

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

**PERKÜTAN SOL ATRİYAL APENDİKS KAPATMANIN  
DİYASTOLİK İŞLEVLER ÜZERİNDE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Çingiz ŞABANOV**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2013**

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

**PERKÜTAN SOL ATRİYAL APENDİKS KAPATMANIN  
DİYASTOLİK İŞLEVLER ÜZERİNDE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr.Çingiz ŞABANOV**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ali OTO**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Ali Oto'ya teşekkürlerimi sunarım. Bu çalışmaya hasta alınmasında ve hastaların izleminde önemli katkıları olan Prof. Dr. Kudret Aytemir'e teşekkür ederim.

Hastaların takibi ve işlem öncesinde, sırasında ve takibinde transtorasik ve transözefageal ekokardiyografilerinin yapılmasında katkıları nedeniyle Doç. Dr. E. Barış Kaya'ya teşekkürlerimi sunarım. Tezin hazırlanması sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. H. Yorgun'a teşekkürlerimi bildiririm. Bu uzun çalışma sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bana ve arkadaşlarıma rahat bir çalışma ortamı sunan tüm hocalarıma teşekkür ederim. Bu tezin her aşamasında beraber çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen başta yakın arkadaşım Dr. S. Okutucu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm anabilim dalı personeli, teknisyen ve görevlilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Şabanov Ç., Perkütan Sol Atriyal Apendiks Kapatmanın Diyastolik İşlevler Üzerinde Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi, Ankara, 2012.** Sol atriyal apendiks (SAA) Nonvalvüler atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında inmeye neden olan sol atriyal trombüsün ana kaynağıdır. Diyastolik disfonksiyon atriyal fibrilasyon hastalarında çok yaygındır. Ekokardiyografinin diyastolik disfonksiyonun tanısında önemi çok iyi bilinmektedir. Ayrıca, beyin natriüretik peptid (BNP) diyastolik disfonksiyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; yüksek risk grubunda olan ve antikoagulan tedaviye kontraendikasyonu olan AF hastalarında SAA'nin perkütan kapatılmasının işlem öncesinde ve sonrası izlemlerinde ekokardiyografi ile değerlendirilen SV diyastolik işlevlerini gösteren parametreleri ve diyastolik işlevlerin belirteci olarak BNP düzeyleri üzerinde etkilerini araştırmaktır. Kardiyolojik inme riski yüksek olan (CHA2DS2VASc skoru =  $3.5 \pm 1.4$ ) ve varfarine kontraendikasyonu olan non-valvüler AF hastasının [9 erkek (75%), ortalama yaş  $69.0 \pm 7.0$  yıl] Mayıs 2010 ve Ekim 2011 tarihleri arasında SAA'ları WATCHMAN Sistemi (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota) ile perkütan yolla kapatıldı. Protokole uyularak tedaviden 1 gün önce ve 45 gün sonrasında hastalara rutin transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözofageal ekokardiyografi (TÖE) yapıldı. Rutin sistolik ve diyastolik parametrelerle birlikte (örn., E dalga velositesi, boşlukların boyutları, EF) bu hastalarda tedaviden 1 gün önce ve 45 gün sonrasında TTE ve TEE ile mitral inflow ve pulmoner ven akım velositelerinden türeyen deselerasyon zamanı (DT), yayılım velositesinin akım indeksi (Vp), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT),  $T E-e'$ ,  $IVRT / T E-e'$ ,  $E / Vp$ ,  $E / e'$  gibi parametreler, doku Doppleri ile ölçülen sağ ventrikülün, septumun, lateral duvarın, inferior ve anterior duvarlarının  $e'$  dalgası, ve S, D, DT, S / D gibi pulmoner ven akımlarının parametreleri değerlendirildi. BNP düzeyleri tedaviden bir gün önce ve 45 gün sonra değerlendirildi. Hastaların 45 gün sonrasında klinik, transtorasik ve transözofageal ekokardiyografik ve 6'ncı ayda klinik izlemleri yapıldı. SAA 12/12 hastada (%100) başarıyla kapatıldı. Ortalama işlem ve flöroskopi zamanı sırasıyla  $55.0 \pm 8.1$  dakika ve  $18 \pm 5.2$  dakika olmuştur. Yerleştirilen cihazın ortalama çapı  $25.5 \pm 3.9$  mm olmuştur. Hastanede ortalama kalış süresi  $2.0 \pm 0.9$  gündü. İzlemde TEE ile tüm SAA

orifislerinin cihaza bağlı thrombüs gelişmeden kapanmış olduğu gösterildi. Ortalama 72 günde(çeyrekler arası aralık = 49-176) inme veya ölüm olayı izlenmedi. Toplam olarak işlem sonrasında 4 (33.3%) minor istenmeyen olay izlendi. İşlem sonrasında E/Vp(işlem öncesi ortanca 1.95 karşı işlem sonrası ortanca 2.37,  $p < 0.05$ ) ve BNP(işlem öncesi ortanca 290.0 karşı 322.0 işlem sonrası ortanca  $p < 0.05$ ) değerlerinin arttığı ve S/D oranının(işlem öncesi ortanca 1.62 karşı işlem sonrası ortanca 1.33,  $p < 0.05$ ) ve PVS(işlem öncesi ortanca 0.67 karşı işlem sonrası ortanca 0.38,  $p < 0.05$ ) değerinin azaldığı bulundu. BNP düzeylerinde görülen yüzdesel değişikliğindeki artma ile EVP değerindeki yüzdesel değişikliğindeki artma arasında pozitif bir ilişkinin ( $r = 0.598$ ,  $p = 0.040$ ) ve diğer taraftan BNP düzeylerinde görülen yüzdesel değişikliğindeki artma ile S/D oranında olan yüzdesel değişikliğindeki azalma arasında negatif bir ilişkinin olduğu saptandı ( $r = -0.586$ ,  $p = 0.045$ ). Sonuç olarak; WATCHMAN sistemi ile SAA'nın perkütan yolla kapatılmasında ilk deneğimimizin kısa dönem klinik sonuçları işlemin güvenli ve uygulanabilir olduğunu doğrulamaktadır. Bu çalışmada AF hastalarında SAA'nın perkütan kapatılmasının diyastolik işlevleri olumsuz yönde etkilediğigösterildi.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, sol atriyal apendiks, inme, tromboembolizm, WATCHMAN Sistemi, diyastolik disfonksiyon, beyin natriüretik peptid

## ABSTRACT

**Shabanov C., The Impact of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure on Diastolic Functions, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2012.** Left atrial appendage (LAA) is the main source of left atrial thrombus that causes stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF). Diastolic dysfunction is highly prevalent in patients with atrial fibrillation. The importance of echocardiography in the diagnosis of diastolic dysfunction is well known. In addition, Brain Natriuretic Peptide (BNP) is used as a marker of diastolic dysfunction. The aim of this study was to investigate how the impact of Percutaneous Left Atrial Appendage Closure on left ventricular (LV) diastolic function parameters assessed by echocardiography and BNP levels as a marker of diastolic function in AF patients who are in high-risk group and with contraindication for anticoagulation treatment. Twelve non-valvular AF patients [9 males (75%), mean age  $69.0 \pm 7.0$  years] with high risk for developing cardioembolic stroke (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score =  $3.5 \pm 1.4$ ) and contraindications to warfarin underwent LAA occlusion with the WATCHMAN System (Atritech Inc., Plymouth, Minnesota) from May 2010 to October 2011. Routine transthoracic echocardiography (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE) was performed to patients 1 day before and 45 days after treatment according to the protocol. Along with routine systolic and diastolic parameters (eg., E wave velocity, diameters of chambers, EF) parameters derived from mitral inflow and pulmonary venous flow velocities such as deceleration time (DT), flow index of propagation velocity ( $V_p$ ), IVRT, TE-E', IVRT / TE-E',  $E / V_p$ ,  $E / E'$ , E' wave of right ventricle, septum, lateral, inferior and anterior wall measured by tissue Doppler, pulmonary vein flow parameters consisting of S, D and DT, S / D were evaluated by TTE and TEE 1 day before and 45 days after treatment in these patients. BNP levels were evaluated one day before and 45 days after the treatment. Patients were followed by clinical, transthoracic and transesophageal echocardiography at 45 days and 6 months with annual clinical follow-up thereafter. The LAA was successfully occluded in 12/12 patients (100%). The mean procedural and fluoroscopic times were  $55.0 \pm 8.1$  minutes and  $18 \pm 5.2$  minutes, respectively. The mean size of implanted device was  $25.5 \pm 3.9$  mm. The average hospital stay was  $2.0 \pm 0.9$  days.

Follow-up TEE showed all the LAA orifices were sealed without device-related thrombus formation. No stroke or death occurred at a median follow-up of 72 (interquartile range= 49-176) days. Total amount of minor adverse events was 4 (33.3%) observed after the procedure. E/Vp(pre-processing median 1.95 vs. post-processing median 2.37,  $p < 0.05$ ) and BNP(The median pre-processing 290.0 versus 322.0 median after the procedure,  $p < 0.05$ ) levels were increased and S/D(pre-processing median 1.62 versus median post-process 1.33,  $p < 0.05$ ) and PVS(pre-processing median 0.67 versus median after the operation was 0.38,  $p < 0.05$ ) levels were decreased after the procedure. The positive correlation between increase in percentage change of BNP levels with increase in percentage change in EVP'deki ( $r = 0.598$ ,  $p = 0.040$ ) and negative correlation between increase in percentage change of BNP levels with decrease in percentage change of S/D levels ( $r = -0.586$ ,  $p = 0.045$ ) was detected. In conclusion, our initial experience suggested LAA closure with WATCHMAN system is safe, feasible with favorable short-term clinical outcomes. Patients with AF have shown adversely affected diastolic functions after the percutaneous closure of the LAA in this study.

**Key words:** atrial fibrillation, left atrial appendage, occlusion, stroke, thromboembolism, WATCHMAN System, diastolic dysfunction, brain natriuretic peptide

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Atrial Fibrilasyon.....	5
2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. Sınıflama.....	5
2.1.3. Doğal Gidiş.....	6
2.1.4. Atrial fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar.....	8
2.1.5. Atrial fibrilasyonla ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar.....	10
2.1.6. Atrial fibrilasyonun gelişme mekanizması.....	13
2.1.7. AF ve Sistemik embolizasyon.....	14
2.2. Tromboembolizm ve trombogenezin mekanizması.....	14
2.3. Sol atriyal Appendiks.....	21
2.4. SAA değerlendirilmesi için Görüntüleme yöntemleri.....	24
2.5. Atrial Fibrilasyonda İnme ve Risk stratifikasyonu.....	25
2.6. Antitrombotik Tedavide Kanama riski ve stratifikasyonu.....	31
2.7. Antitrombotik Tedavide ve İnmenin profilaksisinde kullanılan ilaçlar.....	32
2.8. Sol Atriyal Appendiksin Kapatılması.....	34
2.9. Diyastolik fonksiyonlar ve Atrial Fibrilasyon.....	42
2.9.1. Diyastolün evreleri.....	44
2.9.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi.....	44
2.10. Diyastolik Disfonksiyon ve BNP.....	49
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	51
3.1. SAA'nın kapatılması işlemi ve izlem.....	52



3.2. Transtorasik ve Transezofageyal ekokardiyografi ve verilerin değerlendirilmesi.....	55
3.3. Sonlanım noktaları .....	57
3.4. Etik .....	57
3.5. İstatistiksel değerlendirme .....	57
4. BULGULAR.....	59
4.1. Hastaların temel klinik özellikleri.....	59
4.3. İşlem ilişkili parametreler ve istenmeyen olaylar .....	62
4.5. İzlem sonuçları .....	71
5. TARTIŞMA .....	72
6. KISITLILIKLAR .....	82
7. SONUÇLAR .....	83
8. KAYNAKLAR .....	84

**KISALTMALAR**

<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptid
<b>ASD</b>	: Atriyal septal defekt
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptid
<b>cMRI</b>	: Kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin
<b>CRT</b>	: Kardiyoresenkronizasyon tedavisi
<b>DCCV</b>	: Doğrudan akım kardiyoversiyon
<b>DDG</b>	: Doku doppler görüntüleme
<b>DMAH</b>	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DT</b>	: Deselerasyon zamanı
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlı C-reaktif proteinin
<b>GIA</b>	: Geçici iskemik atak
<b>IKK</b>	: Intrakraniyal kanamaya
<b>IL</b>	: Interlökin
<b>INR</b>	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
<b>IVRT</b>	: Izovolümetrik relaksasyon zamanı
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik böbrek hastalığı
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>LVEF</b>	: SV ejeksiyon fraksiyonu
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinazlarının
<b>MSCT</b>	: Çok kesitli bilgisayarlı tomografinin
<b>NOS</b>	: Nitrik oksid sentaz
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Derneği
<b>OAK</b>	: Oral antikoagülasyon
<b>PAF</b>	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
<b>PAI</b>	: t-PA inhibitörü
<b>PFO</b>	: Patent Foramen Ovale
<b>PW</b>	: Pulse wave Doppler

<b>RAAS</b>	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>PAH</b>	: Periferik arter hastalığı
<b>PV</b>	: Pulmoner venler
<b>SAA</b>	: Sol atriyal apendikse
<b>SA</b>	: Sol atriyum
<b>SAEF</b>	: Sol atriyum ejeksiyon fraksiyonu
<b>SEK</b>	: Spontan eko kontrast
<b>SV</b>	: Sol ventrikül
<b>SVO</b>	: Serebral vasküler olay
<b>TGF<math>\beta</math>1</b>	: transforming growth faktör $\beta$ 1
<b>TIMP</b>	: Matriks metalloproteinazlarının doku inhibitörü
<b>TTE</b>	: Transtorasik ekokardiyografi
<b>TÖE</b>	: Transözofageyal ekokardiyografi
<b>t-PA</b>	: Plazminojen aktiveedici antijenin
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>VKA</b>	: vitamin K antagonisti
<b>vWf</b>	: Von Willebrand faktoru
<b>YOAK</b>	: Yeni oral antikoagülan

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 2.1.</b> Farklı AF tipleri	6
<b>Şekil 2.2.</b> AF'si olan hastalar için tedavi akış şeması	8
<b>Şekil 2.3.</b> AF'de trombogenezin Virchow triyadının bileşenleri	15
<b>Şekil 2.4.</b> Sol Atriyal Appendiksin şematik ve ekokardiyografik görünümü	24
<b>Şekil 2.5.</b> Antikoagulan seçimi	30
<b>Şekil 2.6.</b> Sol atriyal appendiksi kapatma cihazları	37
<b>Şekil 2.7.</b> Sol Atriyal Appendiks Kapatılmasına yönelik öneriler	42
<b>Şekil 2.8.</b> Transtorasik Ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	46
<b>Şekil 3.1.</b> İşlem sırasında, TÖE ile SAA ostium çapının ve morfolojisinin değerlendirilmesi	53
<b>Şekil 3.2.</b> SAA kapatılmasının temel basamakları gösterilmektedir	54
<b>Şekil 3.3.</b> Pulmoner ven akımının velositelerinin Doppler görüntüleri, normal diyastolik işlevler	56
<b>Şekil 4.1.</b> BNP Düzeylerinin İşleme Bağlı Değişimi	64
<b>Şekil 4.2.</b> E/ Vp Oranının İşleme Bağlı Değişimi	65
<b>Şekil 4.3.</b> PVS Dalga Velositeninin İşleme Bağlı Değişimi	66
<b>Şekil 4.4.</b> S/D Oranının İşleme Bağlı Değişimi	66
<b>Şekil 4.5.</b> E / Vp ile BNP düzeyleri arasındaki korelasyon	69
<b>Şekil 4.6.</b> S/D ile BNP düzeyleri arasındaki korelasyon	70

**TABLULAR**

<b>Tablo 2.1.</b> AF'den etkilenen klinik olaylar	9
<b>Tablo 2.2.</b> CHADS2 skoru ve inme oranı	27
<b>Tablo 2.3.</b> CHA2DS2VASc skoru ve inme oran	29
<b>Tablo 2.4.</b> HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikleri	32
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların Temel Özellikleri	60
<b>Tablo 4.2.</b> Ekokardiyografik ve Klinik Temel Özellikler	61
<b>Tablo 4.3.</b> İşlemle İlişkili Özellikler ve İstenmeyen Olaylar Tablosu	63
<b>Tablo 4.4.</b> İşlem Sonrası Diyastolik İşlevlerin Ve BNP Düzeylerinin Etkilenmesi	67
<b>Tablo 4.5.</b> İşlem Sonrası Fark Gösteren Parametrelerin Korelasyonu	68

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal Fibrilasyon (AF) klinikte en sık görülen aritmidir ve kalp ritmi bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. AF prevalansı genel nüfusta %1 ile %2 arasında değişmekte ve yaşla birlikte artarak, 40-50 yaşta  $< \%0,5$  iken 80 yaşında %5-15 olmaktadır (1-3).

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylarda, kalp yetmezliği ve hastaneye yatışta artışla, yaşam kalitesindeve egzersiz kapasitesinde azalma ile sol ventrikül işlevinde azalma ile ilişkilidir. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve sosyal güvenlik sisteminde maliyete yol açmaktadır (4).

AF hastalarının tedavisinde beş hedef vardır; tromboembolinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, eşlik eden kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi, hız kontrolü veya ritim bozukluğunun düzeltilmesi (4). Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi veya kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Kalp hızı denetimi stratejisinde, ventrikül hızı kontrol altına alınır. Kalp ritmi denetimi stratejisinde ise sinüs ritmine geri dönülmesine ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılır. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antikoagulan tedavinin uygun hallerde mutlaka verilmesi gerekmektedir (5, 6).

Toplumda her 5 iskemik inmeden birinde etiyolojik olarak AF sorumlu tutulmaktadır. AF ilişkili iskemik inme diğer etiyolojilere bağlı inmelerden daha ölümcül seyretmekte ve daha fazla işgücü kaybına yol açmaktadır (1). AF ile ilişkili inmeden ölüm riski diğer inmelerdekinin iki katıdır ve maliyet de 1.5 kat artmıştır. Her yıl, antikoagüle olmayan hastaların %5'inde inme görülmektedir (3, 6). AF hastalarında inme riskini artıran değişik klinik risk faktörlerinin bulunması, bu riskin belirlenmesinde kullanılacak farklı skorların da ortaya konması için itici güç olmuştur. Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğunda inme riski “yüksek”, ”orta” ve ”düşük” olarak kategorize edilmiştir. İnme riskini öngörme ve profilaksisi konusunda yapılmış olan SPAF çalışmasında ortaya konan ve basit risk değerlendirme skoru olan CHADS<sub>2</sub> risk skoru(82-83), kalp yetmezliği (C), hipertansiyon (H), yaş  $\geq 75$  (A), diyabet (D) ve inme (S) gibi belirleyicileri içermekte ve inme öyküsü bulunması

2 puanken diğ erleri birer puanla değ erlendirilmektedir (6). Güncel kılavuzlar herhangi bir nedene bağı AF'si olan ve inme açısından yüksek risk grubundaki tüm hastalara tromboembolizmi engellemek için oral antikoagülan (OAK) tedaviyi önermektedir (sınıf 1 kanıt düzeyi A). Diğ er bir deyiş le CHADS<sub>2</sub> skoru  $\geq 2$  olan hastaların kronik OAK tedavi alması gerekmektedir (7, 8). Avrupa Kalp Cemiyeti'nin (ESC) en son yayımlanan 2010 AF kılavuzunda, AF hastalarında inme riskini daha kapsamlı şekilde değ erlendiren skor sistemi CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc olarak belirlenmiştir (4, 6, 9). Burada CHADS<sub>2</sub>'ye ek olarak yaş sınırı değ iştirilmiş (65-75 ve >75 olmak üzere), cinsiyet ( S ) ve vasküler hastalık ( Vasc ) da skortlama sistemine dahil edilmiştir. >75 yaş 2 puan, 65-75 yaş arası, kadın cinsiyet ve vasküler hastalık 1 puan olarak belirlenmiştir (4, 6). Varfarin ile antikoagüle olan hastalarda tedavi almayanlara göre inme riskinde %70 ve ölüm oranında %25 azalma sağ landığı gösterilmiştir (6, 10). Ayrıca randomize kontrollü ç alışmalarda inme profilaksisinde tek başına varfarinin, sadece aspirin veya aspirin - klopidogrel kombinasyonundan daha etkili olduğ u gösterilmiştir. Kanıtlanmış etkinliğ inin dışında varfarin ile kronik antikoagüstasyon birçok hastada uyum ve güvenilirlik açısından ciddi sorun ortaya ç ikarmaktadır (11, 12). Özellikle yaşlı popülasyonda, dar terapötik aralığının olması ve öngörülemeyen antikoagülan etkisi dolayısıyla hayatı tehdit edebilecek (intrakraniyal, gastrointestinal gibi) kanamaların riskini artırmaktadır. Hastalardan alınan kan örneklerinin yaklaşık yarısında kan düzeyi dalgalı seyir göstermekte ve çoğ u zaman da terapötik aralığın dışına ç ikmaktadır. Ç ok sayıda besin ve ilaçla etkileş imi, sık doz ayarlaması ve kan verme gerekliliğ i, dar terapötik aralık gibi sorunlar varfarinin gereğ inden daha az kullanılmasına yol açmaktadır. Bu durum özellikle uzun süreli OAK tedavisi alan kişilerde büyük sorun oluşturmaktadır. Bu sorundan yola ç ikarak varfarine alternatif olabilecek farmakolojik ajanlar denenmiştir. Ancak günümüzde halen OAK tedaviye uyumda, özellikle yaşlılarda, zorluklar yaşanmakta, tedaviye uyumlu olan hastalarda bile sıklıkla doz yanıtında beklenmeyen ve öngörülemeyen sonuçlar gözlemlenebilmektedir (96). Tüm bu sorunların ötesinde inme açısından yüksek risk altında olan hastaların %14-44'ünde kronik OAK tedavisi kontraendikedir. Sonuç olarak AF'de inmeden korunmada seç ilenecek alternatif tedavi gerekliliğ i doğ muş ve dikkatler bu hastalarda

tromboembolinin en sık kaynağı olan sol atriyal apendikse (SAA) çevrilmiştir (13, 14).

AF'de inmeye yol açacak trombüsün en önemli kaynağı SAA'dir(15, 16). Çeşitli çalışmalarda da romatizmal olmayan AF hastalarında intrakardiyak trombüsün en sık izlendiği yerin ( >%90 ) SAA olduğu gösterilmiştir (13, 16). SAA'in bağlanması işlemi mitral kapak cerrahisi ve cerrahi maze işlemlerinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır. İnmenin AF'deki sıklığı ve önemi ile varfarin kullanımında karşılaşılan sorunlar en sık tromboemboli kaynağı ve fetal dönemin ilkel sol atriyumunu olan SAA'in önemini giderek artırmaktadır. Perkütan SAA kapatılması tromboemboli riski yüksek ve varfarine kontrendikasyonu olan hastalarda Avrupa'da 2002'den, ABD'de 2003'den ve ülkemizde 2010 yılından itibaren uygulanmaktadır. Son zamanlarda, özellikle sol atriyal apendiksin kapatılmasına yönelik geliştirilmiş olan3 farklı cihaz (PLAATO™ sistemi, WATCHMAN® sistemi ve AMPLATZER® Cardiac Plug) ön plana çıkmıştır (17, 18). Randomize, prospektif ve çok merkezli PROTECT AF (The WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation), non-valvüler AF'li hastalarda Watchman cihazıyla apendiksin kapatılmasının varfarinle karşılaştırmasını değerlendiren bir çalışmadır (19). Sonuçlar, cihaz tedavisinin tromboembolik olaylardan korunmada varfarin kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur. Romatizmal olmayan AF hastalarında inmeden korunmada antikoagülasyon hala altın standart tedavi yöntemi olmakla birlikte, varfarin tedavisi uygun olarak yapılamayan yüksek riskli hastalarda kateter tekniklerle SAA'in kapatılması birincil tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (18).

Girişimsel olmayan bir tetkik olan ekokardiyografinin kardiyojji pratiğindeki yeri tartışılmazdır. Özellikle son dönemlerde sol ventrikül (SV) diyastolik işlevleri büyük önem kazanmış ve birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı ve/veya eşlik ettiği gösterilmiştir (20-22). Sol atriyumun (SA) mekanik ve elektriksel dinamikleri ile SV diyastolik işlevleri arasındaki yakın ilişkiden dolayı AF'da SV diyastolik işlevlerinde değişiklik görülmesi kaçınılmazdır. AF'da görülen SA'da yeniden şekillenme ile diyastolik işlevlerin ekokardiyografik belirteçleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (23-25). Bununla birlikte SA işlev ve boyutlarının da mortalite, kalp yetmezliği, AF ve AF'ye bağlı iskemik inme için



bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Normal sinüs ritminde olan hastalarda diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde çok sayıda ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır (26). Sistolik sol kalp yetmezliği dışında diyastolik disfonksiyonlarda da önemli bir biyobelirteç olarak bakılan beyin natriüretik peptidi (BNP) atriyumlardan AF gibi stres ve gerginlik oluşturan durumlarda salgınmaktadır (21, 22, 27, 28).

SAA kapatılmasının SA ve SV diyastolik işlevleri üzerine olan etkilerine yönelik yeterli araştırma yapılmamıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı yüksek risk grubunda olan ve antikoagulan tedaviye kontraendikasyonu olan AF hastalarında SAA'in perkütan kapatılmasının etkinliğini ve güvenilirliğini incelemek yanında, SAA'sı kapatılacak hastaların işlem öncesinde ve sonrası izlemlerinde güncel kılavuz önerilerine uygun olarak ekokardiyografi ile değerlendirilen SV diyastolik işlevlerini gösteren parametrelerin ve diyastolik işlevlerin belirteci olarak BNP düzeylerinin tedaviden sonra nasıl etkilendiğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

AF genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın sürekli kardiyak aritmidir(1-3). Yaşa göre uyarlandığında AF erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (2). Kırk yaşına ulaşmış olanlarda yaşam boyu AF gelişme riski yaklaşık %25'tir (3, 29-31). Toplumda AF insidansı artmakta (son 20 yılda %13) ve toplumun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir(3, 29).

#### 2.1.2. Sınıflama

Klinik olarak, aritminin ortaya çıkma şekline ve süresine dayalı olarak beş tür AF ayırılır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF(4, 6, 32);

(1) İlk kez AF ile başvuran her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF'si olan bir hasta olarak kabul edilir.

(2) Paroksizmal AF(PAF) - çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir – bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

(3) Israrcı (persistan) AF - bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerektiğinde söz konusudur.

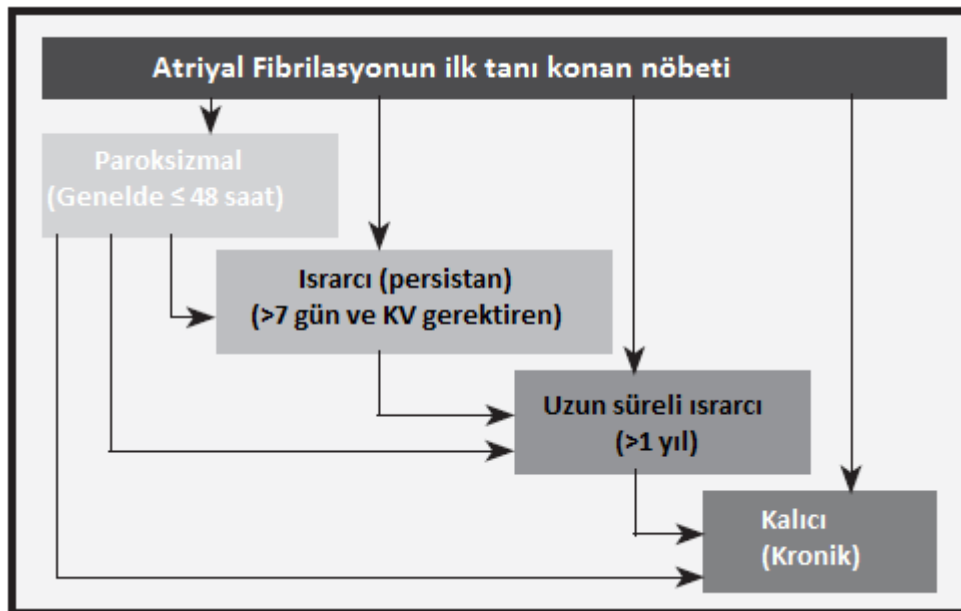
(4) Uzun süreli ısrarcı AF bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüş olan AF olarak tanımlanır.

Aritminin varlığı hasta (veya hekim) tarafından kabullenildiğinde kalıcı AF olduğu kabul edilir. Bu nedenle, ritim kontrolü girişimleri, tanım olarak, kalıcı AF'si olan hastalarda uygulanmaz (4, 6, 32). Bir ritim kontrol stratejisinin

benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılır (4, 6, 32).

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik değerlendirilmesi ve izlemi için yararlıdır (Şekil 2.1)(33) Hastalara ne yapılacağı konusunda pek çok karar bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir.

Sessiz AF (asemptomatik), AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya bir EKG ile tanınabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir (4, 6).



**Şekil 2.1** Farklı AF tipleri; Aritmi paroksizmalden ısrarcıya ,uzun süreli ısrarcıya ve nihayetinde kalıcı AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. Yeni tanı AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir. AF = atriyal fibrilasyon. KV = kardiyoversiyon.

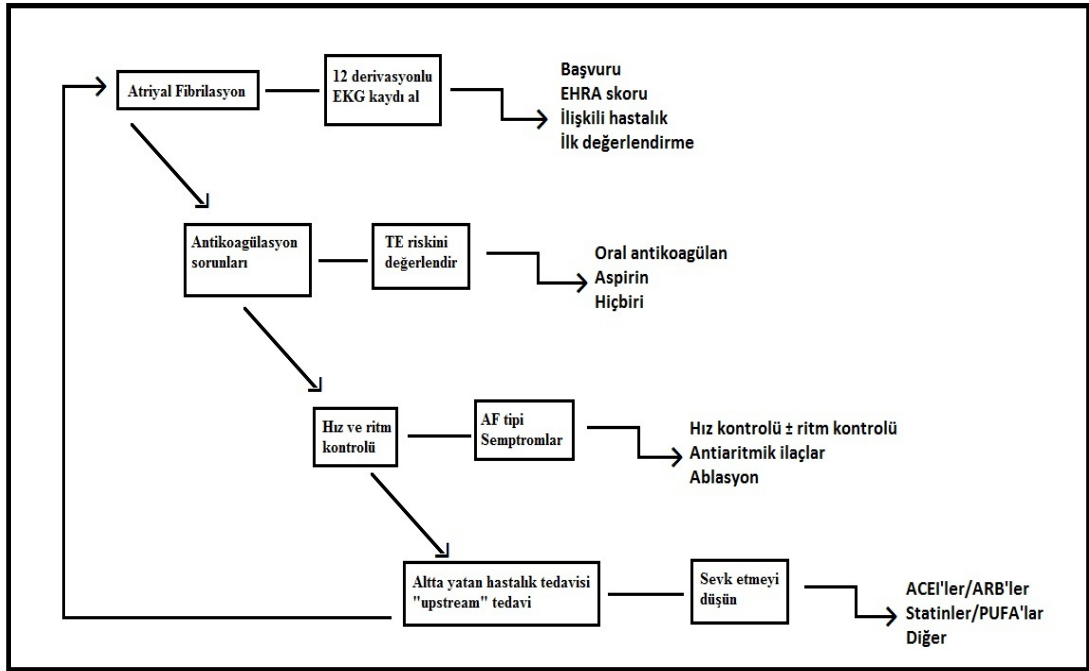
### 2.1.3. Doğal Gidiş

AF kısa, seyrek epizotlardan daha uzun ve daha sık ataklara ilerler. Yıllar geçtikçe birçok hastada sürekli AF şekillerine gidiş söz konusudur. AF'yi sürdüren durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı paroksizmal AF'de kalır, kalanı AF'nin sürekli şekillerine dönüşür (AF hastalarının %2-3'ü)(34). Her hastada “AF yükü” aylar ve hatta yıllar boyunca belirgin derecede farklılık gösterebilir. Aseptomatik AF başlangıç tablosunun ısrarcı veya paroksizmal

olmasından bağımsız olarak, semptomatik hastalarda bile yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi veya bu tedavilerin kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur(35).

Klinik değerlendirme sisteminin belirlenmesini, inme riskinin hesaplanmasını ve AF'ye yatkınlaştıran durumların ve aritminin komplikasyonlarının araştırılmasını içermelidir (şekil2.2)(36). On iki derivasyonlu EKG yapısal kalp hastalığı belirtileri için incelenmelidir (örn., akut veya uzak miyokard infarktüsü, SV hipertrofisi, dal bloğu veya ventriküler pre-eksitasyon, kardiyomiyopati belirtileri veya iskemi).

AF'li hastaların bir kısmı asemptomatik (sessiz AF) olsa da hastalar çoğunlukla semptomatiktir ve bu semptomların ciddiyetini derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için EHRA(European Heart Rhythm Association) değerlendirme sistemi oluşturulmuştur(36). İlk tanısal çalışmayı başlangıçtaki ortaya çıkış biçimi belirler. AF tipini belirlemek için aritmi atağının başlangıç zamanı tespit edilmelidir (Şekil 2.1). AF süresi 48 saatin altında olan çoğu hastada inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon sağlanabilir. Eğer AF süresi >48 saat ise, veya süreye dair kuşku varsa, akut rahatsızlığı olan hastalardaki zorluğuna ve acil koşullarda temininin zor olmasına karşın, transözofageyal ekokardiyografi (TÖE) kardiyoversiyondan önce intrakardiyak trombüsün dışlanması kullanılabılır(9). Hastalar inme riski için değerlendirilmelidirler. Kardiyoversiyon gerekmeyen (örn., AF 24-48 saat içinde sonlanan) ve tromboembolik komplikasyon riski düşük olanlar (hiçbir inme risk faktörünün bulunmaması) dışında çoğu AF hastası antikoagülasyona gereksinim duyacaktır.



**Şekil 2.2** AF'si olan hastalar için tedavi akış şeması. ACEI = anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF = atriyal fibrilasyon; ARB = anjiyotensin reseptör blokeri; PUFA = çoklu doymamış yağ asidi; TE = tromboembolizm

#### 2.1.4. Atriyal fibrilasyon ile ilgili kardiyovasküler olaylar

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranlarında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, yaşam kalitesinde bozulma, egzersiz kapasitesinde azalma ve SV işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (Tablo2.1) (36, 37)

**Tablo2.1** AF'den etkilenen klinik olaylar

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

AF = atriyal fibrilasyon

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır (36). AF erken yaşta ölüme neden olmaktadır.Ayrıca atriyal fibrilasyonun tedavisinde uygulanan antitrombotik tedavi dışında,antiaritmik ilaçlar ve kateter girişimleri yan etkileriyle zaman zaman ölüme nedenolabilmektedir (38).

AF'de inme çoğunlukla ağırdır ve uzun vadeli özürlülük veya ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır. İskemik inmelerin diğer nedenleriyle kıyaslandığında AF ilişkili inmeler kalıcı sakatlıkla sonuçlanabilmektedir. Tanı koyulmamış “sessiz AF” olasılıkla bazı “kriptojenik”

inmelerin nedenidir. İnmenin tanısı klinik ve semptomları değerlendirerek konulmakta ise de ancak sıklıkla AF'le ilişkili olan 'sessiz AF' nin tanısı serebral görüntülemeyle farkedilmektedir. Diğer taraftan epidemyolojik veriler inme ve sessiz serebral iskemik olayların kognitif bozukluklar ve demansla ilişkili olduğunu bildirmektedir (39). Vasküler demans da dahil olmak üzere bilişsel işlev bozuklukları AF'ye bağlı olabilir(39, 40). Küçük gözlemsel çalışmalar asemptomatik embolik olayların belirgin bir inme olmaksızın AF hastalarında bilişsel işlev bozukluğuna katkıda bulunabildiğini öne sürmektedir.

PAF, SPAF ve diğer çalışmalarda bildirildiği gibi kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı inme riskini taşımaktadır ve genel popülasyona göre iki kat daha sık iskemik inmeye neden olmaktadır.

AF'ye bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur. Akut koroner sendrom (AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi bu yatışların ana nedenlerdir.

Yaşam niteliği ve egzersiz kapasitesi AF'si olan hastalarda bozulmaktadır. AF'si olan hastalarda sağlıklı kontrollere, genel popülasyona veya sinüs ritminde koroner kalp hastalığı olan hastalara göre anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir (41). Hastanın semptomları ve aritmiye bağlı algılanan rahatsızlık tedavi gereksinimini doğuran önemli faktördür.

Sol ventrikül fonksiyonu çoğunlukla düzensiz yüksek ventrikül hızı, atriyal kontraktıl fonksiyon kaybı ve diastol sonu SV dolun basıncında artış ile bozulmaktadır. Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında SV fonksiyonunu iyileştirebilir.(42, 43)

### **2.1.5. Atriyal fibrilasyonla ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar**

AF birçok kardiyovasküler hastalıkları ile ilişkilidir. Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır . AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan çok global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçlerdir(42, 43). Yaşlanma ile birlikte atriyal miyokard kaybı ve atriyal

miyokarddaki iletim sorunları nedeniyle AF gelişim riski artmaktadır. Hipertansiyon AF gelişimi için hem de inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür(42, 43)

Semptomatik kalp yetersizliği (New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV) AF hastalarının %30'unda bulunmakta ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak hastaların %30-40'ında bulunmaktadır. Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon) hem de kalp yetersizliğine bağlı atriyumun hacim ve basınçlarında artışa neden olarak, kapak disfonksiyonu ve kronik nörohumoral stimülasyona neden olarak AF'ye neden olabilmektedir (42, 43).

Atriyal fibrilasyonla ilişkili durumlardan biri de, ventrikül hızının yüksek olmasına bağlı gelişen taşikardiyomiyopatidir. Bu durum, iyi AF hız kontrolü veya sinüs ritmine dönüşüm sağlandığında SV işlevinin normalleşmesi veya iyileşmesi ile doğrulanmaktadır(42, 43).

AF ile ilişkili sistolik disfonksiyona ek olarak, AF diyastolik disfonksiyon ile de ilişkili bulunmuştur ve bu durum hastalarda kalp yetmezliği semptom ve bulgularının gelişmesine neden olabilmektedir(42-44).

Atriyumlardaki yapısal hastalıkların neden olduğu durumlar dışında, kapak hastalıklarına bağlı gelişen atriyum anormallikleri de AF'ye neden olmaktadır(41, 43). Sol atriyumdaki hacim-basınç artışına bağlı olarak kapak hastalıklarında da AF gelişebilmektedir. AF özellikle mitral kapak hastalıklarında erken dönemde gelişebilmektedir. Aort kapak hastalıklarında ise AF daha geç dönemde gözlenebilmektedir(42, 43).

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere, kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda AF riskini artırmaktadır. Göreceli olarak seyrek rastlanan kardiyomiyopatiler AF hastalarının %10'unda bulunmaktadır(41, 43). “Tek başına” AF'si olan hastaların küçük bir kısmı “elektriksel” kardiyomiyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır.

Yapısal kalp hastalıklarının daha az bir bölümünü oluşturan konjenital kalp hastalıkları da AF ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle atriyumların dilatasyonuna



neden olan durumlar AF ile daha fazla ilişkilidir. Bunlardan en sık olan atriyal septal defekt (ASD) hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. AF riski oluşturan diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır.

Koroner arter hastalığı(KAH) AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur. Komplike olmayan KAH'ın tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği konusu bugün için tam netlik kazanmamıştır (42, 43).

Belirgin tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni çalışmalarda hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında gözlenebilen endokrinolojik bozukluklar oluşturduğu belirtilmektedir(41, 43).

AF ile ilişkili olan durumlardan biri de obezitedir. Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır(43).Ayrıca diabetes mellitus(DM) AF hastalarının %20'sinde bulunmaktadır (42, 43).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve özellikle sağ ventrikül işlev bozukluğuna yol açan pulmoner hipertansiyon durumlarında sağ atriyum anormalliğine bağlı olarak atriyal aritmilerde artış gözlenmektedir(42, 43).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı eşlik ediyorsa atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler oluşturarak AF gelişimine neden olabilmektedir(42, 43).

Kronik böbrek hastalığı (KBH) AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir(42, 43).

### 2.1.6. Atriyal fibrilasyonun gelişme mekanizması

#### (a) Atriyal faktörler

##### *AF öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişimler*

AF öncesi gözlenen her türlü yapısal kalp hastalığının tetikleyebileceği, birçok küçük reentran devreye izin veren AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştıran progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini kapsamaktadır(45, 46).

##### *AF'nin bir sonucu olarak fizyopatolojik değişimler*

AF'nin ilk günlerinde atriyal efektif refrakter döneminin kısaldığını kapsayan elektriksel yeniden şekillenme süreci AF başlangıcından sonraki ilk günlerde AF stabilitesinin artışına katkıda bulunmaktadır. AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktıl işlev de bozulmaktadır. "Tek başına" AF'si (Lone AF) olan hastalarda, fibrozis ve inflamatuvar değişimler bildirilmiştir(44, 46).

#### (b) Elektrofizyolojik mekanizmalar

Bir taşiaritminin başlaması ve devamı için hem o aritmiyi başlatan tetikleyicilere hem de idamesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır (47). Bu mekanizmalar tetiklenmiş aktivite ve reentry gibi hücrel fokal mekanizmalarını ve AF'de atriyal kaslar boyunca bağımsız çoklu dalgacıkların sürekli kaotik iletilmesi mekanizmasını içermektedirler(45, 47).

#### (c) Genetik yatkınlık

AF'nin, özellikle erken başlangıçlı AF'nin ailesel bir bileşeni vardır(48). Geçmiş yıllarda, AF ile ilişkili birçok kalıtsal kardiyak sendrom tanımlanmıştır. AF ayrıca hipertrofik kardiyomiyopati, ailesel bir ventriküler pre-eksitasyon formu ve PRKAG genindeki mutasyonlar ile ilişkili anormal SV hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir. Diğer ailesel AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar, kardiyak sodyum kanal geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları, veya bir kardiyak potasyum kanalında fonksiyon kazanımı ile ilişkilendirilmekteydi(48, 49). Ayrıca, PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın

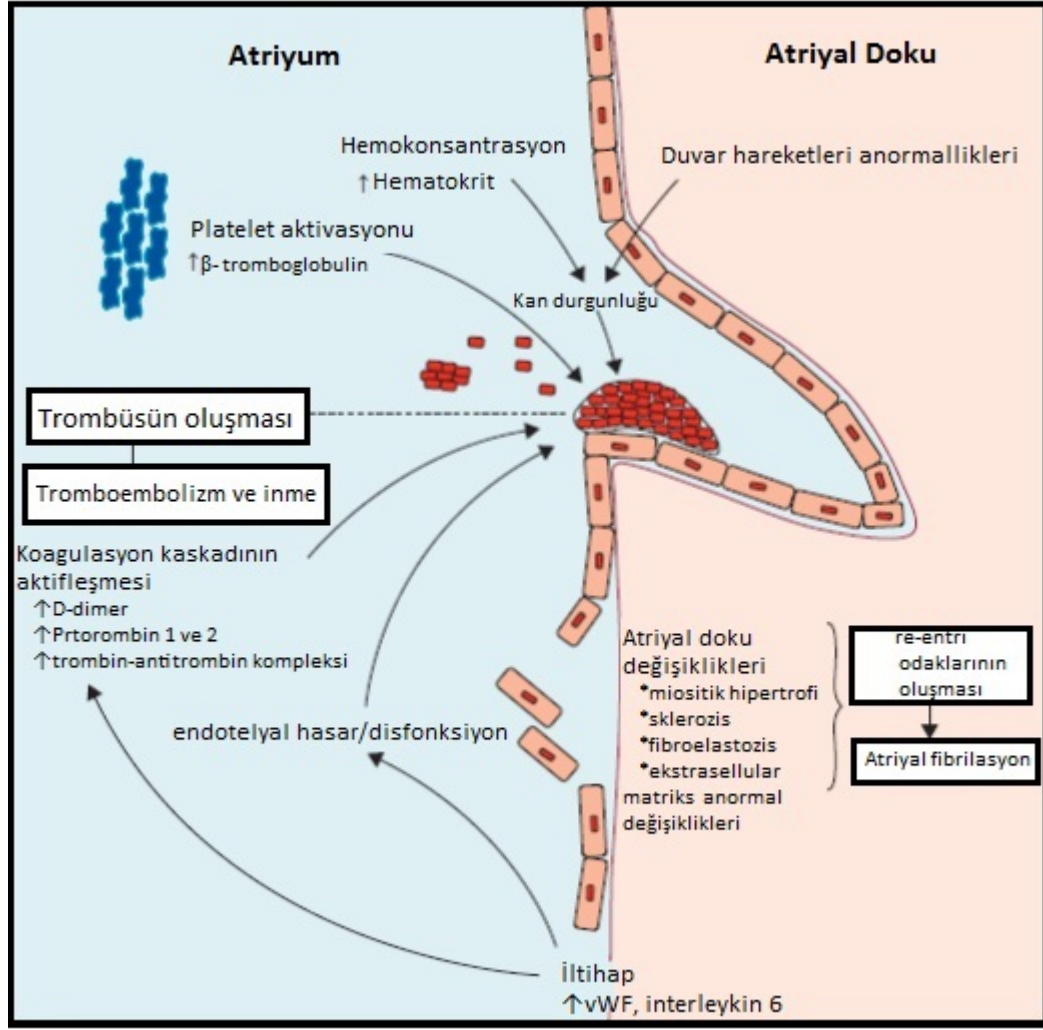
çeşitli gen lokusları popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF ve kardiyembolik inme ile ilişkilendirilmektedir(49).

### **2.1.7. AF ve Sistemik embolizasyon**

Non-valvular AF hastalarında varfarinin sistemin embolizasyonu önlemede aspirin ve klopidogrel gibi antipalelet ajanlara göre üstün olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir(50). Bu bulgular oral antikoagülanların AF hastalarında inme insidansını plaseboya göre üçte ikisi kadar ve aspirinle kıyaslandığında %50 kadar azalttığını göstermektedir(50). Sistemik embolizmin santral sinir sistemine embolizme göre sıklığı çok daha az olsa da, bu durum hastanın sağlığı ve yaşam niteliği açısından ciddi bir tehlike oluşturmaya devam etmektedir(50). Sistemik embolizmin santral sinir sistemine embolizasyona göre sıklıkla asemptomatik olmasının muhtemel nedeni ekstremitelerde ve viseral organlarda kollateral dolaşımın koruyucu etkisidir. Bununla birlikte sistemik embolizasyonun gerçek insidansı genellikle gözardı edilebilmektedir.

## **2.2. Tromboembolizm ve trombogenezin mekanizması**

Atriyal fibrilasyonda trombojenik eğilimin birkaç altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olduğuna yönelik bilgiler artmaktadır(15). Akımda olan anormal değişiklikler SA'da staza neden olmakta ve spontan ekokontrast şeklinde görülmektedir. Atriyum duvarlarında olan anormal değişiklikler esas olarak anatomik ve yapısal bozukluklar progresif atriyal dilatasyonu, ekstrasellüler matriksin endokardiyal tabakasının kaybolması ve ödematoz veya fibroelastik infiltrasyonunu kapsamaktadır(15). Atriyumdaki yapısal anormalliklere ek olarak, kan bileşenleri ve koagülasyon sisteminde de anormallikler tanımlanmıştır; bu değişiklikler hemostatik ve trombosit aktivasyonunu, inflamasyon ve büyüme faktörü değişikliklerini içermektedir. Damar duvarında anormal değişiklikler, kan akımı ve kanı oluşturan bileşenler trombogenez için Virchow triyadını oluşturmakta ve böylece prokoagülan durum oluşturmaktadır(15) (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3** AF’de trombogenezin Virchow triyadının bileşenleri: Damar duvarında (örn. atriyal doku değişiklikleri, endotelial hasar ve disfonksiyonu), akımda (durgunluk-örn. SAA’da), ve kan bileşenlerinde (örn., hemokonsantrasyon, plateletler, koagülasyon kaskadının aktifleşmesi, iltihap) gösterilen anormal değişiklikler; tüm faktörler AF’de trombüs oluşması için yatkınlık açısından katkı sağlamaktadır (trombogenezis). vWF= von Willebrand factor

### *Anatomik ve yapısal faktörler*

AF’de inmeye yol açacak trombüsün en önemli kaynağı SAA’dır. AF sonucunda gelişen SA ve SAA boyutlarında değişikliklerin sonradan gelişebilecek tromboembolizmle ilişkileri vardır. SAA’te sağa nisbeten daha ağır endokardiyal değişikliklerin geliştiği gösterilmiştir(51). Bu değişikliklerin AF’de sinus ritmindekine göre ve mitral darlık yetmezliğine göre daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda ise AF’de “sert endokard”ın, ödem ve fibrinoz transformasyonun,

endotelial tabakanın kaybolmasının ve trombotik aggregasyonun olduğu belirtilmiştir(51). Sonraki çalışmalarda bu değişikliklerin kapak hastalığı olmadan da olabileceği gösterilmiştir(51). Miyositik hipertrofi, nekroz ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi yapısal değişiklikler başarılı kardiyoversiyon sonrası atriyal sistolun yeniden toparlanmasının gecikme nedenini açıklamaktadır. Böyle bir kardiyak stunningin oluşması sinus ritmine döndükten sonra uygun antikoagulasyonun önemini vurgulamaktadır(15).

Ekstraselluler matriks değişimi AF'nin ilişkili olduğu yapısal değişikliklerin esas temel taşıdır. Ekstraselluler matriksin parçalanması sadece AF'nin idame ettirilmesini sağlayan ileti defektlerinin oluşmasında değil, aynı zamanda trombogenezin gelişmesini destekleyen endokardın fibrozisinin ve infiltrasyonunun başlatılmasında önemli etkinliği bulunmakta. AF'si olan hastalarda değişik miktarlarda kollajen yıkım ürünlerinin ve matriksin bozulmuş yıkımının, farklı matriks metalloproteinazlarının (MMP), onların inhibitörlerinin (MMP'nin doku inhibitörü[TIMPs]), ve çeşitli büyüme faktorlerinin(örn, transforming growth factor  $\beta$ 1) anormal plazma konsantrasyonlarıyla birlikte saptadığı bir çok çalışmada gösterilmiştir(15).

Ekstrasellüler matrikste anormal değişikliklerin AF'nun varlığıyla bizzat ilişkili olmadığı fakat eşlik eden değişiklik hastalıkların sonucu olabilmesine (örn. Hipertansiyon) yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Ancak MMP'lerin ve TIMP'lerin protrombotik durumla bağlantılı olabileceği, onların trombogenezin markerleri olan 1 ve 2 protrombin fragmanlarıyla korele olmasından dolayı düşünülmektedir (52).

#### *Anormal kan stazı*

Non-valvuler AF'de ilerleyen SA dilatasyonu durgunluk potansiyelini daha da yükseltmektedir(30). SA dilatasyonunun trombogenez katkısı (en azından non-valvuler AF hastalarında), vücut yüzeyine göre düzeltilmiş atriyum büyüklüğünün inme için bağımsız risk faktörü olduğu anlaşıldıktan sonra gösterilmiş oldu(15).

Hastalarda valvüler kalp hastalığının varlığı da AF trombogenezine katkı sağlamaktadır. Örn., mitral darlığında emboli riskinin yaşla ve düşük kardiyak

indeksle artmasıyla birlikte ilk embolik olayın sonraki ve tekrarlayan tromboemboliler için yüksek öngördürücü rol oynadığı gösterilmiştir(15).

SA'da ve SAA'da anormal durgunluk TÖE'de AF paroksizmi esnasında spontan eko kontrast(SEK) şeklinde veya yapılan pulsed-wave dopplerle görüntülenmekte. SEK'in AF'de bağımsız olarak artmış tromboembolizm riskinin prediktorü olduğu gösterilmiştir(53).SEK fibrinojen ve eritrositler arasında olan artmış etkileşimle ilişkili olduğu düşünülmekte, ve bir birinin orantılı konsantrasyonlarının olduğu şartlarda etkili olduğu görülmekte(53). SEK akım hızından önemli şekilde bağımlı olduğu için, AF gibi durgunluğa eğilimi olan hastalarda gerçekleşme olasılığı daha yüksektir. SEK sinus ritmine döndürülen hastaların %37 'de ilk 3 ayda gelişebilmektedir. Bu sinus ritmine dönülse bile antikoagülasyonun önemli olduğunu göstermektedir (15, 53).

#### *Anormal kan bileşenleri ve koagülasyonda anormal değişiklikler*

Trombogenezin önemli intravasküler yapıtaşını trombositler ve koagülasyon kaskadının farklı proteinleri oluşturmaktadır. AF'de bu faktörlerle birlikte diğer kan bileşenlerinde (örn.,inflamatuvar sitokinler,büyüme faktörleri) de anormal değişiklikler gelişmektedir. Akut başlayan ve kronik AF 'si olan hastalarda fibrin döngüsünün arttığı gösterilmiştir. İnme geçirmiş AF'li hastalarda sinus ritminde olanlarla kıyaslandığında protrombotik belirteçlerin(örn.protrombin fragmanı 1 v2 ve trombin-antitrombin kompleksleri) anormal konsantrasyonları daha belirgindir(54). Konjestif kalp yetmezliğinin, yeni olmuş tromboemboli öyküsünün ve fibrin D-Dimerinin TÖE'de SAA'te trombus olasılığını bağımsız olarak öngördüğü bir çalışmada gösterilmiştir (54). TÖE'de SEK'in görülmesi non-valvuler AF'de protrombin fragman 1 ve 2'le, fibrinopeptid A'la,ve trombin-antitrombin III kompleksiyle anlamlı bir korelasyon içinde olduğunu göstermektedir. Atriyal flutter'ı olan ve SAA işlevlerinde bozukluk saptanan hastalarda D-dimer ve beta-tromboglobulin düzeylerinde artış gösterilmiştir(54). Antikoagülan tedavinin bazı protrombotik belirteçlerin düzeyini düşürdüğü bulunmuştur. Düşük düzeyde antikoagülasyonun bile (INR 1.5-1.9) protrombin fragmanları 1 ve 2'yi ve D-dimeri azalttığı gösterilmiştir (33).

### *Von Willebrand faktoru*

Von Willebrand faktoru (vWf) endotelial hasarın ve disfonksiyonun kanıtlanmış bir belirteçidir(15). vWf düzeylerinde yükselme AF hastalarında bağımsız olarak SAA'da trombusün olduğunu öngörmektedir. Diğer taraftan vWf ve doku faktorünün kardiyojenik tromboembolizm öyküsü olan AF'li hastaların atriyum endotelinde ekspresyonu aşırı derecede artmaktadır (15). Rotterdam çalışmasında AF'la plazma vWF düzeyleri arasında pozitif bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Bu AF 'si olan kadınlarda inme riskinin neden daha yüksek olduğuna açıklık getirebilir(15).

### *Fibrinolizde anormal değişiklikler*

Fibrinolizde artışı gösteren doku plazminojen aktiveedici antijenin (t-PA)ve t-PA inhibitörü(PAI) 1'in düzeylerinde artma ve plazmin-antiplazmin kompleksinin düzeylerinde azalma prokoagülan duruma patofizyolojik yanıtı olarak tanımlanabilir (55). t-PA ve PAI-1 düzeylerinde artış endotelial hasara,disfonksiyonuna ve iltihabına neden olabilecek hipertansiyon, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı gibi risk faktörlerinin birlikteliğini gösterebilir (34). Bundan dolayı AF'de t-PA'nın ve PAI-1'in düzeylerinin yüksek olması endotelial hasarın ve disfonksiyonun sonucu ve sistemik inflamasyonun belirtisi olabileceği düşünülmektedir.(55).

### *Trombositler*

Trombositlerin prokoagülan durumun oluşmasında potansiyel rolünün olduğu bilinmektedir(56). Trombositlerde gerçekleşen anormal değişikliklerle artmış trombotik risk arasındaki ilişki konusunda net kanıtlar bulunmamaktadır. AF'si olan hastalarda trombosit mikropartiküllerinin ve çözülebilir P-selektinin sinus ritmindekilere göre daha fazla olduğu Choudhury ve ark. (56) tarafından gösterilmiştir. Valvüler ve non-valvüler AF hastalarında sinus ritmindekilere göre beta-tromboglobulin düzeyinde artış, trombosit agregasyonu esnasında alfa-granullardan salgılanan ve trombosit aktivasyonunu gösteren trombosit spesifik proteinin ve bunun sonucunda trombus oluşmasının arttığı gösterilmiştir. Düşük SAA akım velositeleri olan hastalarda oldukça yüksek düzeylerde beta-tromboglobulin düzeylerinin olmasıyla birlikte bu hastalarda yüksek derecede intra-

atriyal stazdan kaynaklanaabilecek trombositlerin aktivasyonuna neden olacak SA boyutlarında artış da gösterilmiştir (15). Oral antikoagülasyonun başka koagülabilité faktorlerini inhibe etmesiyle birlikte AF’de trombosit aktivasyonunu azaltmadığı birkaç çalışmada gösterilmiştir(15). Trombosit işlevlerinin inhibisyonunda aspirin ve klopidogrel kombinasyonun aspirin monoterapisine göre daha verimli olmasına karşı bu strateji AF hastalarında büyük ölçüde koagülasyon kaskadının belirteçlerini etkilememektedir(56). Bu veriler aspirinle klopidogrel antitrombosit kombine tedavisinin uygulandığı AF hastalarında inmenin profilaksisinde varfarine göre daha az olumlu sonuçlandığını gösteren klinik çalışmalarla uyumludur.

Trombosit aktivitesinde ve koagülabilitéde artışın AF başlangıcının ilk 12 saatinde oluştuğu, ancak tekrar sinus ritmine kontrollere göre kardiyoversiyondan 24 saat sonra dönmesinin sonrasında trombosit aktivliğinin önemli derecede azaldığı gösterilmiştir(15). AF’de trombosit aktivitesinde artışla birlikte trombotik riski direkt artıran her hangi bir klinik kanıt bulunmamaktadır (57). Rotterdam çalışmasında çözülebilir P-selektinin plazma düzeyleri yaşlı AF hastalarında gelişebilecek olumsuz klinik sonuçların öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. AF’a bağlı aterotrombotik aterotrombotik vasküler komorbiditelerle trombosit aktivitesi arasındaki yakından ilişkisi dikkate alınırca, aritmi esnasında oluşan trombosit aggregasyonunun dolaylı yolla trombogeneze katkıda bulunabileceği gösterilmiştir(56, 57).

#### *Atriyal fibrilasyonda prokoagülan durumunun sürdürülmesi*

AF’de prokoagülan durumunu birkaç mekanizmanın sürdürdüğü iddia edilmekle birlikte ancak son çalışmalarda inflamasyonun ve farklı büyüme faktörlerinin salınımının potansiyel rolünün olduğu gösterilmiştir(15).

#### *İnflamasyon*

AF’de, inflamasyon endotel hasarıyla, disfonksiyonuyla ve aktivasyonuyla sonuçlanabilmekle birlikte, direkt trombogeneze bağlantılı olabilmektedir(58) . Sistemik inflamasyonda oluşan anormal değişikliklerin AF’nin protrombotik belirteçleriyle ilişkili olduğuna yönelik kanıtlar inflamasyonun AF’de protrombotik durumu sürdürebilme olasılığını düşündürmektedir (58). AF’de prognostik anlamlı



olabilecek İL 6'nın düzeylerinin anormal olduğu gösterilmiştir(15, 59). Birçok çalışmada yüksek duyarlı C-reaktif proteinin (hs-CRP) AF hastalarında sinus ritminde olanlara göre daha yüksek olduğu,ve AF gidişatıyla ilişkili olarak kademeli olarak yükseldiği(sinus ritim-PAF-persistan AF) gösterilmiştir.(59). AF hastalarında bakılan hs-CRP'nin mortalitede ve vasküler nedenlerle ölüme öngördürücü rolünün olduğu gösterilmiştir(58, 59). İL 6'nın trombosit üretiminde ve trombine duyarlılığında artışın ve endotelyal aktivasyonla hasarın oluşmasında ilişkisinin olduğu bilinmektedir (59).

#### *Büyüme faktorleri*

Trombogenezin oluşmasında tetikleyici rolü olabilecek bir diğer faktor grubu büyüme faktorleridir. Kanser biyolojisinde farklı pro-anjiojenik faktörler, özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), doku faktorunun ekspresyonu için önemli tetikleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir(60). VEGF aktive trombositler tarafından büyük ölçüde üretilmektedir (60). VEGF düzeyleri persistan ve permanent AF'de, doku faktoruyla birlikte önemli şekilde artmaktadır (60). Ayrıca transforming growth faktör  $\beta 1$ 'in (TGF $\beta 1$ ) ve anjiyopoyetin 2'nin artmış serum düzeylerinin AF'de arttığının belirtilmesi(15, 60), büyüme faktorlerini değerlerinin modülasyonunun ne kadar karmaşık ve ciddi olduğunu göstermektedir. VEGF ve doku faktorunun ilişkisi dikkate alındığında, prokoagülan durumunun yürütülmesinde büyüme faktorlerinin artmasının önemli rolünün olabildiği düşünülmektedir (60).

#### *Ekstrasellüler matriks döngüsü*

Ekstrasellüler matriks yapısal yeniden yapılanma sürecinden geçen bir dinamik yapıdır(52, 61). Atriyumların yapısal yeniden yapılanması hep tartışma konusu olmakla birlikte, kanda oluşan durgunluk ve anormal endokarddan dolayı hiperkoagüle durumun oluşmasında katkı sağladığı düşünülmektedir. Diğer taraftan AF'de matriks degradasyonunda bozulma olduğu da gösterilmiştir(15, 61). Matriks proteinlerinden ilk araştırılanlardan olan MMP-2 ve MMP-9'un yapımında artışla trombogenez arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır(61).

### *Nitrik oksid*

Nitrik oksid (NO) endotelde bol miktarda bulunan nitrik oksid sentaz(NOS) tarafından sentez edilmektedir (62). NO arteriyel endotelde güçlü antitrombotik etki oluşturmakla birlikte, aktive trombositlerden salgılanarak trombositlerin yenilenmesini ve yeni gelişen trombus eklenmesini ve PAI-1'in ekspresyonunu inhibe etmektedir (62).

### *Renin-anjiyotenzin-aldosteron sistemi(RAAS)*

RAAS sistemi bir çok kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde önemli rolü olduğu kabul edilmiştir. Bu hastalıklarda gelişen değişikliklerin çoğunun anjiyotenzin II'nin miktarının azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(15, 63). RAAS sisteminin AF'nin başlangıcına ve sürdürülmesine etkisiyle birlikte,atriyal fibrilasyonda prokoagulan durumun sağlanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir(15, 63). RAAS sisteminin farklı MMP'in ve tromboksan A2'nin aktivleşmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum anjiyotenzin II'nin ve interlökin 6'nın birleşik etkisiyle oluşabilmektedir (63-65).

Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) çalışmasının bir alt grubunda AF'si ve SV hipertrofisi EKG kriterlerine uyan losartan veya atenolol kullanan hasta kohortu araştırılmıştır (66). Bu çalışmada RAAS sistemini etkileyen ilaçların AF hastalarında hem inme oranlarını azalttığı, hemde ritmi stabilize ettiği gösterilmiştir(66).

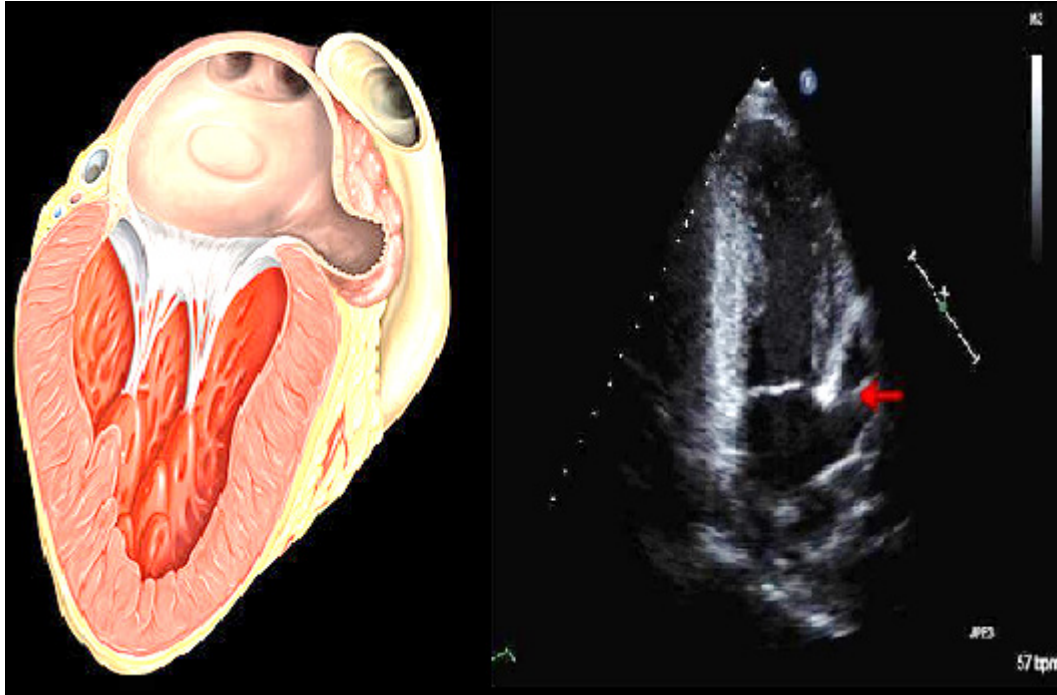
### **2.3. Sol atriyal Appendiks**

İnmenin AF'deki sıklığı ve önemi ile varfarin ve diğer yeni OAK kullanımında karşılaşılan sorunlar en sık tromboemboli kaynağı ve fetal dönemin ilkel sol atriymu olan SAA'in önemini giderek artırmaktadır (15, 16). Çeşitli çalışmalarda da romatizmal olmayan AF hastalarında iskemik inmelere neden olan intrakardiyak trombusun en sık izlendiği yer ( >%90 ) SAA olduğu gösterilmiştir (13, 16). Gebeliğin 3. haftasından sonra görülmeye başlayan SAA, erişkin dönemde trabeküler bir yapı gösterir, genel olarak olguların %55'inde iki lobdan oluşan yapısı olmakla birlikte(14) hacmi yaklaşık 20 cm<sup>3</sup>'dir veya 5.2 ml'dir (14),

ortalama orifis çapı 15-27 mm arasında olup (14) yukarıda sol üst pulmoner ven ile inferomedialde LV'nin serbest duvarı arasında bulunmaktadır (67) (Şekil 2.4). Appendiks her iki atriyumla bir bağlantı içinde kör uçlu geçit olarak bilinen anatomik bir oluşumdur(14, 15, 67). Bu özelliklerden ötürü kalp içinde trombüs oluşumu için uygun bir bölüm konumundadır. SAA dar girişi olan uzun bir yapı olduğundan kan durgunluguna yatkınlık oluşturmakta (15, 67). Bundan dolayı, SAA sadece AF'de değil, sinus ritminde bile intraatriyal trombüsün oluştuğu en yaygın anatomik lokalizasyondur. SAA'in işlevleri arasında sempatik ve parasempatik tonusun modülasyonu, atriyal basıncın arttığı durumlarda SA'nın dekompressiyonu, natriüretik peptidlerin (ANP ve BNP) salınımıve SV'nin diyastolik doluşuna katkı sağlaması bulunmaktadır (14) . Appendiks ventriküler sistolde pasif şekilde dolmakta ve diyastolde boşalmaktadır (51). Sinus ritmindeyken SAA güçlü şekilde kasılan bir kese olduğu için, atriyal sistolde apeksine kadar oblitere olmaktadır(67). SAA perikardın sınırlarında kısmen hareketsiz şekilde yerleşmektedir. SV'nin diyastolde dilatasyonu SAA'un inferomediyal duvarına basmasıyla birlikte, diyastolde oluşturduğu intrakaviter suction etkisiyle hem SA'nın hem de SAA'un boşalmasına neden olmaktadır. AF'de SAA'in kontraksiyonu kaybolduğundan pasif statik bir kese şeklinde dolmakta ve boşalmaktadır (67).

SAA'in mikroskopik ve makroskopik anatomisi AF'de iç yüzeyinin yumuşamasıyla birlikte, endokardın fibrozisi ve kalınlaşması şeklinde değişmektedir (67). SAA'da trombus oluşması azalmış akım hemodinamiğiyle ilişkilidir. AF'de SAA'dan SA'a kanın akım hızının azalması SAA'un senkron kasılmasının kaybıyla ve appendiksin dilatasyonu sonuclanmaktadır. SAA'da gecikmiş akım hızı trombüs oluşumuna neden olmaktadır (68-71). Non-valvular AF'si olan geniş hasta kohortunda yapılan analiz sonucunda SAA'da akım hızında azalmayla yoğun SEK ile trombüs oluşumu ve kardiyembolik inme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(68). AF 'nin uzun sürmesi SA'nın ve SAA'nın dilatasyonuna ve disfonksiyonuna neden olarak ve SAA'da akım hızını etkileyerek staz ve trombüsün oluşmasına neden olmaktadır (15, 51). Ayrıca AF'nin atriyumda elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden biçimlenmeye neden olduğu bilinmekle birlikte, sinus ritmine döndürüldükten sonra tersine yeniden biçimlenme sonucunda SA'un küçülmesi ve işlevinin düzelmesiyle sonuclanmaktadır (72, 73). TÖE SAA'da

trombusün saptanması ve akım hızının ölçülmesi açısından mükemmel diyagnostik çözünürlük sağlanmaktadır (71). Sinus ritminde olan hastaların %40-70'de TÖE'de SAA akımları doluş ve boşalma akımları kapsayacak şekilde kuadrifaziktir. SAA'da saptanmış 3 akım tipi vardır(69). Tip I- sinus ritminde olan düzenli dolum ve boşalma örnekli akım, tip II- AF hastalarında olan aktif 'testere dişine'benzer akım,ve tip III akım- AF hastalarında olan açıklanamayan akım petterni(69). Tip III akım patterni saptanan hastalarda SEK ve trombusün oluşma insidansı anlamlı şekilde yüksektir. SPAF-III çalışmasında AF hastalarında yüksek tromboembolik riskle bağımsız ilişkisi olan TÖE'le saptanan parametrelerin arasında atriyal stazın ve trombozun olduğu gösterilmiştir. Yoğun SEK'in yüksek riskli AF hastalarında tüm inmeler (kardiyoembolik ve non-kardiyoembolik kombine) açısından daha güçlü bağımsız öngördürücü faktör olduğu kanıtlanmıştır (74). AF hastalarının daha geniş grubunda yoğun SEK'le SAA'da düşük akım hızının ikisinin birlikte inmenin bağımsız öngördürücüleri olduğu belirtilmiştir (68, 74). Yoğun SEK'in yaş, atriyum boyutları, SV işlevi, plazma fibrinojen düzeyi, ve aortada ateromatoz plak gibi faktörlerden etkilendiği gösterilmiştir. Düşük akım hızının SEK'in prekursoru olan bir faktor olabileceği düşünülmekte ve lokal trombojenik potansiyeli yansıtabileceği düşünülmektedir. Staz ortamında eritrositlerin fibrinojen ilişkisi ile kümeleri oluşturması sonucunda artış gösteren SEK'in trombusun oluşma potansiyalini ve azalmış akım hızını daha iyi şekilde yansıtması onun fibrinojenden, endotelial anormalliklerden, ve ventrikuler fonksiyonlardan etkinlenmesinden kaynaklanmaktadır (68). SAA'da 2D transtorasik ekokardiyografide (TTE) spontan ekokontrastın olması, TÖE ile ölçülen pik akım hızının düşük olması (<20 sm/san), trombus oluşumu,ve kardiyoembolik olayların arasındaki güçlü ilişkinin olması non-valvular AF hastalarında stazın inmenin oluşmasında önemli rolünün olduğunu göstermektedir(51, 68, 69). Trombusün oluşması ve SAA'dan çıkması embolik inmeye neden olmaktadır(15, 51, 67).



**Şekil 2.4** Sol Atriyal Appendiksin şematik ve ekokardiyografik görünümü

#### 2.4. SAA değerlendirilmesi için Görüntüleme yöntemleri

TTE'nin SAA'de trombüsün saptanması ve anatomisinin ve boyutlarının değerlendirilmesi açısından duyarlılığının yeterli olmadığı gösterilmiştir (14, 75-77). Günümüzde 3D TTE'nin SAA'da trombüsün saptanması açısından umut verici bir yöntem olduğu bilinmektedir. TÖE'nin SAA'in değerlendirilmesi açısından güncel altın-standart olarak tanınan ve SAA kapatılması işlemi sürecinde önemli rolünün olduğu bilinen yöntemdir. Anatomik yapısının karmaşıklığı nedeniyle SAA'in multiplan TÖE'le değerlendirilmesi zorunlu hale gelmiştir. Genelde düzensiz boyutlarından dolayı SAA orifisinin net boyutlarının birkaç açıdan değerlendirilmesi gerekmektedir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografinin (MSCT) TTE'ye göre SA trombüsünün saptanması açısından daha duyarlı olduğu ve BT anjiyografinin SAA anatomisinin yüksek kalitede 3D görüntülenmesini sağladığı gösterilmiştir (14, 75-77). Muhtemel olarak SAA'te trombüsün saptanması açısından MSCT'si duyarlılık açısından TÖE'le yarışmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemenin (cMRI) SAA anatomisinin görüntülenmesinde ve kontras kullanılarak trombüsün saptanmasında kullanılabilirliği gösterilmiştir(14, 75-77). Ancak, cMRI'nin SAA kapatılmasındaki rolünün kanıtlanması gerekmektedir.

## 2.5. Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Risk stratifikasyonu

Non-valvular AF daha önce belirtildiği gibi, başlıca olarak sol atriyal SAA'da oluşan trombüsün embolizasyonu (kardiyoembolizm) mekanizmasıyla oluşan iskemik inmenin önemli bir risk faktörüdür(36, 40). AF yıllık %3-6 tromboembolik komplikasyonun gelişmesi riskini taşımaktadır. Bu da sinus ritminde gelişen komplikasyonların 5-7 katıdır (36, 40). İnme geçirmiş hastaların %15-21'de AF saptanmaktadır (36, 40). AF hastalarında orta serebral arterin beslediği bölgede oluşan geniş enfarktüslerden kaynaklanan major, sakatlıkla sonlanan inmelerin riski artmaktadır (78).

AF tüm inmelerin (%15-25) önemli kısmına neden olmaktadır(36, 79). İskemik inmelerin sıklığı permanent AF ve PAF hastalarında aynıdır(39). Genel popülasyona göre her iki grup AF hastalarında sinus ritmine göre inme oranı iki kat daha sıktır (40). İnme ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar AF'le ilişkili olarak artmış mortalitenin önemli parçasıdır(39, 40). İnmenin tanısı klinik olmakla birlikte, AF'le sık ilişkili olan 'sessiz inmenin' tanısı ise serebral görüntülemeyle konulmaktadır(36). Epidemiyolojik verilerde inmenin ve sessiz serebral iskemik olayların kognitif disfonksiyonlar ve demansla ilişkili olduğu belirtilmiştir (78, 80). Kontrollü çalışmalarda optimal antikoagülasyon tedavisi altında bile (INR 2-3) rezidüel inme oranının nisbeten yüksek olduğu belirtilmiştir(81, 82). Yeterli kollateral dolaşımı olmayan büyük serebral arterlerin ani tıkanmasına neden olarak, daha ağır seyreden kardiyoembolik inmelerin genelde AF hastalarında olduğu gösterilmiştir(80). AF'si olmayan hastalara göre inme geçirmiş AF hastalarında BT'de büyük kortikal enfarktüslerin daha sık, lakuner enfarktüslerin daha az sıklıkta olduğu birkaç çalışmada gözlenmiştir(36, 83).

Akut iskemik inme geçirmiş hastalarda yapılmış bir analiz sonucunda kardiyoembolik inmelerde erkeklerin en az oranda etkilendiği, yaş ortalamasının en yüksek olduğu, ve hastaların öyküsünde önceden inme geçirmenin olduğu, DM'nin , hiperkolesteroleminin görüldüğü, sigaranın olduğu ve KAH'ın rastlandığı anlaşılmıştır (84, 85). Ayrıca bu analizde antikoagüle AF hastalarında iskemik inmelerin doğal karşılığı olarak kabul edilen intraserebral kanamaların da görüldüğü

bilinmektedir. Kanamaların çoğunlukla aşırı antikoagülasyon durumlarında görüldüğü gösterilmiştir (INR > 3.5) (86).

Diğer taraftan önceden geçirilmiş inmenin/GİA'nın/tromboembolizmin, artan yaşın, hipertansiyonun, ve diabetes mellitusun AF'nu olan hastada inme için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendiği bildirilmiştir (87, 88). Farklı klinik inme riski faktörlerinin tanımlanması çeşitli inme riskinin değerlendirilmesi şemalarının yayınlanmasına yol açmıştır (89). Bunlardan çoğu, inme riskini (yapay olarak) "yüksek", "orta" ve "düşük" risk tabakalarına kategorize etmiştir (7, 8). En basit risk değerlendirme şeması Tablo 2.3'de gösterildiği üzere CHADS2 skorudur (90, 91) CHADS2 (kardiyak yetersizlik, hipertansiyon, yaş, diyabet, inme (iki kat)) risk indeksi AF Araştırmacıları ve Atriyal Fibrilasyonda İnmenin Önlenmesi (SPAF) Araştırmacıları kriterlerinden türetilmiş olup 2 puanın inme veya geçici iskemik atak (GİA) öyküsü için ve 1'er puanın > 75 yaş, hipertansiyon öyküsü, diyabet veya yakın zamanda geçirilen kardiyak yetersizlik için verildiği bir puanlama sistemine dayanmaktadır (92). CHADS2 skoru  $\geq 2$  olan hastalarda, kontrendike olmadığı sürece, 2.5'lik (aralık, 2.0-3.0) bir uluslararası normleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için doza göre ayarlanmış bir yaklaşımda bir vitamin K antagonisti ile (VKA) kronik OAK tedavisi önerilmektedir (89).

"Majör" risk faktörleri (geçmişte "yüksek" risk faktörleri olarak adlandırılan) arasında geçmiş inme veya GİA, tromboembolizm, ileri yaş ( $\geq 75$  yaş) ve valvüler kalp hastalığı bulunmaktadır (10, 93, 94).

"Klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri (geçmişte "orta düzeyde" risk faktörleri olarak adlandırılan) arasında kalp yetersizliği (özellikle, bazen SV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)  $\leq 40\%$  olarak tanımlanan, orta ila ağır düzeyde sistolik SV işlev bozukluğu), hipertansiyon veya diyabet bulunmaktadır (9, 95, 96). Diğer "klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörleri arasında kadın cinsiyeti, 65-74 arası yaş ve damar hastalığı (spesifik olarak, miyokard infarktüsü, kompleks aort plağı ve periferik arter hastalığı (PAH)) bulunmaktadır. İki veya daha fazla "klinik açıdan anlamlı majör olmayan" risk faktörünün eşzamanlı olarak mevcut olması antikoagülasyon tedavisinin başlanmasını gerektirmektedir (92, 94).

'Düşük riskli' olarak sınıflandırılan hastaların çoğunda CHADS2 skoruyla inme oranı yılda %1.5 olarak hesaplanmıştır, ve CHADS2 skorunun 0 olması 'gerçekten düşük riskli' olan AF hastalarını tanımlayamamaktadır(90, 94).

**Tablo 2.2** CHADS2 skoru ve inme oranı

CHADS <sub>2</sub> Skoru	Hastalar(n=1733)	Ayarlanmış inme oranı(%/yıl) (%95 Güven Aralığı)
0	120	1.9 (1.2-3.0)
1	463	2.8 (2.0-3.8)
2	523	4.0 (3.1-5.1)
3	337	5.9 (4.6-7.3)
4	220	8.5 (6.3-11.1)
5	65	12.5 (8.2-17.5)
6	5	18.2 (10.5-27.4)

\*Ayarlanmış inme oranı aspirin kullanımının varsayılmadığı çokdeğişkenli analizden elde edilmiştir;  
\*AF-atriyal fibrilasyon;CHADS<sub>2</sub>-kalp yetersizliği,hipertansiyon,yaş,diyabet,inme(iki katı)

Tablo 2.2'de gösterildiği gibi, CHADS2 skoru ve inme oranı arasında net bir ilişki bulunmaktadır (10, 92). Bu şemanın orijinal şekli CHADS2 skorlarını şöyle sınıflandırmıştır: 0 = düşük risk; 1-2= orta düzeyde risk; ve >2 = yüksek risk. CHADS2 skoru çoğu hastayı "orta düzeyde risk" grubunda kategorize etmiştir (94, 95).

ESC 2010 kılavuzunda inme risk faktörlerinin varlığına dayalı olarak antitrombotik tedavi kullanımı önerilmiştir, oysaki daha ayrıntılı şekilde inme risklerinin değerlendirildiği bir yaklaşıma gereksinim oluşmuştur(4). Bu yaklaşım için destek "orta düzeyde risk" taşıyan hastaların bile (güncel olarak 1'lik bir CHADS2 skoru olarak tanımlanan – yani, bir risk faktörü), çoğunlukla düşük majör kanama oranları ile, aspirin kullanımına göre OAK'den hala anlamlı yarar sağladığı, çeşitli yayınlanmış analizlerde gösterilmektedir. Ayrıca, CHADS2 skoru birçok inme riski faktörünü içermemektedir ve diğer "inme riski faktörlerinin" bulunduğu kapsamlı bir inme riski değerlendirmesine gereksinim oluşmuştur. Tablo 2.3'te



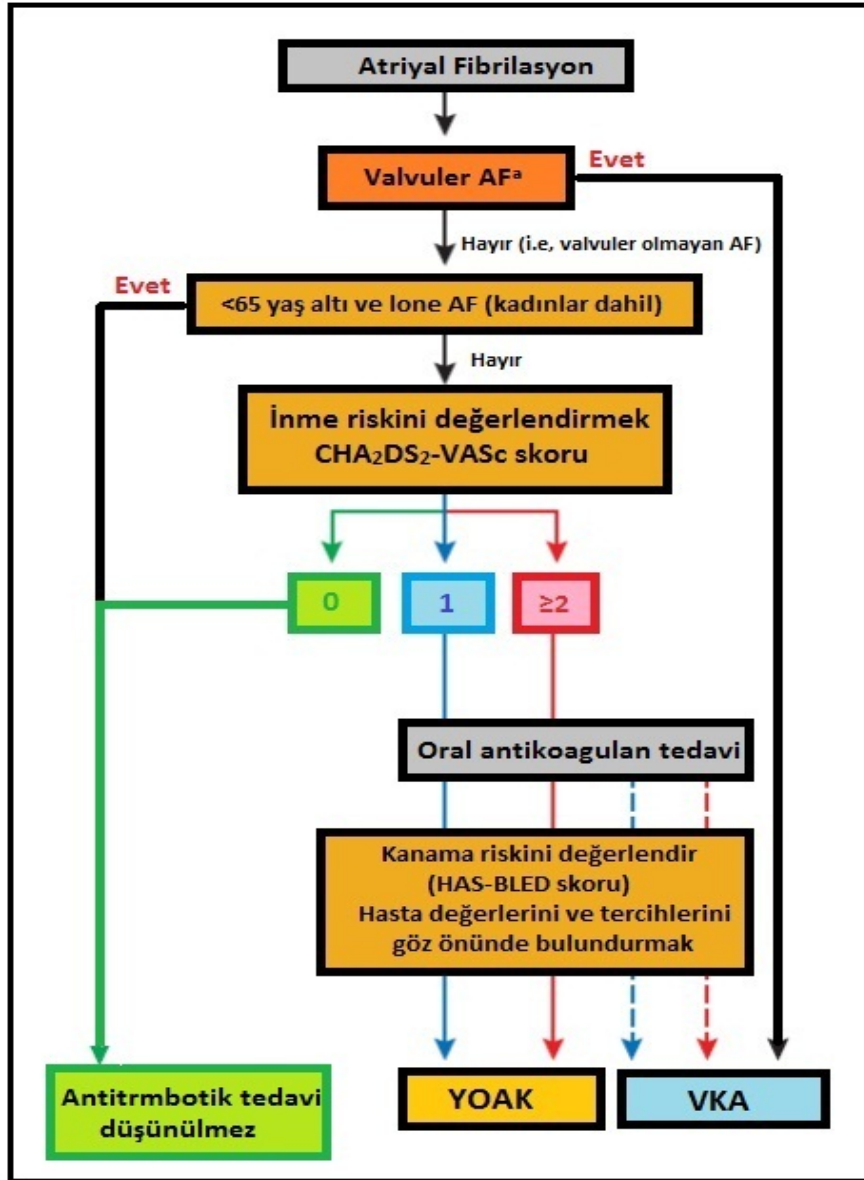
gösterilen CHA2DS2-VASc olarak tanımlanan bu değerlendirme sistemi konjestif kalp yetersizliğini (C: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği veya ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği), hipertansiyonu (H), yaş  $\geq 75$  ( $A_2$ ), diyabeti(D), inme (S<sub>2</sub>), damar hastalığını(V), 65-74 arası yaşı (A) ve cinsiyet kategorisini (S) içermektedir(90, 92, 94). Bu şema 2 puanın inme veya GİA öyküsü veya yaş  $\geq 75$  için ve 1'er puanın diğer risk faktörleri için verildiği bir puanlama sistemine dayanarak CHADS2 şemasını genişletmektedir (9, 94, 97).

**Tablo 2.3** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru ve inme oranı

(a)Non-valvular AF’de inme ve tromboembolizm risk faktörleri		
Majör risk faktörleri	Klinik açıdan önemli major olmayan risk faktörleri	
İnme,GIA ve sistemik embolizm öyküsü Yaş ≥75	Kalp yetersizliği veya orta ila ağır derecede LV sistolik işlev bozukluğu (örn.,LV EF ≤ %40) Hipertansiyon-diabetes mellitus-Kadın cinsiyeti-65-74 yaş arası Damar hastalığı	
(b)CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc kısaltması ile, puanlama esaslı skorlama sistemi olarak ifade edilen risk faktörü –temelli yaklaşım; (Not:maksimum skor 9’dur çünkü yaş 0,1 veya 2 puan katkıda bulunabilir)		
Majör risk faktörleri	Skor	
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1	
Hipertansiyon	1	
Yaş ≥75	2	
Diabetes Mellitus	1	
İnme/GIA/Tromboembolizm	2	
Damar hastalığı	1	
Yaş 65-74	1	
Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyeti)	1	
<b>Maksimum skor</b>	<b>9</b>	
(c) CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Skoruna göre ayarlanmış inme oranı		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Skoru	Hastalar (n=7329)	Ayarlanmış inme oranı (%/yıl) <sup>b</sup>
0	1	%0
1	422	%1.3
2	1230	%2.2
3	1730	%3.2
4	1718	%4.0
5	1159	%6.7
6	679	%9.8
7	294	%9.6
8	82	%6.7
9	14	%15.2

Bu risk değerlendirme sistemi ile hesaplanan puanı  $\geq 1$  olan AF’li hastalarda inme için etkin önleme tedavisi önerilmektedir. Bu OAK tedavisinin esasen ya

terapötik aralıkta olması koşuluyla VKA'le (tedavi sürecinin %70'i boyunca INR aralığı 2.0-3.0'da olması),ya da YOAK(yeni oral antikoagulan) ilaçlardan her hangi biriyle uygulanması şeklinde önerilmektedir (Şekil 2.5) (6, 10). Genel olarak 65 yaşın altında olup 'lone AF' olarak sınıflanan('gerçek düşük riskli' grup) hastalarda, cinsiyetten bağımsız ve inme oranları gerçekten mutlak düşük olduğu için antitrombotik tedavinin uygulanması önerilmemektedir(6, 9, 94, 97).



Şekil 2.5 Antikoagulan seçimi

## 2.6. Antitrombotik Tedavide Kanama riski ve stratifikasyonu

Antitrombotik tedavi planlamasında inme riski ile major kanama, özellikle antikoagülan tedavinin en korkulan komplikasyonu olup ölüm ve sakatlık açısından dengenin sağlanmasına gerek vardır (6). AF hastaları için üç kanama skoru tasarlanmış ve onaylanmıştır: HEMORR2HAGES (Hepatic or Renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older ( $\geq 75$  yaşında), Reduced platelet count or function, Rebleeding risk, Hypertension, Anaemia, Genetic factors, Excessive fall risk, and Stroke), HAS-BLED (Hypertension, abnormal liver/renal function, Stroke, bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly ( $>65$  yaş), drugs/alcohol birlikte), ve ATRIA (AnTicoagulation and Risk Faktors in AF) (98, 99).

2010 ESC AF kılavuzunda , Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti kılavuzunda ve EHRA'nın ( Avrupa Kalp Ritmi Cemiyeti) ve ESC'nin Trombozise ilişkin Çalışma Grubunun hazırladığı AF'de kanamaya ilişkin konsensus derlemesinde basit kanama risk değerlendirme skoru olan, HAS-BLED, skorunun daha komplike olan HEMORR2HAGES skoruna göre ve daha az kullanılışlı olan ATRIA skoruna göre daha çok önerildiği gösterilmiştir (94, 98-100) (Tablo 2.4).

Böylece AF'si olan tüm hastalar için basit bir kanama riski değerlendirilmesi önerilmekle birlikte, HAS-BLED skoru  $\geq 3$  olan hastalarda çok dikkatli olunması ve düzenli kontrollerin yapılmasının, ayrıca kanama açısından potansiyel düzeltilebilen risk faktorlerinin düzeltimesine yönelik gereken önlemlerin alınmasının önemi vurgulanmaktadır (101, 102). İskemik inmeyi intrakraniyal kanamaya (IKK) karşı denkleştiren Olesen ve ark. (101) tarafından yapılan analizde yüksek HAS-BLED skoru olan hastaların varfarinden daha fazla klinik verim aldığı gösterilmekle birlikte bu hastalarda major kanama olaylarında az sıklıkta mutlak artış saptandığı gözlenmiştir.

**Tablo 2.4** HAS-BLED kanama riski skorunu içeren klinik özellikler

Harf	Klinik Özellikler	Verilen puanlar
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri bir puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Kararsız INR'ler	1
E	Yaşlılar (örn. >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		<b>Maksimum 9 puan</b>

## 2.7. Antitrombotik Tedavide ve İnmenin profilaksisinde kullanılan ilaçlar

AF'de klinik embolik olayların riski azaltmak için geliştirilen antitrombotik stratejiler (antikoagülan veya antiplatelet) bir çok randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Yaklaşık 50 yıldan fazladır ki, VKA'lar oral antikoagülan ilaçlar olarak ve unfraksiyone ve düşük moleküler ağırlıklı heparinler trombozun önlenmesinde etkin ilaçlar olarak kabul edilerek kullanılmaktadır(94, 103). Günümüze kadar VKA kullanımındaki tek OAK grubu olarak bulunmaktaydı. Ancak varfarinin etkin antikoagülasyon oluşturmada kullanımı kişiler arasında yaklaşık 10 kat farklılık yaratabilmekte, ilaç ve yiyecek etkileşimleri yanında CYP 2C9 ve VKORC1 gen polimorfizmleri bu yanıtın oluşmasında önemli rol oynayabilmektedir(103). VKA'lar karaciğerde Faktor II,VII,IX VE X'un Vitamin K bağımlı y-karboksilasyonu inhibe ederek antikoagulan etki göstermektedir. VKA'lar ek olarak antikoagülan proteinler C,S ve Z'nin de karboksilasyonunu inhibe ederek prokoagulan rol de oynaya bilirler(103). Kanıtlanmış etkinliğinin dışında varfarin ile kronik antikoagülasyon birçok hastada uyum ve güvenilirlik açısından ciddi sorun ortaya çıkarmaktadır (11, 12). Özellikle yaşlı popülasyonda, dar terapötik aralığının olması ve öngörülemeyen antikoagülan etkisi dolayısıyla hayatı tehdit edebilecek

(intrakraniyal, gastrointestinal gibi) kanamaların riskini artırmaktadır. Bunlara ek olarak etkin INR değerinin oluşmasında hastanın yaşı, vücut ağırlığı, diyetle alınan K vitamini miktarı, alkol kullanımı ve eşlik eden hastalıklar da önemli rol oynamaktadır(94, 103). Hastalardan alınan kan örneklerinin yaklaşık yarısında kan düzeyi dalgalı seyir göstermekte ve çoğu zaman da terapötik aralığın dışına çıkmaktadır. VKA'nın etkisinin geç başlaması, yiyecek ve ilaçlarla etkileşimi,değişken farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle sürekli doz ayarlaması ve yakın gözlem gerekliliği gibi nedenler günlük kullanımdaki en önemli sınırlılık olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Bu nedenle varfarine alternatif olabilecek yeni oral antikoagulan (YOAK) ilaçlar geliştirilmiştir. Bu grubu oluşturan Dabigatran, Rivaroxaban, Apiksaban, Edoksaban gibi yeni antikoagulan ajanlar varfarinden farklı olarak oral trombin veya faktor Xa gibi daha özgün proteinlere etki etmektedir(17). Prokoagulan etki olarak fibrinojeni fibrine dönüştürme yanında faktör V,VIII,XI ve XIII ile PAR-1 ve PAR-4 reseptörlerini aktive ederek merkezi bir etki gösterme potansiyeli olan trombinin aktif bölgesine bağlanılarak direk trombin inhibitörleri yoluyla trombinin etkisi bloke edilebilmektedir(103).Benzer şekilde ortak prokoagulan yolda merkezi bir rol üstlenen faktor Xa'nın inhibisyonu, yeni antikoagulan stratejide önemli bir hedef haline gelmiştir(17, 104). Oral direkt trombin inhibitörleri ve faktor Xa inhibitörlerini kullanırken hızlı başlangıçlı etkileri nedeniyle varfarine bağlı gelişen erken dönemdeki trombozun gelişme riski bulunmamaktadır. Hızlı etkileri nedeniyle aynı zamanda hastaların etkin antikoagulan düzeye ulaşmasına kadar köprü olarak kullanılan ek antikoagulan tedaviye gereksinim olmamaktadır(103). Yiyeceklerle etkileşimin olmaması, terapötik indeksin geniş olması ve hepatik metabolizmalarının kısıtlı olması bu ilaç grubunun avantajları arasında gösterilmektedir. Sürekli doz değişkenliğini ve monitorizasyonu gereketirmemesi ve sabit doz rejiminin olması nedeniyle hasta uyumu açısından üstünlükleri mevcut (103). Yeni oral antikoagulanların bu avantajlarıyla birlikte tedavi başlangıcında ve sonrasında dikkate alınması gereken önemli noktalar vardır(17). Bunlardan biri, doz monitorizasyonu gerektirmediğinden kanama gibi komplikasyonlar açısından hastaların eğitiminin varfarin kullanan hastalara göre daha az olabileceğidir(103). Ayrıca varfarinin kesildikten sonra bile yaklaşık 40 saate varan etkinliğinin olması nedeniyle yeni ajanlarla doz atlanması

sonrası antikoagulan etkide düşüş gözlemlene bilecektir. YOAK'ın kullanımıyla ilgili belirsizliğin olduğu alanlardan biri de bu yeni ilaçlarla tekrarlayan trombotik olay geçiren hastalarda nasıl bir stratejinin izleneceğidir(104, 105). Özellikle varfarin kullanan hastalarda INR monitorizasyonu ile geriye yönelik kayıtlara bakılarak etkin doz aralığında olup olunmadığının kontrol edilebildiği düşünüldüğünde monitorizasyon yapılmayan bu yeni ilaçlarla tedavi dozunun nasıl değiştirilmesi gerektiği halen belirsiz noktalardan birini oluşturmaktadır. Varfarin kullanan hastalara etkin doz aralığına ulaşmak için doz artırımı veya ek antitrombotik ajan ekleme tedavi seçeneklerinden birkaçını oluştururken, yeni ilaçlarla ilaç düzeyinin ölçülememesi ve antikoagülasyon düzeyinin belirlenememesi önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca bu ilaçların spesifik antidotları henüz bulunmadığından bu ilaçlara bağlı major kanama geçiren hastalarda etkin tedavi stratejisiyle ilgili belirsizlikler bulunmaktadır(12). Böbrek atılımı nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz kısıtlamasına gereksinim duyulmakta. Günümüzde, beraberinde ek antikoagulan ve antiagregan ilaç kullanılması gereken hastalıklar, eşlik eden koagülasyon bozuklukları veya ilaçların atılımını etkileyen kronik hastalıkların varlığında bu ilaçların güvenilirliğine ilişkin elimizde yeterli veri bulunmamaktadır(104). Ayrıca konvansiyonel antikoagülanlara göre ilaç maliyeti olarak daha pahalı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu ilaçların gebelerde kullanım güvenliğiyle ilgili yeterince veri de bulunmamaktadır. İlaçlar arasında değişim yapılacaksa bunun nasıl yapılacağı da bilinmemektedir (105, 106).

## **2.8. Sol Atriyal Appendiksin Kapatılması**

SAA'nın iskemik inme geçirmiş AF'si olan hastalarda trombüsün olduğu önemli bir kaynak bölge olduğu için onun kapatılması inme açısından yüksek riskli olan ve kronik OAK tedavisine gerekçesi olup oral ve parenteral antikoagulan tedaviye kontraendikasyonu olan veya bu gruptan olan ilaçları tolere edemeyen hastalarda yeni seçenek tedavi stratejisi olarak önem kazanmaya başlamıştır (104).

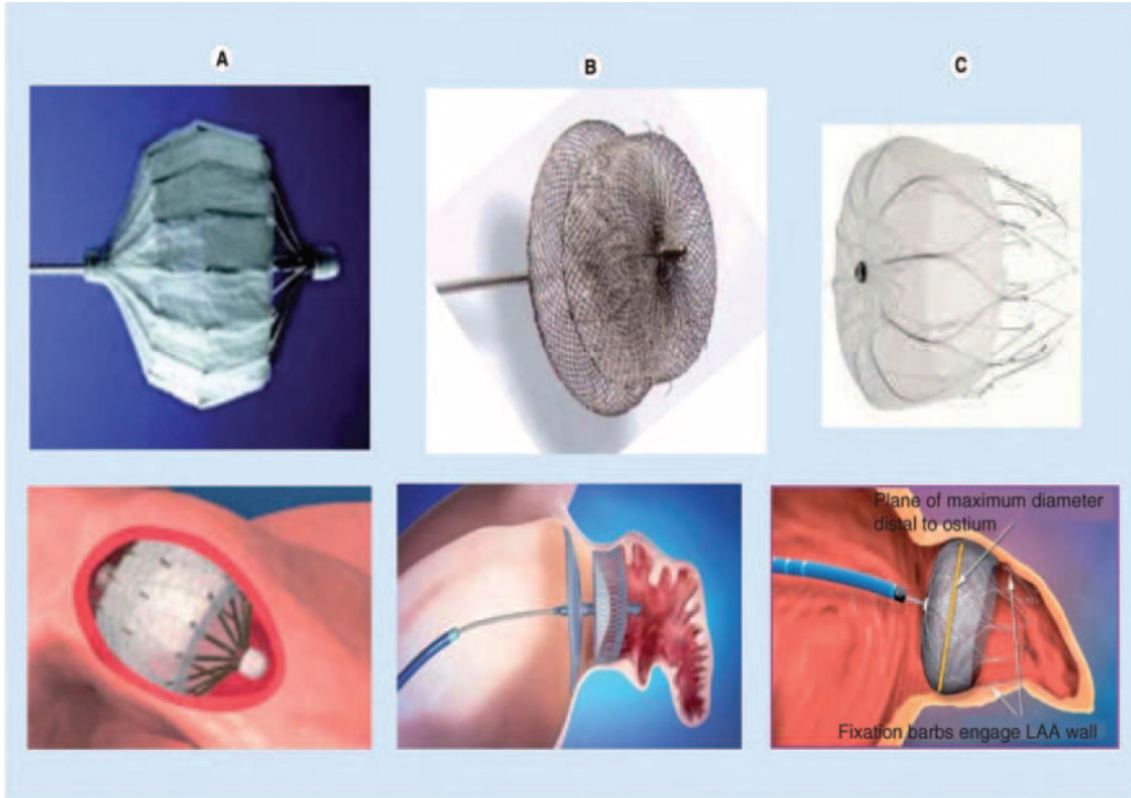
SAA'in izolasyonu, kaldırılması ve kapatılması sistemik antikoagülasyona mümkün alternatif tedavi stratejileri olarak geliştirilmiştir (18, 107). Bu strateji kendi içinde, antikoagülasyona gereksinim olmadan embolik olayları azaltıcı umudu

uyandırmakta ve potansiyel olarak tedavinin yan etkisi olan kanama riskini önlemektedir(18). Güncel AHA/ACC kılavuzları mitral kapak cerrahisi yapılacak veya cerrahi MAZE proseduru uygulanacak hastalarda SAA'in cerrahi izolasyonu ve obliterasyonunu önermektedir (108, 109). Cerrahi teknikler çok kapsamlı araştırılmasa da , yetersiz kapatılmanın tromboembolizm riskinin devamına neden olduğu gösterilmiştir (110-112). Yüz otuz yedi hastada TÖE eşliğinde üç cerrahi tekniğin değerlendirilmesi SAA'nın tamamen izolasyonunun telle veya sütürle izolasyona göre üstün olduğu gösterilmiştir. Uygun olarak inkomplet kapanma oranı bunlarda %0,%73 ve %23 olmakla birlikte, inkomplet kapatılan hastaların %41'de SAA'te trombusün saptandığı gösterilmiştir(112). Bu nedenle kardiyoversiyon veya sol atriyal ablasyon öncesi cerrahi yolla SAA'i kapatılmış hastalarda SAA kalıntılarını, veya içinde olabilecek trombüsü dışlama amacıyla rutin bazal TÖE yapılması gerekmektedir. SAA'in cerrahi izolasyonu ve kapatılmasına ilişkin çeşitli hasta popülasyonlarında yapılmış retrospektif ve gözlemsel çalışmaların verilerinin çelişkili sonuçlarının olduğu gösterilmiştir(110-112) . SAA'nın kapatılması için en iyi ve uygun cerrahi teknik konusunda da kesin bir veri yoktur. SAA'in cerrahi kapatılmasının riski major kanamayı ve rezidüel inme riskiyle birlikte SAA'in inkomplet kapatılmasını içermektedir(111, 112).

Daha küçük sayıda hasta popülasyonunu içeren randomize olmayan gözlemsel çalışmalarda, SAA'in perkutan kapatılmasının uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir(13, 104). Perkütan SAA kapatılması, tromboemboli riski yüksek ve OAK tedavisine kontrendikasyonu olan hastalarda Avrupa'da 2002'den, ABD'de 2003'den ve ülkemizde 2010 yılından itibaren uygulanmaktadır(18). Şu ana kadar özellikle SAA kapatılmasına yönelik geliştirilmiş olan 3 tür cihaz (Plaato, Watchman ve Amplatzer) ön plana çıkmıştır(18) (Şekil 2.6). Transvenöz yolla transseptal geçilerek SA'ya ilerletilerek yerleştirilen kapatma cihazlarının kullanıldığı farklı perkutan SAA kapatma işlemleri araştırılmaktadır. İnme açısından risk altında olan ve antikoagulasyona kontraendikasyonu olan 111 hastada yapılan çalışmada kullanılan ilk kapatma cihazı, PLAATO cihazı 2001'de uygulanmıştır (14, 113). Kendiliğinden genişleyebilen nitinol (nikel titanyum) kafes üzerine trombojenik olmayan politetrafloroetilenden imal edilmiş bir zarın kaplamasıyla oluşturulmuş bir



cihazdır. Kafesin destekleyici ve stabilizeedici etkisiyle birlikte, non-trombojenik zarın SAA’te oluşan trombüsün mobilizasyonunu engelleyici ve iyileşmeyi sağlayan etkisi gösterilmiş (113). PLAATO cihazı ile ilk insan deneyimi 2002 yılında yayınlanmıştır. Çalışmaya alınan kronik AF’li ve OAK kontrendikasyonu olan 15 hastanın tamamına komplikasyon olmadan cihaz yerleştirilebilmiş ve 1 aylık izlemde embolik olay görülmemiştir. AF ve OAK kontrendikasyonu olan 111 hastanın alındığı, çokmerkezli, randomize olmayan bir çalışmada, 108 hastada (%97,3) cihazın başarılı yerleştirilmesi gerçekleştirilmekle birlikte, bir ölümü ve üç perikardiyosentezi içeren periprosedürel komplikasyonu görülmüştür(18, 113). Sonrasında hastalar sistemik antikoagüle olmadan antiplatelet tedavi almışlar. Ortalama 9.8 aylık izlem sürecinde iki inme olayının görüldüğü bildirilmiştir. Sonrasında PLAATO cihazı takılmış ve antikoagülasyonu beş yıl boyunca kesilmiş şekilde izlenmiş 64 hastayla yapılan gözlemsel çalışmada ortalama CHADS2 skorunun  $\geq 2$  ve antikoagülasyon kesilince beklenen inme/GIA oranının %6,6 olmasına karşın bu hastalarda %3,8 yıllık inme ve GIA oranı bulunmuştur(104, 113). TÖE’le %98,2 oranda SAA’in etkin kapatıldığı gösterilmiştir. Başlangıçtaki bu umut verici sonuçlara karşın ekonomik nedenlerle cihazın geliştirilmesi durdurulmuştur.



**Şekil 2.6** Sol atriyal appendiksi kapatma cihazları: (a) PLAATO cihazı, artık geliştirilmemekte. (b) Amplatzer septaloccluder cihazı, atriyal septal defektlerin tedavisi için FDA tarafından onaylanmış. Cihaz atriyal appendiksin kapatılması için pilot çalışmasında değerlendirilmiş ve Amplatzer Cardiac Plug çalışmasında araştırılmaktadır.(c) WATCHMAN cihazı, PROTECT-AF çalışmasında araştırılmış ve PREVAIL çalışmasında hazırda araştırılması devam etmektedir.

Günümüzde iki kendiliğinden genişleyen ve SAA'a transseptal olarak yerleştirilen WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) ve Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA) cihazlarının kontrollü çalışmalarda değerlendirilmeleri devam etmektedir (18, 97, 104).

Amplatzer septal occluder cihazı nitinol kafesiyle orifisi kapatmak için tasarlanmış poliester yamanın kombinasyonundan oluşan ve dakrondan üretilmiş, kendiliğinden genişleme kapasitesi olan, lob, disk ve bel bölgesi olarak adlandırılan üç kısımdan oluşan bir cihazdır(97, 104). Önceki cihazlardan farklı olarak SAA'ı tamamen doldurmamakla birlikte sadece ostiyumu kapsadığı için SAA anatomisinden bağımsız kullanım amacıyla tasarlanmıştır(14). Bu cihaz ile Avrupa'da ilk insan deneyimi 2010 yılında Park ve ark. (18, 114) tarafından

yayımlanmıştır. Bu geriye dönük kayıt çalışmasında cihazın uygulanabilirliği ve ilk 24 saatteki güvenilirliği değerlendirilmiştir. Varfarine kontraendikasyon öyküsü olan 16 hastadan oluşan küçük pilot çalışmada SAA kapatma cihazı olarak kullanımı değerlendirilmiştir. Ortalama 4 aylık izlemde her hangi serebral vasküler olay(SVO) veya GIA olayı belirtilmemiş, ve sadece bir cerrahi müdahaleyi gerektiren cihaz embolizasyonu görülmüştür(114). Şu anda Amplatzer Cardiac Plug çalışmasında değerlendirmede olan cihazın bu çalışmada varfarinle karşılaştırılması devam etmektedir(115). Uygulanabilirlik ve güvenlik özellikli bu çalışmada 143 hastadan 137’de SAA’un Amplatzer Cardiac Plug cihazıyla kapatılması denenmiş, ve 132 hastada (%96) başarıyla gerçekleştirmiştir. 10 hastada (%7,0) ciddi komplikasyonlar görülmüştür. Yazarlar göreceli olarak yüksek komplikasyon oranlarını operatörlerin öğrenme sürecinde olmasına bağlamışlardır. Nitekim, Lam ve ark. (115) tarafından yayımlanan 20 hastalık deneyimde, %95 oranında komplikasyonsuz işlem başarısı elde edilmiş; ortalama 13±3 aylık izlem süresince ölüm ya da inme gözlenmemiştir. Bu cihazın kullandığı randomize prospektif Amplatzer Cardiac Plug çalışması halen devam etmektedir(115).

En kapsamlı şekilde araştırılan perkutan SAA’in kapatılması cihazı, kendiliğinden genişleyebilen bir nitinol omurga ve proksimal SA’ya bakan yüzünü kaplayan ve trombüsün dışarıya akışını engellemekle birlikte endotelizasyonu sağlayan 160 µm’lik polietilen bir zar yapılmış olan (14) ve bizim çalışmada SAA’in kapatılması için uygulanan WATCHMAN(Atritech Inc) cihazıdır(18, 116). Nitinol omurgasında, cihazın SAA duvarına tutunmasını sağlayan küçük kancalar bulunmaktadır. WATCHMAN SAA sisteminin 21-33 mm arasında beş farklı boyutu vardır(116). Suboptimal fiksasyon durumunda yeniden yerleştirilmekle birlikte geri çıkarıla da bilmektedir(14). Cihazın boyutu SAA ostiyum çapından %10-20 daha fazla olacak şekilde Seçilir(18, 116). Watchman cihazının güvenilirliği ve uygulanabilirliği ilk defa Sick ve ark. (104) tarafından açık etiketli randomize olmayan pilot çalışmasında tanımlanmış. Dört Amerikan ve üç Avrupa merkezinde yapılan çalışmaya 75 hasta katılmıştır(116). On sekiz yaşından büyük dokümente kronik ve paroksizmal non-valvüler AF’si ve CHADS2 skoru en az 1 olan hastalar bu çalışmaya katılmıştır. Araştırmanın birincil sonlanım noktası 45’ci günde yan

etkiler olmadan cihazın TÖE gözetiminde başarılı implantasyonudur(116). Çalışmaya alınan 75 hastadan 66'da ortalama  $24 \pm 11$  aylık bir süreçte cihaz başarıyla implante edilmiş. Hastaların %93'ü başarılı cihaz implantasyonunun birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (116). Komplikasyonların çoğunun birinci kuşak cihazların ilk kullanılmaya başladığı dönemde işleme bağlı ve cihazın yerleştirilmesi fazında geliştiği gösterilmiştir. Bunların çoğunlukla cihazın yetersizliğine ve embolizme ilişkin olduğu belirtilmiştir. Cihazda ilk 16 hastadan sonra tasarım değişiklikleri yapıldıktan sonra ikinci kuşak cihaz kullanılmaya başlamıştır. Bu kuşak cihazın kullanıldığı 53 hastada cihaz embolizasyonu ve cihaz yerleştirme sisteminin yetersizliği gibi sorunlarla karşılaşmamıştır. Bu çalışmada 75 hastadan 2'de transseptal ponksiyona bağlı perikardiyal effuzyon gelişmiştir. İzlemede her hangi bir major inme olayı izlenmemesi cihazın güvenli ve etkin olduğunu kanıtlamaktadır. Ancak çalışmanın antikoagülasyona eşit veya üstün olduğunu kanıtlayacak yeterli gücü yoktur (116).

Cihaz, ortalama CHADS2 skoru  $\geq 1$  olan 800 hastada WATCHMAN cihazıyla varfarini karşılaştıran randomize, ileriye dönük ve 59 merkezli PROTECT AF (The WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) çalışmasında değerlendirilmiştir (19, 117). Cihaz takıldıktan sonra hastalar en az 45 gün daha varfarini kullanmaya devam etmişler, ve TÖE'de etkin kapanma, yani renkli Dopplerle ölçülebilen çapı  $< 5$ mm olan rezidüel akım varsa antikoagülasyon durdurulmuştur. Birincil etkinlik sonlanım noktasının inmenin, sistemik embolizmin,ve kardiyovasküler ölümün toplamı olduğu belirtilmiş . Bu çalışmada olguların %91'de cihazı başarıyla takılmış hastaların %92'de antikoagülasyona son verilmiştir. Ortalama izlem süresi 18 ay olmuştur (19, 117).

Tedavi amacı temelinde (intention to treat), birincil etkinlik sonlanım noktasına göre WATCHMAN cihazı non-inferior bulunmuş ve olay oranı varfarin kolundaki yıllık 100 hastada 4,9'a karşın cihaz kolunda yıllık 100 hastada 3 şeklinde saptanmıştır (19, 117) . Hemorajik inme oranı, beklenildiği gibi girişim grubunda dramatik şekilde daha az olmuştur(0,1'e karşın 1,6). İskemik inmenin oranı girişim grubunda daha yüksek bulunmakla birlikte (2,2'e karşın 1,6), genelde işleme bağlı,

örneğin hava embolisine bağlı olduğu gösterilmiştir. PROTECT-AF önemli ve “çılgır açan” bir çalışma olmakla birlikte, ilk defa geniş hasta popülasyonunda SAA’u tedavi stratejisinin koagülasyon kaskadına veya hastanın anormal ritmine müdahaleyle karşılaştırıldığında antikoagülasyona göre non-inferior olduğu konseptinin ispatlandığını kanıtlamaktadır(19, 117) .

PROTECT AF’nin güvenlik analizinde çalışmanın cihaz kolunda çok sayıda olayların gerçekleştiği belirtilmiştir. PROTECT-AF çalışmasında hastaların %12’sinde işleme bağlı ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir(18). Cihaz kolundaki hastaların %7,4’ün ve varfarin kolundaki hastaların %4,4’ün aşırı kanama veya işleme bağlı komplikasyonlar açısından birincil güvenlik sonlanım noktasını karşıladığı gösterilmiş. PROTECT-AF ‘nin tedavi bazlı analizinde girişim grubunda kontrol grubuna göre primer güvenlik olaylarının daha az geliştiği ortaya çıkmıştır (19, 117) . Belirtilmesi önemli olan, girişim kolunda gelişen güvenlik olaylarının yarısından çoğu işlem gününde oluşmuş ve birincil olarak perikardiyal effüzyona(%5) ve hava embolisine(%1,1) bağlı gelişmiştir. Olayların geriye kalan kısmını ise kraniyal ve gastrointestinal kanamalar ve  $\geq 2$  RBC gerektiren diğer kanamalar oluşturmaktadır. Önemli bir öğrenme eğrisi izlenmekle birlikte, operatörün deneyimi arttıkça cihazın takılmasına bağlı gelişebilecek komplikasyonlar riski azalmaktadır. Bu, tekniklerin geliştirilmesiyle komplikasyon riskinin azalma oranlarının yüksek olacağını öngörmektedir. Bunların daha kapsamlı değerlendirilmesi amacıyla ikinci randomize PREVAIL (Prospective Randomized EVALuation of the Watchman LAA closure devise In patients with atrial fibrillation vs.Long-term warfarin therapy), çalışmasına şunda hastaların alınması devam etmektedir(104). Komplikasyonların öğrenme eğrisine ilişkin olduğu ve zamanla azaldığı Continued Access Registry tarafından gösterilmiştir(14, 116). Günümüzde cihaz tasarımında olan gelişmelerle birlikte ve yeni başlatılan ve şunda devam eden EVOLVE klinik araştırmasında Watchman’ın yeni jenerasyonunun uygulanması değerlendirilecektir(14) . Böyle ki, şuna kadar kontrollü klinik çalışmada 1500’den çok hastaya Watchman cihazı uygulanmıştır.

SAA'in cerrahi kapamasında veya izolasyonunda olduğu gibi, perkütan transkateter kapatmanın da inkomplet kapatma ve rezidüel akım jeti riskiyle ilişkisinin olduğu gösterilmiştir(104). Bu sorunun cerrahi tedaviye göre transkateter cihazlarında, cihazların intakt SAA'e implante edilmesiyle ve bunun sonucunda akım jeti riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olarak önemi daha yüksektir(106). Bu sorun WATCHMAN popülasyonunda daha kapsamlı araştırılmış ve buna ilişkin destekleyici sonuçlar belirtilmektedir(116). Hastalara 3, 6 ve 12 aylarda TÖE yapılmıştır. Hastaların üçte birinde renkli Doppler görüntülemesinde rezidüel akım jeti tespit edilmiştir. Bunun evrenlenmesi, hafif(<1mm,%8),orta(1-3 mm,%60) ve ciddi(>3mm,%32) derece olarak yapılmıştır(116). Rezidüel akımla klinik olayları arasında her hangi bir ilişkinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Ayrıca, bu hastalarda antikoagülasyonun devam edilmesinin olayların oranına azaltıcı etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçların , şunda PREVAIL çalışmasında da takip edilen takip ekokardiyografilerinde gösterilen <5 mm rezidüel akım jetinin olduğu hastalarda antikoagülasyonunun kesilmesi stratejisini desteklemektedir.

SAA'in perkutan kapatılması FDA tarafından onaylanmış ve günlük klinik kullanıma girmiş olsada antikoagülasyona kontraendikasyonları olan hastalar dışında olan hasta gruplarında bu yaklaşımların uygulanması açısından günümüzde yeterli etkinlik ve güvenlik kanıtları bulunmamaktadır(97, 104). Ayrıca, inme riski yüksek olan ve uzun süreli takipleri devam eden hastalarda girişimsel/perkutan/cerrahi yolla SAA kapatılmasını yeni ilaçları da içerecek şekilde OAK tedaviyle karşılaştıran bu teknikleri doğru şekilde değerlendirecek eşit güçlere sahip randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmakta(104). SAA kapama cihazının takılmasından sonra hastaların hayatı boyunca aspirin kullanma ihtiyacı ve aspirinle yüksek kanam riskinin olması SAA'in perkutan kapatılması stratejisinin tercih edimesini kısıtlamaktadır(97, 104). Şunda SAA'nın perkutan kapatılması inme riskinin azaltılması amacıyla OAK tedavisine basit bir seçenek olarak sunulmamaktadır (97, 104) (Şek.2.7)

Öneriler	Sınıf	Kanıt Düzeyi
<b>Girişimsel, perkütan yolla SAA'in kapatılması yüksek inme riski olan uzun süre oral antikoagulasyon tedavisine kontraendikasyonu olan hastalarda düşünülebilir</b>	IIb	B
<b>Açık kalp ameliyatı yapılacak hastaların SAA'nin cerrahi eksizyonu düşünülebilir</b>	IIb	C

**Şekil 2.7 (97)** Sol Atriyal Appendiks Kapatılmasına yönelik öneriler

## 2.9. Diyastolik fonksiyonlar ve Atriyal Fibrilasyon

Son 20 yılda SV diyastolik işlevleri büyük önem kazanmış ve birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı ve/veya eşlik ettiği gösterilmiştir (20). Bir ya da her iki ventrikülde, ventriküler doluşa karşı direnç gelişmesi sonucu basınç-volüm ilişkisinin bozulması diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanır (21). Diyastolik işlevlerde bozulma diyastolik anormallik veya diyastolik disfonksiyon şeklinde sınıflandırılabilir (28). Avrupa diyastolik kalp yetmezliği çalışma grubunun önerilerine uygun alınmış Doppler kayıtlarında olan anormalliklerin saptanması diyastol anormalliği ve bununla birlikte kronik önyük artışını gösteren SA genişlemesinin ve diuretik tedavinin olması diyastolik disfonksiyonu tanımlamaktadır(28). Diyastolik disfonksiyon, diyastol sırasındaki relaksasyon anormallikleri ve/veya SV restriksiyonu sonucu ortaya çıkar. Diyastolik kalp yetersizliği kapak hastalıkları olmaksızın korunmuş SV sistolik fonksiyonlarıyla birlikte kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması olarak tanımlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan pek çok hasta asemptomatiktir. Hastaneye yatırılan ve polikliniklere başvuran 70 yaş üstündeki hastalarda diyastolik kalp yetersizliği prevalansı % 50'ye ulaşmaktadır (118, 119).

Diyastolik disfonksiyonla AF oluşumu arasındaki ilişkinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir fakat iki olası mekanizma söz konusudur. Birincisi, diyastolik disfonksiyon SA'yı genişletebilir ve PV giriş yerlerindeki gerilimler AF başlangıcını tetikleyebilir. Diğer bir mekanizma ise atriyal yeniden şekillenmedir. AF ve diyastolik disfonksiyonu olanlarda metabolik değişikliklerden (fosforilasyon) gen ekspresyonu değişikliklerine (kalsiyum kanal downregülasyonu), hibernasyona (miyolizis) ve son olarak geri dönüşümsüz değişikliklere (fibrozis, yağlı değişiklikler) kadar ilerleyebilen atriyal yeniden şekillenme görülebilir (23, 24).

Vranka ve ark. (120) sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında PAF'ı olanlarda SA basınç ve çap artışı ile SV relaksasyon bozukluğunun daha yaygın olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Sakabe ve ark. (121) ekokardiyografide diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda PAF'ın kalıcı AF'ye ilerlemesinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Önemli konulardan biri de AF'nin diyastolik disfonksiyona neden olup olmadığıdır. AF farklı mekanizmalarla SV işlevlerini bozabilmekte, ve azalmış SV işlevleri AF'nun oluşmasına yatkınlık oluştura bilmektedir(122). Önceki çalışmalar hız veya ritm kontrolüne yanıt alındıktan sonra SV işlevlerinin düzeldiği gösterilmiştir (123, 124). Bordoeaux grubu izole AF'si olup radyofrekans ablasyonla tedavi edilen 48 hastada yaptığı çalışmada; bazalde ve 1., 3., 6., 9. ve 12. Aylarda yapılan seri ekokardiyografik incelemelerde sinüs ritminin sağlanmasından sonra diyastolik işlevinin düzeldiğini göstermişlerdir(125).

Son yayınlara göre diyastolik disfonksiyon yaşlılarda AF'nin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterilmiş (126). Yeni başlangıçlı diyastolik kalp yetersizliği ile prezente olan hastaların yaklaşık % 25 ila % 30'unda AF vardır (127).



### 2.9.1. Diyastolün evreleri

Ventriküler diyastol dört evreye ayrılır: (1) izovolümetrik relaksasyon, (2) erken SV doluşu, (3) diyastaz ve (4) atriyal kontraksiyon sırasında doluş . Miyokardiyal relaksasyon aort kapağının kapanması ile başlar, mitral kapağın açılması ve kanın SV'ye hızlı doluşu sırasında da devam eder(128). Hızlı doluş fazı mitral kapağın açılmasından ventriküler doluşun pik düzeye çıktığı süreye kadar olan dönemi kapsar(129). Diyastaz (Yavaş Doluş) evresi hızlı doluş evresini takiben ortaya çıkar. Bu fazda kan periferden sağ ventriküle ve akciğerlerden sol ventriküle akar. Ventriküler doluşa katkı yapan bu küçük ve yavaş akım; kademeli olarak atriyal, ventriküler ve venöz basınçlar ile ventrikül volümü tarafından belirlenir(130). Atriyal kontraksiyon fazında diyastol sonunda atriyum kontraksiyonu ile diyastolik doluşa yaklaşık olarak % 20-25 katkı sağlanmaktadır. Diyastolik disfonksiyon derecesine göre bu katkı % 40'a kadar da yükselebilir (131).

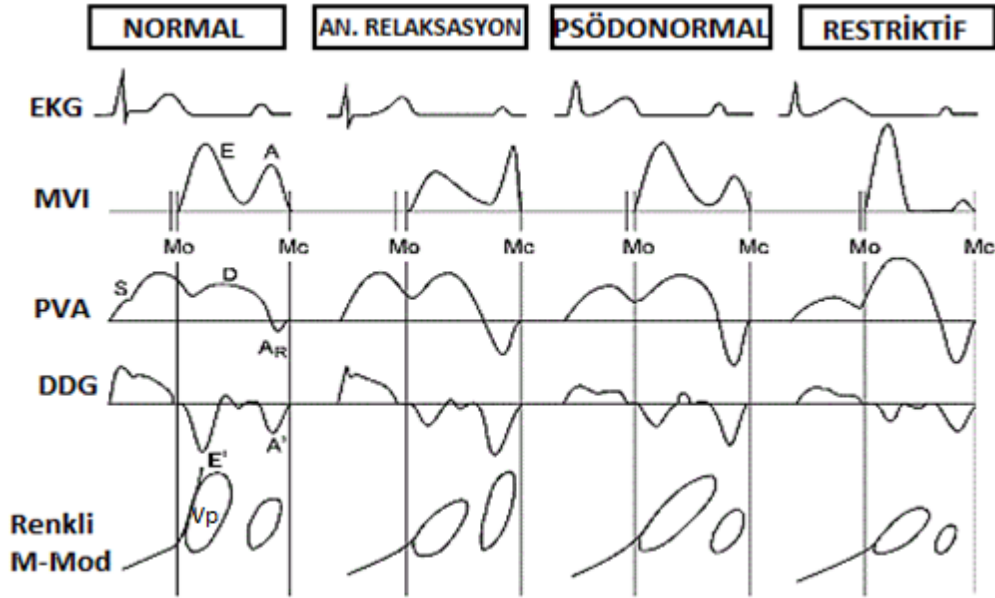
### 2.9.2. Diyastolik Fonksiyonların Transtorasik Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Non-invaziv bir yöntem olan ekokardiyografinin kardiyoloji pratiğindeki ve özellikle diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesindeki yeri tartışılmazdır. TTE'de hem M-Mod ve 2 boyutlu görüntüler hem de doppler görüntüleme ile miyokard fonksiyonlarıyla ilgili önemli bilgiler elde edilebilmektedir. Özellikle diyastolik SV işlevlerini değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel nabız dalga (PW) doppler ile incelenmesine ek olarak önyük ve artyükten bağımsız olması nedeni ile doku doppler görüntüleme (DDG) metodu da SV'nin diyastolik işlevlerini belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır SV diyastolik doluşu, miyokardiyal gevşeme (relaksasyon), kompliyans, kardiyak ritim ve perikardiyal kompliyans gibi pekçok faktörden etkilenir.

İster AF hastalarında isterse de normal sinüs ritminde olan hastalarda diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde çok sayıda ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır. Bunlardan diyastolik doluş sıklıkla erken transmitral akım tepe hızı (E), geç doluş tepe hızı (A), E/A oranı, E dalgasının tepe noktasından bazal çizgiye ulaşması için geçen süre olan deselerasyon zamanı (DT) ve aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan

izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) temel alınarak sınıflandırılır (AF hastalarında diyastolik disfonksiyonda  $IVRT \leq 65ms$  olması beklenir). Ekokardiyografi ile diyastolik doluşun kapsamlı değerdendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi için DDG, pulmoner ven ve hepatic ven doppler incelemelerinin yapılması ve mitral akım yayılma hızının (Vp) renkli M-Mod ile değerdendirilmesi gerekir (Şekil 2.8). Ayrıca Vp'nin mitral E ile birlikte kullanılması sol ventrikül dolum basınçlarının tahmin edilmesi olanağını artırmaktadır(25). Çalışmalarda pik E velositesinin Vp'ye oranının sol atriyum basıncıyla direk orantılı olduğu gösterilmiş ve bu nedenle E/Vp hem tek başına hem de IVRT ile birlikte sol ventrikül dolum basınçlarını öngörmekte kullanıla bilen bir parametredir ( $E/Vp \geq 1,4$ ; IVRT'nin  $>110 ms$  ; DT'nin  $<150 ms$  olması SV dolum basınçlarının yüksek olduğu anlamına gelmektedir) (25, 26). Dolayısıyla Vp'nin AF hastalarında atriyal kontraksiyonundan bağımsız olarak relaksasyon bozukluğunun E velositesine olan etkisini düzeltici parametre olarak kullanıla bileceğı gösterilmiştir (26). Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım PW doppler hızları henüz değışmemişken, DDG ile bölgesel diyastolik işlev bozukluğu saptanabilmektedir. DDG'de primer ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (e') ve geç diyastolik (A') mitral anüler hızları içerir. S dalgasının küçülmesinin yükselmiş dolum basınçları ile korrele olduğu gösterilmiştir (132). Mitral annülüs velositesi olarak tanımlandırılan e' parametresinin SV relaksasyonunun bozulmasında ve dolum basınçlarının değerdendirilmesinde kullanılabirliği gösterilmiştir (133). Global SV diyastolik işlevinin değerdendirilmesi için mitral anülüs septal ve lateral taraflarında doku Doppler sinyallerinin ölçülmesi ve ortalamasının alınması önerilir. Oranlar e'/A' ve E/e' oranını içerir (134). E/e' oranı SV doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynar. AF hastalarında diyastolik işlev bozukluğu durumunda E/e' oranının  $\geq 11$  olması SVEDB'nin  $\geq 15 mmHg$  anlamına gelmektedir(25) . QRS kompleksiyle mitral E velositesinin başlangıcı arasındaki zaman intervalinden QRS kompleksiyle e' velositesinin başlangıcı arasındaki zaman intervalini çıktıktan sonra ( $T_{E-e'}$ ) alınan zaman intervali değeri E/e' parametrenin verdiği bilgiye ek olarak özel populasyonlar için kullanıla bilmektedir(25). E/e' 8 ile 15 arasındaki sınırlarda olduğunda  $T_{E-e'}$  ölçülmesi klinik olarak daha avantajlı olmaktadır,ve IVRT/  $T_{E-e'}$

oranının  $<2$  olduğu durumlarda artmış LV dolum basınçlarını gösterdiği belirtilmiş (25).



**Şekil 2.8** Transtorasik Ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması

**Hafif derecede** diyastolik disfonksiyonu (anormal relaksasyon, Evre 1) olan hastalarda; mitral E/A oranı  $<0.8$ , DT  $>200$  msn, IVRT  $>100$  msn, pulmoner venöz akımda görülen baskın akım sistolik akım ( $S>D$ ), anüler E'  $<8$  cm/sn ve E/E'  $<8$  (septal ve lateral) ve mitral Vp  $<50$  cm/sn'dir.

**Orta derecede diyastolik** disfonksiyonu (Evre 2, psödonormal) olan hastalarda mitral E/A oranı 0,8-1,5 arasında olur ve DT normal değerlerine (160-200 msn) döner. Valsalva manevrası sırasında E/A oranı ters dönerek 0,5 veya altına düşer (134). E/e' (ortalama) oranı 9-12 arasında ve e'  $<8$  cm/sn'dir. Pulmoner venöz akımda  $S<D$ 'dir ve mitral Vp de yavaşlamaktadır. Evre 2 diyastolik disfonksiyon, SV doluş basınçlarında hafif-orta artış ile relaksasyonda bozulmayı temsil eder.

**Ciddi diyastolik disfonksiyon** (Evre 3, restriktif diyastolik doluş) SV kompliyansının azalıp SA basıncının belirgin arttığı durumlarda izlenebilir. IVRT  $<60$  ms, E/A oranı  $>2$ , DT  $<160$  msn, ortalama E/e' oranı  $>13$  (ya da septal E/e'  $>15$  ve lateral E/e'  $>12$ ) olur ve restriktif SV doluşu meydana gelir.

Değerlendirme sürecinde hastaların yaşı ve kalp hızları (mitral E, E/A oranı ve mitral anüler e' kalp hızının artışı ile azalır) göz önünde bulundurulmalıdır.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 60 yaş üstü bireylerin çoğunda E/A oranı  $<1$  ve DT  $>200$  ms'dir.

AF hastalarında sinus ritminde olan hastalarda bakılan parametreler dışında pulmoner ven akım parametrelerinden olan sistolik (S) ve diyastolik (D) akım dalgaları, S/D oranı, geç diyastolik pulmoner ven akımın deselerasyon zamanı ve bu akımın yayılımının renkli M-modla ölçülen velositesi sayılabilir (25, 26). PV akım paterni SA fonksiyonunu ve transmitral inflow'u yansıtmaktadır(135). SA fonksiyonu rezerv, iletim ve pompa komponentlerinden oluşmaktadır. Pulsed Doppler analizinde PV akım paterni SA fonksiyonlarını yansıtan 4 dalgadan oluşmaktadır: iki ileriye doğru sistolik dalgalar, bir ileriye doğru olan erken diyastolik dalga ve bir tersine geç diyastolik dalgası (135). İlk 2 sistolik dalga SA rezerv fonksiyonunu yansıtmakla SA kontroksiyonundan hemen sonraki aşamaya denk gelmektedir. Erken sistolik komponent SA relaksasyonu sonucunda oluşmakta, gec komponent ise mitral anulüsün apekse doğru hareketi ile oluşmaktadır. Üçüncü erken diyastolik dalga SV relaksasyonu ve erken hızlı dolum (SA'nın iletim fazı) aşamasında oluşmakla erken transmitral akımla denk gelmektedir. Dördüncü tersine (PV içine ) gec diyastolik dalga SA kontraksiyonu aşamasında oluşmaktadır (SA kontraksiyon veya pompa fazı) (135) AF'den dolayı erken sistolik ön bileşen ve atriyal kontraksiyon sonrası tersine akım kaybolmaktadır(136). Chirillo ve ark. (136) tarafından SV basıncıyla PV akım süresi arasında anlamlı korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan pulmoner venoz deselerasyon zamanının AF hastalarında pulmoner wedge basıncıyla daha iyi korrele olduğu saptanmıştır (137). Transmitral deselerasyon zamanına göre diyastolik PV akımının deselerasyon zamanının dolum basıncının en iyi öngördürücüsü olduğu ve aralarında güçlü bir korelasyonun olduğu bulunmuştur (136).

AF'de atriyumlarda etkin sistolik kasılma olmadığı için A dalgası hem mitral hem de pulmoner akım velositelerinde görülememektedir, dolayısıyla diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde E/A oranı, atriyal doluş fraksiyonu ve pulmoner retrograd Ar velositesi kullanılamamaktadır. Pulmoner ven velositelerinde sistolik dolum fraksiyonu ortalama atriyal basınçtan bağımsız olarak sıklıkla azalmaktadır(26).

AF patogenezinde atriyumlarda oluşan değişikliklerin önemli bir yeri vardır. AF'de SA mekanik ve elektriksel dinamiklerin oluşturduğu yeniden şekillenme ile SV diyastolik işlevleri arasındaki yakın ilişki nedeniyle sol ventriküler diyastolik işlevleri etkilenmektedir (122-124). Diyastolik işlevlerin ekokardiyografik belirteçlerinde olan değişiklikler bu etkileşimi yansıtmaktadır(26). Donal E. ve ark. (138) tarafından yapılan araştırmada PAF hastalarında kateter ablasyon sonrası SA yapısal yeniden şekillenmesinin gerileyebilmesi gösterilmiştir. Bu düzelme dışında bir yıl boyunca SA volümünde ve komliyanısında olan değişiklikler devam etmektedir. Bununla birlikte SA işlev ve boyutlarının da mortalite, kalp yetmezliği, AF ve AF'ye bağlı iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu (120) ve nitekim SA boyutlarını değerlendirmek için kullanılan SA volüm indeksinin  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> değerinin ölüm, kalp yetmezliği, AF'nun ve iskemik inmenin bağımsız öngördürücü parametresi olduğu gösterilmiştir (139).

İki boyutlu ekokardiyografi ile SA boyutlarının iki veya dört boşluk görüntülerinin planimetrik ve volümetrik değerlendirilmesi yapılmaktadır (120). SA hacmi SA yeniden şekillenmesi ile diyastolik işlev bozukluğunun ekokardiyografik belirteçleri arasındaki ilişkiyi yansıtan önemli bir parametredir (25). Doppler velositelerinin ve zaman intervallerinin dolum basınçlarının sadece ölçüm anında olan değerlerini yansıtmalarına karşın SA hacmi belirli bir zaman sürecinde dolum basınçlarının kümülatif etkilerini yansıtmaktadır(25) . Sol diyastolik disfonksiyonun SA basıncını ve SA diyametrini artırdığı gösterilmiştir (120). AF'de SA genişlemesinin sıklıkla oluşmasına ilişkin Nague ve ark. (26) tarafından yapılmış çalışmada SA volümleriyle SV dolum basınçları arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Diyastolik işlevlerde bozulmanın devam etmesi ve SA kontraktilesinin azalması SA'nın SV'nin doluşuna katkısının azalmasına neden olmaktadır (25) .

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda SV dolum basınçlarının değerlendirilmesi siklus uzunluğunda olan değişkenlik, organize atriyum işlevinin olmaması ve sık sık SA büyümesinin oluşması nedeniyle sınırlıdır (25). Kısa siklus uzunluğu olan durumlarda ventrikül doluşu transmitral velositenin artmasıyla yüksek basınçla gerçekleşmektedir (26).Uzun siklus uzunluğunda ise tersi oluşmakta,ancak SA basıncının sürekli yüksek düzeyde kaldığı durumlarında ise transmitral velositenin

değişken siklus uzunluklarında hep yüksek olduğu gösterilmiştir (26). AF'de etkin atriyal dolumun olmaması nedeniyle venoz ve mitral akım velositelerinde sürekli değişiklik ölçümlerde de farklılıklara neden olmaktadır (140). AF hastalarında deselerasyon hızının ve erken doluşun deselerasyon zamanıyla dolum basınçları arasında ters ilişkinin olduğu gösterilmesiyle birlikte, deselerasyon zamanının dolum basınçlarını yansıtması açısından özellikle EF'si düşük olanlarda bağımsız bir öngördürücü parametre olduğu gösterilmiştir (140) Diğer taraftan IVRT'nin de SA basıncıyla ters korelasyonda olduğu gösterilmiştir(26). E velositesinin SV relaksasyonundan ve SA basınçlarından bağımlı olduğu gösterilmiştir(26).

## **2.10. Diastolik Disfonksiyon ve BNP**

AF hastalarında diastolik işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılabilecek ekokardiyografik parametreler dışında kalp yetmezliğinde miyokardiyal doku tarafından salınan natriyoretik peptid ailesinin ikinci üyesi olan BNP'nin sistolik SV disfonksiyonu ile birlikte diastolik işlev bozukluğunun da değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği klinik çalışmalarda gösterilmiştir(22, 28, 141). Yakın zamanda toplum temelli bir çalışmada BNP'nin diastolik işlev bozukluğunu saptamada suboptimal biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir(28). Genel popülasyonda BNP düzeylerinin SV diastolik disfonksiyonunda sistolik disfonksiyona göre daha az olsada arttığı Lukowicz T. ve ark. (28) tarafından gösterilmiş. BNP düzeyinin yükseldiği hastaların SV kitle indekslerinin de eşzamanlı yüksek olduğu, ancak SV hipertrofisi olmayan izole diastolik işlev bozukluğu olan hastalarda ise BNP düzeylerinin anlamlı derecede yükselmediği gösterilmiş. Yani diastolik işlev bozukluğu olan hastalarda BNP düzeylerinde gözlenen artışın yüksek SV kitle indeksiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir(28). Normal BNP düzeylerinde SV diastolik disfonksiyon tek başına veya SV hipertrofisiyle birlikte hemen hemen dışlanabilir(28). Bu BNP'nin negatif prediktifliğinin yüksek olduğunu göstermekte. Lukowicz T. ve ark. (28) çalışmasında alınan hastalar genellikle asemptomatik olduğu halde, Lubien ve arkad. yürüttüğü çalışmada semptomatik hastalarda diastolik işlev bozukluğunun saptanmasında BNP'nin sensitivitesinin %85 ve spesifitesinin %83 ve BNP ile diastolik işlev bozukluğunun ağırlık derecesi arasında korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmada BNP'nin kalp yetmezliği bulgularının ve semptomlarının bulunduğu hastalarda tarama yöntemi olmanın ötesinde olan bir biyobelirteç olarak kullanılması gerekliliği gösterilmiştir. BNP'nin anormal doluştan ziyade SV yapısal anormallliği yansıtmaktadır. Bir çok çalışmada klinik iyileşme sürecinde olan kalp yetmezliği hastalarına kardiyoresenkronizasyon tedavisi(CRT) uygulanmasından sonra bakılan BNP düzeylerinin azaldığı ve bu azalmanın SV sistolik işlevlerinde düzelme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(22).

SAA kapatılmasının SA ve SV üzerinde hemodinamik etkisinin değerlendirilmesi konusunda daha önce yapılan çalışmalardan yeterli veri elde edilememiştir. İster klinik istersede ekokardiyografik olarak AF hastalarında zaten var olan diyastolik işlev bozukluğunun SAA kapatılmasından sonra etkilendiğinin araştırılması önceki SAA kapatılmasıyla ilgili çalışmalarda ayrıntılı yapılmamıştır. Bu bilgiler ışığında bizim bu çalışmayı planlama nedenimiz, SAA kapama işleminin günlük klinik pratikte etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesiyle birlikte, AF'si olan ve SAA'yi kapatılacak hastaların işlem öncesinde ve sonraki izlemlerinde diyastolik disfonksiyon belirteci olarak BNP düzeylerini ölçmek ve ekokardiyografik olarak SV diyastolik işlevleri olarak değerlendirmek, diyastolik parametrelerin tedaviden sonra nasıl etkilendiğini araştırmaktır.

### 3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında 2010 Mayısla Ekim 2011 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma kapsamında en az 6 aydır paroksizmal ya da persistan AF'si olan, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru  $\geq 2$  olan ve oral antikoagülasyona kontrendikasyonu bulunan 15 hasta incelenmiş ve 12 hasta (%) işleme uygun bulunmuştur (1 hasta işleme onam vermedi, 1 hastada SAA'da trombus gözlendi ve 1 hastanın SAA ostium çapı küçüktü). Oral antikoagülasyon kontrendikasyonu olarak; terapötik INR düzeylerinde bile hastaneye yatış gerektiren ciddi kanama komplikasyonları (hemorajik inme, hematüri, hemoptizi, alt ya da üst gastrointestinal kanama, deri altı hematomu ve deri nekrozu), tekrarlayan doz ayarlamalarına karşın düzensiz INR değerleri ve hastanın OAK kullanmayı istememesi olarak belirlendi. Konjenital kalp hastalığı,, semptomatik kapak hastalığı (örn.mitral darlık,orta ve ağır derece mitral yetmezlik), protez kalp kapağı, düşük CHADS<sub>2</sub>-Vasc skorunun olması, masif perikardiyal efüzyonu veya konstriksiyonu, Patent Foramen Ovale'si (PFO) ve ASD'si olanlar, SA'da trombusu olanlar, aktif enfeksiyonun olması, kooperasyonun olmaması ve arkus aortada ciddi ateromatöz hastalığı bulunanlar çalışmaya alınmadı (3).

İnme için bireysel risk faktörleri (kalp yetmezliği, hipertansiyon,  $\geq 65$  yaş, diabetes mellitus, önceden inme öyküsü, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, aortik plaklar, kadın cinsiyet) kullanılarak hastalarda CHADS<sub>2</sub> ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru risk skorları hesaplanmıştır. Hastaların çoğunun CHADS<sub>2</sub> skorunun 2-3 arası ve CHADS<sub>2</sub>-Vasc skorunun 3-4 olduğunu göz önünde bulundurup bu rakama karşılık gelen %4'lük beklenen inme oranını kullanıp, alfa değeri 5, beta değeri %50 alınınca istatistiksel değerlendirme için toplam 12 hasta gerektiği anlaşılmıştır(p<0.05). Bundan dolayı çalışmaya en az 12 hasta alınması planlandı. Çalışma 6 ayda sonlandırılacak şekilde planlanmıştır.

Hastaların işlemden 1 gün önce ve 45 gün sonra rutin işlem protokolüne uygun olarak TTE ve TÖE yapıldı(116). TTE ve TÖE'le rutin sistolik ve diyastolik parametrelerle (örn., E dalga velositesi,boşlukların çapları,EF) birlikte mitral inflow ve pulmoner ven akımının velositelerinden türeyen deselerasyon zamanı (DT),yayılm velositesinin akım indeksi (Vp), izovolümetrik relaksasyon zamanı

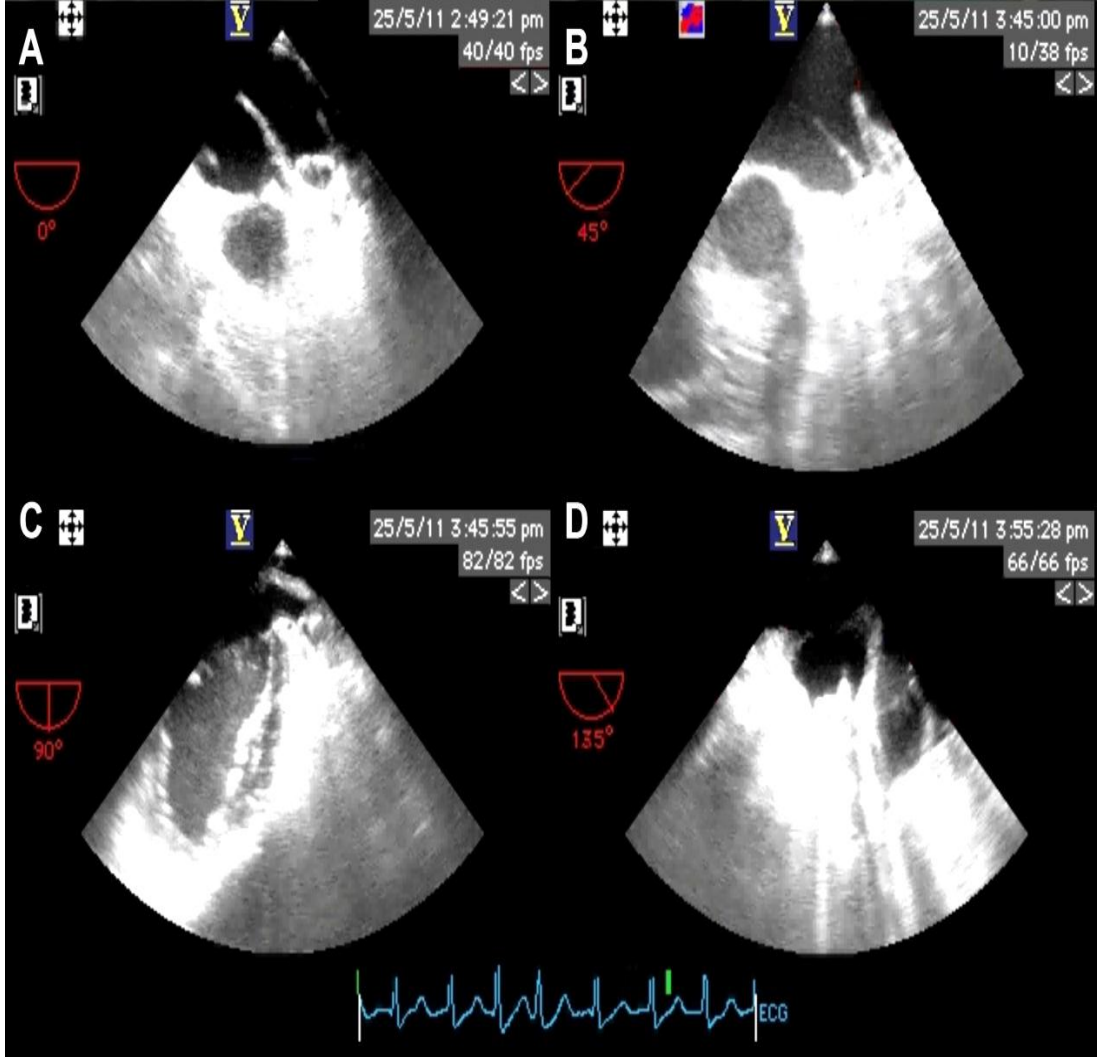


(IVRT),  $T_{E-E'}$ ,  $IVRT/T_{E-E'}$ ,  $E/V_p$ ,  $E/E'$  ve doku Doppleriyle ölçülen sağ ventrikül, septum, lateral, inferior ve anterior duvar  $E'$ , pulmoner venlerin S,D ve DT, S/D gibi parametrelere de bakılmıştır. Bunlarla birlikte SA maksimum ve minimum hacimleri, SA boşalma fraksiyonu da değerlendirilmiştir (26). İstirahatte ven ponksiyonuyla rutin kan örnekleri ile birlikte BNP düzeylerini değerlendirmek için ayrıca EDTA tüplerine de kan örnekleri işlemden önce ve 45 gün sonrasında alınmıştır. İşlem öncesi ve sonrasında parametreler karşılaştırılarak işlemin AF hastalarında diyastolik işlevleri nasıl ve hangi derecede etkilediği değerlendirildi.

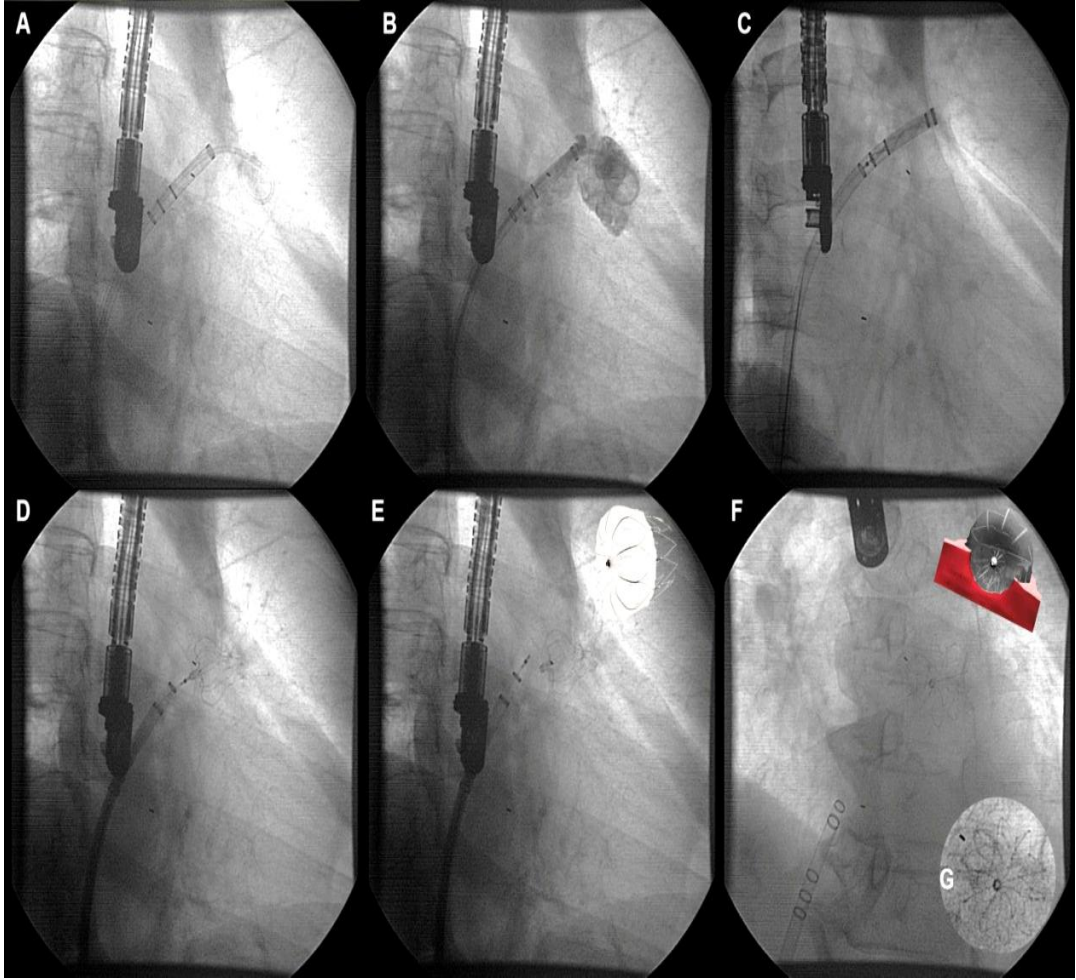
### 3.1. SAA'nın kapatılması işlemi ve izlem

İşlemden 48 saat önce asetil salisilik asit (81-325 mg/gün) ve klopidogrel (75 mg/gün) başlandı. İşlemden 1 gün öncesinde hastaya TTE ve sonrasında TÖE ve BNP düzeylerini değerlendirmek için kan örnekleri alındı. İşlem öncesi antibiyotik profilaksisi yapıldı. İşlem sırasında intravenöz heparin ile aktive pıhtılaşma zamanı 200-300 sn olacak şekilde antikoagülasyon uygulandı. İşlem sırasında tüm hastalara genel anestezi uygulandı ve eş zamanlı transözofajiyal ekokardiyografi kılavuzluğu sağlandı. Sağ femoral venden girilerek 0.032" kılavuz tel ile sağ atriya ulaşıldı. Daha sonra Transseptal Mullins™ introducer kılıf sağ atriya ilerletildi, Brockenbrough® transseptal iğnesiyle interatriyal septuma ponksiyon yapıp sol atriya geçildi ve Transseptal Mullins™ introducer kılıf sol atriya ilerletildi. Ekstra destekli 0.035", exchange (300 cm) kılavuz tel ile sol üst pulmoner vene yerleşildi. WATCHMAN erişim kılıfı ve dilatatörü heparinli salin solüsyonu ile yıkandıktan sonra kılavuz tel üzerinden sol atriya ilerletildi. WATCHMAN erişim kılıfıyla SAA ostiumuna yerleştikten sonra dilatatör ve kılavuz tel çekildi. Pigtail kateter ile kontrast verilerek SAA selektif olarak görüntüledi. SAA'in ostium çapı TÖE ile ölçüldü ve uygun cihaz boyutu seçildi. WATCHMAN SAA sistemi (Atritech, Plymouth, MN, USA) yerleştirildikten sonra SAA'nın tam olarak izole edildiğinden emin olmak amacıyla kılıf içinden kontrast madde verildi. Cihaz, SAA'da tam izolasyon sağlandıktan, hafif kuvvet uygulanarak stabilitesi test edildikten ve optimal yerleşimi TÖE (4 farklı açıdan 0°, 45°, 90° ve 135°) ve floroskopi ile (sol ön oblik ve sağ ön oblik pozisyonlarda) doğrulandıktan sonra bırakıldı. İşlem sırasında, TÖE ile SAA ostium çapının ve morfolojisinin

değerlendirilmesi Şekil 3.1’de gösterilmektedir. Cihazın yerleştirilmesinde uygulanan temel basamaklar ve uygun floroskopik görünüm Şekil 3.2’de gösterilmektedir.



**Şekil 3.1** İşlem sırasında, TÖE ile SAA ostium çapının ve morfolojisinin 4 farklı açıdan (0°, 45°, 90° ve 135°) değerlendirilmesi



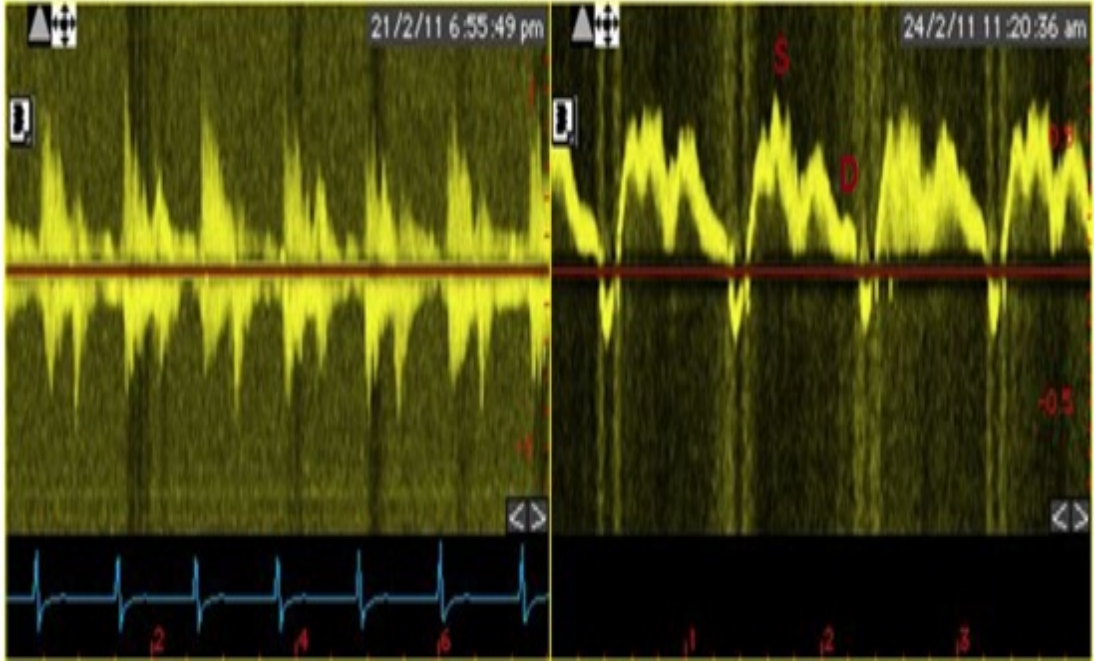
**Şekil 3.2** SAA kapatılmasının temel basamakları gösterilmektedir. (A-B) WATCHMAN erişim kılıfı içinden yollanan pigtail kateter ile SAA'nın görüntülenmesi, (C) WATCHMAN erişim kılıfı içindeki WATCHMAN SAA Sistemi, (D-E) WATCHMAN SAA Sisteminin yerleştirilmesi ve bırakılması, (F) sağ anterior oblik (40°) pozisyondaki cihazın uygun yerleşimi ve (G) dekagram (on köşeli yıldız) görünümü gösterilmektedir.

İşlem sonrası asetilsalisilik asit (günde 1 kez 100 mg) ile 45 günlük varfarin ya da subkütan enoksaparin sodyum (günde iki kez 1 mg/kg ) tedavisi başlandı. Bu 45 günlük süreçten sonra klinik değerlendirme, TTE ve TÖE yapıldıktan sonra 6. aya kadar asetilsalisilik asit (günde 1 kez 100 mg) ve klopidogrel ( günde 1 kez 75 mg) tedavisi verildi. Altıncı ayda protokole uygun olarak hastalar klinik olarak değerlendirildi ve yalnızca asetilsalisilik asit tedavisi ile izlenmeye devam edildi(116).

### 3.2. Transtorasik ve Transezofageyal ekokardiyografi ve verilerin değerlendirilmesi

Çalışmalar EKG monitörizasyonu eşliğinde TTE için hastaya sol yan yatay pozisyon verilerek 2.5- ve 3.5- MHz transdüserleri olan ViVid 5 cihazıyla ve sol yanına diz-dirsek pozisyonunda yatırılarak 5.0- ve 7.5- MHz transdüserleriyle yapıldı. TTE’da standart parasternal ve apikal açılardan M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW ve CW doppler, renkli doppler, PW doku doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Tüm Doppler ve M-mod kayıtları 100 mm/s tarama hızında yapıldı. Tüm ölçümler işlem öncesi ve 45 gün sonrasında kantitatif Doppler yazılımıyla donatılmış %99 güç analiziyle yapıldı. Ölçümler için ortalama 10 kardiyak döngü seçildi ve sonuçların ortalamaları çıkarıldı. Kardiyak döngüler Doppler kaydının kalitesi, kardiyak döngünün uzunluğu 60 - 100 atım /dk arasındaki kalp hızına eşdeğer olduğu, mitral akımın sonuyla QRS süresinin başlangıcı arasındaki intervalin  $\geq 70$  msn olduğu esnada seçildi.

Pulse wave Doppler (PW) örneği mitral kapakların uçlarına yerleştirilerek, mitral inflow’dan 10 kardiyak döngü kadar kayıtlar alınmıştı (26). Buradan pik mitral akım velositesi (E) ve deselerasyon zamanı ölçüldü(133). Doppler kursoru mitral kapakla sol ventrikülün çıkış yolu arasına yerleştirildi ve IVRT’nin ölçülmesi için continuous wave (CW) ile kayıt alındı(26). Renkli Doppler kullanılarak M-mod kursorünü mitral inflow akımının içine yerleştirerek erken mitral inflow velositesinin sol ventriküle yayılımının (Vp) M-mod kaydı alındı. Bunun için renkli M-mod görüntüde saptanan “aliasing” (mavi görüntü kaymasının) hızının eğimi ölçüldü. Renkli görüntüdeki mavi “aliasing”ın görüntülenebilmesi için Nyquist limiti (NL) farklı hastalarda optimal değerlere ayarlandı (26). QRS kompleksiyle mitral E velositesinin başlangıcı arasındaki zaman intervalinden QRS kompleksiyle e’ velositesinin başlangıcı arasındaki zaman intervalini çıktıktan sonra ( $T_{E-e'}$ ) alınan zaman intervali de değerlendirildi. Takiben  $E/e'$ ,  $E/Vp$  ve  $IVRT/ T_{E-e'}$  oranları da hesaplandı(25).



**Şekil 3.3** Pulmoner ven akımının velositelerinin Doppler görüntüleri,normal diyastolik işlevler

Apikal dört boşlukta SA'nın volümleri ve boyutları değerlendirildi. Maksimal volüm mitral kapak açılmadan, minimal volüm ise mitral kapak kapanmadan önce hesaplandı. SA'nın boşalma fraksiyonu volümler arası farkın maksimal volüme oranından hesaplandı. Volüm ölçümlerinin üçten beşe kadar olan kardiyak döngünün ortalamaları alındı. İşlem öncesinde ve işlem sonrasındaki 45'ci günde ölçülen parametrelerin istatistiksel analizleri SPSS paket programı ile yapıldı(26).

Pulse wave Doppler doku görüntülemesi aynı ekokardiyografi cihazında Doppler doku görüntüleme modunu açtıktan sonra gerçekleştirildi (133). Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anülüsün septal ve lateral kenarlarına, sağ ventrikül serbest duvarına ve takiben apikal iki boşluk görüntüde mitral anülüsün anterior ve inferior kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Pik diastolik anulus akım velositesi ( $e'$ ) alındı(133). Doppler ekokardiyografi görüntüleri 100 mm/s tarama hızında yapıldı ve 10 farklı kardiyak döngünün ortalaması analizde kullanılmıştı(133).

Pulmoner ven akımının velositelerinin Doppler görüntüleri TÖE'de  $0^\circ$  ve  $120^\circ$  açılarında değerlendirildi(Şekil 3.3). Burada da ölçümler için ortalama 10

kardiyak döngü seçildi ve sonuçların ortalamaları çıkarıldı(142). Sol üst pülmoner vendeki akım renkli Dopplerle tespit edildikten sonra PW kursorü venin 1 cm içine konularak ölçümler yapıldı(26). Pulmoner ven akımının velositesinden türeyen parametreler, sistolik velosite, diyastolik velosite ve diyastolik velositenin deselerasyon zamanı PW Doppler ile ölçüldü. Sonrasında pulmoner ven akımlarının S ve D dalgalarının oranı da hesaplandı (S/D).

### **3.3. Sonlanım noktaları**

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası majör istenmeyen olay gözlenmeksizin SAA'ya başarılı cihaz implantasyonu ve 45.günde yapılan TÖE'de SAA'nın uygun bir şekilde kapanması olarak belirlendi. SAA'nın uygun bir şekilde kapanması cihazın optimal yerleşimi ve 45.gün TÖE'de cihazın etrafında renkli Doppler akım jetinin gözlenmemesi ya da minimal (<3 mm) akım jeti izlenmesi olarak kabul edildi. Majör istenmeyen olay işlem sırasında ya da izlem süresince ölüm, inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama olarak tanımlandı. Minör istenmeyen olaylar vasküler giriş yerinde hematoma, psödoanevrizma, geçici atriyal ve ventriküler aritmiler, kontrast maddeye karşı duyarlılık gelişmesi, minimal perikardiyal efüzyon ve vagal reaksiyon olarak belirlendi.

### **3.4. Etik**

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü için Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: LUT 12/66). Çalışmaya katılan tüm bireylerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

### **3.5. İstatistiksel değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL)) programı kullanılarak yapıldı. Araştırma popülasyonu 12 hastadan oluştuğu için incelenen verilerden sayısal değişkenler normal dağılım sergilemediği için ortanca (medyan) ve en az en çok değerler olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Diyastolik işlevlerin

ve BNP düzeylerinin işlem sonrası farklılık göstermesi Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile incelendi. Test sonucunda anlamlı bulunan parametrelerin % değişimleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi.

İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların temel klinik özellikleri

Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 69 yıl (54-78 yıl arası) olarak saptanmıştır. On iki hastanın dokuzu (%75) erkektir ve 8 hastada kronik AF (%66,7), diğerlerinde ise paroksizmal AF (%33,3) saptandı. Tüm hastalarda AF öyküsünün bir yıldan fazla bir dönemde olduğu görüldü. Hastaların 10’u (%83,3) kanama komplikasyonları nedeniyle OAK kullanamamaktaydı ve hastaların 5’inde birden fazla OAK kontraendikasyonu bulunmaktaydı. Kanama komplikasyonları arasında 4 hastada (%40,0) gastrointestinal kanama, 2 hastada (%20,0) hemorajik inme, 2 hastada (%20,0) hemoptizi, 1 hastada(%10,0) hematüri ve 1 hastada(%10,0) yaygın deri altı hematoma bulunmaktaydı. Hastalarda bulunan risk faktörleri arasında kalp yetmezliği 5 hastada (%41,7), vasküler hastalık 5 hastada (%41,7), karaciğer veya böbrek hastalığı 2 hastada(%16,7), DM 1 hastada(%8,3) , hipertansiyon 12 hastada(%100), ilaç veya alkol kullanımı 4 hastada(%33,3), geçirilmiş SVO/GIA 4 hastada(%33,3) saptandı. Hastaların ortalama CHADS<sub>2</sub> skoru= 2,5 (1-4 arasında) ve ortalama CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru = 3,5 (2-6 arası) olarak bulundu. Bu değerlere karşılık gelen yıllık inme oranları CHADS<sub>2</sub> skoru için %4,95(2,8-8,5 arasında) ve CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc skoru için %3,6 (2,2-9,8 arasında ) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama HASBLED skoru 4,0 (3,0-6,0 arasında) olarak hesaplandı. Hastaların tümünün hesaplanan HASBLED skoruna ilişkin olarak yüksek risk grubunda olduğu saptandı.



**Tablo 4.1.** Hastaların Temel Özellikleri

	Ortanca	Min-Maks	Sayı (%)
Yaş	69,00	54-78	-
65≤ Age >75	-	-	7 (58,3)
Age≥75	-	-	3 (25,0)
Cinsiyet			
Kadın	-	-	3 (25,0)
Erkek	-	-	9 (75,0)
AF Tipi	-	-	
PAF	-	-	4 (33,3)
Permanent	-	-	8 (66,7)
Endikasyon	-	-	-
Kanama	-	-	10 (83,3)
INR düzensizliği	-	-	2 (16,7)
Kalp Yetmezliği	-	-	5 (41,7)
Vasküler Hastalık	-	-	5 (41,7)
Karaciğer-Böbrek Hastalığı	-	-	2 (16,7)
Diyabet	-	-	1 (8,3)
Hipertansiyon	-	-	12 (100)
İnme	-	-	4 (33,3)
Kanama	-	-	10 (83,3)
İlaç-Alkol	-	-	4 (33,3)
CHADS <sub>2</sub> Skoru	2,5	1-4	-
CHADS <sub>2</sub> Skoru Yıllık Beklenen İnme Oranı (%)	4,95	2,8-8,5	-
CHADS <sub>2</sub> -VAsC Skoru	3,50	2-6	-
CHADS <sub>2</sub> -VAsC Skoru Yıllık Beklenen İnme Oranı (%)	3,60	2,2-9,8	-
HASBLED Skoru	4,00	3,0-6,0	-
HASBLED Risk Düzeyi			
Düşük ( 0 < HASBLED Skoru < 2 )	-	-	-
Orta ( 2 < HASBLED Skoru < 3 )	-	-	-
Yüksek ( HASBLED Skoru ≥3 )	-	-	12 (100)

#### 4.2 Hastaların temel ekokardiyografik ve laboratuvar özellikleri

Hastaların temel ekokardiyografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2 Ekokardiyografik ve Klinik Temel Özellikleri**

	Ortanca	Min-Maks
LVEF, %	54	32-67
LVEDD, cm	5,35	4,2-6,8
LVESD, cm	3,59	2,52-5,61
SA Çap, cm	4,30	3,2-5,3
Vp	0,43	0,31-0,55
E	0,945	0,44-1,36
DT	167,3	65,7-386,0
IVRT	112,5	66,0-197,0
T <sub>E-e'</sub>	45,0	24,0-83,0
SA max	80,42	42,55-194,1
SA min	55,0	22,0-175,0
SAEF	31,50	10,0-49,0
Es	5,68	3,71-13,06
EI	8,70	3,73-18,66
Ea	8,00	3,48-19,20
Ei	8,70	3,73-18,66
Er	14,25	8,48-20,85
E/VP	1,95	0,94-3,32
Septal E/e'	0,162	0,08-0,21
Lateral E/e'	0,108	0,05-0,16
IVRT/ T <sub>E-e'</sub>	2,23	1,27-4,34
PVS	0,67	0,33-0,92
PVD	0,32	0,16-0,50
PVDT	195,5	85,2-310,0
S/D	1,62	0,86-5,75
BNP	290,0	90,0-1271,0

### 4.3. İşlem ilişkili parametreler ve istenmeyen olaylar

SAA'nın perkutan yolla kapatılması 12 hastanın hepsinde başarıyla gerçekleşti. TÖE'le ile ölçülen ortalama SAA ostium çapı  $20.4 \pm 3.8$  mm olarak saptandı. Ortalama implante edilen cihaz boyutu 24.6 mm (21-30 dk arasında) idi. Ortalama işlem süresi 58.6 dakika (50-75 dk arasında) ve ortalama flöroskopi süresi 19.1 dakika (12-30 dk arasında) olarak saptandı. Ortalama hastanede yatış süresi 2 gün (1-4 gün arasında) olarak saptandı. Hiçbir hastada işlem ile ilişkili ölüm, yeni inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama gibi major istenmeyen olay izlenmedi(%0). Toplam minor istenmeyen 4 (%33,3) olay izlenmiştir. Bunlardan bir hastada (%8,3) vasküler giriş yeri bölgesinde hematoma izlendi ve izlemde kendiliğinden düzeldi. Bir hastada (%8,3) minimal perikardiyal efüzyon izlendi. Bunların dışında hastada psödoanevrizma, atriyal veya ventriküler aritmi, kontrast alerjisi,minimal perikardiyel efüzyon,vagal reaksiyon gibi minor istenmeyen olay izlenmedi (Tablo 4.3).

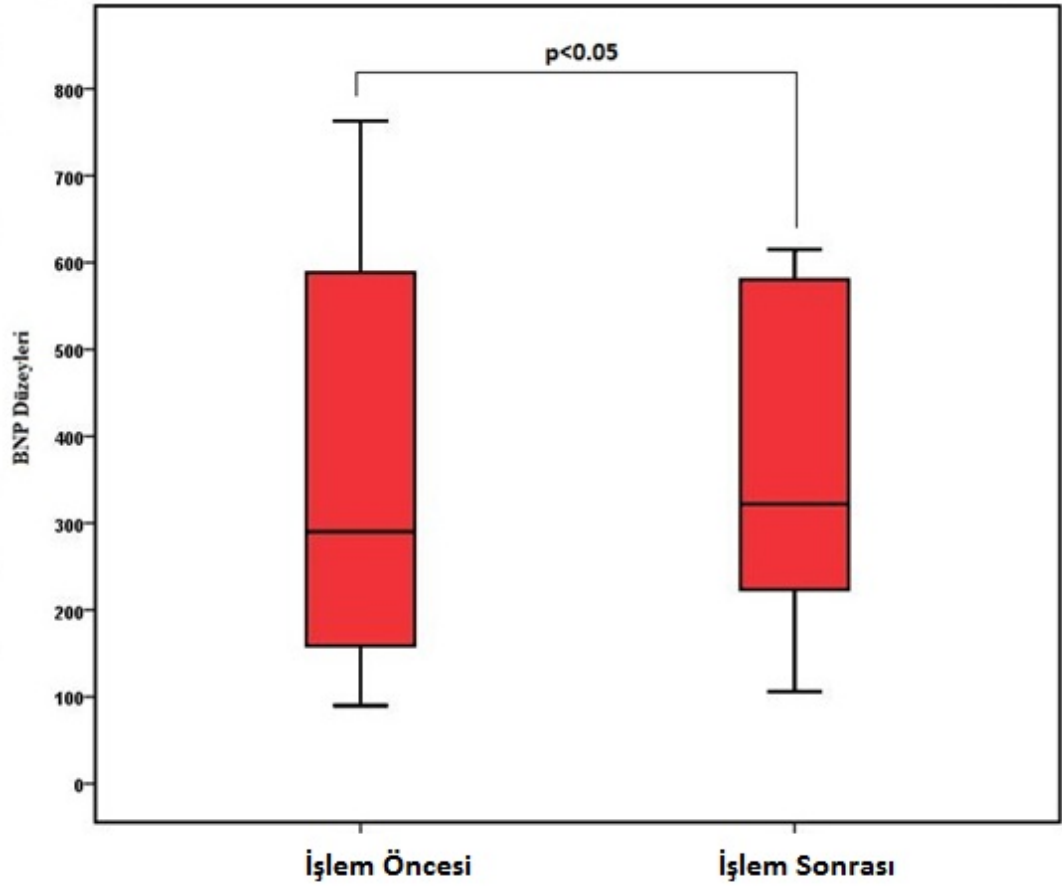
Tablo 4.3: İşleme İlişkili Özellikler ve İstenmeyen Olaylar Tablosu

	Ortanca	Min-Maks	Sayı (%)
<b>İşlem ile ilişkili Özellikler</b>			
İşlem Süresi (dk)	55,0	50-75	-
Skopi Süresi (dk)	18,0	12-30	-
Cihaz Çapı (mm)	25,50	21-30	-
Ortalama SAA ostiyum çapı(mm)	20,4	16-25	
Hastanede kalış süresi (gün)	2,0	1-4	-
İzlem (gün)	600	600-900	-
<b>İstenmeyen Olaylar</b>			
<b>Major Olay Sayısı</b>	-	-	0
Ölüm	-	-	0
Yeni inme	-	-	0
Sistemik Emboli	-	-	0
Transfüzyon gerektiren kanama	-	-	0
Perikardiyal Tamponat	-	-	0
<b>Minor Olay Sayısı</b>	-	-	4 (33,3)
Hematom	-	-	1 (8,3)
Psödo anevrizma	-	-	0
Atriyal aritmi	-	-	0
Ventriküler Aritmi	-	-	0
Kontrast allerjisi	-	-	0
Minimal Perikardiyal Efüzyon	-	-	1 (8,3)
Vagal reaksiyon	-	-	0
Cihaz çevresinden kaçak	-	-	2 (16,7)

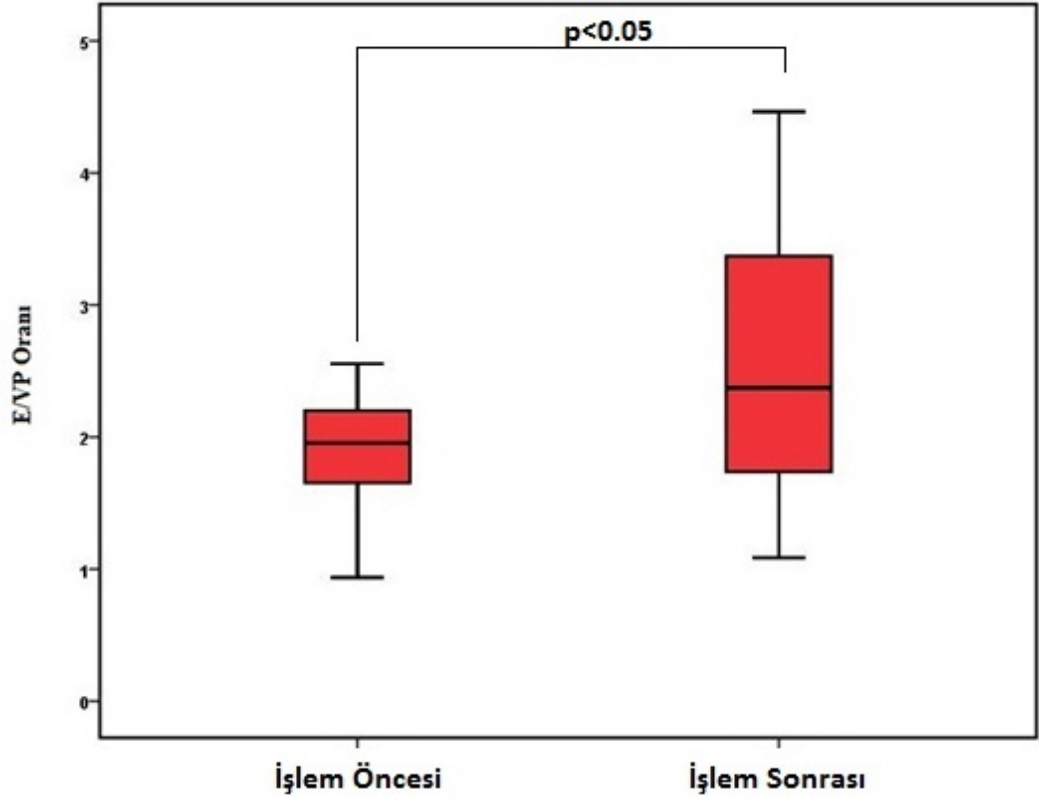
#### 4.4. Diyastolik parametrelerinin ve BNP düzeylerinin Analizi

Diyastolik işlevlerin ve BNP düzeylerinin işlem işlemden önce ve sonrasındaki değerleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Diyastolik işlevlerin ve BNP düzeylerinin işlem sonrası farklılık göstermesi Wilcoxon İşaretili Sıra Testi ile incelendi. Diyastolik işlevlerden E/Vp (işlem öncesi ortanca 1.95'e karşı işlem sonrası ortanca 2.37,  $p<0.05$ ) ve BNP düzeyleri (işlem öncesi ortanca 290.0'a karşı işlem sonrası ortanca 322.0,  $p<0.05$ ) işlem sonrası artış gösterdiği saptandı (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

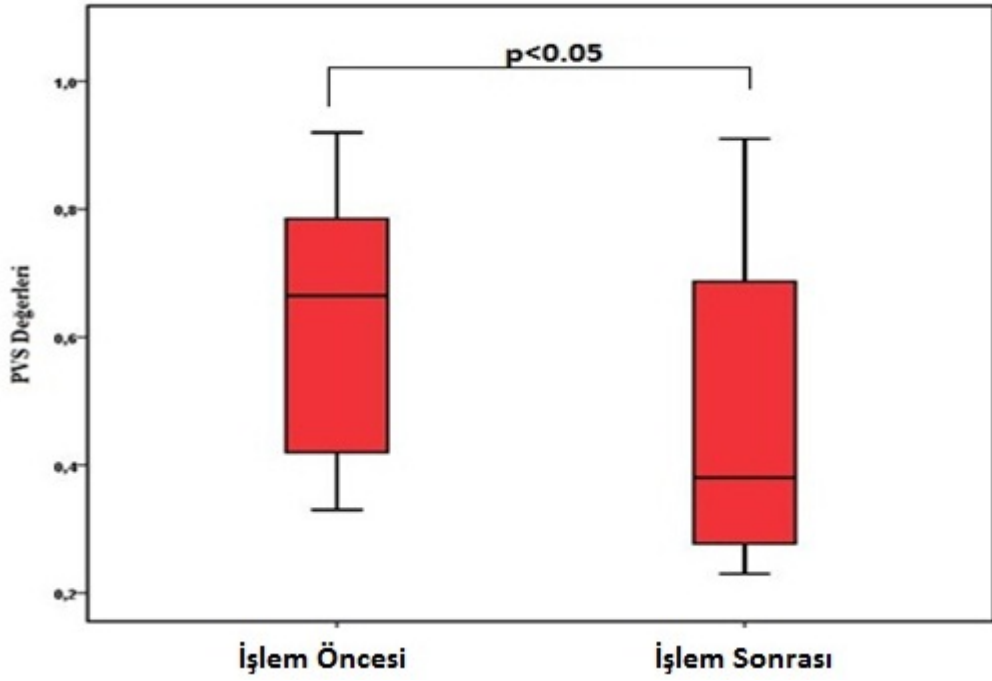


Şekil 4.1 BNP Düzeylerinin İşleme Bağlı Değişimi; BNP- Beyin Natriüretik Peptidi

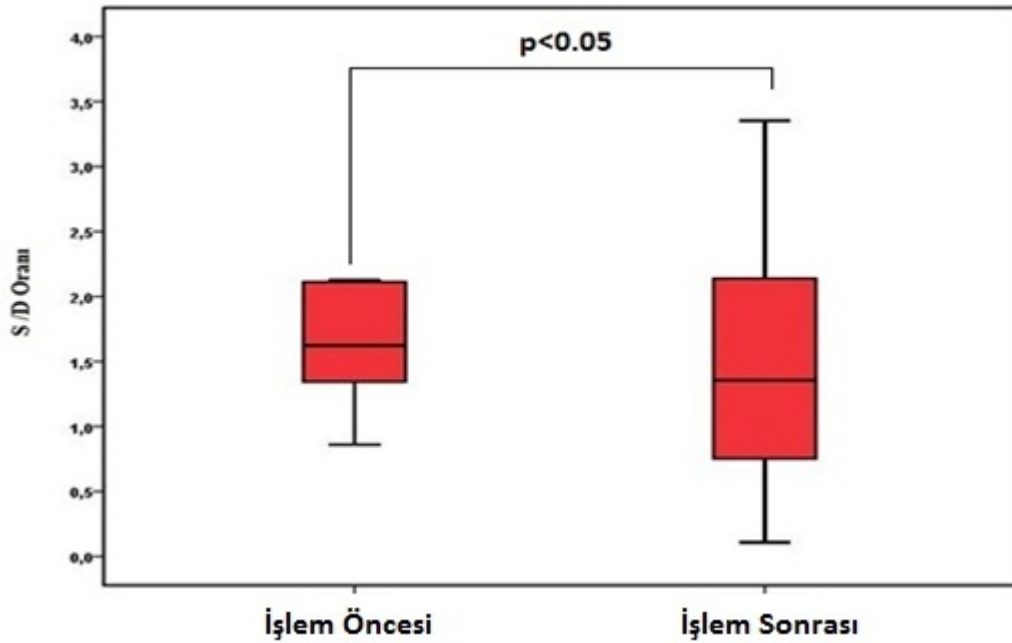


**Şekil 4.2 : E/ Vp Oranının İşleme Bağlı Değişimi;** E- Mitral diyastolik erken dolun hızı, Vp- Mitral diyastolik akımının yayılım hızı

S/D düzeyi (işlem öncesi ortanca 1.62'ye karşı işlem sonrası ortanca 1.33,  $p < 0.05$ ) ve PVS düzeyi (işlem öncesi ortanca 0.67'ye karşı işlem sonrası ortanca 0.38,  $p < 0.05$ ) azalış gösterdiği saptandı (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). LA çapı, E, DT, IVRT,  $T_{E-e'}$ , Vp,  $e's$ ,  $e'lat$ ,  $e'a$ ,  $e'i$ ,  $e'r$ , SA max, SA min, SAEF, IVRT/DT $_{E-e'}$ , E/ $e's$ , E/ $e'lat$ , PVD, PVDT diyastolik işlem parametreleri işlem sonrası farklılık göstermemekteydi ( $p > 0.05$ ).



Şekil 4.3 : PVS Dalga Velositeninin İşleme Bağlı Değişimi, PVS-Pulmoner Ven Sistolik Dalga Velositesi



Şekil 4.4 : S/D Oranının İşleme Bağlı Değişimi; S-Pulmoner Ven akımının sistolik dalga velositesi, D- Pulmoner Ven akımının diyastolik dalga velositesi

**Tablo 4.4 : İşlem Sonrası Diyastolik İşlevlerin Ve BNP Düzeylerinin Etkilenmesi**

Değişkenler	İşlem Öncesi	İşlem Sonrası	P değeri
SA Çapı	4,30 3,2-5,3	4,10 3,2-5,6	0,372
E	0,95 0,44-1,36	0,94 0,44-1,25	0,859
DT	167,30 67,7-386,0	173,85 97,0-289,7	0,695
IVRT	112,50 66,0-197,0	115,40 64,7-179,0	0,374
T <sub>E-e'</sub>	45,00 24-83	40,50 11-78	0,638
Vp	0,43 0,31-0,55	0,43 0,15-0,47	0,108
Es	5,68 3,71-13,06	6,78 3,37-10,3	0,937
El	8,70 3,73-18,66	8,90 4,1-16,0	0,875
Ea	8,00 3,48-19,2	8,39 3,90-18,66	0,346
Ei	8,70 3,73-18,66	8,90 4,1-16,0	0,875
Er	14,25 8,48-20,85	15,60 5,50-20,61	0,754
SA max	80,42 42,55-194,1	87,20 33,0-137,0	0,875
SA min	55,00 22-175	62,00 17,0-116	0,432
SAEF	31,50 10-49	29,50 2-48	0,723
IVRT/ T <sub>E-e'</sub>	2,23 1,27-4,34	2,75 0,83-9,09	0,814
<b>E/VP</b>	<b>1,95</b> <b>0,94-3,32</b>	<b>2,37</b> <b>1,09-4,46</b>	<b>0,015*</b>
E/e' Sept	16 8-21	13 9-19	0,583
E/e' Lat	11 5-16	9,6 5-14	0,583
<b>S/D</b>	<b>1,62</b> <b>0,86-5,75</b>	<b>1,33</b> <b>0,11-3,35</b>	<b>0,019*</b>
<b>PVS</b>	<b>0,67</b> <b>0,33-0,92</b>	<b>0,38</b> <b>0,23-0,91</b>	<b>0,048*</b>
PVD	0,32 0,16-0,50	0,35 0,12-2,44	0,875
PVDT	195,50 85,2-310,0	211,20 122,7-326,0	0,433
<b>BNP</b>	<b>290,0</b> <b>90-1271</b>	<b>322,00</b> <b>106-1635</b>	<b>0,018*</b>

\*İşlem Öncesi ve İşlem Sonrası İstatistiksel Karşılaştırma Wilcoxon İşaretili Sıra Testi ile analiz edildi, p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.



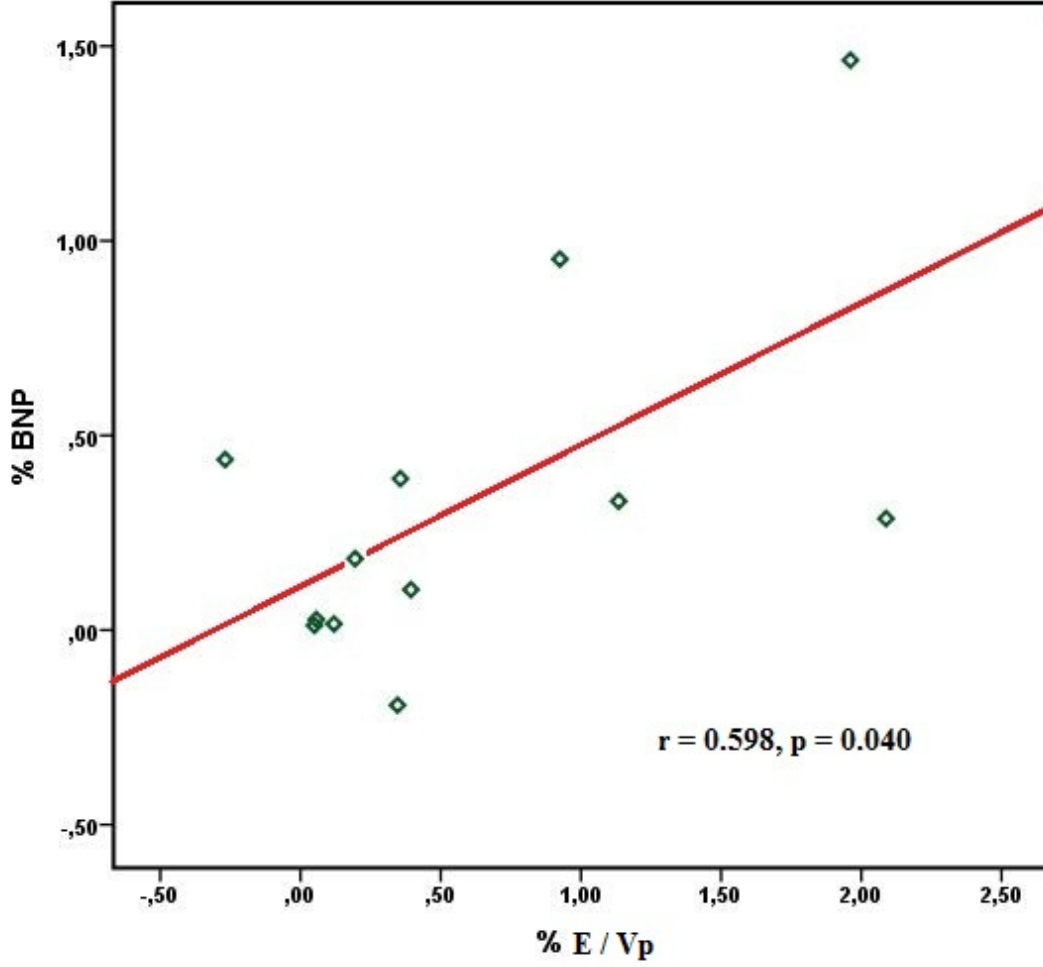
İşlem sonrası farklılık gösteren diyastolik işlevlerin ve BNP düzeylerinin işlem öncesi ve sonrası yüzdesel farklılıkların birbiriyle ilişkisi spearman korelasyon analizi ile incelendi. BNP ile E/VP ve S/D düzeylerinin işlem sonrası oluşan % değişimleri arasında birbiri ile ilişkili olduğu saptandı fakat işlem sonrası farklılık gösteren diğer diyastolik işlevlerin birbirleri ile ilişkili olmadığı belirlendi (Tablo 5).

**Tablo 4.5: İşlem Sonrası Fark Gösteren Parametrelerin Korelasyonu**

Değişkenler	PVS%		S/D%		E/VP%		BNP%	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PVS %	-	-	0,491	0,105	0,100	0,758	-0,036	0,911
S/D %	0,491	0,105	-	-	-0,352	0,262	<b>-0,586</b>	<b>0,045*</b>
E/VP %	0,100	0,758	-0,352	0,262	-	-	<b>0,598</b>	<b>0,040*</b>
BNP %	-0,036	0,911	<b>-0,586</b>	<b>0,045*</b>	<b>0,598</b>	<b>0,040*</b>	-	-

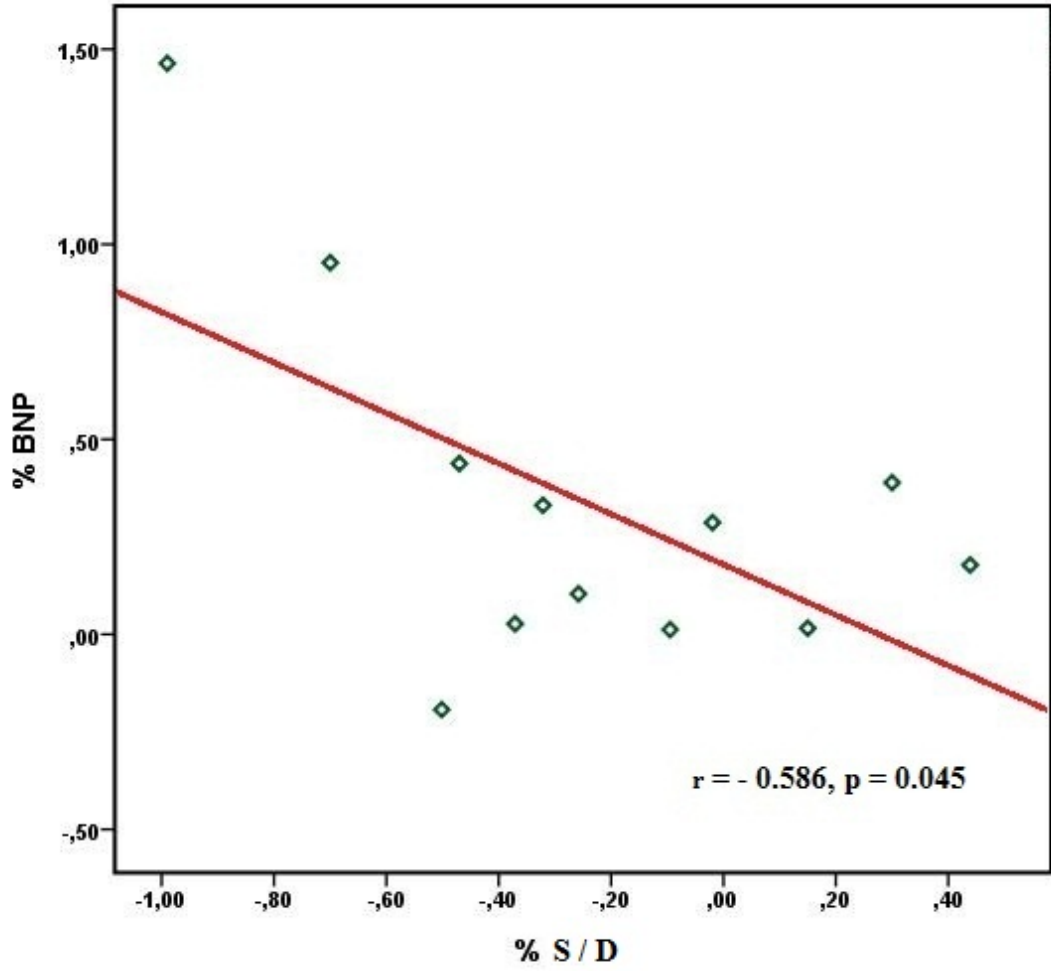
\*Diyastolik işlevler ile BNP düzeyi arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi,  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık kabul edildi. r: Korelasyon İlişkisinin Gücü

E/Vp'deki yüzdesel değişim arttıkça BNP düzeylerinde % değişiminde arttığı ( $r=0.598$ ,  $p=0.040$ ) saptandı ( Şekil 4.5 ).



**Şekil 4.5 E / Vp ile BNP düzeyleri arasındaki korelasyon;** E- Mitral diyastolik erken dolum velositesi, Vp- Mitral diyastolik akımının yayılım velositesi, BNP- Beyin Natriüretik Peptidi

BNP'deki yüzdesel değişim arttıkça S/D düzeylerindeki % değişimin azaldığı ( $r=-0.586$ ,  $p=0.045$ ) saptandı(Şekil 4,6).



**Şekil 4.6 S/D ile BNP düzeyleri arasındaki korelasyon;** S-Pulmoner Ven akımının sistolik dalga velositesi, D- Pulmoner Ven akımının diyastolik dalga velositesi, BNP- Beyin Natriüretik Peptidi

#### 4.5. İzlem sonuçları

İşlem sonrası hastaların izlem süresi ortanca 600 gündü (600-900 gün arasında). Tüm hastalar enaz 600 gün boyunca izlendi. İzlem süresince hiçbir hastada majör istenmeyen olay (ölüm,yeni inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama) gözlenmedi. İşlem sonrası izlemde 45'ci günde yapılan TÖE'de hiçbir hastada pulmoner venöz obstrüksiyon ya da cihaz üzerinde trombüs oluşumu saptanmadı. Minor istenmeyen olay olarak da toplam 2 hastada (16.7%) cihaz çevresinde minimal kaçak (<3mm) gözlendi. Hastaların tümü 6 ay boyunca asetilsalisilik asit (günde 1 kez 100 mg) kullanmaya devam etti. Kanama açısından yüksek risk grubuna (HASBLED skoru  $\geq 3$ ) dahil olan hastaların hiç birinde 6 aylık izlem boyunca ve sonrasında kanama izlenmedi. Çalışma sonlandırıldıktan sonra bir hasta işlem sonrası 11'ci ayda kalıcı kalp pili disfonksiyonu nedeniyle kaybedildi.

Çalışmamıza aldığımız hasta grubunda yıllık beklenen inme oranı ortalama CHADS2 skoruna göre %4,95 (%2,8-8,5 arasında) ve CHADS2-Vasc skoruna göre %3,6 (%2,2-9,8 arasında) olmasına rağmen, işlem sonrasındaki en az 600 günlük izlem sürecinde ve sonrasında işlemlle ilgili her hangi bir major istenmeyen olay izlenmemiştir. Bu inme açısından yüksek riskli ve OAK ilaçlarına kontraindikasyonu olan AF hastalarında SAA'in perkütan yolla kapatılması işleminin etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir.

## 5. TARTIŞMA

AF'li hastalarda inme sıklığı ve önemi ile varfarin kullanımında karşılaşılan sorunlar en sık tromboemboli kaynağı olan SAA'nın önemini giderek artırmaktadır (143). Varfarinin ve yeni OAK ilaçların AF hastalarında artan kanama riskiyle birlikte tromboemboli riskini azalttığı gösterilmiştir. Kanamalar ve kontrol edilemeyen INR düzeyleri nedeniyle OAK ilaçların tercih edilmesi kısıtlanmaktadır.

Erişkin dönemde SAA trabeküler bir yapı gösterir, hacmi yaklaşık 20 cm<sup>3</sup>'tür ve sol üst pulmoner ven ile sol ventrikül arasında bulunmaktadır. Bu özelliklerden ötürü kalp içinde trombüs oluşumu için uygun bir bölme konumundadır (144, 145). İntrakardiyak trombüs saptanmış romatizmal olmayan AF hastalarının %90'ın SAA kardiyak embolinin kaynağı olduğu için (13) uzun dönemde OAK kullanılması kontraendike olan yüksek riskli AF hastalarında inmenin profilaksisi amacıyla alternatif bir yöntem olarak SAA'nın perkütan yolla kapatılmasının uygulanabilirliği gösterilmiştir.

AF'de diyastolik işlevlerin bozulduğunu kanıtlayan bir çok çalışma yapılmıştır. AF'de görülen SA'da gelişen yeniden şekillenme ile diyastolik işlevlerin ekokardiyografik belirteçleri arasında anlamlı ilişkinin olduğu gösterilmiş (23-25). Literatürde SAA'nın perkütan kapatılmasının SA ve SV diyastolik işlevlere etkisine yönelik net veriler bulunmamaktadır.

Çalışmamızın temel sonuçları arasında SAA'nın perkütan kapatılmasından sonra diyastolik işlevleri temsil eden önemli ekokardiyografik belirteçlerin olumsuz yönde etkilendiği ve bunlarla birlikte diyastolik işlev bozukluğunun klinik laboratuvar belirteçi olan BNP'nin düzeylerinde anlamlı şekilde artış olduğunu göstermiş olduk. Ayrıca BNP düzeylerindeki artışla diyastolik işlevlerde değişiklik arasında anlamlı korelasyonun olduğunu saptadık. Çalışmamız bu işlemin diyastolik işlevlere etkisini araştıran ilk çalışmadır.

Perkütan SAA kapatılmasındaki WATCHMAN Sol Atriyal Apendiks Sistemi ile ilgili ilk deneyimlerimiz bu yöntemin güvenilir, uygulanabilir ve olumlu kısa dönem sonuçları olduğunu desteklemektedir. Hastaların tümünde SAA başarıyla kapatılmıştır. İşlem sırasında ve izlem süresince hiçbir hastada majör istenmeyen

olay gerçekleşmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları ülkemizden bu konudaki ilk deneyim olması dolayısıyla önem taşımaktadır.

Son yıllarda transmitral ve pulmoner ven velositeleri ile SA ve SV diyastolik basınçlar arasındaki ilişki konusunda çok araştırılma yapılmıştır(26). AF'de mitral ve pulmoner akım velosite paternlerinde A dalgası kaybolmakta, bu yüzden erken dolum velositesinin geç dolum velositesine oranı (E/A oranı), atriyal dolum fraksiyonu, pulmoner ven retrograd A velositesi ölçülememektedir (26). Nagueh ve ark. (26) çalışmalarında AF hastalarında atriyal kontraksiyonun kaybolmasına ve ölçümlerde farklılıkların olmasına rağmen transmitral velositeleriyle SA basınç arasındaki ilişki sinus ritminde olanlarla aynı olduğunu göstermişlerdir. Atrial fibrilasyonda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan TTE'le bakılan E velositesi, DT, IVRT gibi rutin bakılan parametreler dışında, renkli M-Mod ile değerlendirilen Vp, diyastolik doluşun AF hastalarında daha kapsamlı değerlendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi için DDG'le ölçülen kalbin farklı segmentlerinin erken diyastolik e' anüler hızlarının (septal,lateral,anterior,inferior ve sağ ventrikül e' dalgası), TÖE'le ölçülen PVS, PVD ve PVDT kullanılmaktadır(25). Bunun dışında SV dolum basınçlarını öngörmede parametre olarak kullanıla bilen parametrelerin arasında  $T_{E-e'}$  alınan zaman intervali ile birlikte  $E/V_p$ ,  $E/e'$ ,  $IVRT/T_{E-e'}$  ve S/D oranları kullanılmaktadır (25, 26).

AF hastalarında SAA'nın perkütan yolla kapatılmasından sonra diyastolik ekokardiyografik parametrelerinin etkilenmesine yönelik literatürde kapsamlı bilgiler bulunmamaktadır. Almeida ve ark.(146) tarafından yapılan hayvan çalışmasında 5 domuzun SAA'in başarıyla perkütan kapatılmıştır. Çalışmada bu işlemin SA işlevlerine etkileri araştırılmıştır. İşlem sonrası 90 günlük izlem sürecinde bazal değerlere göre ekokardiyografik olarak sinüs ritminde bakılan SA maksimal çapında anlamlı artış, SA maksimal hacminde izlemde bazale göre artmaya doğru eğilim, SAEF'de ve E dalgasında anlamlı şekilde artış saptanmıştır(146). Aynı çalışmada DDG'de bakılan mitral anülüs E', A' ve S velositelerinde bazale göre anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmada  $E/e'$  parametresinde işlem sonrasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. TÖE ile değerlendirilen pulmoner venlerin S dalgasının

değerinde ve S/D oranında işleme bağlı anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri araştırmanın hayvanlar üzerinde yapılması ve diyastolik işlev belirteçlerinin işleme bağlı etkilenme derecesini insanlardaki kadar gerçek düzeyde yansıtmamasıdır. Bizim çalışmamızda değerlendirilen hastaların tümünde ekokardiyografik parametrelere hastaların ritmleri atriyal fibrilasyon olduğu dönemde bakılmıştır.

Hanna ve ark.(142) tarafından PLAATO SAA kapatılması fizibilite çalışmasına alınmış hastaların 6 aylık ekokardiyografik izlem yapılmıştır. Çalışmada işlem sonrasında SA'da yapısal ve işlevsel değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. PLAATO çalışmasında alınmış 45 hastadan 12 hastanın ekokardiyografik izlemi tamamlanmış ve bunlardan analiz için görüntü kalitesi nedeniyle 11 hastanın verileri analiz edilebilmiştir. Hastalara işlemden 1 ve 6 ay sonra tekrar TTE ve TÖE yapılmış. Çalışmada hastalarda mitral E dalga velositesinin, pulmoner ven akımının S ve D dalga velositelerinin bazal, 1 ve 6 aylık izlem değerlerine bakılmıştır(142). Çalışmada bu parametrelerin izlemde işleme ilişkin farklılık göstermediği saptanmıştır. PV akımının analizi sonucunda işlemden sonraki ilk 6 ayda dolaylı yolla SA fonksiyonlarının etkilenmediği sonucuna varılmıştır. SA boyutları, maksimum ve minimum hacimleri, SAEF'si gibi parametrelere bakılmamıştır (142) Ayrıca çalışma PLAATO fizibilite çalışmasının esas amacı olmamasıyla birlikte çalışmanın alt grup analizinden tasarlanmış bir çalışmadır. Bir grup hastanın takip ekokardiyografik verilerinin bulunmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarından olmuştur. Bu çalışmada diyastolik işlevleri gösteren duyarlı ve özgül parametreler kullanılmamıştır.

Kamohara ve ark(135) tarafından 19 köpeğin SAA'ri cerrahi yolla kapatıldıktan önce, 1 hafta, 30 gün ve 90 gün sonrasında PV akımlarının, transmitral akımın Doppler ekokardiyografisi ve mitral anüler hareketin DDG'si yapılmıştır. Tetkikler sinus ritminde yapılmıştır. SA alanı ve hacminde statistik anlamlı olmasa da azalmaya doğru bir eğilim izlenmiştir. SAA'in kapatılması ilk 3 ayda ciddi şekilde SA rezerv fonksiyonunu etkilediği gösterilse de izlemde SV dolum basınçları üzerinde istenmeyen etkilerinin olmadığı belirtilmiştir. SA rezerv fonksiyonunun bozulmasını kompanze etmek için işlemden sonraki ilk 3 ayda transmitral ve

pulmoner ven akımlarının diyastolik komponentlerinin arttığı (SA iletim işlevi) gösterilmiştir. İzlemede transmitral E velositesinin ve PV diyastolik akımının bazal düzeylere kadar düzeldiği saptanmıştır. Rezerv işlevlerinin azalması SAA kapatıldıktan sonra SA hacminin azalması sonucunda gelişmektedir. SV işlevleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Erken diyastolik velositesinde (E), mitral akımın yayılım velositesinde (Vp), SV relaksasyonunun bağımsız parametresi olan E/e' oranında, mitral anülüsün velositesinde (e') anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Çalışmanın deneysel hayvan çalışması olması ve hayvanların tümünde ölçümlerin sinus ritmindeyken yapılmasıyla birlikte cerrahi bir yöntemle kapatıldığı için perkütan yolla yapılan işlemin olası etkilerini tam yansıtmamaktadır. SAA'ı kapatılmış 7 köpekle yapılmış bir diğer çalışmada Hoit ve ark. (147) işlemden sonraki akut dönemde SA kompliansının ve SA rezerv kapasitesinin azaldığını ve SA iletim işlevinin arttığını, E dalgasının velositesinin ve DT'nın anlamlı şekilde azaldığını göstermişler. Tabata ve ark. (148) tarafından CABG ve Mitral kapak ameliyatlarıyla birlikte SAA'ı cerrahi yolla kapatılmış 15 hastada işleme bağlı SA ve SV diyastolik fonksiyonlarda değişiklikleri araştırmışlar. Çalışmada SAA katıldıktan sonra SA ortalama basınçlarının, maksimal SA boyutlarının ve SA hacimlerinin anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Bunlarla birlikte erken ve gec pik transmitral velositelerinin anlamlı şekilde arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada da tüm ölçümler hastalar sinus ritmindeyken yapılmasıyla birlikte cerrahi yolla SAA'sı kapatılması bizim çalışmamızın perkütan kapatılmanın diyastolik işlevler üzerinde olan etkisini yeterince yansıtmamaktadır.

SA işlevlerini yansıtan parametrelerden çalışmamızda bakılan SA max (p=0,875), LA min (p=0,432), LAEF (p=0,723) ve SA çapları (p=0,372) işlem sonrası farklılık göstermemekteydi. Aynı şekilde çalışmamızda E (p=0,859), e' dalgalarının velositelerinin, DT'nın (p=0,695) ve E/e' (p=0,583) oranının da anlamlı farklılık göstermediği saptandı.

Pulmoner venlerde ileriye doğru (SA'a doğru) sistolik akım kısmen atriyal relaksasyonla ilişkilidir (26). Sonuç olarak ileriye doğru sistolik venöz akım atriyal fibrilasyonda atriyal basınçtan bağımsız azalmaktadır. Atriyal fibrilasyon hastalarında pulmoner ven akımının Doppleriyle S dalgası, D dalgası ve D dalgasının



DT'si ölçülebilmektedir (25). S velositesi birincil olarak LA basıncında ve SV kasılmasında ve relaksasyonunda olan değişikliklerden etkilenmekle birlikte SA rezerv işlevlerinde oluşabilecek değişikliği yansıtmaktadır (135). D velositesi SV doluşunda, kompliyansında ve mitral E velositesindeki değişikliğe paralel olan değişiklikten etkilenmektedir. SA kompliyansında olan azalma ve SA basıncında olan artış S velositesini azaltmakta, D velositesini artırmakta, S/D oranını  $<1$  şeklinde azaltmakla birlikte D dalgasının DT'ni  $<150$  ms şeklinde kısaltmaktadır (25).

Almeydal ve ark. (146) tarafından yapılan hayvan çalışmada SAA'nın perkütan kapatılmasından sonra D dalgasında ve S/D oranında anlamlı farklılık olmamakla birlikte, S dalgasında anlamlı olmasa da azalmaya doğru bir eğilim saptanmıştır. Hanna ve ark. (135, 142) tarafından yapılan çalışmada işlemin 6 ayda SA fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmasa da pik pulmoner ven S dalgasında azalmaya doğru bir eğilim saptanmıştır. Kamohara ve ark. (135) tarafından yapılan hayvan çalışmasında cerrahi yolla SAA kapatıldıktan sonra bakılan pulmoner venin S velositesinde anlamlı şekilde azalmanın ve S/D oranının azaldığının olduğu saptanmıştır. İzlemde de PV akımının D dalgasının velositesi ve transmitral E velositesi bazal değerlere gerilese de S dalgasının düşük seviyede kalması SA'nın rezerv işlevinin bozulmasının işlem sonrasında devam ettiğini göstermektedir. Tabata ve ark. (148) tarafından yapılmış hayvan çalışmasında SAA'nın cerrahi kapatılmasının sistolik pulmoner akım velositesinin anlamlı şekilde azalmasına neden olduğunu göstere bilmişler. Hoit ve ark. (147) tarafından yapılan hayvan çalışmasında cerrahi yolla SAA kapatıldıktan sonra pulmoner ven S dalgasının velositesinde anlamlı olmasa da azalmaya doğru eğilimin olduğu, D dalgasında anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve S/D oranında anlamlı azalmanın olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda saptanan değişiklikler bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda TÖE'le bakılan pulmoner ven akımının S dalgasının velositesinde ( $p=0,048$ ) ve S/D oranında ( $p=0,019$ ) anlamlı bir azalmanın olduğu saptanmıştır. Diyastolik disfonksiyonun özgül belirteçleri olan bu parametrelerde

olan anlamlı değişiklikler SA ve SV diyastolik işlevlerin SAA'in perkütan kapatılmasından sonra etkilendiğini desteklemektedir.

Renkli M-mod Doppler ekokardiyografisi ve DDG'si transmitral akımla birlikte SV relaksasyonu ve SA fonksiyonu konusunda fikir vermektedir(135). E/e' ve E/Vp parametrelerinin SV dolum basınçlarıyla ilişkili olduğunu belirten bir çok kaynak mevcuttur. Erken diyastolik dolum velositesi (E) uzamış relaksasyon durumunda en çok değişen parametredir (25). Diyastolik işlevlerin özellikle SV'nin diyastolik işlevinin bozukluğunu temsil eden bir diğer belirteç mitralden apekse doğru akımın yayılım velositesidir. Vp dalgasının E dalgasıyla birlikte değerlendirildiğinde diyastolik disfonksiyonu yansıtmada anlamı daha da artmaktadır (25). Hastalarda yapılan araştırmalar E velositesinin Vp'ye oranının SA basıncıyla doğru orantılı olduğunu ve E/Vp'nin IVRT'le birlikte SV dolum basınçlarının düzeylerini öngörmekte kullanılabileceğini göstermiştir.

Kamohara ve ark. (135) tarafından yapılan hayvan çalışmasında cerrahi yolla SAA kapatıldıktan sonra bakılan E ve Vp parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmasa da Vp parametresinde azalmaya doğru bir eğilimin olduğu, E dalgasında akut dönemde artmaya eğilimin sonrasında azalmaya doğru eğilimin olduğu ve E/Vp oranında anlamlı bir değişikliğin olmadığı saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda TTE'le bakılan zaten bozulmuş olan E (0,859) ve Vp (0,108) değerlerinde anlamlı farklılık saptanmasada Vp değerlerinde azalmaya doğru eğilim bulunmuştur . Diyastolik işlevlerin özgül belirteçlerinden olan E/Vp oranında (0,015) istatistik anlamlı artma saptanmıştır.

Bilindiği üzere AF'de atriyum dolumunun etkin olmaması nedeniyle mitral ve venoz akım velositelerinde gözlemlene bilen sürekli değişiklik ölçümlerde de farklılık oluştura bilmektedir. Atriyal basıncın arttığı durumlarda, özellikle AF'de SA'nın diyastolde boşalmasında ve SV'nin diyastolik doluşunun sağlanmasında SAA'nın önemli bir katkısının olduğu bilinmektedir(14). Ayrıca appendiksin ventriküler sistolde pasif şekilde dolduğu ve diyastolde boşaldığı bilinmektedir (51). SAA kapatıldıktan sonra bu fonksiyonların olumsuz yönde etkilendiğini dikkate alırsak SA'nın diyastolde etkin boşalmasının engellenmesi ve rezerv

işlevlerinin azalması sonucunda dolum basıncının artması ve SV'nin diyastolik doluşunda gelişen bozukluk nedeniyle kapatmadan sonraki erken dönemde diyastolik işlevler olumsuz yönde etkilenebilir. Bizim çalışmamızda diyastolik işlevi yansıtan özgül ekokardiyografik parametrelerde bu anlamlı değişikliklerin işlem sonrası erken dönemde bu mekanizmayla gelişerek SA ve SV diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilenmesine neden olduğu düşünüldü.

B-tipi natriuretik peptidi SV sistolik disfonksiyonun ve kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde geniş kapsamda kullanılan bir biyobelirteçtir(141). Genel popülasyonda BNP düzeylerinin SV diyastolik disfonksiyonunda sistolik disfonksiyona göre daha az olsada arttığı Lukowicz T. ve ark. (28) tarafından gösterilmiştir. Normal BNP düzeylerinde SV diyastolik disfonksiyon tek başına veya SV hipertrofisiyle birlikte hemen hemen dışlanabilir (28). Bu BNP'nin negatif öngördürücü değerinin yüksek olduğunu göstermekte. Lukowicz T. ve ark. (149) çalışmasında alınan hastalar genellikle asemptomatik olduğu halde, Lubien ve ark. (141) yürüttüğü çalışmada semptomatik hastalarda diyastolik disfonksiyonun saptanmasında BNP'nin sensitivitesinin %85 ve spesifitesinin %83 ve BNP ile diyastolik disfonksiyonun ağırlık derecesi arasında korelasyonun olduğu gösterilmiştir.

Karupiah ve ark.(141) tarafından yapılan çalışmaya korunmuş EF olan 254 hasta katılmıştır. Bu hastalar BNP düzeyleri ortanca değerlerin üstünde ve altında olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada BNP düzeyleri 50 pg/ml median değerinin üstünde olan hastalarda DT ve IVRT gibi diyastolik parametrelerin anlamlı şekilde uzamış olduğu, sol ventrikül hipertrofisi indeksinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu, E/A oranının ise anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (141). Bu çalışmanın sonucunda kalp yetmezliği risk faktörleri bulunan EF korunmuş olan asemptomatik hastalarda BNP düzeylerinin yüksekliği prevalansının yüksek olduğu anlaşılmıştır. BNP yüksek olduğunu öngören faktörlerden ileri yaş, iskemik kalp hastalığı, diyastolik anormallikler ve sol ventrikül hipertrofisi gösterilebilir (141). Şuana kadar SAA'in perkütan kapatılmasının BNP düzeylerine etkisi konusunda literatürde hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Bizim çalışma bu ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda SAA perkütan kapatıldıktan sonra hastadan alınan kan örneklerinde bakılan BNP ( $p=0,018$ ) düzeyleri işlemden önceki düzeylere göre artış şeklinde istatistik anlamlı farklılık gösterdi. Çalışmamızda işlem sonrasında BNP düzeylerinde olan artışın kapatıldıktan sonra SAA'nın SA'nın diyastolde boşalmasında ve rezerv işlevinde olan ve SV 'nin diyastolde doluşunda olan katkısının azalması sonucunda SA ve SV dolun basınçlarında artmanın olması ve volüm artışının etkisi nedeniyle geliştiği düşünöldü. Buda işlemin diyastolik işlevleri olumsuz yönde etkilediği hipotezini desteklemektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç SAA'nın perkütan kapatılmasının BNP düzeylerine artırıcı etkisinin olduğunu göstermekle diyastolik işlevleri etkilediği hipotezini desteklemektedir. Bunların dışında çalışmamızda BNP düzeylerinde olan yüzdesel farklılıkla diyastolik işlevlerin bozukluğunun özgül belirteçleri olan E/Vp ( $r 0,598$ ;  $0,040$ ) ve S/D ( $r -0,586$ ;  $p=0,045$ ) oranlarının yüzdesel farklılıkları arasında kuvvetli şekilde korelasyonun olduğu saptandı. Perkütan SAA kapatılmasındaki WATCHMAN SAA Sistemi ile ilgili ilk deneyimlerimiz güvenli ve uygulanabilir bu yöntemin olumlu kısa dönem sonuçları olduğunu göstermektedir. Hastaların tümünde SAA başarıyla kapatılmıştır. İşlem sırasında ve izlem süresince hiçbir hastada majör istenmeyen olay gerçekleşmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları ölkemizden bu konudaki ilk deneyim olması bakımından önem taşımaktadır.

Atriyal fibrilasyondaki inme sıklığı ve OAK kullanımında karşılaşılan sorunlar SAA kapatılmasının önemini artırmaktadır (144, 145). Günümüzde SAA kapatılmasına yönelik geliştirilmiş olan 3 farklı cihaz (PLAATO™ Sistemi, WATCHMAN SAA Sistemi ve AMPLATZER® Cardiac Plug) bulunmaktadır (150). Sistemlere özgül özellikler olmakla birlikte implantasyon yöntemi (venöz yol, transseptal ponksiyon gibi) benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmada kullanılan WATCHMAN SAA sistemi kendiliğinden genişleyebilen bir nitinol omurga ve proksimal sol atriyal yüzünü kaplayan 160µm'lik polietilen bir zardan oluşmaktadır. Nitinol omurgasında cihazın SAA duvarına tutunmasını sağlayan küçük kancalar bulunmaktadır. WATCHMAN SAA sistemi 21-33 mm arasında 5 farklı boyutta kullanılabilir. Cihazın boyutu SAA ostium çapından %10-20 daha fazla olacak şekilde seçilir (151, 152).

WATCHMAN SAA sistemi güvenilirlik ve etkinlik açısından 75 hastalık bir pilot çalışmada test edilmiş ve başarılı implantasyon oranı %88 olarak bulunmuştur (153). Bu çalışmaya alınan ilk 16 hastanın 5'inde cihaza bağlı komplikasyonlar (2 hastada cihaz embolizasyonu, 1 hastada hava embolisi, 1 hastada taşıma sisteminde bozukluk, 1 hastada yanlış pozisyon nedeniyle cerrahi yolla cihaz çıkarılması) gelişmiştir. İlk 16 hastadan sonra cihazda tasarım değişiklikleri yapılarak ikinci kuşak cihaz kullanılmaya başlanmış ve yeni cihaz kullanılan 53 hastada cihaz embolizasyonu olmadığı bildirilmiştir (153). Tüm 75 hastanın %5,5'de transseptal ponksiyona bağlı perikardiyel effuzyon gelişmiştir.

WATCHMAN SAA sistemiyle SAA kapatılması ve uzun dönem OAK tedavisinin karşılaştırıldığı ileriye dönük, randomize PROTECT-AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) çalışması toplam 59 merkezde yürütülmüştür(107, 154).. Non-valvüler AF'si olan (CHADS<sub>2</sub> skoru $\geq$ 1) ve OAK kullanmasına engel bulunmayan şuna kadar toplam 800 hasta alınarak cihaz ve kontrol gruplarına 2:1 oranında randomize edilmiştir (107, 154). Ortalama 1,5 yıldan fazla süren izlemde, kardiyovasküler ölüm, inme veya sistemik emboliden oluşan birincil sonlanım noktası cihaz grubunda yıllık %3 olarak saptanırken, OAK grubunda bu oran %4.9 olarak bulunmuştur. Yıllık inme oranı ise cihaz grubunda %2.3 OAK grubundaysa %3.2 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, cihaz tedavisinin tromboembolik olaylardan korunmada OAK kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur (107). Atlantada 2010'da yapılan Amerikan Kardiyoloji Cemiyetinin yıllık toplantısında 1350 hastanın takibinin verileri yayınlanmıştır (14). Takipte elde edilen en önemli bulgu Watchman grubunda varfarin grubuna göre inmenin ,kardiyovasküler ölümün ve sistemik tromboembolizmin risk oranında %31 azalmanın saptanması olmuştur(14) .

Bizim deneyimimizde toplam 12 hastanın tümünde SAA başarılı bir şekilde kapatıldı.İşlem sonrası kısa dönem ve sonraki 6 aylık izlemde, hiçbir hastada işlem ile ilişkili ölüm, inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama izlenmedi. Hastalar 45 gün enoksaparin ve 6 ay boyunca DAT tedavi almaya devam etmiş. 6'cı ayın sonrasında günlük 100 mg asetil salisilik asit kullanmaya devam etmişlerdir.

WATCHMAN SAA sisteminin yerleştirilmesi sırasında işleme bağlı önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir. PROTECT-AF çalışmasında hastaların %12'sinde işleme bağlı ciddi komplikasyonlar gözlenmiştir. En sık görülen ciddi komplikasyonlar olarak cerrahi veya perkütan girişim gerektiren perikard efüzyonuna (%5,5) ve emboliye bağlı akut inmeye (%1.1) rastlanmıştır (107). PROTECT-AF araştırmacıları yüksek komplikasyon oranını, operatörlerin henüz işlemi öğrenme aşamasında olmalarına bağlamaktadır. Buradan hareketle, PROTECT-AF çalışmasının randomizasyonu tamamlandıktan sonra 460 hastaya daha randomize edilmeden WATCHMAN cihazı yerleştirilmiş (Continued Access Registry - CAR) ve PROTECT-AF çalışmasına randomize edilen hastalarla birlikte izlenerek güvenilirlik verileri incelenmiştir (19). PROTECT AF çalışmasının ilk ve ikinci yarısında alınan hastalar ve CAR hastaları değerlendirildiğinde komplikasyon oranlarının (sırasıyla %10, %5 ve %3.7) giderek azaldığı saptanmıştır (19). Bu sonuçlar, WATCHMAN cihazıyla SAA kapatılmasında, operatör için bir öğrenme eğrisi olduğunu ve deneyim arttıkça komplikasyon oranının düştüğünü göstermektedir.

Toplam 12 hastalık deneyimimizde hiçbir hastada işleme bağlı istenmeyen major olaylardan ölüm, inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama izlenmedi. Hastalardan birinde kısa takip döneminde işlem yerinde hematoma (%8,3), birinde de minimal perikardiyal efüzyon (%8,3) izlendi. Diğer psödoanevrizma, atriyal veya ventriküler aritmi, kontrast alerjisi ve vagalreaksiyon gibi minor istenmeyen olaylar izlenmedi. Bunların dışında 6 aylık takip döneminde iki hastada cihaz çevresinden kaçış (%16,7) izlendi.

## 6. KISITLILIKLAR

Çalışmanın temel kısıtlılıkları arasında hasta sayısının az olması sayılmaktadır. Bu nedenle non-parametrik istatistik testler kullanılmıştır. Bununla birlikte çalışma öncesi güç analizine göre hasta sayısı yeterlidir. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması diğer kısıtlılıklardan biri, ancak hastaların merkezimizde aynı şekilde değerlendirilmesi ve uygulanan tanısal ve tedavi yönteminin tüm hastalarda benzer olması ek bir avantaj sağlamaktadır. Çalışmanın diğer kısıtlılıklarından biri de invazif hemodinamik ölçümler yapılmamasıdır. Bununla birlikte günümüzde artık TTE ve TEE yöntemleriyle geniş kapsamda bu basınçları yansıtan parametrelerin ölçülmesinin mümkün olması nedeniyle invazif ölçümlerin alınmasına gereksinim olmamıştır. Günümüzde sol atriyum ve sol atriyal appendiksin 3D ekokardiyografi yöntemiyle daha kapsamlı şekilde değerlendirilmesi mümkün olduğu için çalışmamızda bu yöntemin kullanılmaması da diğer kısıtlılıklar arasında bulunmaktadır. Çalışmamızda işlem sonrası erken dönemde diyastolik işlevlerde gözlemlenen anlamlı değişikliklerin ilerdeki dönemde nasıl seyredeceğini anlamak için daha fazla hasta sayısını içeren ve daha uzun takip süresi olan çalışmalara gereksinim vardır. Bu nedenle Biz izleminin en az bir yıl sonrasında hastaların diyastolik ekokardiyografik parametrelerin TTE ve TEE'le değerlendirilmesi üzere kontrole çağırılmasını planladık.

## 7. SONUÇLAR

- 1.Sol atriyal appendiksin perkütan yolla kapatılması 12 hastanın hepsinde başarıyla gerçekleştirildi.
- 2.Hiçbir hastada işlem ile ilişkili ölüm, yeni inme, sistemik emboli, perikardiyal tamponad ve transfüzyon gerektiren kanama gibi majör istenmeyen olay izlenmedi.
- 3.Diyastolik işlevlerden E/Vp'de (işlem öncesi ortalama 1.95'e karşı işlem sonrası ortalama 2.37,  $p<0.05$ ) işlem sonrası artış izlendi.
- 4.İşlem sonrası S/D düzeyi (işlem öncesi ortalama 1.62'ye karşı işlem sonrası ortalama 1.33,  $p<0.05$ ) ve PVS düzeyinde (işlem öncesi ortalama 0.67'ye karşı işlem sonrası ortalama 0.38,  $p<0.05$ ) azalma saptandı.
5. İşlem sonrası BNP düzeylerinde (işlem öncesi ortalama 290.0'a karşı işlem sonrası ortalama 322.0,  $p<0.05$ ) artış saptandı.
- 6.E/Vp'deki yüzdesel değişim arttıkça BNP düzeylerinde % değişiminde arttığı ( $r=0.598$ ,  $p=0.040$ ) saptandı.
- 7.BNP'deki yüzdesel değişim arttıkça S/D düzeylerindeki % değişimin azaldığı ( $r=-0.586$ ,  $p=0.045$ ) saptandı.
- 8.Sol atriyal appendiksin perkütan yolla kapatılması sonrası diyastolik işlevlerde bozulmanın olduğu saptandı.
- 9.Diyastolik işlevlerdeki değişimin BNP düzeylerindeki değişim yüzdesiyle ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda AF'li hastalarda inmeden korunmada OAK tedavisine kontrendikasyonu olan ve inme açısından yüksek riskli hastalarda yapılan SAA kapatılmasının sol ventrikül diyastolik işlevlerine olumsuz etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu etkinin klinik uygulamaya nasıl yansıdığı saptanması için daha fazla hasta sayısını içeren, işlevsel kapasiteyi değerlendiren ve klinik sonuçları olan büyük çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızda hastaların tümünde SAA perkütan yolla başarılı şekilde kapatılması ve izlemde major istenmeyen olayların gelişmemesi işlemin etkin ve güvenli olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmanın sonuçları ülkemizden bu konudaki ilk deneyim olması bakımından önem taşımaktadır.



## 8. KAYNAKLAR

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001;86(5):516-21. Epub 2001/10/17. PubMed PMID: 11602543; PubMed Central PMCID: PMC1729985.
2. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949-53. Epub 2006/03/11. doi: 10.1093/eurheartj/ehi825. PubMed PMID: 16527828.
3. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1534-9. Epub 2009/11/26. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.022. PubMed PMID: 19932788.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429. Epub 2010/08/31. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. PubMed PMID: 20802247.
5. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354. Epub 2006/08/16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292. PubMed PMID: 16908781.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012;14(10):1385-413. Epub 2012/08/28. doi: 10.1093/europace/eus305. PubMed PMID: 22923145.
7. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008;39(6):1901-10. Epub 2008/04/19. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.501825. PubMed PMID: 18420954.
8. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost*. 2008;99(2):295-304. Epub 2008/02/19. doi: 10.1160/TH07-08-0508. PubMed PMID: 18278178.
9. Chao TF, Lin YJ, Tsao HM, Tsai CF, Lin WS, Chang SL, et al. CHADS(2) and CHA(2)DS(2)-VASc scores in the prediction of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(23):2380-5. Epub 2011/11/26. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.045. PubMed PMID: 22115643.
10. 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. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1500-10. Epub 2012/01/17. doi: 10.1093/eurheartj/ehr488. PubMed PMID: 22246443.

11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-67. Epub 2007/06/20. PubMed PMID: 17577005.
12. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(16):1413-25. Epub 2012/04/14. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.008. PubMed PMID: 22497820.
13. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):755-9. Epub 1996/02/01. doi: 10.1016/0003-4975(95)00887-X. PubMed PMID: 8572814.
14. Smolka G, Wojakowski W. Percutaneous closure of left atrial appendage in patients with atrial fibrillation 2011; 19.
15. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373(9658):155-66. Epub 2009/01/13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4. PubMed PMID: 19135613.
16. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Karakulak UN, Kaya EB. Atrial fibrilasyonlu bir olguda sol atriyal apendiksin perkütan yolla kapatılması. *Turkish Journal of Arrhythmia and Electrophysiology.* 2010;8:172-7.
17. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:79-99. Epub 2011/08/09. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134633. PubMed PMID: 21819239.
18. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Kaya EB, Sahiner L, Sabanov C, et al. [Percutaneous closure of the left atrial appendage: a new option for the prevention of thromboembolic stroke]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2011;39(8):668-74. Epub 2012/01/20. doi: 10.5543/tkda.2011.01727. PubMed PMID: 22257805.
19. 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. Epub 2011/01/19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976449. PubMed PMID: 21242484.
20. DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Smith MD, Harrison MR, Berk MR. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation.* 1991;84(3 Suppl):I288-95. Epub 1991/09/01. PubMed PMID: 1884498.
21. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(1):318-25. Epub 1993/07/01. PubMed PMID: 8509558.
22. Aksoy H, Okutucu S, Kaya EB, Deveci OS, Evranos B, Aytemir K, et al. Clinical and echocardiographic correlates of improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2010;12(9):1256-61. Epub 2010/05/19. doi: 10.1093/europace/euq150. PubMed PMID: 20478931.
23. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation.* 1999;100(1):87-95. Epub 1999/07/07. PubMed PMID: 10393686.

24. Shi Y, Ducharme A, Li D, Gaspo R, Nattel S, Tardif JC. Remodeling of atrial dimensions and emptying function in canine models of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2001;52(2):217-25. Epub 2001/10/31. PubMed PMID: 11684069.
25. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33. Epub 2009/02/04. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023. PubMed PMID: 19187853.
26. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation.* 1996;94(9):2138-45. Epub 1996/11/01. PubMed PMID: 8901664.
27. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic dysfunction in post-cardiac surgical management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7(2 Suppl 1):18-20. Epub 1993/04/01. PubMed PMID: 8471745.
28. Lukowicz TV, Fischer M, Hense HW, Doring A, Stritzke J, Riegger G, et al. BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):525-31. Epub 2005/06/01. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.12.010. PubMed PMID: 15921790.
29. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama.* 2001;285(18):2370-5. Epub 2001/05/10. PubMed PMID: 11343485.
30. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):6-12. Epub 1992/01/01. PubMed PMID: 1727097.
31. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: I. Clinical features of patients at risk. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Ann Intern Med.* 1992;116(1):1-5. Epub 1992/01/01. PubMed PMID: 1727091.
32. Kahn SR, Solymoss S, Flegel KM. Nonvalvular atrial fibrillation: evidence for a prothrombotic state. *Cmaj.* 1997;157(6):673-81. Epub 1997/10/06. PubMed PMID: 9307553; PubMed Central PMCID: PMC1228105.
33. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikhzadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1996;75(2):219-23. Epub 1996/02/01. PubMed PMID: 8815563.
34. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation.* 2007;115(24):3050-6. Epub 2007/06/06. doi: CIRCULATIONAHA.106.644484 [pii]  
10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644484. PubMed PMID: 17548732.
35. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369-429. Epub 2010/08/31. doi: ehq278 [pii]  
10.1093/eurheartj/ehq278. PubMed PMID: 20802247.

36. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-17. Epub 2007/09/28. doi: ehm358 [pii]  
10.1093/eurheartj/ehm358. PubMed PMID: 17897924.
37. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113(5):359-64. Epub 2002/10/29. PubMed PMID: 12401529.
38. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1019-26. Epub 2003/09/12. doi: 10.1056/NEJMoa022913. PubMed PMID: 12968085.
39. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125-32. Epub 2008/08/01. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341. PubMed PMID: 18667399.
40. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967-75. Epub 2009/01/30. doi: 10.1093/eurheartj/ehn599. PubMed PMID: 19176537.
41. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119(5):448 e1-19. Epub 2006/05/03. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.057. PubMed PMID: 16651058.
42. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423-34. Epub 2009/01/21. doi: 10.1093/europace/eun369. PubMed PMID: 19153087; PubMed Central PMCID: PMC2659602.
43. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422-34. Epub 2005/10/06. doi: 10.1093/eurheartj/ehi505. PubMed PMID: 16204266.
44. Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*. 1996;94(7):1600-6. Epub 1996/10/01. PubMed PMID: 8840850.
45. Schotten U, Verheule S, Kerfant BG, Greiser M. Enhanced late  $Na^{+}$  currents in atrial fibrillation new drug target or just an epiphenomenon? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2343-5. Epub 2010/05/22. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.046. PubMed PMID: 20488305.
46. Verheule S, Tuyls E, van Hunnik A, Kuiper M, Schotten U, Allessie M. Fibrillatory conduction in the atrial free walls of goats in persistent and permanent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):590-9. Epub 2010/10/13. doi: 10.1161/CIRCEP.109.931634. PubMed PMID: 20937721.
47. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66. Epub 1998/09/03. doi: 10.1056/NEJM199809033391003. PubMed PMID: 9725923.

48. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled 'research perspectives in atrial fibrillation'. *Europace*. 2009;11(7):860-85. Epub 2009/06/18. doi: 10.1093/europace/eup124. PubMed PMID: 19531542.
49. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet*. 2009;41(8):876-8. Epub 2009/07/15. doi: 10.1038/ng.417. PubMed PMID: 19597491; PubMed Central PMCID: PMC2740741.
50. L V Andersen PV, P Deichgraeber, J S Lindholt, L S Mortensen, L Frost for the prevention of systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation: a metaanalysis *Heart and vessels*. 2008;94:1607–13.
51. Pollick C TD. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. Implications for the development of thrombus. *Circulation*. 1991;84:223–31.
52. Xu J, Cui G, Esmailian F, Plunkett M, Marelli D, Ardehali A, et al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):363-8. Epub 2004/01/21. doi: 10.1161/01.CIR.0000109495.02213.52. PubMed PMID: 14732752.
53. Asinger RW KJ, Pearce LA, et al. . Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fi brillation: II Dense spontaneous echocardiographic contrast. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:1088–96.
54. Marin F, Roldan V, Climent VE, Ibanez A, Garcia A, Marco P, et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart*. 2004;90(10):1162-6. Epub 2004/09/16. doi: 10.1136/hrt.2003.024521. PubMed PMID: 15367514; PubMed Central PMCID: PMC1768504.
55. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, Nightingale SD, Pearce LA, Tracy RP, et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Thromb Haemost*. 1999;82(1):100-3. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10456461.
56. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GY. Platelet activation, haemorheology and thrombogenesis in acute atrial fibrillation: a comparison with permanent atrial fibrillation. *Heart*. 2003;89(9):1093-5. Epub 2003/08/19. PubMed PMID: 12923042; PubMed Central PMCID: PMC1767809.
57. Kamath S, Chin BS, Blann AD, Lip GY. A study of platelet activation in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13(7):627-36. Epub 2002/11/20. PubMed PMID: 12439149.
58. Engelmann MD, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2083-92. Epub 2005/06/25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi350. PubMed PMID: 15975993.
59. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91. Epub 2001/12/12. PubMed PMID: 11739301.
60. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Brenchley PE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement

of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci (Lond)*. 1998;94(4):395-404. Epub 1998/06/26. PubMed PMID: 9640345.

61. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res*. 1995;77(5):863-8. Epub 1995/11/01. PubMed PMID: 7554139.

62. Davis ME, Cai H, Drummond GR, Harrison DG. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase expression through c-Src by divergent signaling pathways. *Circ Res*. 2001;89(11):1073-80. Epub 2001/11/22. PubMed PMID: 11717166.

63. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1669-77. Epub 2000/05/12. PubMed PMID: 10807475.

64. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1832-9. Epub 2005/06/07. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.070. PubMed PMID: 15936615.

65. Goette A, Ittenson A, Hoffmanns P, Reek S, Hartung W, Klein H, et al. Increased expression of P-selectin in patients with chronic atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11 Pt 2):1872-5. Epub 2001/01/05. PubMed PMID: 11139946.

66. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):705-11. Epub 2005/03/01. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.080. PubMed PMID: 15734614.

67. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547-54. Epub 1999/10/20. PubMed PMID: 10525506; PubMed Central PMCID: PMC1760793.

68. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(12):1080-7. Epub 1999/12/10. PubMed PMID: 10588784.

69. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):961-9. Epub 1994/03/15. PubMed PMID: 8106703.

70. Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1722-9. Epub 1996/06/01. PubMed PMID: 8636560.

71. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):599-607. Epub 1994/03/01. PubMed PMID: 8113541.

72. Mitusch R, Garbe M, Schmucker G, Schwabe K, Stierle U, Sheikhzadeh A. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):944-7. Epub 1995/05/01. PubMed PMID: 7733009.

73. Gosselink AT, Bijlsma EB, Landsman ML, Crijns HJ, Lie KI. Long-term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation. A 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 1994;15(10):1368-72. Epub 1994/10/01. PubMed PMID: 7821314.
74. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1622-6. Epub 1998/06/17. PubMed PMID: 9626843.
75. Horton RP SJ, Wang Y, et al. . Percutaneous left atrial appendage occlusion devices. Transseptal catheterization and interventions. Transseptal catheterization and interventions, ed Thakur R and Natale A Cardiotext Publishing LLC 2010.
76. Jin Hur YJKea. Left Atrial Appendage Thrombi in Stroke Patients: Detection with Two-Phase Cardiac CT Angiography versus Transesophageal echocardiography. . *Radiology* 2009;251:683 – 0.
77. Hara H HD, Van Tassel RA. . The left atrial appendage: anatomy, physiology and therapeutic percutaneous closure. Textbook of interventional cardiology. 2008(5th Edition. ).
78. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-22. Epub 2003/03/28. doi: 10.1056/NEJMoa022066. PubMed PMID: 12660385.
79. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology*. 1978;28(10):973-7. Epub 1978/10/01. PubMed PMID: 570666.
80. Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke*. 1980;11(1):35-8. Epub 1980/01/01. PubMed PMID: 7355427.
81. Echocardiography SPiAFICo. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 1998;128:639–47.
82. Lip GY, Boos CJ. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart*. 2006;92(2):155-61. Epub 2005/09/15. doi: 10.1136/hrt.2005.066944. PubMed PMID: 16159980; PubMed Central PMCID: PMC1860779.
83. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J*. 2004;25(19):1734-40. Epub 2004/09/29. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.030. PubMed PMID: 15451152.
84. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(5):679-83. Epub 2005/04/19. doi: 10.1136/jnnp.2004.048827. PubMed PMID: 15834026; PubMed Central PMCID: PMC1739612.
85. Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1996;27(10):1765-9. Epub 1996/10/01. PubMed PMID: 8841326.
86. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N*

Engl J Med. 1996;335(8):540-6. Epub 1996/08/22. doi: 10.1056/NEJM199608223350802. PubMed PMID: 8678931.

87. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-66. Epub 2001/11/03. PubMed PMID: 11692017.

88. Britton M, Gustafsson C. Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke*. 1985;16(2):182-8. Epub 1985/03/01. PubMed PMID: 3975954.

89. Albers GW. Stroke prevention in atrial fibrillation: pooled analysis of SPORTIF III and V trials. *Am J Manag Care*. 2004;10(14 Suppl):S462-9; discussion S9-73. Epub 2005/02/09. PubMed PMID: 15696910.

90. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2010;123(6):484-8. Epub 2010/06/24. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.12.013. PubMed PMID: 20569748.

91. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70. Epub 2001/06/13. PubMed PMID: 11401607.

92. 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. Epub 2009/09/19. doi: 10.1378/chest.09-1584. PubMed PMID: 19762550.

93. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Bmj*. 2011;342:d124. Epub 2011/02/02. doi: 10.1136/bmj.d124. PubMed PMID: 21282258; PubMed Central PMCID: PMC3031123.

94. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010;12(10):1360-420. Epub 2010/09/30. doi: 10.1093/europace/euq350. PubMed PMID: 20876603.

95. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69(6):546-54. Epub 2007/08/08. doi: 10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d. PubMed PMID: 17679673.

96. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, Lane DA, Lallemand B, Lip GY, et al. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):295-301. Epub 2012/02/02. doi: 10.1093/eurjhf/hfs005. PubMed PMID: 22294759.

97. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719-47. Epub 2012/08/28. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. PubMed PMID: 22922413.

98. Roldan V, Marin F, Fernandez H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdes M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious



bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest*. 2012. Epub 2012/06/23. doi: 10.1378/chest.12-0608. PubMed PMID: 22722228.

99. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(9):861-7. Epub 2012/08/04. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019. PubMed PMID: 22858389.

100. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):997-1011. Epub 2011/11/04. doi: 10.1160/TH11-10-0690. PubMed PMID: 22048796.

101. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106(4):739-49. Epub 2011/07/27. doi: 10.1160/TH11-05-0364. PubMed PMID: 21789337.

102. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9. Epub 2006/03/01. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017. PubMed PMID: 16504638.

103. Oto M.A. AK, Kaya B.,Şahiner L Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2011;5.

104. ELIAS G. AKL M, MARK K. ABI NADER, MD and GRANT R. SIMONS, MD, FACC, FHRS Novel Oral Anticoagulants and Left Atrial Appendage Occlusion Devices. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2012;3:818–28.

105. Augoustides JG. Breakthroughs in anticoagulation: advent of the oral direct factor Xa inhibitors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(4):740-5. Epub 2012/05/23. doi: 10.1053/j.jvca.2012.03.029. PubMed PMID: 22608466.

106. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: dabigatran, apixaban and rivaroxaban. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(4):567-77. Epub 2011/01/25. doi: 10.1517/14656566.2011.528754. PubMed PMID: 21254865.

107. 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. *Lancet*. 2009;374(9689):534-42. Epub 2009/08/18. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X. PubMed PMID: 19683639.

108. Cox JL, Ad N. New surgical and catheter-based modifications of the Maze procedure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;12(1):68-73. Epub 2000/04/04. PubMed PMID: 10746926.

109. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart

disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(13):e1-142. Epub 2008/10/14. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.007. PubMed PMID: 18848134.

110. Rosenzweig BP, Katz E, Kort S, Schloss M, Kronzon I. Thromboembolus from a ligated left atrial appendage. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(5):396-8. Epub 2001/05/05. PubMed PMID: 11337686.

111. Lynch M, Shanewise JS, Chang GL, Martin RP, Clements SD. Recanalization of the left atrial appendage demonstrated by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1774-5. Epub 1997/06/01. PubMed PMID: 9205186.

112. Dawson AG, Asopa S, Dunning J. Should patients undergoing cardiac surgery with atrial fibrillation have left atrial appendage exclusion? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2):306-11. Epub 2009/11/28. doi: 10.1510/icvts.2009.227991. PubMed PMID: 19942634.

113. Block PC, Burstein S, Casale PN, Kramer PH, Teirstein P, Williams DO, et al. Percutaneous left atrial appendage occlusion for patients in atrial fibrillation suboptimal for warfarin therapy: 5-year results of the PLAATO (Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion) Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(7):594-600. Epub 2009/07/25. doi: 10.1016/j.jcin.2009.05.005. PubMed PMID: 19628179.

114. Meier B, Palacios I, Windecker S, Rotter M, Cao QL, Keane D, et al. Transcatheter left atrial appendage occlusion with Amplatzer devices to obviate anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;60(3):417-22. Epub 2003/10/23. doi: 10.1002/ccd.10660. PubMed PMID: 14571497.

115. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(5):700-6. Epub 2010/09/09. doi: 10.1002/ccd.22764. PubMed PMID: 20824765.

116. Gorodnitskiy A, Lucariello RJ, Aizer A, Coppola JT. A novel approach to left atrial appendage exclusion: the WATCHMAN device. *Cardiol Rev.* 2010;18(5):230-3. Epub 2010/08/12. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181e53abb. PubMed PMID: 20699670.

117. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):923-9. Epub 2012/03/03. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.028. PubMed PMID: 22381428.

118. Philbin EF, Rocco TA, Jr. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J.* 1997;134(2 Pt 1):188-95. Epub 1997/08/01. PubMed PMID: 9313596.

119. O'Connor CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol.* 2000;86(8):863-7. Epub 2000/10/12. PubMed PMID: 11024402.

120. Vranka I, Penz P, Dukat A. Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. *Exp Clin Cardiol.* 2007;12(4):197-201. Epub 2008/07/25. PubMed PMID: 18651004; PubMed Central PMCID: PMC2359612.

121. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Morishita S, Shinohara H, Tamura Y. Prediction of transition to chronic atrial fibrillation in elderly patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation by transthoracic Doppler echocardiography. *Clin Cardiol*. 2009;32(11):E23-8. Epub 2009/10/10. doi: 10.1002/clc.20489. PubMed PMID: 19816873.
122. Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, et al. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(10):1697-702. Epub 2003/05/28. PubMed PMID: 12767649.
123. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2373-83. Epub 2004/12/03. doi: 10.1056/NEJMoa041018. PubMed PMID: 15575053.
124. Hagens VE, Van Veldhuisen DJ, Kamp O, Rienstra M, Bosker HA, Veeger NJ, et al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAtE Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. *Heart Rhythm*. 2005;2(1):19-24. Epub 2005/04/27. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.09.028. PubMed PMID: 15851259.
125. Reant P, Lafitte S, Jais P, Serri K, Weerasooriya R, Hocini M, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. 2005;112(19):2896-903. Epub 2005/11/02. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523928. PubMed PMID: 16260634.
126. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44. Epub 2002/11/13. PubMed PMID: 12427417.
127. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail*. 2002;8(5):279-87. Epub 2002/11/02. PubMed PMID: 12411978.
128. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, Weyman AE. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(3):644-55. Epub 1990/09/01. PubMed PMID: 2387938.
129. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, Gallo JJ, Yoran C, Frater RW, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation*. 1986;74(1):187-96. Epub 1986/07/01. PubMed PMID: 3708773.
130. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(5):2241-50. Epub 1994/05/01. PubMed PMID: 8181149.
131. Bristow JD, Van Zee BE, Judkins MP. Systolic and diastolic abnormalities of the left ventricle in coronary artery disease. Studies in patients with little or no enlargement of ventricular volume. *Circulation*. 1970;42(2):219-28. Epub 1970/08/01. PubMed PMID: 5431925.
132. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2008;22(2):111-8. Epub 2008/02/12. doi: 10.1007/s10840-008-9203-8. PubMed PMID: 18264747.

133. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(11):927-31. Epub 1999/11/07. PubMed PMID: 10552353.
134. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):459-67. Epub 1997/08/01. PubMed PMID: 9247519.
135. Kamohara K, Popovic ZB, Daimon M, Martin M, Ootaki Y, Akiyama M, et al. Impact of left atrial appendage exclusion on left atrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):174-81. Epub 2007/01/03. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.057. PubMed PMID: 17198808.
136. Chirillo F, Brunazzi MC, Barbiero M, Giavarina D, Pasqualini M, Franceschini-Grisolia E, et al. Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(1):19-26. Epub 1997/07/01. PubMed PMID: 9207616.
137. Al-Omari MA, Finstuen J, Appleton CP, Barnes ME, Tsang TS. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function and filling pressure in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1759-65. Epub 2008/06/14. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.067. PubMed PMID: 18549855.
138. Donal E, Ollivier R, Veillard D, Hamonic S, Pavin D, Daubert JC, et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2010;11(10):845-52. Epub 2010/09/23. doi: 10.1093/ejechocard/jeq074. PubMed PMID: 20858660.
139. Appleton C. Assessment of LA size and function ESE. 2010;12(07).
140. Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):724-7. Epub 1999/03/18. PubMed PMID: 10080426.
141. Karuppiyah S, Graham F, Ledwidge M, Conlon C, Cahill J, O'Loughlin C, et al. Elevated BNP with normal systolic function in asymptomatic individuals at-risk for heart failure: a marker of diastolic dysfunction and clinical risk. *Ir J Med Sci.* 2006;175(4):5-13. Epub 2007/02/23. PubMed PMID: 17312822.
142. Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1868-72. Epub 2004/05/18. doi: 10.1016/j.jacc.2003.12.050. PubMed PMID: 15145113.
143. Stollberger C, Ernst G, Bonner E, Finsterer J, Slany J. Left atrial appendage morphology: comparison of transesophageal images and postmortem casts. *Z Kardiol.* 2003;92(4):303-8. Epub 2003/04/23. doi: 10.1007/s00392-003-0903-x. PubMed PMID: 12707789.
144. Ernst G, Stollberger C, Finsterer J. Determination of left atrial appendage morphology. *Circulation.* 1998;98(21):2355. Epub 1998/11/24. PubMed PMID: 9826326.
145. Ernst G, Stollberger C, Abzieher F, Veit-Dirscherl W, Bonner E, Bibus B, et al. Morphology of the left atrial appendage. *Anat Rec.* 1995;242(4):553-61. Epub 1995/08/01. doi: 10.1002/ar.1092420411. PubMed PMID: 7486025.

146. Pedro Almeida EIdO, João Marques,, Fernando Ribeiro PCS, Anto'nio Nunes Diogo, Fausto Pinto. Impact of left atrial appendage occlusion, with percutaneous device on left atrial function. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(17\_S).
147. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, Patel R, Gabel M, Walsh RA. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res*. 1993;72(1):167-75. Epub 1993/01/01. PubMed PMID: 8417839.
148. Tabata T, Oki T, Yamada H, Iuchi A, Ito S, Hori T, et al. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 1998;81(3):327-32. Epub 1998/02/19. PubMed PMID: 9468076.
149. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601. Epub 2002/02/06. PubMed PMID: 11827925.
150. Oto A, Aytemir K, Okutucu S, Karakulak UN, Kaya EB. Atrial fibrilasyonlu bir olguda sol atriyal apendiksin perkütan yolla kapatılması. *Türk Aritmi Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 2010;8:172-7.
151. Gorodnitskiy A, Lucariello RJ, Aizer A, Coppola JT. A novel approach to left atrial appendage exclusion: the WATCHMAN device. *Cardiol Rev*. 2010;18(5):230-3. Epub 2010/08/12. doi: 10.1097/CRD.0b013e3181e53abb  
00045415-201009000-00002 [pii]. PubMed PMID: 20699670.
152. Lerakis S, Synetos A. WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation: a percutaneous-device delivery approach. *Future Cardiol*. 2007;3(5):507-9. Epub 2007/09/01. doi: 10.2217/14796678.3.5.507. PubMed PMID: 19804304.
153. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, Grube E, Yakubov S, Turi ZG, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(13):1490-5. Epub 2007/04/03. doi: S0735-1097(07)00747-4 [pii]  
10.1016/j.jacc.2007.02.035. PubMed PMID: 17397680.
154. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, Packer D, Asirvatham S, Van Tassel R, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J*. 2006;151(5):956-61. Epub 2006/04/29. doi: S0002-8703(06)00125-6 [pii]  
10.1016/j.ahj.2006.02.005. PubMed PMID: 16644311.