN
KULLANIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hüseyin AKSOY

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danıőmanı
Prof. Dr. Mehmet Levent ŞAHİNER

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Küçüklüğümde bugüne kadar her zaman benim yanımda olan destekleri olmadan bugünlere gelemeceğimi bildiğim, en büyük hazinem olan sevgili annem ve babama en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın en büyük güzellikleri olduğuna inandığım, iyi ve kötü günümde yanımda olan sevgili eşim Ayşe Tuğba Aksoy, canım oğluma ve hayatıma neşe katan sevgili kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimim boyunca bana yol gösteren, beni destekleyen ve üzerimde büyük emekleri bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Kudret AYTEMİR, Prof. Dr. Mehmet Levent ŞAHİNER, Prof. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Ahmet Hakan ATEŞ, Doç. Dr. Uğur Nadir KARAKULAK ve Doç. Cem ÇÖTELİ'ye saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitiminde kendilerinden hekimlik sanatını öğrendiğim, tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Sadberk Lale TOKGÖZOĞLU, Prof. Dr. Giray KABAKÇI, Prof. Dr. Necla ÖZER, Prof. Dr. Enver ATALAR, Prof. Dr. Hikmet YORGUN, Prof. Dr. Uğur CANPOLAT, Doç. Dr. Banu EVRANOS'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Çalışmamın istatistiksel analizde desteklerinden dolayı Araştırma Görevlisi Hanife AVCI'ya teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım acı tatlı anıları paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bütün Kardiyoloji Ana Bilim Dalı personeline teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin AKSOY

ÖZET

Aksoy H., Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sol Atriyal Apendiks Kapama ile Vitamin K Antagonisti Dışı Oral Antikoagülan Kullanımının Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2024

Atriyal fibrilasyon (AF), yetişkinlerde en sık görülen sürekli kardiyak aritmidir ve önemli morbidite ve mortalite nedenidir. AF'li hastalarda tromboembolik olayların önlenmesi amacıyla oral antikoagülan (OAK) ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, yüksek kanama riski taşıyan ve OAK tedavisini tolere edemeyen hastalarda sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi alternatif bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, mekanik kalp kapağı veya orta-ciddi mitral darlığı bulunmayan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi yapılan hastalar ile non-vitamin K antagonist oral antikoagülan (NOAK) kullanan hastaların klinik sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 01.09.2015 ile 12.04.2023 tarihleri arasında ilk kez NOAK başlanan ve LAA kapama işlemi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların bazal demografik verileri, ilaç kullanımları, laboratuvar ve ekokardiyografi bulguları ile LAA kapama işlemine ait verileri kaydedildi. Çalışmaya, LAA kapama grubunda 119, NOAK grubunda ise 168 hasta dahil edildi.

LAA kapama grubundaki hastaların ortanca CHA₂DS₂-VASc ve HAS-BLED skorları sırasıyla 4 (3-5) ve 2 (2-3) olarak bulunurken, NOAK grubunda bu değerler de benzer şekilde 4 (3-5) ve 2 (2-3) olarak tespit edildi. NOAK grubunda daha fazla sayıda serebrovasküler olay (SVO) veya geçici iskemik atak (GİA) gözlenirken, LAA kapama grubunda kanama öyküsü anlamlı olarak daha fazlaydı. Diğer bazal özellikler iki grup arasında benzerdi.

LAA kapama işlemi yapılan hastaların %81,5'ine Amulet cihazı ile işlem uygulandı ve implantasyon başarısı %99,2 olarak rapor edildi. İşlemlerin %78,2'sinin kanama nedeniyle gerçekleştirildiği, %8,4'ünde ise giriş yeriyle ilişkili komplikasyonların geliştiği belirlendi.

Birincil sonlanım noktası, inme, sistemik kardiyembolik olay, kanama, tüm nedenlere bağlı ölüm veya işlemle ilişkili komplikasyonlardan herhangi birinin gelişmesi olarak tanımlandı. Hastalar ortalama 4,9 yıl takip edildi. Birincil sonlanım noktası NOAK grubunda 100 hasta yılında 12,3; LAA kapama grubunda ise 100 hasta yılında 17 olarak tespit edildi; bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,082$). Tüm nedenlere bağlı ölüm NOAK grubunda 100 hasta yılında 8,4, LAA kapama grubunda ise 100 hasta yılında 12,2 olarak gerçekleşti ve bu sonuçlar arasında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,073$).

İskemik inme, GİA veya kardiyembolik olay insidansı NOAK grubunda 100 hasta yılında 1,2, LAA kapama grubunda ise 100 hasta yılında 0,64 olarak bulundu ve bu sonuçlar arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p=0,466$). Klinik anlamlı kanama NOAK grubunda 100 hasta yılında 4,2, LAA kapama grubunda ise 100 hasta yılında 3,8 olarak tespit edildi; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,617$). LAA kapama grubunda 100 hasta yılında 1,6 belirgin işlem ve cihaz ilişkili komplikasyon gelişti.

Sonuç olarak, LAA kapama işlemi, kanama ve inme riski yüksek olan AF hastalarında NOAK tedavisine benzer etkinlik ve güvenlik profili sergilemiştir. AF ile ilişkili komplikasyonları önlemede, LAA kapama işlemi etkili bir alternatif tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, sol atriyal apendiks, inme, tromboembolizm, vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülan

ABSTRACT

Aksoy H., Comparison of Left Atrial Appendage Closure and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients with Atrial Fibrillation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2024.

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in adults and is a significant cause of morbidity and mortality. Oral anticoagulant (OAC) drugs are commonly used to prevent thromboembolic events in AF patients. However, in patients with a high risk of bleeding who cannot tolerate OAC therapy, left atrial appendage (LAA) closure is an alternative treatment option.

The aim of this study is to retrospectively compare the clinical outcomes of patients with atrial fibrillation (AF) who do not have a mechanical heart valve or moderate-to-severe mitral stenosis, between those who underwent left atrial appendage (LAA) closure and those using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs).

Patients who were initiated on NOAC therapy for the first time or underwent LAA closure between 01.09.2015 and 12.04.2023 at Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital were retrospectively analyzed. Baseline demographic data, medications, laboratory and echocardiography findings, and data related to the LAA closure procedure were recorded. A total of 119 patients were included in the LAA closure group and 168 in the NOAC group.

The median CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in the LAA closure group were 4 (3-5) and 2 (2-3), respectively, while the median CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores in the NOAC group were similarly 4 (3-5) and 2 (2-3). Patients with a history of stroke or transient ischemic attack (TIA) were more common in the NOAC group, whereas the LAA closure group had a significantly higher number of patients with a history of bleeding. Other baseline characteristics were similar between the two groups.

In the LAA closure group, 81.5% of patients underwent the procedure with an Amulet device, and the implantation success rate was 99.2%. The procedure was

performed primarily due to bleeding in 78.2% of cases, and the most frequent complication was device-related issues at the access site (8.4%).

The primary endpoint was defined as the occurrence of any of the following: stroke, systemic embolic event, bleeding, all-cause mortality, or procedure-related complications. Patients were followed for an average of 4.9 years. The primary endpoint occurred at a rate of 12.3 events per 100 patient-years in the NOAC group and 17 events per 100 patient-years in the LAA closure group, with no statistically significant difference between the groups ($p=0.082$). All-cause mortality occurred at rates of 8.4 per 100 patient-years in the NOAC group and 12.2 per 100 patient-years in the LAA closure group, with no statistically significant difference ($p=0.073$).

Ischemic stroke, TIA, or systemic embolic events occurred at rates of 1.2 per 100 patient-years in the NOAC group and 0.64 per 100 patient-years in the LAA closure group, with no statistically significant difference ($p=0.466$). Clinically significant bleeding occurred at rates of 4.2 per 100 patient-years in the NOAC group and 3.8 per 100 patient-years in the LAA closure group, with no statistically significant difference ($p=0.617$). In the LAA closure group, 1.6 significant procedure and device-related complications per 100 patient-years were reported.

In conclusion, LAA closure demonstrated similar efficacy and safety to NOAC therapy in preventing AF-related complications in patients with high risks of bleeding and stroke. LAA closure may be considered an effective alternative treatment option for managing these patients.

Keywords: Atrial fibrillation, left atrial appendage, stroke, thromboembolism, non-vitamin K antagonist oral anticoagulan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri	2
2.2. Atriyal Fibrilasyonda Patofizyoloji	2
2.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz	2
2.4. Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riski	3
2.5. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Kanama Riskinin Belirlenmesi ve Embolinin Önlenmesi.....	6
2.6. Atriyal Fibrilasyonda İnme Önleme Tedavileri	8
2.6.1. Vitamin K Antagonistleri	8
2.6.2. Vitamin K Antagonistleri Dışı Oral Antikoagülanlar	10
2.6.3.1. Sol Atriyal Apendiks Morfolojisi	13
2.6.3.2. Sol Atriyal Apendiks Fonksiyonu	15
2.6.3.3. Sol Atriyal Apendiks Kapama.....	16
2.6.3.4. Sol Atriyal Apendiks Kapamanın Tarihçesi	20
2.6.3.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihazı Tipleri.....	20
2.6.3.6. Sol Atriyal Apendiks Kapama Endikasyonları	22
2.6.3.7. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Öncesi Görüntüleme	25
2.6.3.8. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Görüntüleme	26
2.6.3.9. Sol Atriyal Apendiks Kapama Sonrası Antirombotik Tedavi	28

3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Popülasyonu	31
3.2. NOAK Grubunun Özellikleri	33
3.3. Laboratuvar Parametreleri	33
3.4. Görüntüleme	33
3.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlem Endikasyonları	34
3.6. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi.....	34
3.7. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihazları	36
3.8. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Komplikasyonları	36
3.9. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Görüntüleme.....	38
3.10. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Antitrombotik Tedavi.....	38
3.11. Çalışma Sonuçları	39
3.12. İstatistiksel Analiz	40
3.13. Etik Kurul	40
3.14. Çalışma Finansmanı	40
4. BULGULAR	41
4.1. Çalışma Grubunun Bazal Özellikleri.....	41
4.2. Çalışma Grubunun Kullandığı İlaçlar	42
4.3. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Laboratuvar Özellikleri	43
4.4. Sol Atriyal Apendiks Kapama Grubunun İşleme Ait Özellikleri.....	44
4.5. Çalışma Grubundaki Hastalara Verilen Antitrombotik veya Antikoagülan Tedaviler.....	46
4.6. Sonuç Noktaları.....	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	60
7. KISITLILIKLAR	62
8. KAYNAKLAR	63
EKLER	82

SİMGELER ve KISALTMALAR

- ACEI** : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- AF** : Atriyal fibrilasyon
- AHA** : Amerikan Kalp Cemiyeti
- AHRE** : Atriyal yüksek hızlı epizot
- ANP** : Atriyal natriüretik peptid
- ARB** : Anjiyotensin reseptör blokörü
- ASA** : Asetil salisilik asit
- BNP** : Beyin natriüretik peptid
- BT** : Bilgisayarlı tomografi
- CHADS2** : Kalp yetmezliği öyküsü, hipertansiyon öyküsü, yaş ≥ 75 yıl, diabetes mellitus öyküsü, daha önce inme veya geçici iskemik atak geçirme
- CHA2DS2VASc**: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 ve üstü yaş (2 puan), diabetes mellitus, inme (2 puan), vasküler hastalık, 65-74 arası yaş ve kadın cinsiyet
- CRP** : C reaktif protein
- CRCL** : Kreatinin klirensi
- CYP** : Sitokrom p
- DRT** : Cihaz ilişkili trombüs
- DM** : Diabetes mellitus
- DMAH** : Düşük molekül ağırlıklı heparin
- EF** : Ejeksiyon fraksiyonu
- EHRA** : Avrupa Kalp Ritim Cemiyeti

EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GA	: Güven aralığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GIA	: Geçici iskemik atak
HR	: Hazard ratio
HT	: Hipertansiyon
IKK	: İntrakraniyal kanama
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
ISTH	: Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
KG/M2	: Kilogram/metrekare
KY	: Kalp yetmezliği
KV	: Kardiyovasküler
LA	: Sol atriyum
LAA	: Sol atriyal apendiks
LV	: Sol ventrikül
MCG/KG/DK	: Mikrogram/kilogram/dakika
MM	: Milimetre
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MVR	: Mitral kapak replasmanı

MY	: Mitral yetmezlik
NOAK	: Vitamin K antagonisti dışı oral antikoagölan
NRAF	: Romatizmal tutulumun olmadığı atriyal fibrilasyon
NVAF	: Valvüler olmayan atriyal fibrilasyon
OAK	: Oral antikoagölan
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PLAX	: Parasternal uzun aks
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
PAH	: Periferik arter hastalığı
PCORI	: Hasta Merkezli Sonuç Araştırma Enstitüsü
RKÇ	: Randomize kontrollü çalışma
SEK	: Spontan eko kontrast
SVO	: Serebrovasküler Olay
TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
TTR	: Terapötik aralıktaki zaman
VB	: Ve benzerleri
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKA	: Vitamin K antagonisti
VKH	: Valvüler kalp hastalığı
VKI	: Vücut Kitle Endeksi
VWF	: von Willebrand factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Atriyal Fibrilasyon Trombogenezinde Virchow Triadının Bileşenleri.....	3
Şekil 2.2. K Vitamini Döngüsü	9
Şekil 2.3. Vitamin K Dışı Oral Antikoagülanların Koagülasyon Kaskadına Etkisi .	10
Şekil 2.4. Tavuk Kanadı Morfolojisine Sahip Sol Atriyal Apendiksin Tomografik Görüntüleri	14
Şekil 2.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihaz Tipleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Şekil 2.5. Apendiks Kapama Sonrasında Üretici Firmaların Önerdiği Antitrombotik Tedavi Rejimleri	30
Şekil 3.1. Akış Şeması	33
Şekil 3.2. TÖE ile LAA Kapama İşlemi Öncesi Değerlendirme	35
Şekil 3.3. LAA Kapama İşlemi	36
Şekil 3.4. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihazının İmplantasyon Sonrasındaki Üç Boyutlu Ekokardiyografik Görüntüsü	37
Şekil 4.1. Birincil Sonlanım Noktası Açısından LAA kapama ve NOAK grubunun Sağ Kalım Eğrisi.....	49
Şekil 4.2. Tüm Nedenlere Bağlı Ölüm Açısından LAA kapama ve NOAK grubunun Sağ Kalım Eğrisi.....	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riskini Tahmin Etmek İçin Kullanılan Risk Şemaları	5
Tablo 2.2. Oral Antikoagölan Veya Antiplatelet Tedavide Kanama Risk Faktörleri .	7
Tablo 2.3. HAS-BLED Risk Skoru	7
Tablo 2.4. NOAK Doz Seçim Kriterleri	12
Tablo 2.5. LAA kapama işlem endikasyonları	25
Tablo 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	31
Tablo 4.1. Hastaların Bazal Özellikleri ve Komorbiditeleri	42
Tablo 4.2. Hastaların Çalışmaya Dahil Edildiğinde Kullandığı İlaçlar	43
Tablo 4.3. Hastaların Çalışma Başlangıcındaki Ekokardiyografik ve Laboratuvar Verileri	44
Tablo 4.4. Sol Atriyal Apendiks Kapama Grubunun Cihaz ve İşleme Ait Özellikleri	45
Tablo 4.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama Grubunun İşlem Endikasyonları.....	45
Tablo 4.6. Sol Atriyal Apendiks Kapama Grubunun İşlem Komplikasyonları	46
Tablo 4.7. Hastaların Çalışmaya Dahil Edildikten Sonra Başlanan Antitrombotik veya Antikoagölan Tedaviler.....	47
Tablo 4.8. NOAK Grubundaki Hastalarda Başlanan Antikoagölan Dozlarının Değerlendirilmesi	47
Tablo 4.9. Sonlanım Noktalarına Göre LAA Kapama Ve NOAK Grubunun Karşılaştırılması	51

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF), yetişkinlerde en sık görülen sürekli supraventriküler taşiaritmidir. Atriyumların düzensiz elektriksel aktivasyonu nedeniyle etkisiz kasılmalar meydana gelir ve bu durum, ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. AF'nin klinik sonuçları arasında inme, kalp yetmezliği, bilişsel fonksiyon kaybı ve depresyon yer almakta olup, bu durumlar hem bireysel hem de toplumsal düzeyde önemli bir sağlık yükü oluşturmaktadır (1).

AF'nin tromboembolik komplikasyonlarını önlemek amacıyla geleneksel olarak vitamin K antagonistleri (VKA) kullanılmaktaydı. Ancak VKA'lar dar terapötik aralıkları ve sık INR takibi gerektirmeleri nedeniyle kullanım zorlukları yaratmaktadır (2). Yeni nesil antikoagülanlar olan vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülanlar (NOAK) ise daha az etkileşim, daha kısa yarı ömür gibi avantajlar sunarak klinik uygulamada VKA'lara göre daha fazla tercih edilmektedir (3).

Aktif ciddi kanama (kaynağının belirlenip tedavi edilmesi gereken durumlarda), ciddi komorbiditelerin mevcudiyeti (örneğin, trombositopeni <50 trombosit/mikrolitre, ciddi anemi), veya yakın zamanda yüksek riskli kanama (örneğin, intrakraniyal kanama (IKK)) oral antikoagülan (OAK) kullanımında mutlak kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır (1).

Sol atriyal apendiks (LAA) kapama endikasyonları ise OAK kullanımının kontrendike olması, hastanın OAK kullanmak istememesi, yüksek kanama riski, OAK tedavisi altında inme geçirilmesi ve kateter ablasyonu ile LAA izolasyonunun gerçekleştirilmesi olarak özetlenebilir (4-6).

Bu çalışmanın amacı, mekanik kalp kapağı ve orta-ciddi mitral darlığı olmayan atriyal fibrilasyon hastalarında sol atriyal apendiks (LAA) kapama işleminin klinik sonuçlarının, NOAK kullanan kanama ve inme riski yüksek hastalarla karşılaştırılarak retrospektif olarak değerlendirilmesidir. Ayrıca LAA kapama işlemi sırasında ve sonrasında meydana gelen cihaz komplikasyonlarını incelemek ve literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri

AF gelişiminde demografik faktörler, kardiyovasküler hastalıklar ve komorbid durumlar etkilidir. İleri yaş, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, diyabet gibi durumlar AF riskini artırmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kalp cerrahisi gibi kardiyovasküler sorunlar da risk faktörleri arasındadır. Genetik yatkınlık, atriyal genişleme ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal değişiklikler de AF gelişimine zemin hazırlamaktadır (7).

2.2. Atriyal Fibrilasyonda Patofizyoloji

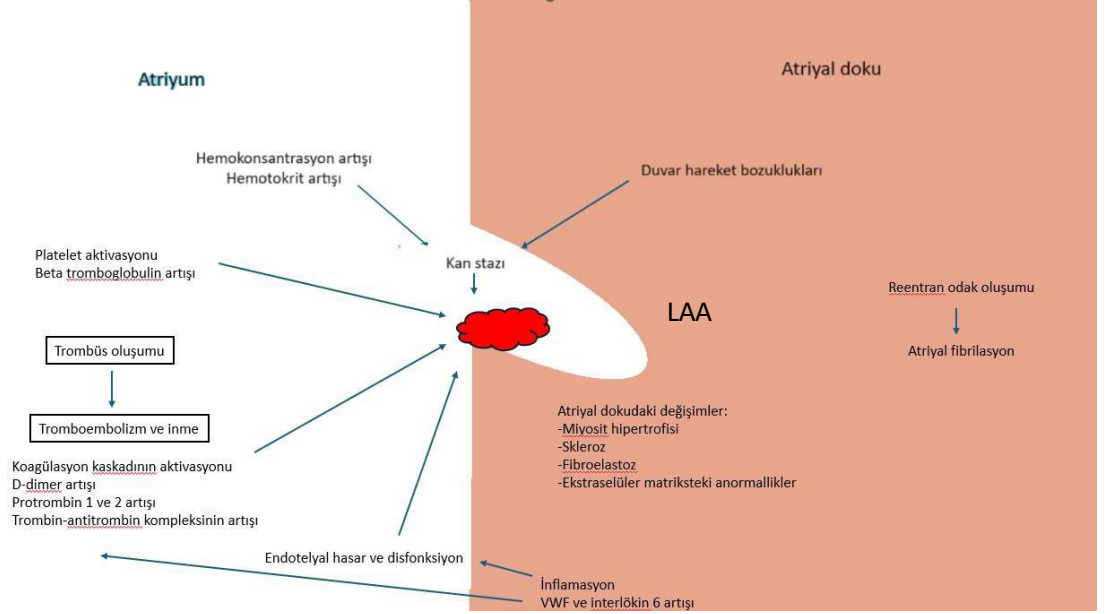
AF patofizyolojisinde, atriyal elektriksel ve yapısal değişiklikler önemlidir (1). Pulmoner venlerdeki ektopik fokal aktivite genellikle AF'yi başlatır (8). AF gelişiminde çoklu dalgacık ve reentri mekanizmaları da rol oynar (9, 10). Atriyumda yeniden şekillenme ve fibrozis oluşumu AF'ye yatkınlığı artırır (11-13).

2.3. Atriyal Fibrilasyonda Tromboz

İlk olarak 1996 yılında AF'nin tromboza yatkınlık oluşturduğu belirtilmiştir (14). Rudolf Virchow, trombüs oluşumu için gerekli üç koşulu yaklaşık 150 yıl önce şu şekilde tanımlamıştır: damar duvarı, kan akışı ve kan yapısındaki anormallikler. AF'de trombüs oluşumu da bu "Virchow triadı" ile açıklanabilmektedir (Şekil 2.2.) (15). Atriyal yeniden şekillenme, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artışı, nitrik oksit üretiminin azalması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, AF'de tromboz oluşumunda önemli rol oynamaktadır (5).

AF, atriyumların genişlemesine ve kan akışının yavaşlamasına neden olur (16). Kan akışındaki bu yavaşlama, dar bir girişi, uzun bir gövdesi ve kör bir sonlanımı olan LAA'da daha belirgin hale gelmektedir. Bu anatomik özelliklerinden dolayı, AF'li hastalarda en sık trombüs oluşum bölgesinin LAA olduğu gösterilmiştir (17). Ayrıca, majör serebral emboli nedeniyle hayatını kaybeden hastaların otopsilerinde, AF'si olan

bireylerin LAA'sının daha pürüzlü, ödemli ve fibröz bir yapıda olduğu ortaya konmuştur (18).



Şekil 2.1. Atrial Fibrilasyon Trombogenezinde Virchow Triadının Bileşenleri: Endokardiyal veya endotelial hasar ve disfonksiyon; anormal kan stazı, anormal hemostaz, anormal trombosit fonksiyonları ve fibrinoliz AF’de trombüs oluşumuna katkıda bulunmaktadır. LAA: sol atriyal apendiks; VWF: von Willebrand faktörü (15)

LAA trombüsü için çeşitli risk faktörleri de bulunmaktadır. Yüksek D-dimer seviyeleri, azalan LAA akımı, beta tromboglobulin ve von Willebrand faktörü (VWF) düzeylerindeki artış ve atriyal fibrozis, LAA trombüsü için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (19-21).

2.4. Atrial Fibrilasyonda Tromboemboli Riski

AF hastalarında tromboemboli riski eşlik eden faktörlere bağlı olarak değişir. İleri yaş, hipertansiyon, diyabet gibi durumlar riski artırır (22). AF hastalarındaki tromboemboli riskini öngörmek amacıyla çeşitli risk sınıflamaları geliştirilmiştir. Geliştirilen bu risk sınıflamaları Tablo 2.1’de özetlenmiştir (23).

Risk Şeması	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
AFI araştırmacıları (1994)	65 yaş altında olması ve risk faktörünün olmaması	65 yaş üstü olması ve risk faktörünün olmaması	Daha önce inme/GİA geçirmesi, HT, DM
SPAF araştırmacıları	Risk faktörünün olmaması	HT, DM	Daha önce inme/GİA geçirmesi, 75 yaş üstü kadın, 75 yaş üstü hipertansif erkek
Klasik CHADS2 skoru (2001)	0 puan	1-2 puan	3-6 puan
Revize CHADS2 skoru	0 puan	1 puan	2-6 puan
Framingham skoru (2003)	0-7 puan	8-15 puan	16-31 puan
2006 NICE kılavuzu	65 yaş altı olması ve orta/yüksek risk faktörünün olmaması	65 yaş ve üstü olması ve yüksek risk faktörünün olmaması veya 75 yaş altında olması ve HT, DM veya vasküler hastalıktan ^a herhangi birinin bulunması	Daha önceden inme/GİA veya tromboembolik olay geçirmesi veya 75 yaş üstünde olması ve HT, DM veya vasküler hastalıktan herhangi birinin bulunması veya Bozulmuş sol ventrikül fonksiyonu, kalp yetmezliği veya kapak hastalığının klinik kanıtı
8. ACCP kılavuzu	Risk faktörünün olmaması	75 yaş üstü olması veya HT, DM, kalp yetmezliği, LVEF'nin orta-ciddi azalmasından herhangi birinin bulunması	Daha önceden inme/GİA veya tromboembolik olay geçirmesi veya Orta risk faktörlerinden 2 veya daha fazla bulunması

Birmingham (2009)	Risk faktörünün olmaması	Kalp yetmezliği/LVEF<40, HT, DM, vasküler hastalık ^a , kadın cinsiyet, 65-74 yaş risk faktörlerinden sadece birinin bulunması	Daha önceden inme/GİA veya tromboembolik olay geçirmesi veya 75 yaş ve üstünde olunması veya Orta risk faktörlerinden 2 veya daha fazla bulunması
ACC/AHA(2023) kılavuzu (CHA2DS2-VASc risk skoru)	Risk faktörünün olmaması	Konjestif KY, HT, DM, vasküler hastalık*, 65-74 yaş, kadın cinsiyetten herhangi biri	75 yaş ve üstü, inme öyküsü veya Orta risk faktörlerinden 2 veya daha fazla bulunması
ESC (2024) kılavuzu (CHA2DS2-VA risk skoru)	Risk faktörünün olmaması	Konjestif KY, HT, DM, vasküler hastalık*, 65-74 yaş herhangi biri	75 yaş ve üstü, inme öyküsü veya Orta risk faktörlerinden 2 veya daha fazla bulunması
^a Miyokardiyal enfarktüs, periferik arter hastalığı veya aortik plak ACC: Amerikan Kalp Cemiyeti; ACCP: Amerikan Göğüs Doktorları Cemiyeti, AFI: Atrial Fibrillation Investigators; AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti; CHADS ₂ : Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 üstü yaş, diyabet, daha önce inme/GİA öyküsü; ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; NICE: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü; SPAF: Stroke Prevention Atrial Fibrillation; GİA: Geçici iskemik atak. * Anjiyografik ciddi koroner arter hastalığı, önceki miyokard enfarktüsü, periferik arter hastalığı veya aortik plak			

Tablo 2.1. Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riskini Tahmin Etmek İçin Kullanılan Risk Şemaları (23)

Kadın cinsiyeti tek başına bir risk faktörü değildir ancak yaşa bağlı olarak inme riskini etkileyebilir (24). Bunun sonucunda, 2024 ESC AF kılavuzunda tromboemboli risk değerlendirmesinde cinsiyet kategorisi kaldırılmıştır. (25).

Ayrıca, CHA2DS2-VA skorunda yer almayan ek klinik ve biyokimyasal risk faktörleri de bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBH), uyku apnesi, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sol atriyum genişlemesi, azalmış strain değerleri, atriyal mekanik uyumsuzluk, LAA akım hızının azalması gibi faktörler, AF hastalarında tromboemboli riskini artırmaktadır (26).

AF süresi de tromboembolide rol oynar. Paroksizmal olmayan AF, paroksizmal AF'ye göre inme ve ölüm riskini artırır (27).

Risk skorlarının pratik ve kullanışlı olması önemlidir. GARFIELD-AF, ATRIA, Intermountain ve ABC inme risk skorları biyobelirteçlerin dahil edildiği daha kompleks risk skorlarıdır (28-30). Ancak biyobelirteç bazlı skorların CHA2DS2-VASc skoruna göre inme önleme tedavisinde ek bir fayda sağlamadığı görülmüştür (31-34).

2.5. Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Kanama Riskinin Belirlenmesi ve Embolinin Önlenmesi

Atriyal fibrilasyon hastalarında potansiyel kanama riskleri değerlendirilmelidir. Kanama risk faktörleri modifiye edilebilen, kısmi modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen faktörler olarak sınıflandırılmaktadır. Tablo 2.3'te bu faktörler özetlenmiştir (35).

Modifiye Edilemeyen	Kısmi Modifiye Edilebilen	Modifiye Edilebilen	Biyobelirteçler
65 yaş üstü	Aşırı kırılgenlik ve/veya düşmeler	Hipertansiyon/Artmış sistolik kan basıncı	GDF-15
Majör kanama öyküsü	Anemi	Eş zamanlı antiplatelet/NSAID kullanımı	Sistatin C/CKD-EPI
Ciddi böbrek yetmezliği (veya diyaliz)	Azalmış platelet sayısı veya fonksiyonu	Aşırı alkol tüketimi	cTnT-hs

Ciddi karaciğer yetmezliği (siroz)	CrCl < 60 ml/dk	OAK kullanımına uyumsuzluk	von Willebrand faktörü ve diğer pıhtılaşma faktörleri
Genetik faktörler (CYP 2Y9 polimorfizmi)	VKA yönetim stratejisi (INR hedeflemesi)	Tehlikeli hobiler/meslekler	
İnme, küçük damar hastalığı öyküsü		Heparin ile köprüleme tedavisi	
Diabetes mellitus			
Bilişsel bozukluk/demans			
<p>*CKD-EPI: Kronik Böbrek Yetmezliği Epidemiyolojik İşbirliği; CrCl: kreatinin klirensi; cTnT-hs: yüksek sensitivitede troponin T; CYP: sitokrom P; GDF-15: büyüme farklılaşma faktör-15; INR: uluslararası normleştirilmiş oran; NSAID: non steroid antiinflatuar ilaçlar; OAK: oral antikoagulan; VKA: vitamin K antagonisti</p>			

Tablo 2.2. Oral antikoagulan ve antiplatelet tedavide kanama risk faktörleri (35)

Kanama riskini en iyi şekilde değerlendiren skor, HAS-BLED risk skoru olarak kabul edilmektedir. HAS-BLED risk skoru Tablo 2.8'de özetlenmiştir (36).

Risk Faktörleri ve Tanımlar		Puanlar
H	Kontrolsüz Hipertansiyon (SKB>160 mmHg)	1
A	Anormal renal ve/veya karaciğer fonksiyonları (Diyaliz, transplantasyon, serum kreatinin > 2.26 mg/dl, siroz)	Her biri 1 puan
S	İnme (hemorajik veya iskemik)	1
B	Kanama öyküsü veya yatkınlığı	1
L	Değişken INR (TTR <%60)	1
E	Yaşlılık (65 yaş üstü)	1
D	İlaç veya aşırı alkol tüketimi (Antiplatelet veya NSAID'lerin eş zamanlı kullanımı ve/veya aşırı alkol tüketimi)	Her biri 1 puan
Maksimum skor		9
<p>*SKB: sistolik kan basıncı; INR: uluslararası normleştirilmiş oran; NSAID: steroid olmayan antiinflatuar ilaç; TTR: terapötik aralıktaki süre; VKA: vitamin K antagonisti.</p>		

Tablo 2.3. HAS-BLED risk skoru (36)

Kanama riski yüksek olan hastalarda oral antikoagülan (OAK) tedavisi kesilmemelidir, çünkü OAK'ların faydası bu hasta grubunda genellikle risklerden daha ağır basmaktadır. Değiştirilebilir kanama risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve HAS-BLED skoru ≥ 3 olan hastaların daha sık izlenmesi önerilmektedir (35).

2.6. Atriyal Fibrilasyonda İnme Önleme Tedavileri

Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında oral antikoagülan (OAK) tedavisi, inme ve mortaliteyi azaltmada etkilidir (37). OAK tedavisine başlarken, iskemik inmenin azaltılması ile intrakraniyal kanama (IKK) riski dengelenmelidir. Bu nedenle, ilk adım olarak antikoagülan tedaviye ihtiyaç duymayan düşük riskli hastaların belirlenmesi önemlidir. CHA2DS2-VA skoru 0 olan hastalara antitrombotik veya antikoagülan tedavi önerilmemektedir (25).

2024 ESC AF kılavuzuna göre, CHA2DS2-VA skoru 2 veya daha yüksek olan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, artmış tromboembolik risk nedeniyle oral antikoagülasyon tedavisi sınıf 1 öneri ile tavsiye edilmektedir. CHA2DS2-VA risk skoru 1 olan hastalarda ise oral antikoagülasyon tedavisi sınıf 2a öneri ile önerilmektedir (25).

CHA2DS2-VA risk skoru 1 olan hastalar için farklı hastalıklar için çeşitli yaş eşikleri belirlenmiştir; kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda tedavi yaşı 35, hipertansiyon ve diyabet hastalarında 50, vasküler hastalığı olanlarda ise 55 olarak kabul edilmektedir (38).

OAK seçiminde mekanik kalp kapağı veya orta-şiddetli mitral stenozu olan hastalar hariç, VKA yerine non-vitamin K antagonist oral antikoagülanların (NOAK) kullanılması önerilmektedir (7, 25).

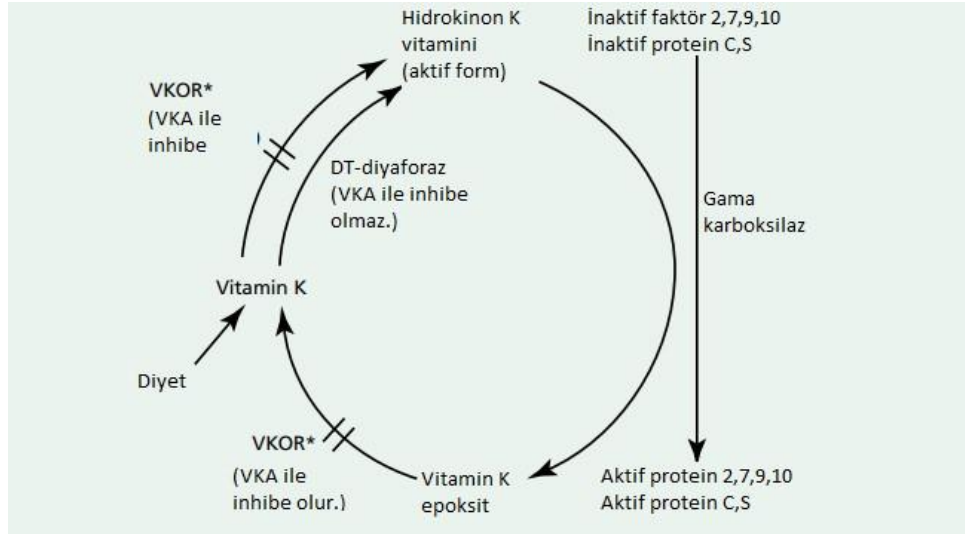
2.6.1. Vitamin K Antagonistleri

Vitamin K antagonistleri (VKA), antikoagülan etkilerini pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X ile protein C ve S'nin K vitaminine bağımlı karboksilasyonunu inhibe

ederek gösterirler. Bu süreç, özellikle vitamin K 2,3-epoksit redüktaz kompleksi (VKORC1) adlı enzimin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir (39).

K vitamini döngüsü, aslında bir oksidasyon-redüksiyon döngüsüdür. K vitamini, iki enzim aracılığıyla aktif kinon formuna dönüştürülür. Bu enzimlerden VKORC1, varfarin tarafından bloke edilirken, DT-diaforaz enzimi varfarin tarafından etkilenmez. Aktif K vitamini formu ise pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX, X ile protein C ve S'nin translasyon sonrası karboksilasyonu için gerekli bir kofaktördür. K vitamini döngüsü Şekil 2.4'te gösterilmiştir (40).

1950 yılından itibaren, NOAK'ların piyasaya çıkışına kadar, atriyal fibrilasyonda (AF) inme önlenmesinde ilk basamak tedavi Vitamin K antagonistleri (VKA) olmuştur. Ancak VKA'ların terapötik aralığı oldukça dardır ve birçok ilaçla sık etkileşime girerler. Ayrıca, diyetle alınan besinler VKA'nın plazma seviyelerini etkileyebilir. Bu nedenle, VKA kullanan hastalarda sık INR takibi ve doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (2).



Şekil 2.2. K vitamini döngüsü

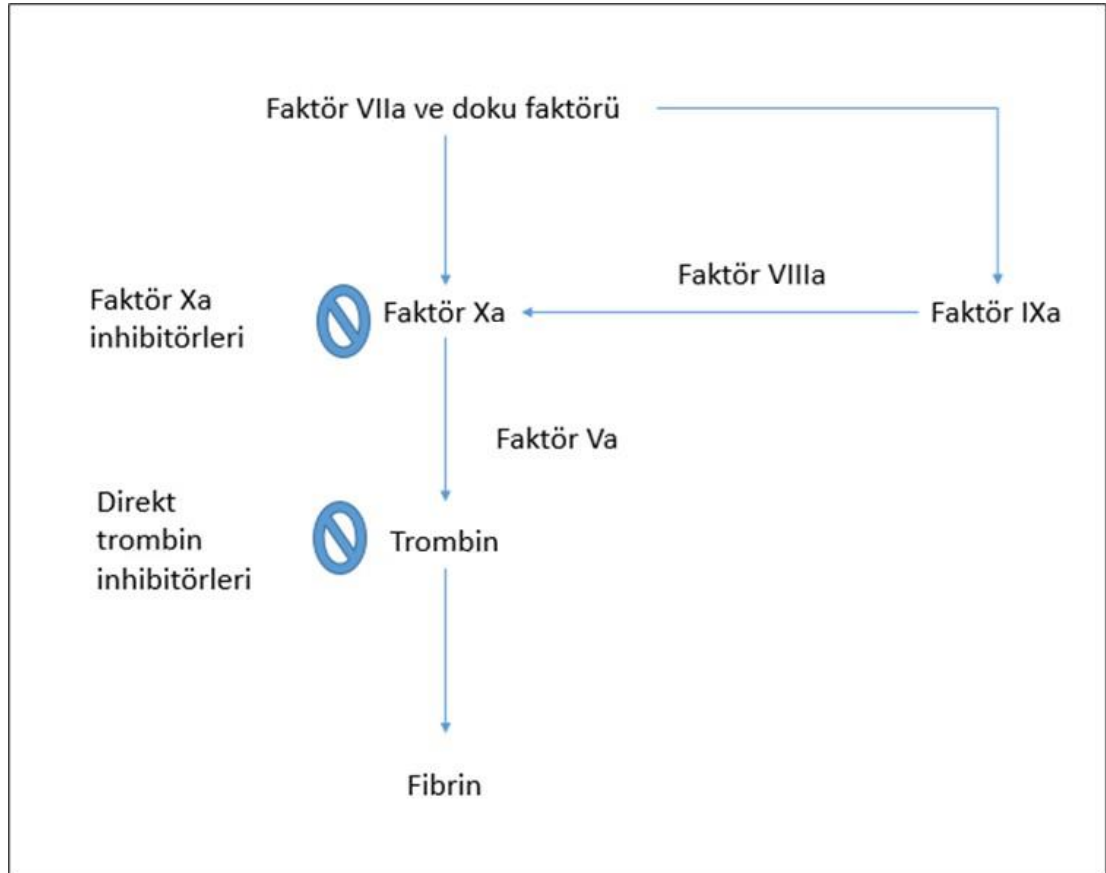
*VKA: vitamin K antagonisti, VKOR: vitamin K 2,3-epoksit redüktaz kompleksi (40)

Terapötik aralıktaki zaman (TTR) %70'in üzerinde olduğunda, VKA'lar etkili ve güvenli ilaçlar olarak kabul edilir (41). VKA'lar, romatizmal mitral kapak hastalığı

ve metalik kalp kapağı olan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında güvenliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir (7).

2.6.2. Vitamin K Antagonistleri Dışı Oral Antikoagülanlar

Non-vitamin K antagonist oral antikoagülanlar (NOAK'lar), oral direkt trombin inhibitörü dabigatran eteksilat ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandan oluşmaktadır. Trombin, protrombinin faktör Xa tarafından proteolitik bölünmesiyle oluşur ve koagülasyon kaskadının son enzimidir. Trombin, fibrinojeni fibrine çevirir ve faktör V, VIII, XI, XIII ile trombositleri aktive eder. NOAK'ların koagülasyon kaskadında etki ettiği yerler Şekil 2.5'te gösterilmektedir (42).



Şekil 2.3. Vitamin K dışı oral antikoagülanların koagülasyon kaskadına etkisi (42)

Atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında inme veya sistemik emboliden korunmada, rivaroksabanın varfarine göre non-inferior olduğu ROCKET AF çalışmasında gösterilmiştir (43). RE-LY çalışmasında ise AF hastalarında 110 mg dabigatran ile varfarin benzer inme ve sistemik emboli oranlarına sahipken, majör kanama olaylarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada, 150 mg dabigatran kullanıldığında ise daha düşük inme ve sistemik emboli oranları ile benzer kanama oranları rapor edilmiştir (44).

ARISTOTLE çalışmasında, AF hastalarında apiksabanın varfarine göre inme veya sistemik emboliyi önlemede üstün olduğu bulunmuş ve bu durum, apiksaban kullanımında daha az kanama ve ölüm görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (45). ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında ise edoksabanın varfarine göre sistemik emboli veya inmeyi önlemede non-inferior olduğu, ayrıca kanama ve kardiyovasküler ölümleri belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (46).

Bu randomize kontrollü çalışmaların (RKÇ) meta-analizinde, NOAK'ların, vitamin K antagonistlerine (VKA) kıyasla inme, intrakraniyal kanama ve mortaliteyi belirgin şekilde azalttığı, ancak gastrointestinal kanama riskini artırdığı gösterilmiştir (3). Ayrıca, NOAK'lar, INR kontrolü iyi yapılamayan (TTR <66%) VKA tedavisine göre majör kanama riskini anlamlı derecede azaltmaktadır (47). NOAK'lar, VKA tedavisine kıyasla daha az ilaç ve gıda etkileşimi göstermektedir (48).

NOAK'lar oral uygulama ile hızla emilmektedir ve nispeten kısa bir yarı ömre sahiptirler (5-17 saat). FXa inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, dabigatran bir ön ilaç olmasına rağmen düşük biyoyararlanıma (%6) ve yüksek renal klirense sahiptir (absorbe edilen dozun %85'i). Dabigatran, düşük oranda metabolize olmakta ve glukuronidasyon ile metabolize edilen kısmı <10'dur. Direkt FXa inhibitörleri ise %50'den fazla oral biyoyararlanıma sahip olup, absorbe edilen dozun %54-73'ü böbrekler yoluyla atılmaktadır. Faktör Xa inhibitörlerinin metabolizmasında CYP3A4 (rivaroksaban), CYP3A4/5 (apiksaban) ve hidroliz (edoksaban) enzimleri rol oynamaktadır (49).

NOAK tedavi dozları ayarlanırken hastanın yaşı, vücut ağırlığı, kanama riski, kreatinin klirensi ve kullandığı ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Uygun olmayan

doz seçimleri, inme/sistemik emboli, hastaneye yatış ve ölüm riskini artırabilmektedir. Şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunan (kreatinin klirensi 15-30 mL/dak.) hastalar için rivaroksaban, edoksaban ve apiksabanın azaltılmış doz rejimleri mevcuttur. NOAK doz seçimleri Tablo 2.9'da özetlenmiştir (50).

	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Standard doz	Günde 2 kez 150mg	Günde 1 kez 20mg	Günde 2 kez 5mg	Günde 1 kez 60mg
Azaltılmış doz	Günde 2 kez 110mg	Günde 1 kez 15mg	Günde 2 kez 2.5mg	Günde 1 kez 30mg
Doz azaltma kriterleri	- ≥ 80 yaş - Kanama riskinin artması - Eş zamanlı verapamil kullanımı	CrCl 15-49 ml/dk	3 kriterden 2'sinin bulunması: - ≥ 80 yaş - Vücut ağırlığının ≤ 60 kg - Serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dl	Herhangi birinin bulunması: - CrCl 15-50ml/dk - Vücut ağırlığı ≤ 60 kg - Eş zamanlı dronedaron, siklosporin, eritromisin veya ketokonazol kullanımı

Tablo 2.4. NOAK doz seçim kriterleri (CrCl: Kreatinin klirensi) (50)

Oral antikoagülanlar arasında en büyük endişelerden biri, majör kanama riskidir. Yapılan çalışmalar, NOAK kullanan hastaların, daha öngörülebilir farmakokinetikleri ve hedefe yönelik etki mekanizmaları nedeniyle, VKA kullananlara göre daha düşük intrakraniyal kanama riski taşıdığını göstermektedir (51). Bununla birlikte, NOAK'ların genel olarak majör kanama riskini azalttığı, ancak VKA ile kıyaslandığında gastrointestinal kanama riskini artırdığı ortaya konulmuştur (52).

Oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama komplikasyonlarına ilişkin risk faktörleri çok yönlüdür. İleri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, antiplatelet ajanların eş zamanlı kullanımı ve önceki kanama olaylarının öyküsü, artan kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (53). Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, ilacın yaklaşık %80'inin böbrekler yoluyla atıldığı dabigatran kullanırken daha yüksek

kanama riski altındadır (54). Ayrıca, yapılan araştırmalar düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR), sol atriyal staz ile ilişkili olduğunu ve bu durumun AF'li hastalarda tromboembolik olayların daha sık görölmesine neden olduğunu ortaya koymuştur (55).

Oral antikoagölan reçete edilen hastalarda ilaç uyumsuzluğu, inme ve sistemik emboli gibi tromboembolik olay riskini artırarak olumsuz klinik sonuçlara yol açabilen önemli bir sorundur. NOAK'lara uyum, VKA'ya göre daha yüksek görünmekte olup, faz III klinik çalışmalarda %71 ile %98 arasında uyum oranları rapor edilmiştir. Bununla birlikte, NOAK'larda uyumsuzluk nedeniyle tedaviyi bırakma oranı, warfarin ile benzer veya daha yüksek olabilmektedir (56).

Gastrointestinal yan etkiler, polifarmasi ve mali zorluklar da uyumsuzluk için önemli engeller arasında yer almaktadır (57). Demografik faktörler de ilaç uyumu üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Erkek cinsiyet, evsizlik ve özellikle depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların daha düşük uyum oranları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, daha yüksek eğitim seviyeleri ve istikrarlı aile yapıları daha iyi uyumla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca asemptomatik AF hastalarında, tedavi gerekliliğinin yeterince anlaşılmaması, düşük uyuma yol açabilmektedir (58).

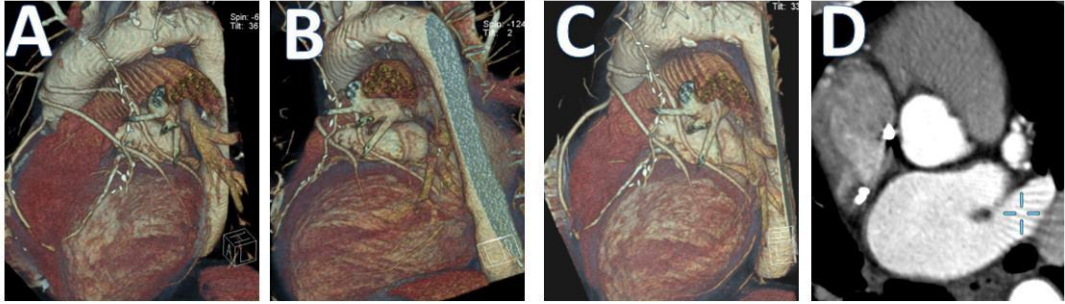
İlaç uyumsuzluğu, genellikle hasta eğitimi ve eczacı tarafından yürütölen ilaç uyumu kontrolü ile giderilebilmektedir (59). TREAT çalışması, yapılandırılmış eğitimin AF'li hastalarda antikoagölasyon kontrolünü önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (60). Ayrıca, sağlık okuryazarlığı yüksek olan hastaların antikoagölasyon tedavisine daha iyi uyum sağladıkları belirtilmiştir (61). Eczacı tarafından yürütölen ilaç uyumu kontrolü ile ilaç uyumsuzluğunun azalabildiği gösterilmiştir (59). Bu durumlar, atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında inme önlenmesi amacıyla ek tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır.

2.6.3.1. Sol Atriyal Apendiks Morfolojisi

Sol atriyal apendiks (LAA), sol atriyumun (LA) ana gövdesine bitişik, parmak benzeri bir çıkıntıdır. Genellikle ilkel LA'nın körelmiş bir kalıntısı olarak kabul edilir (62). LAA, boyut ve şekil bakımından geniş bir değişkenlik gösterir. Çoğu kalpte LAA, ucu antero-superior olacak şekilde ön ve yan duvarlar arasında uzanır. Daha

nadir olarak, LAA yanlara ve arkaya doğru yönelebilir veya transvers perikardiyal sinüste bulunabilir (63).

Çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerine göre, LAA dört farklı morfolojiye ayrılmaktadır (63). En sık görülen (%48) morfoloji, belirgin tek kıvrımın olduğu "tavuk kanadı" morfolojisidir. İkinci sıklıkta (%30) ise baskın bir merkezi lob ve çoklu ikincil loblardan oluşan "kaktüs" morfolojisi gelir. Üçüncü sıklıkta (%19) görülen, belirgin bir kıvrımın olmadığı "tek loblu rüzgar tulumu" morfolojisidir. En az görülen (%3) ise baskın lobun bulunmadığı, çoklu loblardan oluşan "karnabahar" morfolojisidir (64). Şekil 2.4'te, tavuk kanadı morfolojisine sahip LAA'nın bilgisayarlı tomografik görüntüleri yer almaktadır (65).



Şekil 2.4. Tavuk kanadı morfolojisine sahip sol atriyal apendiksin tomografik görüntüleri (A: Anterolateral 3D, B: Posterolateral 3D, C: Lateral 3D, D: 2D görüntüler)

Sol atriyal apendiks (LAA), özellikle AF'si olan hastalarda tromboembolik olayların patofizyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. LAA, bu hasta grubunda trombüs oluşumunun ana kaynağı olarak kabul edilmekte olup, bu durum inme ve sistemik emboli riskini ciddi şekilde artırmaktadır. Yapılan araştırmalar, non-valvüler AF'li hastalarda sol atriyal trombüslerin yaklaşık %90'ının LAA'da lokalize olduğunu ve AF ile ilişkili inmelerin büyük çoğunluğunun LAA tromboembolizminden kaynaklandığını göstermiştir (66, 67). Bu bulgu, LAA'nın tromboembolik riskin değerlendirilmesi ve yönetimi açısından taşıdığı kritik önemi ortaya koymaktadır.

LAA'nın anatomik ve fonksiyonel özellikleri, trombüs oluşumuna yatkınlığını artırmaktadır. LAA'nın boyut ve şekil farklılıkları da dahil olmak üzere karmaşık

morfolojisi, özellikle AF varlığında, atriyal kasılmanın bozulması nedeniyle kan akışının durmasına sebep olabilir (68). Bu hemodinamik durgunluk, endotelial disfonksiyonla birleştiğinde, trombüs gelişimi için uygun bir ortam yaratmaktadır.

2.6.3.2. Sol Atriyal Apendiks Fonksiyonu

LAA, nörohormonal ve rezervuar fonksiyonlara sahiptir. Sol atriyal apendiks (LAA), natriüretik peptitlerin [atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP)] üretiminde rol oynayan özel endotel hücreleri içerir. ANP granülleri, vücutta sıvı dengesini düzenler. Sol atriyum basıncı arttığında, LAA genişleyerek LA basıncının düşürülmesine katkıda bulunur (69, 70).

Hem LAA'nın hem de sağ atriyal apendiksin cerrahi olarak çıkarılması, ameliyat sonrası erken dönemde hastalarda hipervolemiye yol açabilir (71).

Kronik AF'li hastalarda, sol atriyum yeniden şekillenir ve LAA statik bir kese haline gelir. Bu durumda LAA'da kan akışı yavaşlar ve trombüs oluşma ihtimali artar (62).

LAA'daki kan giriş ve çıkış hızlarını etkileyen faktörlerin anlaşılması, AF'de tromboembolik riskin değerlendirilmesi için önemlidir. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak artan sol atriyum (LA) basınçları, LA dilatasyonu ve disfonksiyonu, LAA'daki kan akımını azaltarak trombüs oluşumuna zemin hazırlayabilir (72). LAA boşalma hızlarının 0.2 m/s'nin altında olmasının artmış tromboembolik riskle ilişkili olduğu, bu hızların spontan eko kontrast (SEK) ve trombüs varlığı ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (73). Ayrıca, LAA'nın morfolojisi ve mekaniği, LAA dolum ve boşalma hızlarını etkileyen önemli faktörlerdir. Orifis alanının geniş olması, LAA'da daha iyi kan akışını destekler (74). Bununla birlikte, LAA kasılma hızındaki yavaşlama, artmış tromboembolik olaylarla ilişkilendirilmiştir (75).

2.6.3.3 Sol Atriyal Apendiks Kapama

AF'de tromboembolinin kaynağı olduğu gösterilen sol atriyal apendiks (LAA), kardiyak cerrahiye giden hastalarda kapatıldığında, iskemik inme veya sistemik emboli oranlarının azaldığı bulunmuştur (76). Sol atriyal apendiks (LAA) cerrahi kapatılması, dikişle bağlama, stapler kullanma, klips uygulama ve cerrahi eksizyon gibi çeşitli tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Bu yöntemler arasında en başarılı olanı cerrahi eksizyon olarak kabul edilmektedir. Transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ile cerrahi LAA kapaması yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, başarılı LAA kapatılmasının eksizyon yapılan hastaların %73'ünde, sütür atılan hastaların %23'ünde ve stapler kullanılan hastaların %0'ında gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca, başarısız LAA kapama cerrahisi yapılan hastaların %41'inde LAA trombüsü saptanmıştır. (77).

2024 ESC AF kılavuzuna göre, atriyal fibrilasyonu (AF) olan ve kalp ameliyatı planlanan hastalarda iskemik inme ve tromboemboliyi önlemek amacıyla, oral antikoagülan (OAK) tedavisine ek olarak sol atriyal apendiks (LAA) cerrahi olarak kapatılması önerilmektedir (25).

Oral antikoagülasyonun faydalarına rağmen, her 10 hastadan yaklaşık 1'inde VKA kullanımına kontrendikasyon bulunmaktadır (78). OAK tedavisini tolere edebilen hastalar arasında, tekrarlayan ciddi kanamalar veya intrakraniyal kanamalar genellikle tedavinin kesilmesine yol açmaktadır. Türk toplumunda ise NOAK tedavisine uyumun düşük olduğu bilinmektedir (79).

Perkütan sol atriyal apendiks kapama, özellikle kanama riski yüksek olan veya antikoagülan tedaviye karşı kontrendikasyonları bulunan non-valvüler atriyal AF hastalarında inme önlenmesi amacıyla uzun süreli antikoagülasyon tedavisine bir alternatif olarak geliştirilmiştir (80).

PROTECT AF ve PREVAIL randomize kontrollü çalışmalarında, orta düzeyde inme riski olan AF hastalarında, WATCHMAN cihazı ile LAA oklüzyonunun, varfarin tedavisine kıyasla inmeyi önlemede non-inferior olduğu ve uzun dönem takipte daha düşük kanama oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (81-83). ASAP

çalışmasında ise inme riski yüksek ve OAK kullanamayan hastalarda WATCHMAN cihazı ile LAA kapamanın güvenli olduğu tespit edilmiştir (84).

Kardiyoemboli, klinik anlamlı kanama veya hem CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 hem de HAS-BLED skoru ≥ 2 olan valvüler olmayan AF hastalarının dahil edildiği PRAGUE-17 çalışmasında, LAA kapama ile NOAK tedavisi randomize olarak karşılaştırılmıştır. Dört yıllık takipte, LAA kapamanın NOAK tedavisine kıyasla kardiyovasküler, nörolojik ve kanama olaylarını önlemede non-inferior olduğu gösterilmiştir (85).

2023 AHA AF kılavuzu, orta ile yüksek inme riski taşıyan (CHA2DS2-VASc skoru 2 ve üzerinde olan) ve geri dönüşü olmayan nedenlerle uzun dönem oral antikoagülasyon kullanımının kontrendike olduğu atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında perkütan LAA kapatılmasını sınıf 2a öneri ile tavsiye etmektedir. Kılavuza göre uzun dönem antikoagülasyonun kontrendike olduğu durumlar şunlardır: Gastrointestinal, pulmoner veya genitoüriner sistemlerde geri dönüşü olmayan nedenlere bağlı ciddi kanamalar; geri dönüşü olmayan nedenlerle spontan intrakraniyal ve intraspinal kanamalar; ciddi kanamalarla ilişkili düşmelerde düşme nedeninin tedavi edilemeyeceği düşünülen durumlar (7)

LAA kapatılması, ESC 2024 kılavuzuna göre ise, uzun dönem OAK tedavisinin kontrendike olduğu AF hastalarında sınıf 2b öneri ile tavsiye edilmektedir (25). LAA kapama sonrası, ilk bir ayda işlemle ilişkili komplikasyon oranları düşük ve implantasyon başarı oranları yüksektir (86).

Amulet LAA kapatma cihazı ile LAmbre cihazlarının her ikisi de LAA'yı kapatmayı hedeflemekte olup, tromboembolik olayların önlenmesinde kritik bir rol oynar. Ancak bu cihazlar tasarım, etkinlik, güvenlik profilleri ve klinik sonuçlar bakımından farklılık göstermektedir.

Abbott tarafından geliştirilen Amulet cihazı, ikinci nesil bir LAA kapatıcı cihazdır. Abbott tarafından geliştirilen Amulet cihazı, ikinci nesil bir LAA kapatıcı cihazdır. Amulet IDE randomize kontrollü çalışmasında, inme riski yüksek olan valvüler olmayan atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında Amulet cihazı ile birinci nesil Watchman LAA kapama cihazının 3 yıllık sonuçları karşılaştırılmıştır. Oral antikoagülasyon

kullanma gereksinimi, Amulet cihazı ile tedavi edilen hastalarda Watchman cihazı ile tedavi edilenlere göre daha düşük bulunmuştur (%3,8'e karşı %7,5; $p<0,01$).Çalışmada, iskemik inme veya sistemik emboli kombinasyonu (%5,0'e karşı %4,6; $P=0.69$), majör kanama (%16,1'e karşı %14,7; $P=0.46$), tüm nedenlere bağlı ölüm (%14,6'ya karşı %17,9; $P=0.08$) ve kardiyovasküler ölüm (%6,6'ya karşı %8,5; $P=0.14$) açısından Amulet ve Watchman cihazları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, cihazla ilişkili trombüs veya 3 mm ve üzeri cihaz kenar kaçağı, Watchman cihazı implante edilen hastalarda daha sık izlenmiş, ve bu cihazla ilişkili faktörler, Watchman cihazı implante edilen hastalarda Amulet hastalarına kıyasla daha sık iskemik inme olaylarına ve kardiyovasküler ölümlere neden olmuştur (87).

Chen ve arkadaşları, inme riski yüksek ve oral antikoagülasyon kontrendikasyonu olan 30 hastada LAmbre cihazını %100 başarı oranı ile komplikasyonsuz olarak implante etmişlerdir (88). Lu ve arkadaşlarının LAmbre cihazının etkinliği ve güvenliğini değerlendirdikleri bir meta-analizde, LAmbre cihazının diğer LAA kapama cihazlarına göre daha yüksek cihazla ilişkili trombüs (DRT) oranına sahip olduğu gösterilmiştir (Olasılık Oranı [95% Güven Aralığı] = 5.25 [1.21, 22.86], $P=0.03$). Meta-analizde, işleme bağlı ölüm, perikardiyal efüzyon, göğüs ağrısı, kanama ve vasküler komplikasyonlar, kontrast madde kullanımı, floroskopi süresi, ölüm, inme, kanama olayları, sistemik embolizm ve cihaz çevresinde kaçak insidansları açısından LAmbre kapama cihazı ile diğer LAA kapama cihazları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (89).

Schnupp ve arkadaşlarının, tek bir merkezde LAmbre ve Amplatzer LAA kapama cihazlarının uzun dönem etkinlik ve güvenliklerini propensity skoru eşleştirme yöntemi ile karşılaştırdıkları retrospektif çalışmasında, LAmbre cihazı için ortalama 3.6 ± 1.9 yıl ve Amplatzer cihazı için ortalama 2.5 ± 1.4 yıl takip süresince tüm nedenlere bağlı inme, sistemik embolizm ve kardiyovasküler/açıklanamayan ölümün birleşiminden oluşan klinik etkinlik sonlanım noktası, LAmbre cihazı için %8.2; Amplatzer cihazı için %10.5 olarak gerçekleşmiştir (risk oranı, 0.73; %95 güven aralığı, 0.38-1.40; $P = 0.34$). Majör periprosedürel komplikasyonlar ve takip sırasında meydana gelen majör kanama olaylarını içeren birincil güvenlik sonlanım noktası, LAmbre cihazında %3.4, Amplatzer cihazında ise %5.3 oranında görülmüştür (risk

oranı, 0.47; %95 güven aralığı, 0.14-1.6; P = 0.22). Valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda LAmbré cihazının, Amplatzer cihazlarına kıyasla benzer uzun dönem etkinlik ve güvenlik sağladığı gösterilmiştir (90).

Ke ve arkadaşlarının valvüler olmayan AF hastalarında radyofrekans AF ablasyonu ve LAA kapama kombine prosedüründe Watchman ve LAmbré cihazlarını etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırdığı çalışmada, majör periprosedürel komplikasyon oranları Watchman grubunda %0,8, LAmbré grubunda %0,9 olarak bulunmuş ve iki grup arasında fark saptanmamıştır (p=1,00). Watchman grubunda ortalama $2,6 \pm 0,7$ yıl, LAmbré grubunda $1,6 \pm 1,6$ yıl takip süresince, hemorajik veya iskemik inme, ölüm, işlem ve cihazla ilişkili komplikasyonların birleşiminden oluşan majör klinik advers olaylar, Watchman grubunda 100 hasta-yılı başına 2,6, LAmbré grubunda ise 100 hasta-yılı başına 1,1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların 6. ay kontrol TÖE görüntülemesinde, LAmbré grubunda cihaz kenar kaçığı oranı Watchman grubuna göre daha yüksek izlenmiştir (%36,6'ya karşı %21,6, P <0.05) (91).

Bu sonuçlar, LAmbré kapama cihazında takip sırasında cihaz kenar kaçığı ve cihaz trombüsü oranlarının daha yüksek olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte kompleks ve çok loblu LAA anatomilerinde LAmbré cihazı uygun olabilir (92).

LAA kapama ile ilgili devam eden önemli çalışmalar bulunmaktadır. CATALYST çalışmasında, CHA2DS2-VASc skoru kadınlarda ≥ 3 ve erkeklerde ≥ 2 olan non-valvüler atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında, Amplatzer Amulet LAA kapama cihazı ile non-vitamin K antagonist oral antikoagülan (NOAK) tedavisinin, inme ve sistemik emboliyi önlemedeki etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmaktadır (NCT04226547). CHAMPION-AF çalışması, inme riski yüksek olan AF hastalarında, WATCHMAN FLX LAA kapama cihazı ile NOAK tedavisinin 5 yıllık sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlayan randomize kontrollü bir çalışmadır (93).

Devam eden çalışmalardan biri olan ASAP-TOO çalışması, oral antikoagülasyon tedavisine uygun olmayan hastalarda WATCHMAN sol atriyal apendiks (LAA) kapama cihazının, hekimin takdirine bağlı olarak tekli antiplatelet tedavi alan ya da tedavi almayan hastalarla karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışma, antikoagülan kullanamayan hastalarda WATCHMAN cihazının etkinliği ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (94).

2.6.3.4. Sol Atriyal Apendiks Kapamannın Tarihçesi

LAA oklüzyonunun veya eksizyonunun geçmişi, özellikle mitral kapak cerrahisi tekniklerinin geliştiği 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanmaktadır. Belgelenen en eski LAA eksizyon prosedürleri, kalp ameliyatı geçiren romatizmal mitral darlığı hastalarına uygulanmıştır. 1949 yılında Madden, tekrarlayan atriyal trombüs bulunan iki hastada profilaksi amacıyla LAA eksizyonu yaptığını bildirmiştir (95).

İlk perkütan LAA kapama işlemi ise 2002 yılında PLAATO cihazı ile gerçekleştirilmiş olup, uzun dönem varfarin tedavisi alamayan ve inme riski yüksek olan 15 hastaya implante edilmiştir (96).

2.6.3.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihazı Tipleri

İdeal bir sol atriyal apendiks (LAA) kapama cihazı, kullanım kolaylığı, güvenlik ve etkinlik özelliklerine sahip olmalıdır. LAA kapama cihazı, çok çeşitli LAA anatomilerine uyum sağlayabilmeli, prosedürle ilişkili komplikasyon oranları düşük olmalı ve takip sürecinde cihaz trombüs oranları minimal olmalıdır (5).

Güncel LAA kapama cihazları üç farklı prensiple çalışmaktadır:

Tıkaç yöntemi: Bu yöntemde, LAA'nın boynu cihazın lobu veya şemsiyesi ile tıkanır ve LAA'nın gövdesine kan akışı engellenir. WATCHMAN ve WaveCrest kapama cihazları bu yöntemi kullanmaktadır (97, 98).

Emzik prensibi: Cihazın hem lob veya şemsiye bölgesi hem de disk bölgesi LAA'nın ostiyumunu kapatır. AMPLATZER Cardiac Plug, Amulet, Ultraseal ve Lambre LAA kapama cihazları bu prensiple çalışmaktadır (99-101).

Ligasyon prensibi: LAA'nın gövdesi, endokardiyal ve epikardiyal bir yaklaşım kullanılarak bağlanır. LARIAT LAA kapama cihazı bu prensiple çalışmaktadır (102).

WATCHMAN cihazı, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk kez 2015 yılında, PROTECT AF ve PREVAIL klinik çalışmalarının sonuçlarına dayanarak onaylanmıştır. Bu çalışmalar, WATCHMAN cihazı ile sol atriyal apendiks (LAA) kapatmanın, inme ve sistemik emboli önlenmesinde varfarin tedavisine kıyasla düşük

kalmadığını, ayrıca uzun süreli antikoagülasyon tedavisi ile ilişkili majör kanama olaylarını azalttığını göstermiştir (103).

WATCHMAN cihazı, nitinol bir çerçeveye sahip, kendiliğinden genişleyen ve şemsiye şeklinde bir cihazdır; geçirgen polyester bir kaplamayla kaplanmıştır. Bu tasarım, cihazın LAA anatomisine uyum sağlayarak sol atriyumdan tamamen izole edilmesini sağlar. Cihaz yerleştirildikten sonra endotelizasyonu teşvik ederek zamanla LAA'nın kalıcı olarak kapanmasını sağlar (5).

WATCHMAN cihazı, çeşitli revizyonlar geçirmiştir ve en son sürümü olan WATCHMAN FLX'in önceki WATCHMAN 2.5 versiyonu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, prosedürle ilişkili komplikasyonların azaldığı ve başarılı implantasyon oranlarının arttığı gözlemlenmiştir (104). WATCHMAN FLX, neredeyse %100 implantasyon başarı oranı ile önceki modellerden önemli ölçüde daha iyi sonuçlar elde etmiştir (105).

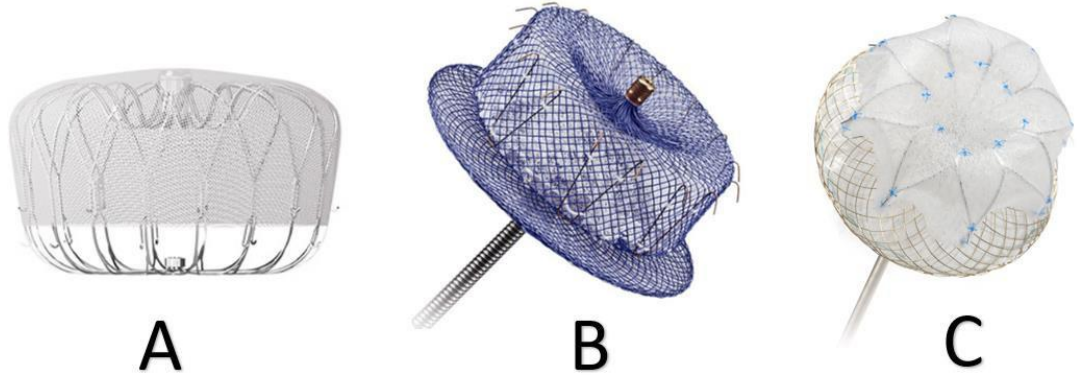
Amulet LAA kapama cihazı, Abbott tarafından geliştirilen ve çift kapama mekanizmasıyla donatılmış ikinci nesil bir cihazdır. Disk ve lobdan oluşan bu tasarım, çeşitli LAA anatomilerine uyum sağlayarak cihazın implantasyon sonrası stabilitesini artırır. Cihaz, nitinol bir çerçeveye sahip olup, polyester bir kumaşla kaplanmıştır; bu yapı endotelizasyonu teşvik ederek LAA'nın uzun vadeli kapanmasını sağlar (106).

Amulet cihazının etkinliği, özellikle Amulet IDE çalışmasında değerlendirilen klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu randomize kontrollü çalışma, Amulet cihazını birinci nesil Watchman cihazıyla karşılaştırmış ve Amulet'in inme ve sistemik emboli önlenmesinde Watchman kadar etkili olduğunu göstermiştir. 18 aylık takip süresince, her iki cihaz arasında majör kanama ve kardiyovasküler ölüm oranlarının benzer olduğu rapor edilmiştir (107). Ayrıca, Amulet cihazının Watchman cihazına kıyasla daha düşük cihazla ilişkili tromboz (DRT) ve perikardiyal efüzyon oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (108, 109).

Lambre cihazı, merkezi bir disk ve daha büyük bir dış diskten oluşan çift şemsiye tasarımıyla öne çıkmaktadır. Bu tasarım, farklı LAA morfolojilerine daha iyi uyum sağlayarak, karmaşık LAA anatomilerine sahip hastalarda avantaj sağlamaktadır. Cihaz, nitinol çerçeve üzerine endotelizasyonu teşvik eden polyester bir kaplamayla donatılmıştır (88).

Lambre cihazının yerleştirme sistemi, diğer cihazlara kıyasla daha küçük olup, daha küçük bir transseptal ponksiyon ve kolaylaştırılmış yerleştirme imkanı sunabilir (110). Çok merkezli bir çalışmada, LAmbrre cihazının implantasyonu için %99.4 gibi yüksek bir başarı oranı bildirilmiştir (111).

WATCHMAN FLX, Amulet, LAmbrre apendiks kapama cihazları Şekil 2.6'da gösterilmiştir (112).



Şekil 2.5. Sol atriyal apendiks kapama cihaz tipleri (A: Watchman FLX, B: Amulet, C: LAmbrre) (112)

2.6.3.6. Sol Atriyal Apendiks Kapama Endikasyonları

Kanama kaynağının tedavi edilemediği, hayatı tehdit eden veya sakatlık bırakıcı ciddi kanama durumlarında oral antikoagülan (OAK) tedavisi kontrendikedir. Diffüz amiloid anjiyopati, tedavi edilemeyen vasküler malformasyon gibi intrakraniyal ve intraspinal kanamalar; diffüz anjiyodisplazi gibi gastrointestinal kanamalar ile kaynağı kontrol altına alınamayan pulmoner ve ürolojik kanamalar, OAK tedavisinin uygulanamadığı durumlardan örneklerdir. Bazı hastalarda ise varfarin (VKA) veya non-vitamin K antagonist oral antikoagülanlar (NOAK) ile ciddi yan etkiler meydana gelebilmekte ve uzun süreli OAK tedavisi verilememektedir. OAK tedavisinin kontrendike olduğu, CHA2DS2-VA skoru ≥ 2 olan ve en az 2-4 hafta süreyle tekli antiplatelet tedavi alabilen hastalarda LAA kapama önerilmektedir (5).

Dünya genelinde, OAK kullanımına uygun olmayan yüksek riskli AF hastalarına LAA kapama işlemi uygulanmaktadır. Amerika Ulusal Kardiyovasküler Veri Kaydı'na göre, Watchman cihazı ile sol atriyal apendiks kapama işlemi yapılan hastaların yaklaşık %70'inde klinik anlamlı kanama öyküsü rapor edilmiştir (113). Avrupa'da gerçekleştirilen Amulet Pazarlama Sonrası Kaydı'na göre, hastaların %82.8'inde OAK kullanımı için kontraendikasyon bulunmaktadır (114). Şahiner ve arkadaşları, Amulet cihazı ile LAA kapama yaptıkları 60 hastada en sık işlem endikasyonunun OAK tedavisi altında majör kanama olduğunu rapor etmişlerdir (115).

Atriyal fibrilasyon (AF) ablasyonu sırasında ek olarak LAA'ya elektriksel izolasyon yapılması tartışmalıdır. BELIEF çalışmasında, uzun süreli persistan AF hastalarında ampirik LAA izolasyonunun atriyal taşikardi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (116). aMAZE klinik çalışmasında, persistan AF hastalarında LARIAT cihazı ile yapılan LAA ligasyonu ve elektriksel izolasyonunun, yalnızca pulmoner ven izolasyonu yapılan hastalara ek olarak ritim kontrolü açısından bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (117). Rilling ve arkadaşları, LAA elektriksel izolasyonu yapılan hastalarda, oral antikoagülan tedavi altında dahi LAA trombusu ve inme gelişebileceğini rapor etmişlerdir (118). 2024 LAA kapama uzlaşısı raporunda, sol atriyal apendiks (LAA) izolasyonu yapılan hastalarda LAA'nın mekanik işlevinin kaybolması nedeniyle LAA izolasyonu güçlü bir öneri olarak sunulmaktadır (119).

OAK tedavisi altında inme geçiren hastalarda OAK tedavisine uyum, inme etiyojisi, ilaç etkileşimleri, diğer inme risk faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Çok merkezli prospektif Berlin AF kayıtlarında, inme veya geçici iskemik atak (TİA) geçiren hastaların %60'ının oral antikoagülan (OAK) tedavisi aldığı rapor edilmiştir (120). COMBINE-AF çalışması OAK tedavisi altında inme geçiren hastaların tekrarlayan iskemik inme ve ölüm riskinin artmış olduğunu göstermiştir (121). Gözlemsel kohort çalışmalarının birleştirilmiş analizinde, OAK türünü değiştirmenin, NOAK tedavisini değiştirmenin veya OAK tedavisine antiplatelet eklemenin bir faydası gösterilememiştir (122). Maarse ve arkadaşlarının çalışmasında, OAK tedavisi altında tromboembolik olay geçiren veya LAA trombusu

olan hastalarda LAA kapama işleminin, yalnızca OAK tedavisine kıyasla daha düşük iskemik inme riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (123).

Bir meta-analizde, optimal antikoagülasyon sırasında atriyal fibrilasyon (AF) olan hastalarda sol atriyal trombus prevalansının %2,7 olduğu rapor edilmiştir (124). Bu tür durumlarda, oral antikoagülan (OAK) tedavisinin değiştirilmesi veya OAK tedavisine antiplatelet ilaç eklenmesi gibi yaklaşımlar uygulanabilmektedir. Ancak, bu tedavi yöntemleri vakaların yalnızca %42,6'sında trombus çözülmesi ile sonuçlanmaktadır (125).

Kılavuzlara göre, sol atriyal apendiks (LAA) trombusu varlığında LAA kapama işlemi kontraendike kabul edilse de LAA'nın distalinde yerleşmiş eski trombusu olan hastalarda LAA kapama işleminin güvenle yapıldığına dair literatürde veri bulunmaktadır (119). Ateş ve arkadaşları, kalıcı LAA trombusu olan 32 hastada serebral koruma sistemi kullanmadan başarılı bir şekilde LAA kapama işlemi yapılabileceğini rapor etmişlerdir. 16,5 aylık takip süresince, hastalarda %21,9 oranında non-kardiyak ölüm görülmüştür (126).

Son dönem böbrek hastalığı olan veya hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda embolik inme riski yüksektir. GFR <25-30 mL/dak olan hastalar, NOAK ve VKA'nın karşılaştırıldığı Faz III randomize kontrollü çalışmalarda dışlama kriteri olarak belirlenmiştir (43, 44, 46, 127). Kardiyoloji ve nefroloji kılavuzları, eGFR <15mL/dak olan AF hastaları için en iyi tedavinin ne olduğuna dair net bir rehber sunamamaktadır (119). WATCH-HD çalışması, diyalize giren valvüler olmayan AF hastalarında LAA işleminin tromboemboli ve kanama olaylarını azaltabileceğini göstermiştir(128).

Proietti ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derleme ve meta-analizde, majör kanama geçiren AF hastalarında OAK tedavisine yeniden başlanmasının, majör kanama riskini artırmasına rağmen, ölüm ve tromboembolizmde anlamlı bir azalma sağladığı ve net klinik faydanın pozitif olduğu gösterilmiştir (129). Majör kanama geçiren hastalarda, öncelikle kanama nedeninin belirlenmesi ve OAK kullanımının uygunluğunun multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Uygun hastalar, uzun dönem OAK kullanımının yüksek risk taşıdığı durumlarda, LAA

kapama işlemine yönlendirilmelidir. LAA işlem kapama endikasyonları tablo 2.6’da özetlenmiştir.

Öneri Düzeyi	Kabul edilemez kanama riski	Etkisiz antikoagülasyon	Eş zamanlı işlemler
Çok Güçlü	-Tekrarlayan majör kanama öyküsü -Hayatı tehdit eden kanama öyküsü -Ciddi/hayatı tehdit eden kanama riski	-Optimal antikoagülasyona rağmen inme	
Güçlü		-Yeterli OAK tedavisi altında LAA trombozu -OAK tedavi uyumsuzluğunun yönetilememesi	-LAA’nın kateter ablasyon ile elektriksel izolasyonu
Zayıf	-Hastanın kabul edemeyeceği bir kanama öyküsü	-OAK’a karşı tam ilaç reddi	-Katater LA ablasyonu ile eş zamanlı LAA kapatılması -LAA kapatılması ile eş zamanlı ASD kapatılması

Tablo 2.5. LAA kapama işlem endikasyonları (ASD: atriyal septal defekt, LA: sol atriyum, LAA: sol atriyal apendiks, OAK: oral antikoagülasyon) (130)

2.6.3.7. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Öncesi Görüntüleme

Sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi öncesinde, LAA trombusünü dışlamak, detaylı LAA anatomisini değerlendirmek, uygun kapama cihazını seçmek ve transseptal ponksiyon yerini belirlemek amacıyla işlem öncesi görüntüleme yapılması önerilmektedir. Bu görüntüleme, işlemin güvenliği ve etkinliği açısından

kritik öneme sahiptir. Transözofageal ekokardiyografi (TÖE), işlem öncesi görüntüleme için altın standart olarak kabul edilmektedir. TÖE, LAA trombusünü dışlamada mükemmel bir yöntemdir ve kontrast madde veya X ışını kullanımını gerektirmemektedir (5).

LAA kapama cihazlarının uygun boyutunun seçimi, etkili kapama sağlamak ve cihazla ilişkili trombus (DRT) ve cihaz kenar kaçağı gibi komplikasyonları en aza indirmek için kritik öneme sahiptir. Bu seçim sürecinde görüntüleme teknikleri ve anatomik faktörler dikkate alınır (5).

Doğru boyutlandırma, LAA'nın tam kapanmasını sağlamak için gereklidir; aksi takdirde trombus oluşumu ve inme riski artabilir. Çalışmalar, TÖE ile tahmin edilen boyuttan %20-40 daha büyük cihazların sıklıkla tercih edildiğini göstermiştir (131). Üç boyutlu ekokardiyografi, LAA'nın çevresi ve hacmini daha doğru ölçerek, karmaşık LAA anatomilerine sahip hastalarda faydalı olabilir (132). Ayrıca, çok dedektörlü BT ile elde edilen ölçümler de cihaz boyutlandırmasında önemli bir referans sağlar (131).

LAA orifisinin çapı TÖE veya BT ile ölçülmeli ve biraz daha büyük bir cihaz seçilmelidir (108). Karmaşık morfolojiye sahip LAA durumlarında, LAmbre cihazı gibi bu varyasyonlara uyum sağlayabilen cihazlar tercih edilebilir (Kong ve ark., 2020). Ayrıca, 3D baskılı LAA modelleri, sıra dışı anatomilere sahip hastalarda boyut seçiminde yol gösterici olabilir (132).

Doğru boyutlandırma, DRT ve PDL insidansını azaltarak prosedürün uzun vadeli başarısına katkıda bulunur (133). Yanlış boyutlandırma ise tam kapanma sağlanamamasına ve ek müdahalelere yol açabilir (134).

2.6.3.8. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Görüntüleme

Cihazın LAA'da doğru konumlandığından emin olmak ve perikardiyal efüzyon olmadığını göstermek amacıyla, hastalara taburculuk öncesi transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmalıdır. Hasta taburcu olduktan 6-12 hafta sonra, cihazla ilişkili trombus (DRT) ve cihaz kenarından kaçak açısından değerlendirme yapılması

için TÖE veya kardiyak BT çekilmesi önerilmektedir. DRT oranının %2-4 arasında olduğu gösterilmiştir (135).

DRT, inme ve geçici iskemik atak (GİA) açısından bağımsız bir öngördürücü olarak kabul edilmektedir. Özellikle hareketli ve çıkıntı yapan DRT'lerin embolizasyona daha yatkın olduğu öne sürülmektedir. DRT saptandığında, antikoagülan tedavi önerilmektedir (136). Klinik olaylara yol açan ciddi DRT vakalarında, cihazın geri alınması gerekebilir. Bu, deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirilmesi gereken karmaşık bir işlemdir (137).

Hasta ve implantasyonla ilişkili faktörler, cihazla ilişkili trombus (DRT) riskini artırmaktadır. Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), antitrombotik tedaviye yetersiz uyum, sigara kullanımı, spontan eko kontrastı ve tromboembolizm öyküsü, hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında yer almaktadır. Derin implantasyon ve yetersiz LAA oklüzyonu ise implantasyon ile ilişkili risk faktörlerindedir (138). LAA'nın tam olarak kapanamadığı durumlar tromboz yatkınlığı oluşturmakta olup, cihaz kenar kaçaklarının cihaz kaynaklı tromboz (DRT) riskini artırdığı gösterilmiştir (139).

Watchman cihazı ile yapılan PROTECT AF ve PREVAIL klinik çalışmalarında, DRT oranları yaklaşık %4.9 olarak bildirilmiştir (136). Buna karşılık, Amulet cihazında DRT oranı %0.9 olarak izlenmiştir (108). LAmbre cihazında ise DRT oranları yaklaşık %1.3 olarak rapor edilmiştir (140).

Takip sürecinde kardiyak BT ile rezidüel kaçağın mekanizması değerlendirilebilir. Endotelizasyonun tamamlanmaması, cihazın kumaşından kaynaklanan kaçaklara yol açabilirken, LAA'nın ostiyumundaki boşluklar veya eksen dışı yerleşen cihazlar da cihaz kenar kaçaklarına neden olabilmektedir. (141).

Cihaz kenar kaçağı, LAA'yı kapatan cihazın sol atriyal apendiksi tam olarak kapatamaması durumunda meydana gelir ve cihaz etrafından sol atriya kan akışı devam eder. LAA'nın anatomik yapısı genellikle karmaşık olup, hastalar arasında değişiklik gösterir. LAA'nın eliptik şekli ile çoğu cihazın dairesel tasarımı arasındaki uyumsuzluk, tam kapanmanın sağlanamaması ve cihaz kenar kaçağı oluşmasına neden olabilir (142).

LAA kapama işleminden sonra sol atriyumda zamanla genişleme meydana gelebilir ve bu durum cihaz kenar kaçaklarının gelişmesine neden olabilir. Bu durum özellikle persistan AF'li hastalarda daha yaygın olarak gözlemlenmiştir (143).

PROTECT AF çalışmasında, WATCHMAN cihazı ile birinci yılda TÖE ile vakaların %32'sinde cihaz kenar kaçağı gözlemlenmiştir (144). EWOLUTION çalışmasında ise >5 mm cihaz kenar kaçağı vakaların yalnızca %1'inde izlenmiştir (86). ACP cihazı için cihaz kenar kaçağı vakaların %12,5'inde görülmüşken, ACP çok merkezli kayıtlarda >5 mm cihaz kenar kaçağı sadece vakaların %0,6'sında gözlenmiştir. Amulet cihazı verilerinde ise >3 mm cihaz kenar kaçağı %1,8 oranında tespit edilirken, >5 mm cihaz kenar kaçağı izlenmemiştir (145).

Jet çapı <5 mm olan küçük rezidüel şantların genellikle klinik olaylarla ilgisiz olduğu kabul edilmekte ve zamanla kendiliğinden kapanabileceği düşünülmektedir. Ancak, LAA'da ≥ 5 mm şantı olan hastalarda uzun süreli oral antikoagülan (OAK) tedavisi veya ikinci bir oklüzyon işlemi düşünülmelidir (144). Bir sistematik derlemede, transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile 5 mm veya daha geniş jet genişliği olan cihaz çevresindeki renkli akışın %8 oranında saptandığı bildirilmiştir (146). Endovasküler kapatma teknikleri arasında, cihaz kenar kaçaklarını kapatmak amacıyla koil veya tıkaç gibi yöntemler uygulanabilmektedir (147)

2.6.3.9 Sol Atriyal Apendiks Kapama Sonrası Antirombotik Tedavi

LAA kapama sonrası optimal antitrombotik ilaç rejimi ve tedavi süresi tartışmalı bir konudur. LAA kapama yapılan hastaların çoğunluğu kanama açısından yüksek riskli olduğundan antitrombotik veya antikoagülasyon tedavi rejimi kişiye özel olarak ayarlanmalıdır.

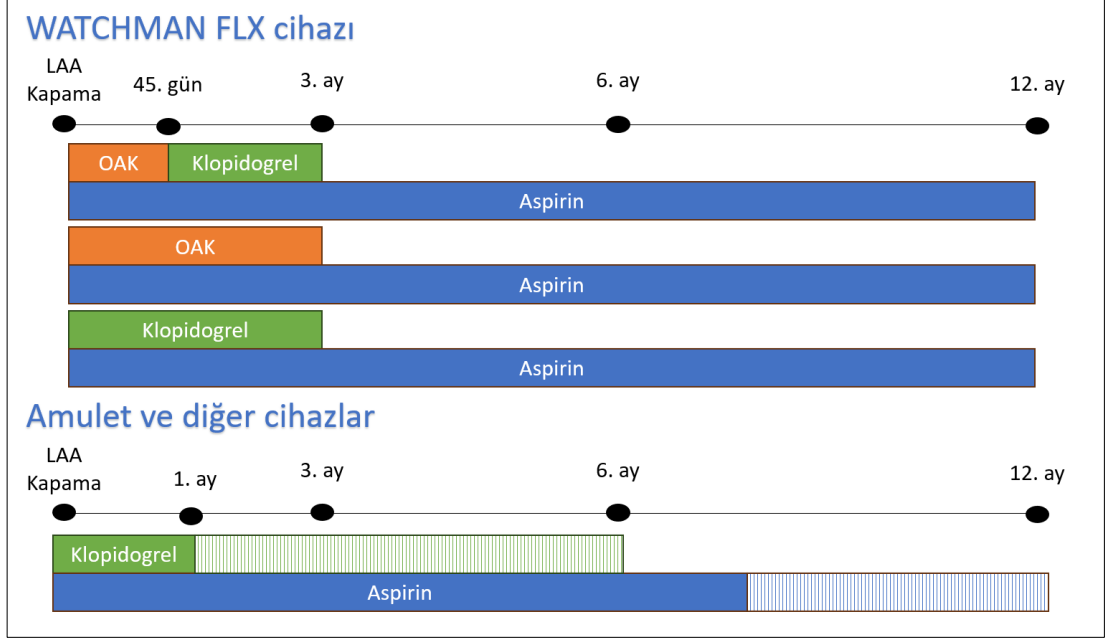
Antitrombotik tedavi, LAA kapama cihazının endotelyalizasyonuna kadar geçen sürede cihaz ilişkili trombüsün (DRT) önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (80). PROTECT-AF, PREVAIL ve AMULET IDE çalışmalarında, implantasyon sonrasında 45 gün boyunca INR 2-3 arasında olacak şekilde varfarin (VKA) ve aspirin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Ardından, VKA tedavisi kesilip aspirin ve klopidogrel kombinasyon tedavisi 3. aya kadar devam ettirilmiş, 12. aya kadar ise aspirin monoterapisi uygulanmıştır (82, 83, 108, 144).

PINNACLE-FLX ve EWOLUTION çalışmalarında ise non-vitamin K antagonist oral antikoagülan (NOAK) ve aspirin kombinasyon tedavisi, implantasyon sonrası 45. güne kadar verilmiş, 3. aya kadar aspirin ve klopidogrel kombinasyon tedavisi uygulanmış ve ardından 12. aya kadar aspirin monoterapisi ile devam edilmiştir (86, 148).

ASAP, EWOLUTION, AMULET Registry ve AMULET IDE çalışmalarında ise, cihaz implantasyonu sonrası aspirin ve klopidogrel kombinasyon tedavisi Watchman FLX cihazı için 3 ay, Amulet cihazı için ise 6 ay uygulanmıştır. Sonrasında 12. aya kadar aspirin monoterapisi ile tedavi sürdürülmüştür (84, 86, 108).

Osman ve arkadaşlarının 12.326 hastayı içeren meta-analizinde, LAA kapama işlemi sonrasında uygulanan antiplatelet tedavi ile kısa dönem OAK tedavileri arasında inme, cihaz trombüsü, kanama veya mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (149). Buna karşın, Carvalho ve arkadaşlarının LAA kapama sonrası antitrombotik tedavi rejimlerini karşılaştırdıkları meta-analizinde; NOAK monoterapisinin majör kanama olaylarını azaltmada ve tromboembolik olayları önlemede en etkili başlangıç tedavisi olduğu, ayrıca ikili antiplatelet tedavisinin tekli antiplatelet tedavisine göre daha düşük tromboembolik olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (150).

Klinik çalışmalarda, 12. ay takip ziyaretinde transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ile görüntüleme zorunlu tutulmuşken, klinik pratikte TÖE uygulamaları nadiren yapılmaktadır. 12. aydan sonra, cihaz trombüsü ve cihaz kenar kaçağı değerlendirilmesine göre antitrombotik tedavinin bireysel olarak şekillendirilmesi önerilmektedir. Üretici firmaların implantasyon sonrasında önerdikleri antirombotik ilaç rejimleri şekil 2.7.'de gösterilmiştir (119).



Şekil 2.6. Apendiks kapama sonrasında üretici firmaların önerdiği antitrombotik tedavi rejimleri (119)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 01.09.2015-12.04.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde ilk defa vitamin K dışı oral antikoagülan (NOAK) başlanan veya sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi yapılan hastalar dahil edilmiştir. NOAK başlanan hastaların dosya numaraları, cinsiyetleri, işlem/rapor tarihindeki yaşları ve girilen tanı ICD kodları kaydedilmiştir. Tanılara göre hastaların CHA2DS2-VASc skorları hesaplanmıştır. AF için I-48; SVO-GİA için G-45, 46 ve I-63, 65, 66, 67; HT için I-10, 15; DM için E-10, 11, 13, 14; KAH için I-25, 70 ICD kodlarına göre taramalar gerçekleştirilmiştir. Tarama sonrasında seçilen hastaların komorbid durumları, hastane veri tabanındaki veya e-nabız sistemindeki anamnezlerine göre CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorlarına uygun şekilde yeniden düzenlenmiştir. Kanama öyküsü, hastaların anamnezinde majör kanama öyküsü, ciddi trombositopeni veya ciddi anemi olarak tanımlanmıştır. Bu tarihler arasında yapılan tüm LAA kapama işlemleri retrospektif olarak incelenmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

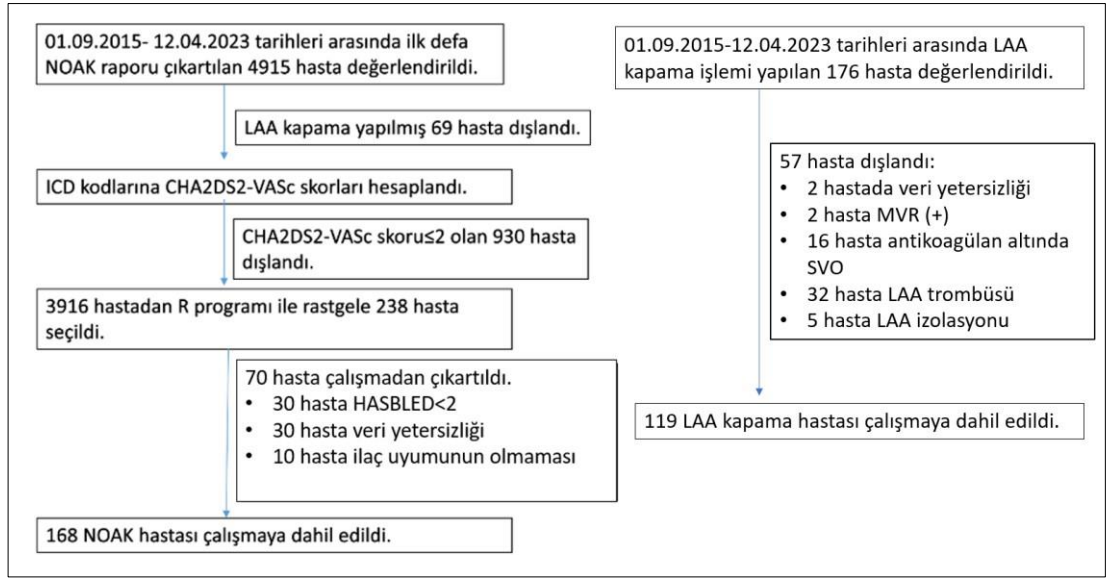
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Belirtilen tarihler arasında AF endikasyonu ile ilk defa NOAK raporu çıkartılan CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 ve HAS-BLED skoru ≥ 2 olan hastalar• OAK kontrendikasyonu veya kanama nedeni ile LAA kapama işlemi yapılan hastalar	<ul style="list-style-type: none">• Orta-ciddi mitral darlığı bulunan hastalar• Metalik kalp kapağı bulunan hastalar• Takip verilerine ulaşılamayan hastalar

Belirtilen tarihler arasında toplam 176 hastaya LAA kapama işlemi uygulanmış olup, 2 hastanın takip verilerine ulaşılamadığı, 2 hastada metalik mitral kapak replasmanı (MVR) bulunduğu ve 53 hastaya oral antikoagülan (OAK) kontrendikasyonu veya kanama dışındaki nedenlerle LAA kapama işlemi yapıldığı için toplamda 57 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Toplamda verileri mevcut olan

119 LAA kapama hastası bulunmaktadır. Belirtilen tarihler arasında 4915 hastaya ilk defa NOAK tedavisi başlanmış olup, bu gruptan LAA kapama işlemi yapılan 69 hasta çıkarılmıştır. NOAK grubundaki hastaların tanı kodlarına göre CHA2DS2-VASc skorları hesaplanmış ve CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan 3916 hasta tespit edilmiştir. CHA2DS2-VASc skoru ≥ 3 olan NOAK grubundaki hastaların sayısının daha fazla olması ve verilerine ulaşılamayan hastaların olabileceği göz önüne alınarak, LAA kapama grubundaki hasta sayısının iki katı kadar hasta seçilmesi planlanmıştır. 3916 hasta popülasyonu içerisinde R yazılımı kullanılarak rastgele 238 hasta seçilmiştir. Seçilen hastalardan HAS-BLED skoru < 2 olan 30 hasta, takip verilerine ulaşılamayan 30 hasta ve ilaç uyum problemi olan 10 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Hasta seçimi ve akış şeması Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

Şekil 3.1. Akış şeması



Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri, kullanılan ilaçlar, laboratuvar ve ekokardiyografik ölçümleri ile LAA kapama işlemine ait veriler, hastane elektronik veri tabanı ve hasta dosyalarından temin edilmiştir. Takip sürecindeki verilere, hastanemizde takibi devam eden hastalar için hastane elektronik veri tabanından, dış merkezde takip edilen hastalar için ise e-Nabız sisteminden ulaşılmıştır. Mortalite verilerine ise 01/01/2013 tarihinden itibaren Türkiye’de ölen kişilere ait bilgileri elektronik ortama aktaran Ölüm Bildirim Sistemi aracılığıyla erişilmiştir.

3.2. NOAK Grubunun Özellikleri

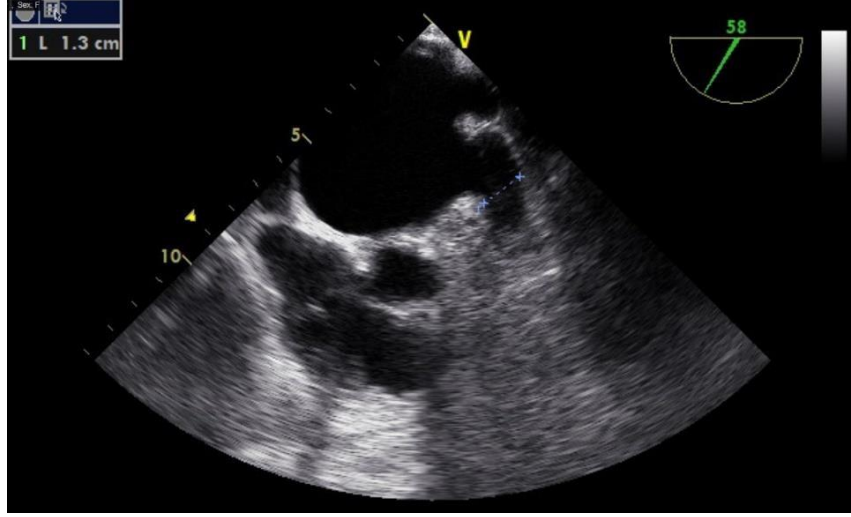
NOAK grubu ilaçlar; rivaroksaban, apiksaban, dabigatran ve edoksaban olarak tanımlanmıştır. Azaltılmış NOAK dozları; apiksaban için günde iki kez 2,5 mg, rivaroksaban için günde bir kez 15 mg, dabigatran için günde iki kez 110 mg ve edoksaban için günde bir kez 30 mg olarak belirlenmiştir. Yetersiz NOAK dozları ise, ilacın prospektüsünde yer alan doz azaltma kriterlerini tam olarak karşılamayan ancak hastanın kanama riski göz önüne alınarak düşük doz NOAK verilen hastalar olarak tanımlanmıştır.

1.3. Laboratuvar Parametreleri

Tüm hastalardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri (BFT) ve beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri istenmiştir. Bozulmuş BFT ve karaciğer fonksiyon testi (KCFT) tanımları, HAS-BLED skorundaki kriterler esas alınarak yapılmıştır. Bozulmuş BFT; serum kreatinin düzeyinin $>2,26$ mg/dl olması, hastanın diyalize girmesi veya renal transplantasyon geçirmiş olması durumlarını kapsamaktadır. Bozulmuş KCFT ise siroz varlığı, serum bilirubin düzeyinin normal üst sınırın iki katından fazla olması ya da ALT/AST/ALP değerlerinin normal üst sınırın üç katından fazla olması şeklinde tanımlanmıştır.

3.4. Görüntüleme

Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapılmış ve hastalar ejeksiyon fraksiyonu, mitral yetersizlik ve sol atriyum çapları açısından incelenmiştir. LAA kapama grubundaki hastalarda, işlem öncesinde LAA trombusünü dışlamak, LAA anatomisini ayrıntılı olarak değerlendirmek, uygun LAA kapama cihazını seçmek ve transseptal ponksiyon yerini belirlemek amacıyla transözofageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmıştır. Şekil 3.2'de, işlem öncesi TÖE ile LAA kapama cihazının yerleştirileceği iniş bölgesinin (landing zone) ölçümü gösterilmektedir.



Şekil 3.2. TÖE ile LAA kapama işlemi öncesi değerlendirme

3.5. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlem Endikasyonları

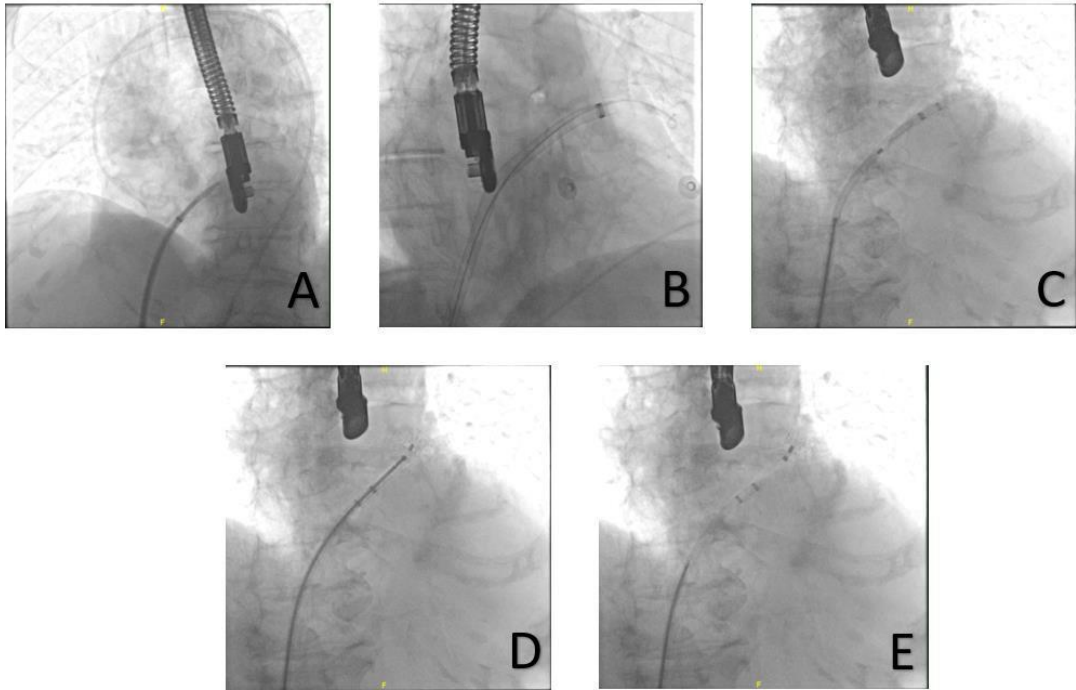
LAA kapama yapılan hasta grubunda, antikoagülan tedavi altında serebrovasküler olay (SVO) geçiren, LAA trombüsü olan ve LAA izolasyonu yapılan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. LAA kapama grubunu, kanama veya oral antikoagülan (OAK) tedavisi kontrendikasyonu nedeniyle işlem yapılan hastalar oluşturmaktadır. OAK kontrendikasyonu, OAK tedavisi alamayacak hasta grubunu tanımlayan bir endikasyondur. Bu grup, serebral amiloid anjiyopatisi, ciddi trombositopeni, miyeloproliferatif hastalıklar ve siroz gibi OAK tedavisine engel teşkil eden ve düzeltilemeyen hastalıklara sahip bireylerden oluşmaktadır.

3.6. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi

LAA kapama işlemi, genel anestezi altında ve transözofageal ekokardiyografi (TÖE) rehberliğinde gerçekleştirilmiştir. LAA ostiumu ve cihaz yerleşim bölgesinin boyutları TÖE ile ölçülmüştür. Hipovolemi nedeniyle LAA boyutlarının olduğundan küçük değerlendirilmesini önlemek amacıyla, TÖE intravenöz sıvı infüzyonunu takiben gerçekleştirilmiştir. Hastanın alerji durumu göz önünde bulundurularak, işlem öncesinde intravenöz antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Girişim sağ femoral ven ve sol femoral arterden sağlanmıştır. Sol femoral arter üzerinden invaziv kan basıncı monitörizasyonu yapılmış ve aortaya pigtail kateter yerleştirilmiştir. Sağ femoral

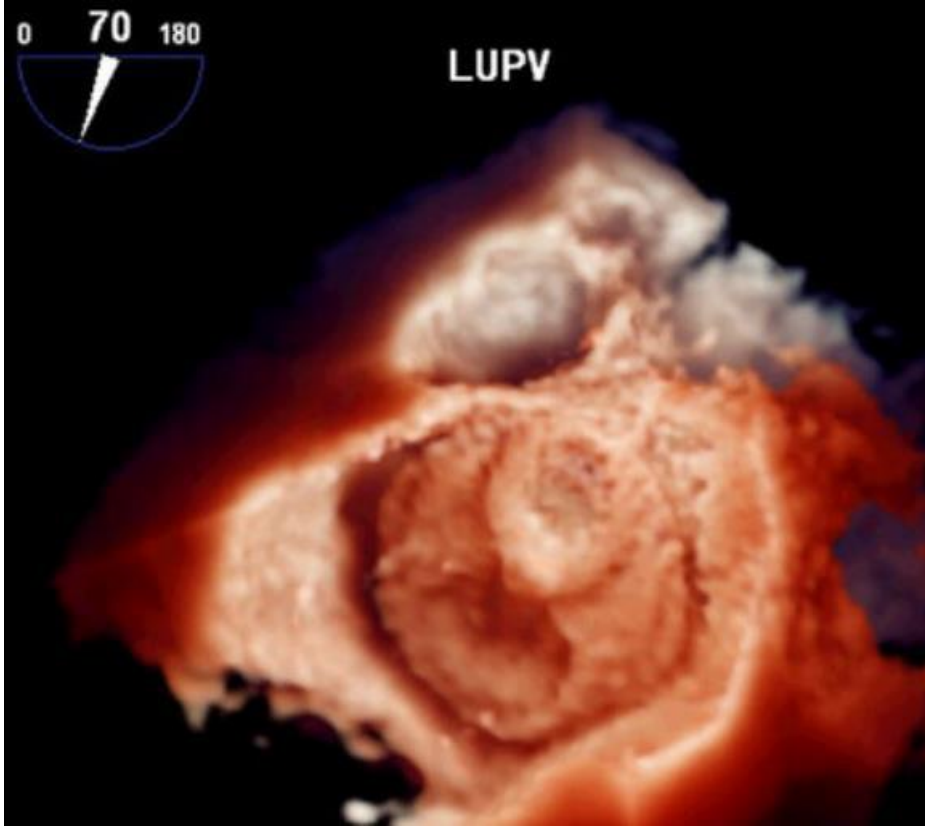
venden gerçekleştirilen transseptal ponksiyon için SL-1 kılıfı ve Brockenbrough-1 iğnesi kullanılmıştır (Şekil 3.3.-A). Transseptal ponksiyon, fossa ovalisin arka ve alt kısmından gerçekleştirilmiştir. Sol atriyumda tromboz gelişimini önlemek amacıyla transseptal geçişten sonra, aktive koagülasyon zamanı (ACT) 300-350 saniye olacak şekilde heparin uygulanmıştır (115).

İnteratriyal septum geçildikten sonra tel ve dilatatör çıkarılarak taşıma kılıfından yükleme kateteri ile LAA kapama cihazı, sağ kraniyel oblik pozisyonda LAA'ya yerleştirilmiştir (Şekil 3.3. B-C). Kapama cihazının LAA'ya tutunduğundan emin olmak için çekme testi yapılmış ve ekokardiyografik olarak cihazın kenarından kaçak olmadığından emin olunmuştur (Şekil 3.3.-D). Cihaz, taşıma kılıfı saat yönünün tersine döndürülerek serbest bırakılmıştır (Şekil 3.3.-E). Cihazın stabilitesi TÖE ve floroskopi ile kontrol edilmiş ve TÖE kullanılarak rezidüel kaçak olmadığından emin olunmuştur (Şekil3.4.). Taşıma sistemi çıkarıldıktan sonra femoral vene manuel baskı uygulanarak veya sekiz şeklinde dikiş atılarak kanama kontrolü sağlanmıştır (115). LAA kapama işlemi sırasında skopi cihazının kaydettiği toplam X-ray süresi, floroskopi süresi olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.3. LAA kapama işlemi

A-Transseptal ponksiyon, B-Telin LAA'ya ilerletilmesi, C-LAA kapama cihazının taşıma kılıfında ilerletilmesi, D-Çekme testi, E-LAA kapama cihazı bırakılması (115)



Şekil 3.4. Sol atriyal apendiks kapama cihazının implantasyon sonrasındaki üç boyutlu ekokardiyografik görüntüsü

3.7. Sol Atriyal Apendiks Kapama Cihazları

Apendiks kapama grubundaki hastalara Amulet (Abbott Vascular, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) veya Lambre (Lifetech, Shenzhen, Çin) LAA kapama cihazları implante edilmiştir. Cihazın şemsiye çapı, Amulet cihazında lob çapı, Lambre cihazında ise şemsiye çapı olarak tanımlanmaktadır. Boyutlandırma genellikle TÖE veya kardiyak BT görüntülemesi kullanılarak yapılmıştır.

3.8. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Komplikasyonları

LAA kapama işleminin en ciddi komplikasyonlarından biri perikardiyal efüzyondur. Bu durum, transseptal ponksiyon, cihazın sert telleri ve kateterlerle

manipülasyonu sırasında LAA duvarında oluşan yaralanmalarla meydana gelir. PROTECT AF çalışmasında, Watchman implantasyonu sonrası ilk 7 gün içinde perikardiyal efüzyon oranı %4,5 olup, hastaların %3,3'ünde perikardiyosentez gerekmiştir (151). Deneyimli operatörler ve uygun eğitim ile bu komplikasyon oranı önemli ölçüde azaltılabilir. PREVAIL çalışmasında bu oran %2,2'ye düşmüştür (83). Transseptal ponksiyonun doğru yerden yapılması, dikkatli cihaz manipülasyonu ve çekme testlerinin TÖE kontrolünde yapılması, perikardiyal efüzyon riskini azaltmada etkilidir. Erken tespit ve tedavi (perikardiyosentez, antikoagülasyonun geri çevrilmesi) önemlidir (152).

Vasküler komplikasyonlar, genellikle femoral arter veya ven yoluyla yapılan girişimlerde ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar, giriş yerinde fistül, psödoanevrizma ya da büyük hematoma gelişimi olarak tanımlanır ve ultrason ile doğrulanır. Büyük hematomlar genellikle baskı ya da cerrahi müdahale ile tedavi edilmesi gereken durumlardır. EWOLUTION çalışmasında vasküler komplikasyonlar düşük oranlarda bildirilmiştir (86).

Hava Embolisi, genellikle sessiz bir olay olsa da nadiren miyokard iskemisi, inme veya hipotansiyona yol açabilir. Bu emboliler genellikle hava enjeksiyonu ya da intrakardiyak basınç farkı ile oluşur. Tedavi destekleyicidir; aspirasyon ve bazen hiperbarik oksijen tedavisi gerekebilir (153, 154).

Cihaz embolizasyonu %0,2 oranında görülebilir (81). Bu durumu önlemek için uygun cihaz seçimi ve doğru boyutlandırma önemlidir. Cihazın serbest bırakılmadan önce tam olarak genişlediğinden ve sıkıştırıldığından emin olunmalıdır (152). Cihaz embolizasyonu genellikle perkütan yolla geri alınmaya çalışılır, ancak bazen cerrahi müdahale gerekebilir.

LAA kapama cihazının yerleştirilmesinden sonra, cihaz üzerinde trombus oluşabilir. Cihazla ilişkili tromboz, inme ve sistemik emboli riskini artırdığı için ciddi bir komplikasyon olarak kabul edilir. Tromboz, genellikle işlem sonrası yetersiz antikoagülasyon ya da cihazın yanlış konumlanmasından kaynaklanır. PRAGUE-17 çalışmasında, tromboz oranları %2-4 arasında bildirilmiştir (155).

LAA kapama cihazının tam oklüzyon sağlayamaması durumunda, LAA ile cihaz arasında kaçak meydana gelebilir. Bu kaçak, emboli riskini artırabilir ve ek tedavi veya yeniden müdahale gerektirebilir. Cihaz kenarından 5 mm'den büyük kaçaklar genellikle yetersiz bir LAA kapatması olarak kabul edilir (156).

Amulet cihazının, LAmBre cihazına kıyasla perikardiyal efüzyon ve cihazla ilişkili trombüs (DRT) insidansı açısından daha avantajlı bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (157). Uzun vadeli sonuçlara odaklanan bir çalışmada ise, Amulet cihazı implante edilen hastaların, LAmBre cihazı implante edilen hastalara kıyasla daha düşük advers olay oranlarına sahip olduğu bulunmuştur (90).

LAA kapama işlemi komplikasyonları, girişimsel veya cerrahi müdahale gerektiren perikardiyal efüzyon, vasküler komplikasyonlar ve işlem ilişkili ölüm olarak tanımlanmıştır. Vasküler komplikasyonlar, giriş yerinde ultrason ile belgelene fistül, psödoanevrizma veya müdahale gerektiren büyük hematom olarak tanımlanmıştır.

3.9. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Görüntüleme

Cihazın sol atriyal apendikte doğru konumlandığından ve hastada perikardiyal efüzyon bulunmadığından emin olmak amacıyla, işlem hemen sonrasında ve 24 saat sonrasında hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapılmıştır. TTE'de, LAA kapama cihazı sol atriyal apendiks içerisinde yer alan parlak, ekojenik bir yapı olarak gözlemlenmiştir. Cihazın doğru bir şekilde değerlendirilmesi için parasternal uzun eksen, apikal dört boşluk ve subkostal açılardan görüntüleme yapılmıştır.

3.10. Sol Atriyal Apendiks Kapama İşlemi Sonrası Antirombotik Tedavi

ACP/Amulet cihazı implante edilen hastalarda, kanama riski göz önüne alınarak, 1 ila 6 ay süreyle günde 1 kez 75 mg klopidogrel tedavisine ek olarak, 75-325 mg arasında değişen dozlarda ömür boyu aspirin tedavisi önerilmektedir (25). Çalışmamızda hastaların klinik özelliklerine göre bireysel antitrombotik tedavi uygulanmıştır.

3.10. Çalışma Sonuçları

Çalışmanın birincil sonuç noktası, hastaların çalışmaya dahil edildikten sonraki takiplerinde aşağıda sıralanan 5 klinik olaydan herhangi birinin gerçekleşmesidir:

1. Herhangi bir tipte inme veya geçici iskemik atak (GİA)
2. Sistemik kardiyembolik olay
3. Klinik anlamlı kanama
4. Tüm nedenlere bağlı ölüm
5. Belirgin işlem veya cihaz ilişkili komplikasyon

İnme; iskemik, hemorajik veya tanımlanmamış olarak sınıflanabilen travmaya bağlı olmadan majör serebral arter bölgesinde meydana gelen ani başlangıçlı fokal nörolojik defisitler olarak tanımlandı. GİA ise 24 saat içinde semptomların ortadan kalktığı inme olarak tanımlandı.

Sistemik kardiyembolik olay; görüntüleme (BT anjiyografi, perkütan girişimsel anjiyografi) veya cerrahi ile gösterilmiş herhangi bir ekstremitte veya organda meydana gelen akut damar tıkanıklığı olarak tanımlandı.

Klinik anlamlı kanama, klinik majör ve majör olmayan kanamaların bir bileşimi olarak tanımlandı. Klinik majör kanama, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin (ISTH) kriterlerine göre şu şekilde tanımlanmıştır: 24 saatte 2 veya daha fazla ünite eritrosit transfüzyonu yapılması, kritik bir bölgede (intrakraniyal, intraspinal, intraoküler, perikardiyal, kompartman sendromlu hastada intramüsküler veya retroperitoneal) kanama veya ölümcül kanamadır. Klinik majör olmayan kanama ise ISTH majör kriterlerini karşılamayan ancak hastaneye yatış veya invaziv prosedür gerektiren herhangi bir kanama olarak tanımlandı.

İşlem ve cihazla ilişkili komplikasyonlar şu şekilde tanımlandı: Perikardiyosentez veya cerrahi gerektiren perikardiyal efüzyon, işlem sırasında kardiyembolik olay gelişmesi, periprosedürel belirgin kanama (majör cerrahi revizyonu, kan transfüzyonu gerektiren kanama gibi.), cihaz embolizasyonu, cihaz üzerindeki trombusun embolizasyonu veya prosedür/cihazla ilişkili diğer ciddi

istenmeyen olaylar. Olay Oranı =Gözlenen Olay Sayısı*100/Toplam Hasta Takip Süresi (yıl) olarak tanımlanmıştır.

3.11. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows versiyon 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve R İstatistik Programı (Versiyon 4.3.1.) paket programları kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma olarak; normal dağılım göstermeyenler ise ortanca (25-75. persentil) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında veriler normallik dağılımı göstermediği için sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. NOAK ve LAA kapama grubunun sağ kalım zamanları arasında farklılık olup olmadığı Log-rank testi ile incelendi ve Kaplan-Meier eğrileri çizildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.12. Etik Kurul

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma 23.05.2023 tarihli etik kurul toplantısında değerlendirilmiş ve GO 23/424 kayıt numarası ile kodlanmıştır. Etik kurul onayı karar numarası “2023/09-10”dur. Bu çalışmanın retrospektif doğası gereği, hastalardan ayrı bir onam formu alınmamıştır. Hastalar, hastaneye başvuru esnasında verilerinin kullanımına ilişkin genel onam vermektedirler.

3.13. Çalışma Finansmanı

Çalışma için hiçbir kurumdan maddi destek alınmamış olup, çalışma tasarımı retrospektif olduğu için sadece kırtasiye masrafı olmuştur ve masraf araştırmacılar tarafından karşılanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Bazal Özellikleri

Çalışmaya NOAK grubundan 168 (%58,5) hasta ve LAA kapama grubundan 119 (%41,4) hasta olmak üzere toplam 287 hasta dahil edildi. NOAK grubundaki hastaların 76'sı (%45,2) erkek ve 92'si (%54,8) kadındı. NOAK grubunda hastaların ortalama yaşı 73 (68-80) yılı. NOAK grubundaki hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 55 (%32,7) hastada KY, 148 (%88,1) hastada HT, 65 (%38,7) hastada SVO veya GİA, 68 (%40,5) hastada KAH, 49 (%29,2) hastada DM, 4 (%2,4) hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve 6 (%3,6) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. NOAK grubunda 32 (%19) hastada işlem öncesi kanama öyküsü mevcuttu. NOAK grubunda ortalama CHA2DS2-VASc skoru 4 (3-5) ve HAS-BLED skoru 2 (2-3) olarak bulundu.

LAA kapama grubundaki hastaların 60'ı (%50,4) erkek ve 59'u (%49,6) kadındı. LAA kapama grubundaki hastaların ortalama yaşı 72 (67-79) yılı. LAA kapama grubundaki hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 36 (%30,3) hastada KY, 94 (%79) hastada HT, 31 (%26,1) hastada SVO veya GİA, 47 (%39,5) hastada KAH, 44 (%37) hastada DM, 13 (%10,9) hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. LAA kapama grubunda 93 (%78,2) hastada kanama öyküsü mevcuttu. LAA kapama grubunda ortalama CHA2DS2-VASc skoru 4 (3-5) ve HAS-BLED skoru 2 (2-3) olarak bulundu.

İki grubun bazal karakteristikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak SVO ve kanama öyküsü değişkenlerinde anlamlı fark bulundu. NOAK grubunda SVO ve GİA geçiren hastalar daha fazla bulunurken, LAA kapama grubunda kanama öyküsü olan hasta sayısı daha fazlaydı (sırasıyla p değerleri 0,025 ve <0,001). Hastaların diğer bazal karakteristikleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan fark izlenmedi. Hastaların bazal karakteristik özellikleri ve komorbiditeleri Tablo-4.1.'de özetlendi.

Tablo 4.1. Hastaların bazal özellikleri ve komorbiditeleri

	NOAK (n=168)	LAA Kapama (n=119)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	76 (%45,2)	60 (%50,4)	
Kadın	92 (%54,8)	59 (%49,6)	0,386
Yaş (yıl)	73 (68-80)	72 (67-79)	0,353
KY, n (%)	55 (%32,7)	36 (%30,3)	0,656
Hipertansiyon, n (%)	148 (%88,1)	94 (%79)	0,054
SVO, n (%)	65 (%38,7)	31 (%26,1)	0,025
KAH, n (%)	68 (%40,5)	47 (%39,5)	0,867
Diabetes mellitus, n (%)	49 (%29,2)	44 (%37)	0,164
BFT bozukluğu, n (%)	4 (%2,4)	13 (%10,9)	-
KCFT bozukluğu, n (%)	6 (%3,6)	0	-
CHA2DS2-VASc skoru	4 (3-5)	4 (3-5)	0,057
HAS-BLED skoru	2 (2-3)	2 (2-3)	0,495
Kanama öyküsü, n (%)	32 (%19)	93 (%78,2)	<0,001
Kısaltmalar: BFT: böbrek fonksiyonları; DM: diabetes mellitus; HT: hipertansiyon; KAH: koroner arter hastalığı (anjyografik belirgin darlık, periferik arter hastalığı, aortik plak; KCFT:karaciğer fonksiyon testleri; KY: kalp yetmezliği; LAA: sol atriyal apendiks; NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülan; SVO: serebrovasküler olay, geçici iskemik atak veya tromboemboli öyküsü. *Normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.			

4.2. Çalışma Grubunun Kullandığı İlaçlar

Çalışma başlangıcında NOAK grubuna dahil edilen hastalardan 41'i (%24,4) VKA, 73'ü (%43,5) asetilsalisilik asit (ASA), 30'u (%17,9) klopidogrel, 32'si (%19) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH); 101'i (%60,1) anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB), 99'u (%58,9) beta blokör, 88'i (%52,4) diüretik, 22'si (%13,1) spironolakton ve 49'u (%29,2) kalsiyum kanal blokörü (KKB) kullanmaktaydı.

LAA kapama grubunda ise işlem öncesinde 10 hasta (%8,4) VKA, 28 hasta (%23,5) rivaroksaban, 19 hasta (%16) apiksaban, 10 hasta (%8,4) dabigatran, 8 hasta (%6,7) edoksaban, 26 hasta (%21,8) ASA, 7 hasta (%5,9) klopidogrel, 24 hasta (%20,2) DMAH, 1 hasta (%0,8) tikagrelor, 68 hasta (%57,1) ACE inhibitörü veya ARB, 81 hasta (%68,1) beta blokör, 66 hasta (%55,5) diüretik, 24 hasta (%20,2) spironolakton ve 39 hasta (%32,8) KKB kullanmaktaydı. Hastaların çalışmaya dahil edildiği sırada kullandıkları ilaçlar tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların çalışmaya dahil edildiğinde kullandığı ilaçlar

	NOAK (n=168)	LAA Kapama (n=119)	
VKA	41 (%24,4)	10 (%8,4)	-
Rivaroksaban	0	28 (%23,5)	-
Apiksaban	0	19 (%16)	-
Dabigatran	0	10 (%8,4)	-
Edoksaban	0	8 (%6,7)	-
ASA	73 (%43,5)	26 (%21,8)	<0,001
Klopidogrel	30 (%17,9)	7 (%5,9)	0,003
DMAH	32 (%19)	24 (%20,2)	0,902
ACEI/ARB	101 (%60,1)	68 (%57,1)	0,614
Beta blokör	99 (%58,9)	81 (%68,1)	0,115
Diüretik	88 (%52,4)	66 (%55,5)	0,606
Spironolakton	22 (%13,1)	24 (%20,2)	0,148
KKB	49 (%29,2)	39 (%32,8)	0,514
Kısaltmalar: ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB: anjiyotensin reseptör blokörü; ASA: asetil salisilik asit; DMAH: düşük molekül ağırlıklı Heparin; LAA: sol atriyal apendiks; NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülan; VKA: vitamin K antagonisti;			

4.3. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Laboratuvar Özellikleri

NOAK grubundaki hastaların ekokardiyografik özellikleri incelendiğinde, ortanca ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri %60 (50-60) olarak gözlenmiştir. Ayrıca ortanca parasagittal uzun aks LA çapları 42 (37-47) mm olarak belirlenmiştir. Ciddi mitral yetmezlik ise 36 (%21,4) hastada saptanmıştır. Laboratuvar verileri incelendiğinde, ortanca hemoglobin düzeyi 13 (11,5-14,3) g/dl, ortalama platelet sayısı 217 (173-273) X10³/μl, ortanca kreatinin değeri 0,89 (0,73-1,08) mg/dl, ortanca kreatinin klirensi hızı 60 (58-60) ml/dk/1,73m² ve ortanca BNP değeri 172,5 (50-373,5) pg/ml olarak saptanmıştır.

LAA kapama grubundaki hastaların ekokardiyografik özelliklerine bakıldığında, ortanca ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri %60 (50-60) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, ortanca parasagittal uzun aks LA çapı 44 (40-48) mm olarak izlenmiştir. 32 (%26,9) hastada ciddi mitral yetmezlik olduğu görülmüştür. Laboratuvar özellikleri incelendiğinde ise, LAA kapama grubundaki hastaların ortanca hemoglobin düzeyi 12,6 (11-14) g/dl, ortanca platelet sayısı 205 (154-252) X10³/μl, ortanca kreatinin değeri 0,9 (0,76-1,16) mg/dl, ortanca kreatinin klirensi hızı 60

(53,25-60) ml/dk/1,73m² ve ortanca BNP değeri 221 (90-406) pg/ml olarak tespit edilmiştir.

İki grubun laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri karşılaştırıldığında PLAX sol atriyum çapı ve platelet sayısı değişkenlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. LAA kapama grubundaki hastalarda PLAX sol atriyum çapının istatistiksel olarak daha uzun olduğu görüldü (p=0,048). NOAK grubunda platelet sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,027).

Hastaların çalışmaya dahil edildiğindeki ekokardiyografik ve laboratuvar verileri tablo 4.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların çalışma başlangıcındaki ekokardiyografik ve laboratuvar verileri

	NOAK (n=168)	LAA kapama (n=119)	p değeri
Ejeksiyon fraksiyonu, %	60 (50-60)	60 (50-60)	0,702
PLAX sol atriyum çapı, mm	42 (37-47)	44 (40-48)	0,048
Ciddi mitral yetmezlik, n, %	36 (%21,4)	32 (%26,9)	0,284
Hemoglobin, g/dl	13 (11,5-14,3)	12,6 (11-14)	0,248
Platelet sayısı, *10³/µl	217 (173-273)	205 (154-252)	0,027
Kreatinin, mg/dl	0,89 (0,73-1,08)	0,9 (0,76-1,16)	0,143
Kreatinin klirensi, ml/dk/1,73m²	60 (58-60)	60 (53,25-60)	0,423
BNP, pg/ml	172,5 (50-373,5)	221 (90-406)	0,117

Kısaltmalar: BNP: beyin natriüretik peptit, NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülan, LAA: sol atriyal apendiks, PLAX: parasagittal uzun aks
*Normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.

4.4. Sol Atriyal Apendiks Kapama Grubunun İşleme Ait Özellikleri

LAA kapama grubundaki hastalara iki farklı cihazın implante edildiği görülmüştür. Hastaların 97'sine (%81,5) Amulet cihazı, 22'sine (%18,5) ise Lambre cihazı implante edilmiştir. Cihazların ortanca ölçüleri 22 (20-25) mm olarak belirlenmiştir. LAA kapatma işlemi sırasında kullanılan floroskopi süresi ise ortanca 5 (4,1-6) dakika olarak saptanmıştır. LAA kapatma işlemi, 118 hastanın %99,2'sinde başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. LAA kapama grubuna ait işlem özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Sol atriyal apendiks kapama grubunun cihaz ve işleme ait özellikleri

	LAA kapama (n=119)
LAA cihaz tipi	
Amulet, n, %	97 (%81,5)
Lambre, n, %	22 (%18,5)
Cihaz ölçüleri, mm	22 (20-25)
Floroskopi süresi, dk	5 (4,1-6)
İmplantasyon başarısı, n, %	118 (%99,2)
Kısaltmalar: LAA: sol atriyal apendiks, *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

Hastaların işlem endikasyonlarına bakıldığında kanama nedeni ile LAA kapatılan hastaların çoğunlukta (%78,2) olduğu görülmektedir. Hastaların %19,3'ünün ise oral antikoagülan kontrendikasyonu nedeni ile LAA kapama işlemi yapıldığı görülmektedir. LAA kapama grubunun işlem endikasyonları Tablo 4.5.'te özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Sol atriyal apendiks kapama grubunun işlem endikasyonları

İşlem Endikasyonları ^a	LAA kapama (n=119)
Kanama, n, %	93 (%78,2)
OAK kontrendikasyonu, n, %	26 (%21,8)
Kısaltmalar: OAK: oral antikoagülan	

İşleme ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde, en sık görülen komplikasyonların giriş yeri ile ilişkili olduğu ve bu komplikasyonların %8,4 oranında gerçekleştiği tespit edilmiştir. İşlem sonrası 3 hastada fistül, 3 hastada psödoanevrizma ve 4 hastada hematoma gelişmiştir. Fistül gelişen bir hastada cerrahi müdahale gerekmiş, hematoma gelişen bir hastada ise durum selülit ilerleyerek antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Diğer hastalar, manuel kompresyon ile tedavi edilmiştir.

İşlem esnasında, bir hastada (%0,8) perikardiyal efüzyona bağlı tamponat gelişmiş olup, perikardiyosentez ile başarıyla tedavi edilmiştir. Ayrıca, bir başka hastada (%0,8) kardiyak tamponat gelişmiş ve acil kalp damar cerrahisi müdahalesi ile operasyona alınmıştır. Bu hastada pulmoner arter ve sol atriyum yaralanması tespit

edilmiş ve maalesef hasta operasyon sonrasında yaşamını yitirmiştir. Bir başka hastada işlem sonrası aspirasyon pnömonisi gelişmiş ve intravenöz antibiyotik tedavisi verilmiştir. Ayrıca, TEE sırasında bir hastada ağızdan kanama meydana gelmiş, KBB bölümü ile konsültasyon yapılmış ve kanama kendiliğinden durmuştur. Bir diğer hastada işlemden bir hafta sonra bacakta selülit gelişmiş ve intravenöz antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. LAA kapama grubundaki bu işlem komplikasyonları Tablo 4.6.'da özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Sol atriyal apendiks kapama grubunun işlem komplikasyonları

İşlem Komplikasyonları	LAA kapama (n=119)
Perikardiyal effüzyon, n, %	1 (%0,8)
Giriş yeri komplikasyonlar, n, %	10 (%8,4)
İşlem ilişkili ölüm, n, %	1 (%0,8)
Diğer komplikasyonlar, n, %	3 (%2,5)
Kısaltmalar: LAA: sol atriyal apendiks *Normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm standart sapma ile; normal dağılım göstermeyenler ortanca (25-75. Persentil) olarak sunulmuştur.	

4.5. Çalışma Grubundaki Hastalara Verilen Antitrombotik veya Antikoagülan Tedaviler

NOAK grubundaki hastaların çoğunluğuna (%42,9) rivaroksaban tedavisi başlandığı görülmektedir. Bunu sırasıyla 43 hastaya (%25,6) apiksaban, 29 hastaya (%17,3) dabigatran ve 24 hastaya (%14,3) edoksaban tedavisi izlemektedir. Antikoagülan ilaçlara ek olarak 44 hastaya (%26,2) asetil salisilik asit ve 17 hastaya (%10,1) klopidogrel tedavisi verilmiştir.

LAA kapama grubunda ise işlem sonrası 100 hastanın (%84) asetil salisilik asit ve klopidogrel tedavisini birlikte aldığı görülmektedir. Sadece asetil salisilik asit tedavisi alan 13 hasta (%10,9) ve yalnızca klopidogrel tedavisi alan 6 hasta (%5) bulunmaktadır.

Tablo 4.7. Hastaların çalışmaya dahil edildikten sonra başlanan antitrombotik veya antikoagulan tedaviler

	NOAK (n=168)	LAA kapama (n=119)
Rivaroksaban, n, %	72 (%42,9)	0
Apiksaban, n, %	43 (%25,6)	0
Dabigatran, n, %	29 (%17,3)	0
Edoksaban, n, %	24 (%14,3)	0
Asetil salisilik asit, n, %	44 (%26,2)	113 (%94,9)
Klopidogrel, n, %	17 (%10,1)	106 (%89)
Kısaltmalar: NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagulan, LAA: sol atriyal apendiks,		

NOAK grubunda başlanan antikoagulan tedavilere bakıldığında 85 (%50,5) hastaya azaltılmış NOAK dozunun uygulandığı ve 30 (%17,8) hastaya ise ilaç doz azaltma kriterlerini karşılamamasına rağmen yetersiz dozda NOAK verildiği görülmektedir. NOAK grubundaki ilaçlar ayrı ayrı incelendiğinde ise dabigatran başlanan hastaların %79,3'ünde azaltılmış doz verildiği; rivaroksaban başlanan hastaların %50'sine azaltılmış doz ve %27,7'sine yetersiz doz verildiği; apiksaban başlanan hastaların %41,8'ine azaltılmış doz ve %20,9'una yetersiz doz verildiği; edoksaban başlanan hastaların %33'üne azaltılmış doz ve %4'üne yetersiz doz verildiği görüldü. NOAK grubundaki antikoagulan ilaç dozları Tablo 4.8.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. NOAK grubundaki hastalarda başlanan antikoagulan dozlarının değerlendirilmesi

	NOAK grubu (n=168)	Rivaroksaban (n=72)	Apiksaban (n=43)	Dabigatran (n=29)	Edoksaban (n=24)
Azaltılmış doz, n, %	85 (%50,5)	36 (%50)	18 (%41,8)	23 (%79,3)	8 (%33)
Yetersiz doz, n, %	30 (%17,8)	20 (%27,7)	9 (%20,9)	0	1 (%4)
Kısaltmalar: NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagulan					

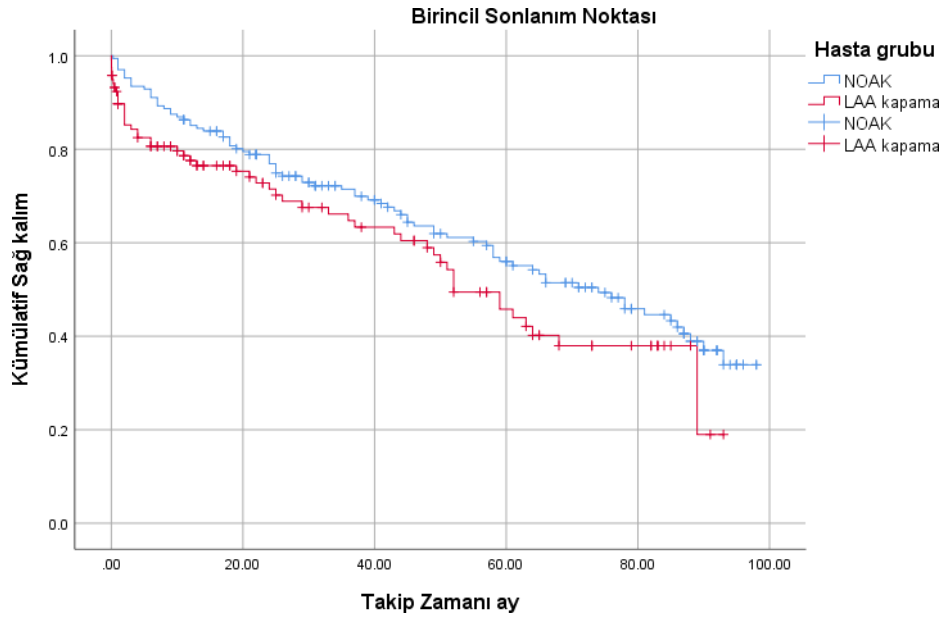
4.6. Sonlanım Noktaları

Birincil sonlanım noktası NOAK grubunda 663,3 hasta takip yılında toplam 82 hastada gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 12,3 olarak bulundu. LAA

kapama grubunda ise 310,6 hasta takip yılında birincil sonlanım noktası toplam 53 hastada gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 17 olarak bulundu. LAA kapama yapılan hastalarla NOAK kullanan hastalar arasında birincil sonlanım noktası açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,082$). (Tablo 4.11.)

Birincil sonlanım noktasına göre sağ kalım zamanı değerlendirildiğinde NOAK grubunda 62,30 ay; LAA kapama grubunda ise 52,99 ay ortalama sağ kalım süresi saptanmıştır. Ortanca sağ kalım süreleri arasında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktur (Log rank test 3,080; $p=0,079$). İki grubun toplam ortalama sağ kalım süresi 59,21 ay olarak bulunmuştur. Birincil sonlanım noktası açısından LAA kapama ve NOAK gruplarının sağ kalım açısından Kaplan-Meier grafiği Şekil 4.2.'de görülmektedir.

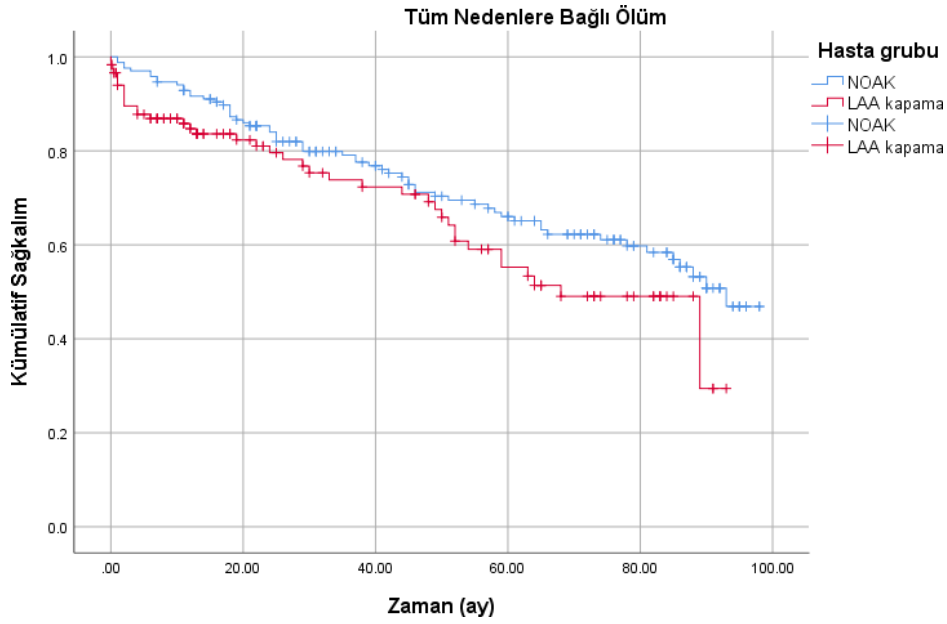
Şekil 4.2. Birincil Sonlanım Noktası Açısından LAA kapama ve NOAK grubunun sağ kalım eğrisi



Sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı ölüm alındığında NOAK grubunda hasta 724 takip yılında toplam 61 (8,4/100 hasta yıl) ölüm gerçekleşti, LAA kapama grubunda 335,6 hasta takip yılında toplam 41 (12,2/100 hasta yıl) ölüm gerçekleşti. Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,073$). (Tablo 4.11.)

Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından karşılaştırıldığında NOAK grubunda 71,2 ay ve LAA kapama grubunda 61,5 ay ortalama sağ kalım süresi saptanmıştır. Sağ kalım süreleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Log rank=3,279; p=0,070). Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından sağ kalım Kaplan-Meier grafiği aşağıda görülmektedir.

Şekil 4.3. Tüm nedenlere bağlı ölüm açısından LAA kapama ve NOAK grubunun sağ kalım eğrisi



Sonlanım noktası olarak iskemik SVO veya GİA alındığında NOAK grubunda 663,3 hasta takip yılında toplam 6 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 0,9 olarak bulundu. LAA kapama grubunda ise 310,6 hasta takip yılında toplam 1 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 0,32 olarak bulundu. İki grup arasında iskemik SVO veya GİA açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,386).

Sonlanım noktası olarak sistemik kardiyembolik olay alındığında NOAK grubunda 663,3 hasta takip yılında toplam 2 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 0,3 olarak bulundu. LAA kapama grubunda ise 310,6 hasta takip yılında toplam 1 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta takip yılında 0,32 olarak bulundu. İki grup arasında sistemik kardiyembolik olay açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,991).

Sonlanım noktası olarak SVO, GİA veya sistemik kardiyembolik olay toplamı alındığında NOAK grubunda 663,3 hasta takip yılında toplam 8 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta yılında 1,2 olarak bulundu. LAA kapama grubunda ise 310,6 hasta takip yılında toplam 2 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta takip yılında 0,64 olarak bulundu. İki grup arasında SVO, GİA veya sistemik kardiyembolik olay açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,466).

Sonlanım noktası olarak klinik anlamlı kanama alındığında NOAK grubunda hasta 663,3 takip yılında toplam 28 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta takip yılında 4,2 olarak bulundu. LAA kapama grubunda ise 310,6 hasta takip yılında toplam 12 hastada olay gerçekleşmiş olup olay oranı 100 hasta takip yılında 3,8 olarak bulundu. İki grup arasında klinik anlamlı kanama açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,617).

LAA kapama grubunda, toplam 310,6 hasta-yıl takibinde, 5 hastada belirgin işlem veya cihaz ilişkili komplikasyonlar meydana gelmiş olup, olay oranı 100 hasta-yıl takibinde 1,6 olarak hesaplanmıştır. İki hastada perikardiyal efüzyona bağlı tamponat gelişmiş, üç hastada ise müdahale gerektiren vasküler komplikasyonlar gözlenmiştir. Tamponat gelişen hastalardan biri, girişimsel perikardiyosentez ile tedavi edilirken, diğeri pulmoner arter ve sol atriyum yaralanması nedeniyle yapılan cerrahi müdahale sonrasında hayatını kaybetmiştir. Bir hasta psödoanevrizma, bir hasta ise profunda femoral arterden femoral vene uzanan fistül nedeniyle kardiyovasküler cerrahi ile opere edilmiştir. Bir diğerk hastaya ise fistül ve psödoanevrizma nedeniyle eritrosit süspansiyonu verilmiştir.

İki grubun birincil ve ikincil sonlanım noktaları açısından olay sayıları, olay oranları, hazard oranları tablo 4.11.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Birincil ve ikincil sonlanım noktalarına göre tek değişkenli cox analizi LAA kapama ve NOAK grubunun karşılaştırılması

	NOAK (n=168)	LAA kapama (n=119)		
--	-----------------	-----------------------	--	--

Değişkenler	Olay sayısı	Olay oranı	Olay sayısı	Olay oranı	Hazard oranı (%95 GA)	p değeri
Birincil sonlanım noktası	82	12,3	53	17	1,363 (0,961-1,933)	0,082
Tüm nedenlere bağlı ölüm	61	8,4	41	12,2	1,44 (0,967-2,152)	0,073
İskemik SVO veya GİA	6	0,9	1	0,32	0,391 (0,047-3,266)	0,386
Sistemik kardiyolojik embolik olay	2	0,3	1	0,32	1,014 (0,091-11,306)	0,991
İskemik SVO, GİA veya sistemik kardiyolojik embolik olay	8	1,2	2	0,64	0,561 (0,118-2,656)	0,466
Klinik anlamlı kanama	28	4,2	12	3,8	0,841 (0,426-1,659)	0,617
Belirgin işlem veya cihaz ilişkili komplikasyon	-	-	5	1,6	-	-

Kısaltmalar: GA: güven aralığı, GİA: geçici iskemik atak, NOAK: vitamin K antagonisti dışı oral antikoagülan, LAA: sol atriyal apendiks, SVO: serebrovasküler olay
Olay oranı 100 hasta yılında meydana gelen olay sayısıdır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi uygulanan hastalar ile kanama ve inme riski yüksek olan ($CHA_2DS_2-VASc \geq 3$ ve $HAS-BLED \geq 2$) NOAK tedavisi alan hastaların retrospektif olarak karşılaştırıldığı ülkemizde ilk çalışmadır. Ölüm, inme, geçici iskemik atak, kardiyembolik olay, kanama ve işlem komplikasyonları açısından iki grup değerlendirilmiş ve her iki grup arasında birleşik birincil sonlanım noktası (inme, geçici iskemik atak, kanama, ölüm veya kardiyembolik olay) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç, LAA kapama ve NOAK tedavisi arasında güvenlik ve etkinlik açısından benzer bir profil olduğunu göstermektedir.

WATCHMAN cihazı ile yapılan PROTECT AF çalışmasında, valvüler olmayan AF hastalarında LAA kapama işlemi varfarin tedavisine göre inme, kardiyovasküler ölüm ve sistemik emboliyi önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur (158). Ancak, varfarin grubunda hemorajik inme oranlarının yüksek olması çalışmanın eleştirilmesine yol açmıştır (5).

Nielsen-Kudsk ve arkadaşları, Amulet cihazı ile yapılan çalışmalarda LAA kapama işlemi uygulanan hastalarda NOAK kullanan hastalara göre majör kanama ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (159). Benzer şekilde, PRAGUE-17 çalışmasında da LAA kapamanın NOAK tedavisine kıyasla kardiyovasküler, nörolojik ve kanama olaylarını önlemede non-inferior olduğu rapor edilmiştir (100).

PRAGUE-17 çalışmasında, LAA kapama yapılan hastaların ortalama yaşı 73,4 olarak rapor edilmiştir. Katılımcıların %66,7'sinin erkek olduğu, ortalama HAS-BLED skorunun 3,1 ve CHA_2DS_2-VASc skorunun 4,7 olduğu tespit edilmiştir. Kalp yetmezliği oranı %43,8, hipertansiyon oranı %92,5, diyabetes mellitus oranı %36,3, ve kardiyembolik olay öyküsüne sahip hastaların oranı ise %36,3 olarak bildirilmiştir (85). Çalışmamızda LAA kapama yapılan hastaların ortanca yaşı 72'dir ve katılımcıların %50,4'ü erkek olarak bildirilmiştir. Ortanca CHA_2DS_2-VASc skoru 4, ortanca HAS-BLED skoru ise 2'dir. Hastaların %30,3'ünde kalp yetmezliği, %79'unda hipertansiyon ve %37'sinde diyabetes mellitus bulunmakta olup, %26,1'inde

kardiyoembolik olay öyküsü bildirilmiştir. Bu demografik ve klinik özellikler, çalışmamızdaki hasta grubunun PRAGUE-17 çalışmasındaki LAA kapama yapılan hasta grubu ile benzerlikler gösterdiğini ortaya koymaktadır.

PRAGUE-17 çalışmasında, LAA kapama yapılan hastaların işlem öncesinde %42,3'ünün varfarin tedavisi, %32,8'inin NOAK tedavisi ve %11,9'unun düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi aldığı bildirilmiştir (85). Çalışmamızda, LAA kapama yapılan hastaların %8,4'ünün varfarin tedavisi, %54,6'sının NOAK tedavisi ve %20'sinin düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tedavisi aldığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, merkezimizde NOAK tedavisinin daha yaygın tercih edildiğini ve işlem öncesi dönemde DMAH kullanımının belirgin olduğunu göstermektedir.

PRAGUE-17 çalışmasında, LAA kapama işleminde ortalama floroskopi süresi 11 dakika olarak rapor edilmiştir. Buna karşılık, çalışmamızda bu süre ortanca 5 dakika olarak kaydedilmiştir. Bu farkın nedeni, PRAGUE-17 randomize kontrollü çalışmasında yer alan 10 kardiyak merkezin yalnızca 6'sının LAA kapama işleminde deneyimli olmasıdır (85). Çalışmamızda, işlemlerin deneyimli tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olması, LAA kapama işlemlerinin daha sık yapılması ve ekibin bu konuda daha fazla deneyime sahip olması nedeniyle teknik ustalığın artmasına yol açmıştır. Bu faktörler, floroskopi sürelerinin önemli ölçüde kısalmasına ve bu sayede hastaların daha az radyasyona maruz kalmasına katkıda bulunmuştur.

PRAGUE-17 çalışmasında LAA kapama işlemi yapılan hastaların %61'ine Amulet cihazı implante edilmiş olup, ortalama cihaz ölçüsü 25,5 mm olarak bulunmuştur (85). Çalışmamızda ise hastaların %81,5'ine Amulet cihazı implante edilmiş olup, ortalama cihaz şemsiye çapı 22 mm olarak tespit edilmiştir. Cihaz çaplarındaki bu farklılık, Çek ve Türk toplumlarının yapısal farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ile yapılan çalışmalarda, Japon hastaların maksimum sol atriyal apendiks (LAA) osteal çaplarının Amerikan hastalara kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir (160). Bu bulgu, farklı etnik gruplar arasında

anatomik yapı değişikliklerinin bulunduğunu ve bu tür prosedürlerde cihaz seçiminin bireylerin etnik özelliklerine göre farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Amulet IDE çalışması, CHA₂DS₂-VASc skoru 2 veya daha yüksek olan non-valvüler atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında sol atriyal apendiks (LAA) kapatılması amacıyla Amulet cihazının Watchman 2.5 cihazı ile karşılaştırıldığı bir randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışma, Amulet cihazının inme ve sistemik emboli önlenmesinde Watchman cihazına kıyasla aşağı kalmadığını göstermiştir (108).

Çalışmamızda LAA kapama grubunda implantasyon başarısı %99,2 olarak kaydedilmiştir. Landmesser ve arkadaşlarının AMPLATZER Amulet cihazı ile gerçekleştirdiği çok merkezli, prospektif gerçek dünya verilerinde de benzer şekilde implantasyon başarısının %99 olduğu bildirilmiştir (161). İşlem başarı oranlarının bu denli yüksek olmasının nedenleri arasında; ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılması, işlemin deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirilmesi, uygun LAA kapama cihazının seçimi ve etkin antikoagülasyon yönetimi yer almaktadır. Özellikle transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme teknikleri sayesinde, LAA anatomisinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve cihazın doğru konumlandırılması sağlanmaktadır. Bu faktörler, işlem sırasında komplikasyonların önlenmesine ve başarı oranlarının yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır.

Çalışmamızda, LAA kapama grubundaki hastaların %81,5'inde AMPLATZER Amulet, %18,5'inde ise Lambre cihazı kullanılmıştır. Schnupp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AMPLATZER ve Lambre apendiks kapama cihazlarının uzun dönem etkinlik ve güvenlik açısından benzer olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, Lambre cihazında birincil etkinlik sonlanım noktası 100 hasta yılında 8,2 olarak bildirilirken, Amulet cihazında bu oran 10,5 olarak gözlenmiştir. Güvenlik açısından ise, Lambre cihazında birincil güvenlik sonlanım noktası 100 hasta yılında 3,4 iken, Amulet cihazında bu oran 5,3 olarak rapor edilmiştir (90).

Çalışmamızda, LAA kapama grubundaki hastalara en sık (%78,2) kanama endikasyonu ile işlem yapıldığı gözlenmiştir. Benzer şekilde, Zweiker ve arkadaşlarının çok merkezli Ulusal Avustralya LAA kapama çalışmasında 186

hastanın endikasyonları incelendiğinde, hastaların %59,7'sine kanama nedeniyle LAA kapama işlemi yapıldığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, LAA kapama işleminin özellikle kanama riski yüksek olan hastalarda tercih edildiğini ve bu hasta grubunda yaygın bir tedavi stratejisi olduğunu ortaya koymaktadır (162).

LAA kapama işlemi sırasında karşılaşılabilecek en ciddi komplikasyonlardan biri pulmoner arter perforasyonudur (163). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda, proksimal LAA ile pulmoner arter arasında yakın anatomik ilişkiye sahip hastalarda pulmoner arter perforasyonu riskinin arttığı gösterilmiştir (163). Çalışmamızda, bir hastada pulmoner arter perforasyonu nedeniyle ölüm meydana gelmiştir. Hastanın BT görüntülemelerinde, pulmoner arterin LAA proksimaline yakın olduğu tespit edilmiştir. Bu tür komplikasyonların önlenmesi için işlem öncesinde detaylı görüntüleme tekniklerinin kullanılması büyük önem taşımaktadır.

PROTECT-AF çalışmasında, sol atriyal apendiks (LAA) kapama grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 100 hasta yılı başına 3,2 olarak bulunmuştur (144). PRAGUE-17 çalışmasında, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı LAA kapama grubunda 100 hasta yılı başına 6,23 iken, NOAK grubunda bu oran 100 hasta yılı başına 7,8 olarak gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı LAA kapama grubunda 100 hasta yılı başına 12,2 ve NOAK grubunda 100 hasta yılı başına 8,4 olarak tespit edilmiştir. PRAGUE-17 çalışmasında, 30 gün içinde ciddi kanama öyküsü olan veya kardiyembolik olay geçiren hastalar çalışmadan dışlanmış ve LAA kapama grubuna randomize edilen hastalar NOAK tedavisi alabilecek hastalardan oluşmuştur (85). Ancak, bizim çalışmamızda LAA kapama işlemi uygulanan hastaların çoğu oral antikoagülan kullanamayan gruptan seçilmiştir. Bu durum, klinik pratikte LAA kapama işlemi uygulanan hasta grubunun daha yüksek ölüm oranlarına sahip olmasının nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Almanya'da tek merkez verilerinin sunulduğu bir çalışmada, Lambre cihazı ile tüm nedenlere bağlı ölüm oranı 100 hasta yılında 12, Amulet cihazı ile ise 8,2 olarak bildirilmiştir (90). Bu sonuçlar, çalışmamızda gözlenen tüm nedenlere bağlı ölüm oranları ile benzerlik göstermektedir.

PRAGUE-17 çalışmasında, klinik belirgin kanama oranı NOAK grubunda 100 hasta yılı başına 5,89 iken, LAA kapama grubunda bu oran 4,3 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda ise klinik belirgin kanama oranı NOAK grubunda 100 hasta yılı başına 4,2, LAA kapama grubunda ise 3,8 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, PRAGUE-17 çalışmasındaki kanama oranları ile uyum göstermekte olup, klinik pratikte LAA kapama işleminin NOAK tedavisine kıyasla benzer güvenlik profilini desteklemektedir.

PREVAIL çalışmasında, birincil güvenlik sonlanım noktaları 100 hasta yılı başına 2,2 olarak bildirilmiştir (164). PRAGUE-17 çalışmasında, LAA kapama grubunda cihaz ve işlemle ilişkili belirgin komplikasyon oranı 100 hasta yılı başına 1,33 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise LAA kapama grubunda bu oran 100 hasta yılı başına 1,6 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, LAA kapama işleminin komplikasyon oranlarının düşük olduğunu göstermektedir ve işlemin güvenli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

LAA kapama grubundaki 15 (%12) hastada işlem komplikasyonu gözlemlendi, en çok (%8,4) giriş yeri ilişkili komplikasyon olduğu bulundu. 5 (%4) hastada belirgin işlem ilişkili komplikasyon geliştiği, 2'sinin perikardiyal tamponat tablosu ve 3'ünün müdahale gerektiren vasküler giriş yeri komplikasyonu olduğu bulundu. Bajaj ve arkadaşları 17 gözlemsel LAA kapama çalışmasının sistematik derlemesini yapmış ve işlem yeri komplikasyonlarının ve perikardiyal efüzyonun en sık prosedürel komplikasyon olduklarını bulmuşlar (165).

PROTECT AF çalışmasında LAA kapama grubunda iskemik inme 100 hasta yılında 1,5 olarak izlenmiştir (144). PREVAIL çalışmasında, sol atriyal apendiks (LAA) kapama grubunda iskemik inme oranı 100 hasta yılı başına 1,9 olarak izlenmiştir (164). PRAGUE-17 çalışmasında tüm nedenlere bağlı inme veya geçici iskemik atak (TİA) olay oranı LAA kapama grubunda ise 2,37 olarak rapor edilmiştir (85). Çalışmamızda ise kardiyembolik olay oranları, LAA kapama grubunda 100 hasta yılında 0,64 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda beklenenden daha düşük oranların görülmesi, hastaların başka merkezlerde takip edilmesine ve e-Nabız sistemindeki hasta kayıtlarının standart olmayışına bağlanmıştır. Hastaların farklı

merkezlerde takip edilmesi, kayıtların sürekliliğinin bozulmasına ve izlem verilerinin tam toplanamamasına yol açabilir.

Literatürde yapılan çalışmalarda, antikoagülan kullanmayan hastalarda, CHA2DS2-VASc skoruna göre 100 hasta yılında 7,77 iskemik inme, geçici iskemik atak (GİA) veya sistemik emboli beklenmektedir (161). LAA kapamanın ise bu beklenen iskemik inme, GİA veya sistemik emboliyi %91,8 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu sonuç, LAA kapama işleminin, antikoagülan tedaviye alternatif bir yöntem olarak etkili bir şekilde tromboembolik olayları önlediğini vurgulamaktadır.

NOAK grubundaki hastaların %17,8'inin doz azaltma kriterlerini karşılamadan yetersiz dozda antikoagülan tedavi aldığı tespit edilmiştir. Bu durum, özellikle yaşlılık ve kırılganlıkla ilişkili olup, NOAK tedavisinin bir sınırlılığı olarak değerlendirilebilir. Gerçek dünya verileri de benzer uygulamaları göstermektedir. EUROSAF çalışmasında, valvüler olmayan AF tanısı alan 65 yaş ve üzeri hastaların yaklaşık yarısının hastaneden taburcu olurken antikoagülan tedavi almadığı, NOAK tedavisinin ise kırılğan yaşlı hastalarda hemorajik olaylar artmaksızın mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (166).

Çalışmamız retrospektif bir yapıda olmasına rağmen, LAA kapama ve NOAK gruplarına dahil edilen hastaların çalışma başlangıcındaki CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorlarının benzer olması, iki grubun daha objektif ve dengeli bir şekilde karşılaştırılmasına olanak tanımıştır. Bu, retrospektif çalışmaların genel bir sınırlaması olan gruplar arasındaki uyumsuzluk sorununu en aza indirmiştir.

Ayrıca, çalışma başlangıcında LAA kapama grubundaki hastaların trombosit sayılarının anlamlı ölçüde düşük olduğu ve kanama öyküsünün daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna rağmen, takip sürecinde NOAK ve LAA kapama gruplarının kanama oranlarının benzer olması, her iki yöntemin güvenlik profilleri açısından karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, LAA kapama işleminin özellikle kanama riski yüksek hastalarda güvenli ve etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

LAA kapama prosedürüyle ilgili bazı belirsizlikler mevcuttur. Bu belirsizlikler, işlemin hangi hasta gruplarında en etkili olduğu, komplikasyon riskleri ve uzun vadeli sonuçlar üzerinde yoğunlaşmaktadır.

LAA kapamanın perkütan ve cerrahi yöntemlerle yapılması sırasında bazı riskler ortaya çıkmaktadır. Bu riskler arasında perikardiyal efüzyon, damar hasarları, cihazla ilişkili trombüs (DRT), ve işlem sonrası kaçaklar yer almaktadır. Özellikle PROTECT AF ve PREVAIL çalışmalarında, erken dönemde cihazla ilişkili trombüs riski ve uzun dönem kaçaklar gibi komplikasyonlar gözlemlenmiştir (167). Merkezimizde Amulet cihazı ile gerçekleştirilen 60 LAA kapama işleminin ortanca 20 aylık takip süresince, cihaz kaynaklı trombüs hastaların ilk yıl kontrollerinde gözlenmemiş olup, %3,4 hastada 3 mm'den büyük cihaz kenar kaçağı saptanmıştır (115). Amulet IDE çalışmasında, işlem sonrasındaki 18. ayda yapılan transözofageal ekokardiyografi (TÖE) ile cihaz kaynaklı trombüs oranı %3,3, 45. günde ise 3 mm üzeri cihaz kenar kaçağı oranı %10 olarak rapor edilmiştir (108). Amulet IDE çalışmasında 917 hastaya LAA kapama işlemi yapılmış olması, nadir görülen cihaz ilişkili komplikasyonların çalışmamıza kıyasla daha sık görülmesine yol açmış olabilir. Ayrıca, Amulet IDE çalışmasının çok merkezli bir çalışma olduğu göz önüne alındığında, LAA kapama ve uygun cihaz seçimindeki merkezler arasındaki deneyim farklılıkları da bu durumu açıklayabilir.

LAA kapamanın uzun vadeli etkinliği konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Özellikle 5 yıl ve üzeri sürede tedavi etkinliği, NOAK tedavisi ile karşılaştırıldığında tam olarak açıklığa kavuşturulmuş değildir. Uzun dönem komplikasyonların nasıl yönetileceği ve bu tedavinin gerçekten inme önleme konusunda NOAK kadar etkili olup olmadığı hala tartışılmalıdır (168).

LAA kapama sonrası hangi antitrombotik tedavinin ve ne kadar süreyle uygulanacağı konusunda belirsizlikler sürmektedir. NOAK veya antiplatelet tedavisi gerekip gerekmediği, tedavi süresi ve hangi rejimin daha güvenli olduğu tam olarak bilinmemektedir (168). Çalışmamızda LAA kapama işlemi yapılan hastaların %84'üne aspiri

LAA kapama ile ilgili devam eden randomize kontrollü çalışmalar arasında CLOSURE-AF, STROKE CLOSE, CHAMPION-AF ve CATALYST bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarının, LAA kapama konusunda önemli bilgiler sağlayarak gelecekteki uygulamalara ışık tutması beklenmektedir (168).

6. SONUÇLAR

1. LAA kapama grubunda ortanca CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorları sırasıyla 4 (3-5) ve 2 (2-3) olarak bulunmuştur. NOAK grubundaki hastaların ortanca CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorları da sırasıyla 4 (3-5) ve 2 (2-3) olarak tespit edilmiştir.
2. İki grubun bazal özellikleri karşılaştırıldığında, NOAK grubunda SVO veya GİA geçiren hasta sayısının daha fazla olduğu, LAA kapama grubunda ise kanama öyküsü olan hasta sayısının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer bazal özellikler iki grup arasında benzerlik göstermiştir.
3. Çalışma başlangıcında NOAK grubundaki hastalar, LAA kapama grubundaki hastalara göre daha fazla ASA ve klopidogrel kullanmıştır.
4. Çalışma başlangıcında, LAA kapama grubundaki hastaların PLAX sol atriyum çapı daha genişken, NOAK grubundaki hastaların trombosit sayısı daha yüksekti.
5. LAA kapama grubundaki hastalara en çok (%81,5) Amulet cihazı ile işlem yapılmıştır.
6. LAA kapama grubunun implantasyon başarısı %99,2 olarak bulunmuştur.
7. LAA kapama grubundaki hastalara en sık (%78,2) kanama nedeniyle işlem yapılmıştır.
8. LAA kapama grubunda en çok görülen komplikasyonlar (%8,4) giriş yeri ile ilişkili komplikasyonlar olmuştur.
9. NOAK grubundaki hastalara en çok rivaroksaban (%42,9), LAA kapama grubundaki hastalara ise en sık ikili antiplatelet tedavi (%84) başlanmıştır.
10. NOAK grubundaki hastaların %23'üne, doz azaltma kriterlerini karşılamamasına rağmen yetersiz dozda NOAK verildiği gözlemlenmiştir.
11. Ortanca 4,9 yıl takip süresince, birincil sonlanım noktası NOAK grubunda 168 hastanın 82'sinde (100 hasta yılında 12,3), LAA kapama grubunda ise 119 hastanın 53'ünde (100 hasta yılında 17) gerçekleşmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,082).
12. Tüm nedenlere bağlı ölüm NOAK grubunda 168 hastanın 61'inde (100 hasta yılında 8,4), LAA kapama grubunda ise 119 hastanın 41'inde (100 hasta

yılında 12,2) gerçekleşmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,073).

13. İskemik inme, GİA veya kardiyoembolik olay NOAK grubunda 168 hastanın 8'inde (100 hasta yılında 1,2), LAA kapama grubunda ise 119 hastanın 2'sinde (100 hasta yılında 0,64) gerçekleşmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,466).
14. Klinik anlamlı kanama NOAK grubunda 168 hastanın 28'inde (100 hasta yılında 4,2), LAA kapama grubunda ise 119 hastanın 12'sinde (100 hasta yılında 3,8) gerçekleşmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,617).
15. LAA kapama grubunda 119 hastanın 5'inde (100 hasta yılında 1,6) belirgin işlem ve cihaz ilişkili komplikasyon gelişmiştir. Bu komplikasyonların 3'ü giriş yeri ilişkili vasküler komplikasyon, 2'si perikardiyal efüzyon olup, perikardiyal tamponat gelişen bir hasta işlem sonrasında hayatını kaybetmiştir.

7. KISITLILIKLAR

1. Çalışma başlangıcında NOAK ve LAA kapama gruplarının CHA2DS2-VASc ve HAS-BLED skorları benzer olmasına rağmen, SVO, kanama öyküsü, platelet sayısı ve PLAX sol atriyum çapının iki grup arasında farklı olması, sonuçları etkilemiş olabilir.
2. Hastaların ölüm nedenlerine ulaşamadığı için spesifik olarak kardiyovasküler mortalite değerlendirmesi yapılamamıştır.
3. Merkezimizde takip edilen hastaların verileri Hacettepe Nucleus veri tabanından alınırken, diğer merkezlerdeki kayıtlar E-nabız ve Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden alınmıştır. Bu durum, hasta kayıtlarının farklı merkezlerde standart bir formatta alınmamış olması nedeniyle bir kısıtlılık yaratmıştır.
4. Hastaların düzenli aralıklarla izlenmemesi ve sadece hastaneye başvurdukları zaman verilerinin toplanması da bir kısıtlılık teşkil etmektedir.
5. Çalışmanın retrospektif olması ve tek merkezde gerçekleştirilmesi, genellenebilirlik açısından bir başka kısıtlayıcı faktördür.

8. KAYNAKLAR

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*. 2021;42(5):373-498.
2. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thrombosis and haemostasis*. 2013;110(12):1087-107.
3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
4. Pison L, Potpara TS, Chen J, Larsen TB, Bongiorno MG, Blomström-Lundqvist C. Left atrial appendage closure—indications, techniques, and outcomes: results of the European Heart Rhythm Association Survey. Oxford University Press; 2015. p. 642-6.
5. Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrolia J, Camm John A, Lip YHG, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EuroIntervention*. 2020;15(13).
6. Fukutomi M, De Backer O, Søndergaard L. Indications, current adoption and future perspectives for percutaneous left atrial appendage closure. *EuroIntervention*. 2019;14(17):1707-9.
7. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.

8. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
9. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, Sarsenbayeva AB, Lyan E. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2023;34(1):153-65.
10. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Theory*. 1962;140:183-8.
11. Harada M, Luo X, Murohara T, Yang B, Dobrev D, Nattel S. MicroRNA regulation and cardiac calcium signaling: role in cardiac disease and therapeutic potential. *Circulation research*. 2014;114(4):689-705.
12. Brundel BJM, Ke L, Dijkhuis A-J, Qi X, Shiroshita-Takeshita A, Nattel S, et al. Heat shock proteins as molecular targets for intervention in atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2008;78(3):422-8.
13. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, Antic NA, Hatem SN, Pathak RK, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. *European Heart Journal*. 2015;37(20):1573-81.
14. Lip GH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *The Lancet*. 1995;346(8986):1313-4.
15. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *The Lancet*. 2009;373(9658):155-66.
16. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, Oertel LB, Harrigan P, Hughes RA, Weyman AE. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82(3):792-7.
17. 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.
18. Masawa N, Yoshida Y, Yamada T, Joshita T, Ooneda G. Diagnosis of cardiac thrombosis in patients with atrial fibrillation in the absence of macroscopically visible thrombi. *Virchows Archiv A*. 1993;422:67-71.

19. 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;28(18):2217-22.
20. Heppell R, Berkin K, McLenachan J, Davies J. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 1997;77(5):407-11.
21. Akoum N, Fernandez G, Wilson B, McGann C, Kholmovski E, Marrouche N. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2013;24(10):1104-9.
22. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation—Systematic Review of Stroke Risk Factors and Risk Stratification Schema—. *Circulation journal*. 2012;76(10):2289-304.
23. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
24. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *Bmj*. 2012;344.
25. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJ, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2024;eah176.
26. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score: can we improve our identification of “high stroke risk” patients with atrial fibrillation? *The American journal of cardiology*. 2015;116(11):1781-8.

27. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2016;37(20):1591-602.
28. Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, Giugliano RP, Nordio F, Lanz HJ, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Circulation*. 2019;139(6):760-71.
29. Oldgren J, Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation. *Circulation*. 2016;134(22):1697-707.
30. Hijazi Z, Lindahl B, Oldgren J, Andersson U, Lindbäck J, Granger CB, et al. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(6):e004851.
31. Fox KA, Lucas JE, Pieper KS, Bassand J-P, Camm AJ, Fitzmaurice DA, et al. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation. *Bmj Open*. 2017;7(12):e017157.
32. Zhu W, Fu L, Ding Y, Huang L, Xu Z, Hu J, Hong K. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *International journal of cardiology*. 2017;227:436-42.
33. Graves KG, May HT, Knowlton KU, Muhlestein JB, Jacobs V, Lappé DL, et al. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart*. 2018;5(2):e000907.
34. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, Hanna M, Held C, Hylek EM, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European heart journal*. 2016;37(20):1582-90.
35. Chao T-F, Lip GY, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral

anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(04):768-77.

36. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(12):2171-87.

37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.

38. Chao T-F, Lip GYH, Lin Y-J, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, et al. Age threshold for the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: insights into the optimal assessment of age and incident comorbidities. *European heart journal*. 2019;40(19):1504-14.

39. Park B. Warfarin: metabolism and mode of action. *Biochemical pharmacology*. 1988;37(1):19-27.

40. Osinbowale O, Al Malki M, Schade A, Bartholomew JR. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(12):724-30.

41. Själander S, Sjögren V, Renlund H, Norrving B, Själander A. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thrombosis research*. 2018;167:113-8.

42. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(10):1028-40.

43. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883-91.

44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139-51.

45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.

46. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093-104.
47. Proietti M, Lip GY. Major outcomes in atrial fibrillation patients with one risk factor: impact of time in therapeutic range observations from the SPORTIF trials. *The American journal of medicine*. 2016;129(10):1110-6.
48. Gómez-Outes A, Luisa Suarez-Gea M, Calvo-Rojas G, Lecumberri R, Rocha E, Pozo-Hernández C, et al. Discovery of anticoagulant drugs: a historical perspective. *Current drug discovery technologies*. 2012;9(2):83-104.
49. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *European journal of haematology*. 2015;95(5):389-404.
50. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(23):2779-90.
51. Sun MT, Wood MK, Chan W, Selva D, Sanders P, Casson RJ, Wong CX. Risk of intraocular bleeding with novel oral anticoagulants compared with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. 2017;135(8):864-70.
52. Proietti M, Romiti GF, Romanazzi I, Farcomeni A, Staerk L, Nielsen PB, Lip GY. Restarting oral anticoagulant therapy after major bleeding in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;261:84-91.
53. Mascolo A, Ruggiero R, Sessa M, Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, et al. Preventable cases of oral anticoagulant-induced bleeding: data from the spontaneous reporting system. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:425.
54. Curto A, Albaladejo A, Alvarado A. Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): Dabigatran. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2017;9(2):e289.
55. Providência R, Marijon E, Boveda S, Barra S, Narayanan K, Le Heuzey J-Y, et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of

thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2014;114(4):646-53.

56. Frappe P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaim N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175167.

57. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, Jackevicius CA, Cunningham F, Pilote L, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration. *American heart journal*. 2014;167(6):810-7.

58. Borne RT, O'Donnell C, Turakhia MP, Varosy PD, Jackevicius CA, Marzec LN, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17:1-7.

59. Jethwa TE, Moran KM, Maniaci MJ. Medication non-adherence as a cause of apixaban failure in venous thromboembolism: The importance of pharmacist medication reconciliation. *Clinical Case Reports*. 2022;10(2):e05338.

60. Clarkesmith DE, Pattison HM, Lip GY, Lane DA. Educational intervention improves anticoagulation control in atrial fibrillation patients: the TREAT randomised trial. *PloS one*. 2013;8(9):e74037.

61. Cabellos-Garcia AC, Martinez-Sabater A, Castro-Sanchez E, Kangasniemi M, Juarez-Vela R, Gea-Caballero V. Relation between health literacy, self-care and adherence to treatment with oral anticoagulants in adults: a narrative systematic review. *BMC Public Health*. 2018;18:1-12.

62. Al-Saady N, Obel O, Camm A. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-54.

63. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2014;7(12):1251-65.

64. 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.

65. Erol B, Karcaaltincaba M, Aytemir K, Cay N, Hazirolan T, Akata D. Analysis of left atrial appendix by dual-source CT coronary angiography: Morphologic classification and imaging by volume rendered CT images. *European Journal of Radiology*. 2011;80(3):e346-e50.
66. Bajwa A, Hyder S, Aziz S. The factors causing left atrial appendage clot formation in patients with severe rheumatic mitral stenosis. *Heart Res Open J*. 2016;3(1):1-5.
67. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, Oettgen P, Douglas PS. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Archives of internal medicine*. 1995;155(20):2193-7.
68. Li X-N, Wang J-X, Wei Q, Yu X-B, Zhou Y-T, Ma X-Y, et al. Diagnostic value of delayed contrast-enhanced cardiac computed tomography for detecting left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:847163.
69. Collado FMS, Buchwald CMLv, Anderson CK, Madan N, Suradi HS, Huang HD, et al. Left Atrial Appendage Occlusion for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(21):e022274.
70. Şabanoglu C, Okutucu S, İnanç İH, Yorgun H, Aytemir K, Oto A. The impact of percutaneous left atrial appendage closure on left ventricular diastolic function and natriuretic peptide levels. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2021;25(23).
71. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Kater KM, Lappas DG. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery*. 1993;56(4):814-24.
72. Demirçelik MB, Çetin M, Çiçekcioğlu H, Uçar Ö, Duran M. Effect of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial appendage function and thrombotic potential in nonvalvular atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(3):256-60.
73. Markl M, Lee DC, Carr ML, Foucar C, Ng J, Schnell S, et al. Assessment of left atrial and left atrial appendage flow and stasis in atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(Suppl 1):M3.

74. Chen L, Xu C, Chen W, Zhang C. Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular disorders*. 2021;21:1-13.
75. Wen S, Barake WM, Asirvatham SJ. Left atrial appendage isolation: The asymmetrically sharp double edge sword. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(1).
76. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, Healey JS, Brady K, Sharma M, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2081-91.
77. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(11):924-9.
78. O'Brien EC, Holmes DN, Ansell JE, Allen LA, Hylek E, Kowey PR, et al. Physician practices regarding contraindications to oral anticoagulation in atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry. *American heart journal*. 2014;167(4):601-9. e1.
79. Emren SV, Şenöz O, Bilgin M, Beton O, Aslan A, Taşkin U, et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(3):525-31.
80. Chen S, Weise FK, Chun KJ, Schmidt B. Antithrombotic strategies after interventional left atrial appendage closure: an update. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2018;16(9):675-8.
81. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2009;374(9689):534-42.
82. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial

Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation*. 2013;127(6):720-9.

83. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.

84. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(25):2551-6.

85. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(1):1-14.

86. Boersma LV, Ince H, Kische S, Pokushalov E, Schmitz T, Schmidt B, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. *Heart rhythm*. 2017;14(9):1302-8.

87. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Gambhir A, Hermiller J, et al. 3-Year Outcomes From the Amplatzer Amulet Left Atrial Appendage Occluder Randomized Controlled Trial (Amulet IDE). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(15):1902-13.

88. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Bologna F, Nagase T, Tsianakas N, et al. Feasibility of percutaneous left atrial appendage closure using a novel LAMBRE occluder in patients with atrial fibrillation: initial results from a prospective cohort registry study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2018;29(2):291-7.

89. Lu P, Li Y, Mao X, Chen M. The safety and efficacy of the LAMBRE left atrial appendage closure device in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Authorea Preprints*. 2022.

90. Schnupp S, Liu XX, Buffle E, Gloekler S, Mohrez Y, Cheikh-Ibrahim M, et al. Late clinical outcomes of lambre versus amplatzer occluders for left atrial appendage closure. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020;31(4):934-42.
91. Ke J-Y, Jin L-S, Lin Y-N, Xu J, Liu W-K, Fu J-Y, et al. Combined atrial fibrillation ablation and left atrial appendage closure: Watchman vs. LAMBRE devices. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1011037.
92. Zhang H-D, Yang M, Xing Y-B, Weng S-X, Ding L, Ding X-T, et al. Occluding morphologically complicated left atrial appendage using the small-umbrella LAMBRE device. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):326.
93. Kar S, Doshi SK, Alkhouli M, Camm AJ, Coylewright M, Gibson MC, et al. Rationale and design of a randomized study comparing the Watchman FLX device to DOACs in patients with atrial fibrillation. *American Heart Journal*. 2023;264:123-32.
94. Holmes DR, Reddy VY, Buchbinder M, Stein K, Elletson M, Bergmann MW, et al. The assessment of the Watchman device in patients unsuitable for oral anticoagulation (ASAP-TOO) trial. *American heart journal*. 2017;189:68-74.
95. Madden JL. Resection of the left auricular appendix: a prophylaxis for recurrent arterial emboli. *Journal of the American Medical Association*. 1949;140(9):769-72.
96. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, Omran H, Bartorelli A, Della Bella P, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation*. 2002;105(16):1887-9.
97. Price MJ. The WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device: Technical Considerations and Procedural Approach. *Interventional Cardiology Clinics*. 2018;7(2):201-12.
98. Whisenant B, Weiss P. Left atrial appendage closure with transcatheter-delivered devices. *Interv Cardiol Clin*. 2014;3(2):209-18.
99. Gloekler S, Shakir S, Doblies J, Khattab AA, Praz F, Guerios Ê, et al. Early results of first versus second generation Amplatzer occluders for left atrial appendage closure in patients with atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104:656-65.

100. Huang H, Liu Y, Xu Y, Wang Z, Li Y, Cao K, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the LAmbre device for stroke prevention in atrial fibrillation: a prospective, multicenter clinical study. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(21):2188-94.
101. Sabiniewicz R, Hiczkiewicz J, Wańczura P, Stecko W, Curzytek A. First-in-human experience with the Cardia Ultraseal left atrial appendage closure device: The feasibility study. *Cardiology Journal*. 2016;23(6):652-4.
102. Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(2):108-18.
103. Wąsek WC. Transcatheter left atrial appendage occlusion: patient selection and perspectives. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2016:91-7.
104. Fukuda N, Imamura T, Tanaka S, Kataoka N, Ushijima R, Ueno H, Kinugawa K. Comparison in short-term safety and efficacy between new-generation WATCHMAN FLX and conventional WATCHMAN 2.5 for percutaneous left atrial appendage closure. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(6):1618.
105. Sun B, Chen RR, Gao C, Tao L. Comparison of outcomes between novel oral anticoagulants and warfarin monotherapy in patients with left atrial appendage closure: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:1023941.
106. Price MJ, Valderrabano M, Zimmerman S, Friedman DJ, Kar S, Curtis JP, et al. Periprocedural pericardial effusion complicating transcatheter left atrial appendage occlusion: a report from the NCDR LAAO registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(5):e011718.
107. Friedman DJ, Du C, Zimmerman S, Tan Z, Lin Z, Vemulapalli S, et al. Procedure volume and outcomes with WATCHMAN left atrial appendage occlusion. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2024;17(6):e013466.
108. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer Amulet left atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;144(19):1543-52.

109. Saad M, Risha O, Sano M, Fink T, Heeger C-H, Vogler J, et al. Comparison between Amulet and Watchman left atrial appendage closure devices: a real-world, single center experience. *IJC Heart & Vasculature*. 2021;37:100893.
110. Chen S, Chun KJ, Bordignon S, Weise FK, Nagase T, Perrotta L, et al. Left atrial appendage occlusion using LAMBRE Amulet and Watchman in atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2019;73(4):299-306.
111. Bangash AB, Li Y, Huang W, Zhong J, Zheng H, Zhang D, et al. Left atrial appendage occlusion using the LAMBRE device in atrial fibrillation patients with a history of ischemic stroke: 1-Year outcomes from a multicenter study in China. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2023;46(12):1478-83.
112. [Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/structural-heart/structural-interventions/amplatzer-amulet.html>.
113. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, Slotwiner D, Kusumoto FM, Rammohan C, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(13):1503-18.
114. Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Chi Lam SC, Park J-W, Tarantini G, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention*. 2017;13(7):867-76.
115. Şahiner ML, Kaya EB, Çöteli C, Aytemir K. Left atrial appendage transcatheter occlusion with AMPLATZER™ Amulet™ device: real life data with mid-term follow-up results. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;113(4):712-21.
116. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, et al. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(18):1929-40.
117. Lakkireddy DR, Wilber DJ, Mittal S, Tschopp D, Ellis CR, Rasekh A, et al. Pulmonary Vein Isolation With or Without Left Atrial Appendage Ligation in Atrial Fibrillation: The aMAZE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(13):1099-108.
118. Rillig A, Tilz RR, Lin T, Fink T, Heeger C-H, Arya A, et al. Unexpectedly High Incidence of Stroke and Left Atrial Appendage Thrombus Formation After

Electrical Isolation of the Left Atrial Appendage for the Treatment of Atrial Tachyarrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2016;9(5):e003461.

119. Potpara T, Grygier M, Häusler KG, Nielsen-Kudsk JE, Berti S, Genovesi S, et al. Practical guide on left atrial appendage closure for the non-implanting physician: an international consensus paper. *Europace*. 2024;26(4):euae035.

120. Häusler KG, Tütüncü S, Kunze C, Schurig J, Malsch C, Harder J, et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and acute ischaemic stroke: design and baseline data of the prospective multicentre Berlin Atrial Fibrillation Registry. *EP Europace*. 2019;21(11):1621-32.

121. Benz AP, Hohnloser SH, Eikelboom JW, Carnicelli AP, Giugliano RP, Granger CB, et al. Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation. *European Heart Journal*. 2023;44(20):1807-14.

122. Seiffge DJ, De Marchis GM, Koga M, Paciaroni M, Wilson D, Cappellari M, et al. Ischemic Stroke despite Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Annals of Neurology*. 2020;87(5):677-87.

123. Maarse M, Seiffge D, Fierro N, Tondo C, Pracon R, De Backer O, et al. Left atrial appendage occlusion versus standard of care in patients with atrial fibrillation and a prior thrombo-embolic event despite oral anticoagulant therapy: a propensity score matched comparison. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement_2).

124. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, McIntyre WF, Belley-Côté EP, Amit G, et al. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(23):2875-86.

125. Kołakowski K, Farkowski MM, Pytkowski M, Gardziejczyk P, Kowalik I, Dąbrowski R, et al. The comparative effectiveness and safety of different anticoagulation strategies for treatment of left atrial appendage thrombus in the setting of chronic anticoagulation for atrial fibrillation or flutter. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2023:1-10.

126. Ates AH, Kivrak A, Karakulak UN, Coteli C, Yorgun H, Sahiner ML, et al. Should left atrial appendage closure be considered in resistant left atrial appendage thrombus cases? 'Former Foe, New Ally'. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2024;47(4):583-90.

127. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981-92.
128. Benito-González T, Ellis C, Sawant A, Jabbour G, Torres-Saura F, Suradi H, et al. CRT-700.55 Left Atrial Appendage Occlusion With Watchman® Device in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and End-Stage Chronic Kidney Disease on Hemodialysis (EPIC06 - WATCH-HD). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(4_Supplement):S102-S.
129. Proietti M, Romiti GF, Romanazzi I, Farcomeni A, Staerk L, Nielsen PB, Lip GYH. Restarting oral anticoagulant therapy after major bleeding in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2018;261:84-91.
130. Potpara T, Grygier M, Häusler KG, Nielsen-Kudsk JE, Berti S, Genovesi S, et al. Practical guide on left atrial appendage closure for the non-implanting physician: an international consensus paper. *EP Europace*. 2024;26(4).
131. Wang Y, Di Biase L, Horton RP, Nguyen T, Morhanty P, Natale A. Left atrial appendage studied by computed tomography to help planning for appendage closure device placement. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2010;21(9):973-82.
132. Kong D, Jiang Y, Zhang X, Jin Q, Dong L, Zhou D, et al. Reference value of perimeter-derived diameter assessed by three-dimensional transesophageal echocardiography in left atrial appendage occluder size selection. *Echocardiography*. 2020;37(11):1828-37.
133. Sleiman JR, Lewis AJ, Perez EJ, Sanchez AM, Baez-Escudero JL, Navia JL, et al. Management of peri-device leak following left atrial appendage closure: a systematic review. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;98(2):382-90.
134. Ledwoch J, Franke J, Gonzaga M, Bertog S, Braut A, Hofmann I, et al. Left atrial appendage closure: first in man with the 4th generation Watchman device. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(4):787-94.
135. Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, Doshi SK, Swarup V, Gibson DN, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation*. 2018;138(9):874-85.

136. Fauchier L, Cinaud A, Brigadeau F, Lepillier A, Pierre B, Abbey S, et al. Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(14):1528-36.
137. Spiliadis N, Kochar A, Patel J, Saliba W, Kapadia S. Percutaneous retrieval of a Watchman device from the left ventricle using a transarterial approach. *JACC: Case Reports*. 2019;1(5):876-83.
138. Saw J, Tzikas A, Shakir S, Gafoor S, Omran H, Nielsen-Kudsk JE, et al. Incidence and clinical impact of device-associated thrombus and peri-device leak following left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(4):391-9.
139. Kattoor AJ, Manion C, Kim CH, Iyer VS. A case of unintentional release of the Watchman FLX device during implantation: a cautionary tale. *Cureus*. 2023;15(3).
140. Wang G, Kong B, Liu Y, Huang H. Long-Term Safety and Efficacy of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure with the LAMBRE Device. *Journal of Interventional Cardiology*. 2020;2020(1):6613683.
141. Saw J, Fahmy P, DeJong P, Lempereur M, Spencer R, Tsang M, et al. Cardiac CT angiography for device surveillance after endovascular left atrial appendage closure. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(11):1198-206.
142. Jang S-J, Wong SC, Mosadegh B. Leaks after left atrial appendage closure: ignored or neglected? *Cardiology*. 2021;146(3):384-91.
143. Schneider B, Nazarenus D, Stöllberger C. A 79-year-old woman with atrial fibrillation and new onset of heart failure. *ESC Heart Failure*. 2019;6(3):570-4.
144. Viles-Gonzalez JF, Kar S, Douglas P, Dukkipati S, Feldman T, Horton R, et al. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(10):923-9.
145. Landmesser U, Schmidt B, Nielsen-Kudsk JE, Lam SCC, Park J-W, Tarantini G, et al. Left atrial appendage occlusion with the AMPLATZER Amulet device: periprocedural and early clinical/echocardiographic data from a global prospective observational study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the*

Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2017;13(7):867-76.

146. Hornung M, Gafoor S, Id D, Vaskelyte L, Hofmann I, Franke J, et al. Catheter-based closure of residual leaks after percutaneous occlusion of the left atrial appendage. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(7):1324-30.

147. Ajmal M, Swarup V. Acute Device-Related Thrombus after Watchman Device Implant. *Case Reports in Cardiology*. 2019;2019(1):8397561.

148. Doshi SK, Kar S, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, et al. Two-year outcomes with a next-generation left atrial appendage device: final results of the PINNACLE FLX trial. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(4):e026295.

149. Osman M, Busu T, Osman K, Khan SU, Daniels M, Holmes DR, Alkhouli M. Short-Term Antiplatelet Versus Anticoagulant Therapy After Left Atrial Appendage Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2020;6(5):494-506.

150. Carvalho PEP, Gewehr DM, Miyawaki IA, Nogueira A, Felix N, Garot P, et al. Network Meta-Analysis of Initial Antithrombotic Regimens After Left Atrial Appendage Occlusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(18):1765-73.

151. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation*. 2011;123(4):417-24.

152. Möbius-Winkler S, Majunke N, Sandri M, Mangner N, Linke A, Stone GW, et al. Percutaneous left atrial appendage closure: technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device. *World journal of cardiology*. 2015;7(2):65.

153. Murphy BP, Harford FJ, Cramer FS. Cerebral air embolism resulting from invasive medical procedures treatment with hyperbaric oxygen. *Annals of surgery*. 1985;201(2):242-5.

154. Franzen OW, Klemm H, Hamann F, Koschyk D, Kodolitsch Yv, Weil J, et al. Mechanisms underlying air aspiration in patients undergoing left atrial catheterization. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;71(4):553-8.
155. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(1):1-14.
156. Nguyen A, Gallet R, Riant E, Deux J-F, Boukantar M, Mouillet G, et al. Peridevice leak after left atrial appendage closure: incidence, risk factors, and clinical impact. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(4):405-12.
157. Ali M, Rigopoulos AG, Mammadov M, Torkey A, Auer A, Matiakis M, et al. Systematic review on left atrial appendage closure with the LAMBRE device in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20:1-13.
158. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, Doshi SK, Buchbinder M, Neuzil P, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(19):1988-98.
159. Nielsen-Kudsk JE, Korsholm K, Damgaard D, Valentin JB, Diener H-C, Camm AJ, Johnsen SP. Clinical outcomes associated with left atrial appendage occlusion versus direct oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Cardiovascular Interventions*. 2021;14(1):69-78.
160. Ono S, Kubo S, Maruo T, Kar S, Kadota K. Left atrial appendage size in patients with atrial fibrillation in Japan and the United States. *Heart and Vessels*. 2021;36(2):277-84.
161. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European heart journal*. 2012;33(12):1500-10.
162. Zweiker D, Sieghartsleitner R, Fiedler L, Toth GG, Luha O, Stix G, et al. Indications and Outcome in Patients Undergoing Left Atrial Appendage Closure—The Austrian LAAC Registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3274.
163. Halkin A, Cohen C, Rosso R, Chorin E, Schnapper M, Biner S, et al. Left atrial appendage and pulmonary artery anatomic relationship by cardiac-gated computed

tomography: Implications for late pulmonary artery perforation by left atrial appendage closure devices. *Heart Rhythm*. 2016;13(10):2064-9.

164. Holmes DR, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective Randomized Evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(1):1-12.

165. Bajaj NS, Parashar A, Agarwal S, Sodhi N, Poddar KL, Garg A, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and analysis of observational studies. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(3):296-304.

166. Pilotto A, Veronese N, Polidori MC, Strandberg T, Topinkova E, Cruz-Jentoft AJ, et al. Frailty and anticoagulants in older subjects with atrial fibrillation: the EUROSAF study. *Age and Ageing*. 2023;52(11).

167. Landmesser U, Skurk C, Tzikas A, Falk V, Reddy VY, Windecker S. Left atrial appendage closure for stroke prevention in atrial fibrillation: current status and perspectives. *European Heart Journal*. 2024;45(32):2914-32.

168. Saw J, Holmes DR, Cavalcante JL, Freeman JV, Goldsweig AM, Kavinsky CJ, et al. SCAI/HRS Expert Consensus Statement on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2023;16(11):1384-4

