

T.C
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**SOL ATRİYAL SPONTAN EKOKONTRAST VE TROMBÜS
OLUŞUMUNDA KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK RİSK
FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Asım Oktay ERGENE

Dr. Aytül BELGİ

OCAK - 1997

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ-AMAÇ	1-3
2. GENEL BİLGİLER	
ATRİYAL FİBRİLASYON	
Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojisi	4-5
Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojisi	5-6
Atriyal Fibrilasyonun Fonksiyonel Mekanizması	6
Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri	6-7
Atriyal Fibrilasyonda Klinik Görünüm	7-8
Atriyal Fibrilasyonda Sistemik Embolizasyon	8-12
EKO KARDİYO GRAFİ	13-14
PULMONER VENÖZ AKIM	14-15
SOL ATRİYAL APENDİKS VE AKIM ÖZELLİKLERİ	16-17
SPONTAN EKO KONTRAST FENOMENİ	17
3. HASTALAR VE YÖNTEM	
HASTALAR	18
TRANSTORASİK EKO KARDİYO GRAFİ	18-19
TRANSÖSEFAGİYAL EKO KARDİYO GRAFİ	19-21
4. BULGULAR	23-30
5. TARTIŞMA	31-36
6. KAYNAKLAR	37-45

Asistanlığım süresince eğitimime değerli katkıları olan Kardiyoloji, İç Hastalıkları ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalları öğretim üyelerine ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma saygılarımı sunarım.

Dr. Aytül Belgi

GİRİŞ-AMAC

Atrial fibrilasyon (AF) klinik pratikte en çok karşılaşılan aritmidir. İnsidansı yaşla ve yapısal kalp hastalığı ile birlikte artmaktadır. Yetişkin popülasyonda prevalansı %0.3-0.4' dür (1). Altmış yaş üzerindeki grupta prevalansı %2-4'dür, 75 yaş üzerindeki grupta ise prevalansı %11.6 olarak bildirilmiştir (2,3). Erkeklerde (%2.2), kadınlara (%1.7) göre biraz daha fazladır (4).

Atrial fibrilasyon, romatizmal kalp hastalıklarında, özellikle mitral darlığında sıktır. Koroner arter hastalığı, konjestif veya hipertrofik kardiyomiyopati, hipertansiyon, mitral valv prolapsusu, mitral anüler kalsifikasyon gibi diğer nedenlere bağlı kalp hastalıklarında da görülür. İntrakardiyak tümörler ve musküler distrofi ile nadir olarak bildirilmiştir. Akut miyokard infarktüsü veya miyokard infarktüsünü izleyen kardiyak cerrahiden sonra AF sıktır, ancak nadiren sorun teşkil eder ve geçicidir. Geçici AF'dan genellikle nonkardiyak faktörler sorumludur. Bu faktörler; hipertiroidizm, akut alkol intoksikasyonu, kolinerjik ilaçlar, nonkardiyak cerrahi, diagnostik incelemeler ve hipoksemiye neden olan akciğer hastalıklarıdır. AF altta yatan bir patoloji bulunmadan da görülebilir, bu durum "Lone" AF veya primer AF olarak adlandırılır (5-7). "Lone" AF'nun, AF içindeki prevalansı genellikle %10 ve daha az olarak belirtilmektedir (5-7). Hastaların çoğu 65 yaşından gençtir. Bununla birlikte yaş "lone" AF'nu tanımlamada kriter değildir.

Framingham çalışması 1982 verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde AF'nun kardiyak nedenleri bazı farklılıklar gösterir (4). AF'nun etiyolojisinde erkeklerde, kalp yetmezliği, romatizmal kalp hastalığı, hipertansiyon bulunurken, kadınlarda önemli 2

etiyojik neden kalp yetmezliği ve romatizmal kalp hastalığıdır. Etiyolojide romatizmal kalp hastalığı, kadınlarda erkeklere göre daha sıktır.

Gerek nonromatizmal AF, gerekse romatizmal AF’da artmış tromboemboli riski kardiyak kaynaklıdır(8). Sol atriyal apendiksde trombüs oluşum insidansının yüksek olması nedeniyle sol atriyal apendiks fonksiyonları ve kan akımı son zamanlarda daha fazla sayıda çalışmaya konu olmaktadır (9-11). İki boyutlu ekokardiyografi sol atriyum anatomisinin, sol atriyum kitlelerinin teşhisinde güvenilir bir yöntemdir. Bununla birlikte sol atriyal apendiksin prekordiyal yaklaşımla incelenmesi zordur. Transsefagiyal ekokardiyografi (TE), sol atriyumun, özellikle sol atriyal apendiksin güvenilir olarak incelenmesini sağlar (12-16). Bu teknik sol atriyal spontan eko kontrast, sol atriyal apendiks trombüsünün ve bunların beraberliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (13-20). Bununla birlikte sol atriyal apendiksin ekokardiyografik özellikleri ve klinik önemi yeteri kadar analiz edilmemiştir.

AF’lu hasta spektrumu içinde tromboemboli riski eşit dağılmamıştır, yüksek ve düşük riskli subgruplar mevcuttur (8,6,21). Warfarin ve aspirin ile antitrombotik tedavi AF’lu hastalarda inme ve sistemik emboli riskini belirgin şekilde azaltmıştır (22-25). Yapılan randomize klinik çalışmalarda warfarin tedavisi uygulanan hastalarda ciddi kanama riskinin yılda %0.8-2.5 arasında olduğu bulunmuş ve antitrombotik tedavi profilaksisinin uygulanabilir olduğunu göstermiştir (22-25). Bu düşük hemoraji oranlarının , özellikle uzun tedavi periyodunda ve yaşlı kişilerde de aynı olup olmadığı açık değildir. AF’lu hastaların tromboemboli açısından, yüksek ve düşük riskli gruplara ayrılması, warfarin tedavisinde ısrarlı olacağımız hastaları belirlemede yardımcı olur.

Bugün için AF’da tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için kabul edilen genel tedavi prensibi; 65 yaşın üzerindeki hastalara international normalized ratio yakın izlenmek şartıyla warfarin verilmesi, 65 yaşın altında risk faktörü olmayan AF’lu hastalara asitil salisilik asit verilmesi şeklindedir. Günümüzde kullandığımız tedavi protokolu, klinik risk faktörlerini dikkate almaktadır. Ancak klinik risk faktörleri dışında, ekokardiyografik risk faktörlerinin olup olmadığı konusu açık değildir. Biz bu çalışmamızda; sol atriyumda spontan ekokontrast (SEK) ve trombüs oluşumunda (dolayısıyla tromboemboli oluşumunda) etkili ekokardiyografik kriterlerin de olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu tür kriterlerin saptanması halinde AF’nun tromboembolik tedavi protokolünde bazı değişiklerin yapılabileceğini düşündük.

GENEL BİLGİLER

ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojisi

Atriyal taşiaritmiler klinikte sık olarak izlenir. Bunlardan biri olan AF 3 klinik durumda görülür: 1) Belirgin yapısal kalp hastalığının olmadığı durumda, primer aritmi olarak 2) Yapısal kalp hastalığının olmadığı, ancak yatkınlık yaratan sistemik bozukluk durumunda, sekonder aritmi olarak 3) Özellikle atriyumları etkileyen yapısal kalp hastalığı durumunda, sekonder aritmi olarak. Bu 3 klinik durumda, AF oluşuktan sonra devamından sorumlu patofizyolojik faktörler aynı olmasına rağmen, başlatıcı faktörlerin farklı olduğu düşünülmektedir (26).

Kardiyak hastalıklara bağlı sekonder AF'nun patofizyolojik bulguları ile diğer AF formları arasında belirgin farklar vardır. Yapısal kalp hastalığı ile birlikte bulunan AF'da, atriyal dilatasyon, yama şeklinde fibrozis, sinoatriyal nod tahribatına ait bulgular görülebilir (27,28). Tirotoksikoz, elektrolit denge bozukluğu gibi sistemik bozukluklara sekonder AF'da, patolojik bozukluk genellikle izlenemez veya nonspesifik fibrozis şeklinde görülebilir. Paroksizmal AF'da patolojik bulgu saptanamamakla birlikte; atriyal miyosit iyon kanallarının anormal fonksiyonu, atriyal miyokardın fonksiyonel hastalığı ve tanımlanmamış yapısal bozuklukların sorumlu olduğu düşünülmektedir. AF bazı hastalarda hasta sinüs sendromunun ilk belirtisi olabilir.

AF şekli ile altta yatan patoloji arasında ilişki vardır. Kalp hastalığı varlığında AF paroksizmal başlangıçlı olabilir ve kalp hastalığı klinik olarak belirgin olduğunda süreklilik kazanır. Sistemik hastalığın sonucu gelişen AF, altta yatan bozukluk devam ettiği sürece

izlenir, bozukluğun giderilmesiyle kendiliğinden düzelebilir veya kardiyoversiyon ile sinüs ritmine çevrilip idame ettirilir. AF, kalp ve kalp dışı hastalıklar söz konusu değilse, genellikle paroksizmal ve tekrarlayıcıdır (29).

Atrial Fibrilasyonun Elektrofizyolojisi

AF'nun mekanizmasına yönelik, en çok kabul gören teori Moe'nin çok dalga (Multiple Wavelet) hipotezidir (30). Bu hipotez, atriyumda dolaşan çok sayıda impulsun, devamlı elektriki aktivite yaratmasına dayanır. Dolaşan dalgalar dairesel tiptedir, dairenin merkezinde dolanımın sürekliliğinden sorumlu, fonksiyonel olarak belirlenmiş ileti bloğu mevcuttur (31). Kaba AF'da dalga sayısı az, dalga boyu uzundur. İnce AF'da dalga sayısı fazla, dalga boyu kısadır.

AF'nun idamesi için, dalga boyu (İletim hızı×Refrakter dönem) belirleyicidir. Dalga boyunun uzaması, AF'nun sonlanmasına veya önlenmesine, dalga boyunun kısalması AF'nun başlamasına veya devam etmesine neden olur. Dalga boyu antiaritmik ilaçlarla uzayabilir. Parasempatik tonusun artması, hızlı atriyal pacing, intraatriyal ileti anomalileri dalga boyunun kısalmasına neden olabilir.

Spach ve arkadaşları 1988'de transmembran potansiyelin normal, refrakter periyodun uniform olması durumunda da atriyum miyokardında "reentry" olabileceğini gösterdiler. Bunun nedeni, yapısal anizotropi adı verilen ve longitüdinale iletim hızının transvers iletim hızından daha yüksek olmasından kaynaklanan durumdur(32). 1988'de Kased ve Zipes, 1990'da Klein atriyum basıncının yükselmesinden kaynaklanan gerilimin, atriyum kasında refrakter dönem ve iletim hızını değiştirerek homojeniteyi bozduğunu ileri sürdüler (33,34).

Sonuç olarak; refrakter dönemdeki değişiklik aritmojenik faktörlerin en önemlisidir. Refrakter dönemdeki değişiklik, atriyal dokunun iletim ve dalga boyu gibi diğer elektrofizyolojik özellikleri ile ilişkilidir. Refrakterlikde ve iletimde değişiklik yaratan stabil (yaş, hastalıklar) ve dinamik durumlar (otonom sinir sistemi tonusundaki değişiklik, erken vurular, atriyal gerilim, ilaçlar) söz konusudur (35,36). Bazen bu durumların kombine etkisi de söz konusu olabilir.

Atriyal Fibrilasyonun Fonksiyonel Mekanizması

Normal kalpte parasempatik tonusun artması, AF başlangıcı için yatkınlık oluşturur (37). Bunun oluşmasında birkaç mekanizma söz konusudur. Parasempatik aktivitenin artması durumunda (muskarinik agonist olan asetilkolin ile olduğu gibi), atriyum kasındaki muskarinik tipteki potasyum kanallarının aktivasyonuna bağlı, repolarizasyon süresinde kısalma meydana gelir (38). Bu etkiyle, atriyal dokunun refrakter dönemi ve atriyal uyarının dalga boyu kısalır. Artmış sempatik tonus da AF'na neden olabilir. Burada; atriyal refrakter periyodun, kalp hızındaki değişikliklere yeterince uyum gösterememesi sorumlu tutulmaktadır (39). Artmış kalp hızına, refrakter periyodun fizyolojik kısalma yanıtının olmaması, atriyal taşiaritmiler için yatkınlık oluşturur.

Şu andaki bilgiler, normal veya anormal kalpte "multipl wavelet" aktivasyonun, AF'nun devamı için gerekliliği şeklindedir. Son zamanlardaki incelemeler, unifokal atriyal mekanizmanın, "lone" AF'lu bazı hastalarda başlatıcı faktör olabileceğini göstermektedir.

Atriyal Fibrilasyonun Hemodinamik Etkileri

AF kalp üzerindeki etkilerini birkaç şekilde gösterir. AF'da yüksek kalp hızı yanında, düzensiz ritim nedeniyle atrioventriküler kasılma uyumu bozulmuştur. Etkili atriyal kontraksiyonun kaybı, kardiyak debide belirgin azalmaya neden olur. Bu durum

ventrikülün diastolik doluşunun bozulduğu hastalarda daha belirgindir. AF; mitral darlığı, restriktif kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, perikardiyal hastalık ve miyokard hipertrofisi olanlarda olumsuz hemodinamik etkiye neden olur. Buna karşılık ventrikülü dilate, doluş basıncı yüksek, sistolik fonksiyonu bozuk hastalarda olumsuz hemodinamik etki belirgin olmayabilir.

AF sırasında R-R aralığındaki değişiklik, diastolik doluş süresini sürekli olarak değiştirir. Bazı diastolik intervaller ventrikül doluşu için oldukça kısa, bazıları ise miyokard aşırı derecede yüke maruz bırakacak ve atım hacmini arttıracak kadar uzundur. Ventrikül doluşundaki bu değişkenlik arteriyel basınçta oynamalara neden olur; sonuçta beyin dolaşımı etkilenir ve tipik baş dönmesi hissine neden olur. AF'da görülen semptomların çoğu düzensiz R-R aralığına bağlı olarak sol ventrikül atım hacmindeki değişiklikler ile ilgilidir. AF sırasında kronik yüksek ventriküler hız, global hipokinezi ve dilatasyon ile karakterize geri dönüşlü ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir. Birkaç ay boyunca kalp hızının 130/dk'nın üzerinde olması, taşikardiye bağlı kardiyomiyopati gelişimi için risk teşkil eder (40). Bu tip kardiyomiyopati genellikle etkili hız kontrolü sağlandıktan sonra düzelir (41-43).

AF'nun diğer özelliği kan akımında oluşan stazdır, özellikle fibrilasyon halinde olan apendiks ve dilate sol atriyum, trombüs oluşma riskinin artmasına neden olur.

Atriyal Fibrilasyonda Klinik Görünüm

AF'na eşlik eden semptomlar çeşitlidir. Semptomlar ventrikül hızı, ventrikül fonksiyonları ve eşlik eden diğer medikal problemler gibi faktörlere bağlıdır. Hastaların çoğu palpitasyondan yakınır, ancak presenkop, baş dönmesi, halsizlik, dispne de nadir değildir. Hastaların az bir kısmı asemptomatiktir ve tanı herhangi bir nedenle yapılan

muayene sırasında tesadüfen konur. Asemptomatik kişilerde ventrikül hızı genellikle normal sınırlarda olmasına karşın, ilaç tedavisi uygulanmayanlarda 100/dk'dan fazla olabilir. Bazı hastalar, ventrikül hızının sürekli olarak yüksek olması nedeniyle, sol ventrikül disfonksiyonu gösterirler (44). Bu durum özellikle AF'la birlikte kalp hastalığı olanlarda geçerlidir, ancak "lone" AF'da da meydana gelebilir.

Atrial Fibrilasyonda Sistemik Embolizasyon

AF kalpten kaynaklanan sistemik tromboembolilerin yarısından daha fazlasına neden olan ritim bozukluğudur. Beyin en sık etkilenen organdır. Mitral darlığı ve prostetik mitral kapak ile birlikte olan AF'da yüksek tromboemboli riski uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte AF, bu kapak hastalıkları olmasa bile inme için bağımsız bir risk faktörüdür (45). AF'lu hastalarda yıllık inme sıklığı %5'dir, bu AF'suz hastaların oranından yaklaşık 6 kez fazladır (45-47). Geçici iskemik atak ve klinik olarak belli olmayan, ancak radyolojik olarak saptanan inme dikkate alınacak olursa; nonvalvüler AF'na eşlik eden beyin iskemisi oranı yıllık %7'yi aşkındır (47,48). AF'na bağlı inme 50-59 yaş için %1-5, 80-89 yaş için %30 olarak bildirilmektedir (45,46).

Yapılan çalışmalarda nonromatizmal AF'da tromboemboli komplikasyonunun, sinüs ritmindeki popülasyona göre 5-6 kat fazla olduğu, romatizmal AF'da ise 17 kat fazla olduğu bildirilmektedir (4). "Lone" AF'da tromboemboli komplikasyonu, kalp hastalığı ile birlikte bulunan AF'dan daha azdır. Ancak "lone" AF'da da, tromboemboli açısından, sinüs ritmine göre artmış risk söz konusudur ve insidansı %4.1 olarak bildirilmektedir (5). Paroksizmal AF'dan sürekli AF'na geçme oranı %33 olarak saptanmıştır. Kronik AF oluşumu tromboemboli için risk olarak tespit edilirken, paroksisizm sayısı risk olarak belirlenememiştir (49).

Pulmoner emboli valvüler AF'da %14, nonvalvüler AF'da % 6.3 olarak tespit edilmiştir. AF'da sağ atriyumda oluşabilecek trombüsün pulmoner emboli kaynağı olabileceği unutulmamalıdır. Fakat çoğu kez subklinik seyreder ve fatal pulmoner emboli nadirdir.

AF'da, pace-maker implantasyonunun, venöz ve pulmoner sirkülasyonda tromboemboli için ek bir risk faktörü olduğu unutulmamalıdır (50).

Emboliler AF sırasında olabileceği gibi, AF'nun spontan, elektriksel veya kimyasal kardioversiyonu sonucu, sinüs ritminin elde edilmesi sırasında da oluşabilir. Bir prospektif çalışmada 437 hastaya 572 kardioversiyon girişiminde bulunulmuş ve emboli insidansı %5.3 olarak tespit edilmiştir (oral antikoagülan tedavi almadan). Embolinin meydana gelmesi, işlem sonrası 6.güne kadar olabilmektedir (49). Kardioversiyon öncesi oral antikoagülan tedavi uygulanması halinde, insidans belirgin şekilde düşmektedir (%0.8).

AF'nun klinik önemi, genel popülasyondan, seçilen kontrol grubuna göre mortalitenin ve morbiditenin 2 kat fazla olmasından kaynaklanır. Morbidite nedenlerinin çoğunu inme oluşturur. İnme AF'na bağlı mortalitenin az bir kısmından sorumludur. İnmeden tek başına AF sorumlu değildir. AF ile birlikte diğer kardiyovasküler hastalıkların bulunması riski arttırmaktadır. Örneğin aort kavsi aterom plakları artmış riske neden olmaktadır (51,52).

Tromboemboli riski, hangi mekanizma ile olursa olsun, sonuçları nedeniyle primer antitrombotik tedavinin önemini açıkça göstermektedir. Antitrombotik tedavinin etkinliğini gösteren en kapsamlı çalışmalar AFSAK (Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulant Therapy Study) BAATAF (Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation), CAFA (Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation), SPAF (Stroke

Prevention in Atrial Fibrillation Study), SPINAF (Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study) tır (23). Bu 5 çalışmanın esas amacı, elektrokardiyografik olarak AF tespit edilen hastalarda, inme oranının azaltılmasında, warfarinin etkinliğini saptamaktır. Bu çalışmalarda ölüm ve ilaca bağlı kanama komplikasyonu sıklığı da araştırıldı. Tromboembolik komplikasyonlar için istatistiksel önemi olan risk faktörleri tespit ederek, rutin warfarin tedavisinden en fazla yarar görecekt AF'lu hastaların saptanmasına çalışıldı. Çalışmaların özellikleri ve elde edilen başlıca sonuçlar tablo 1-3'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Atrial Fibrilasyon Çalışmaları: Hasta Sayıları

Çalışmalar	Kontrol	Warfarin	Hedef A/C
AFASAK	336	335	INR 2.8-4.2
BAATAF	208	215	PTR 1.2-1.5
CAFA	191	187	INR 2.0-3.0
SPAF	211	210	PTR 1.3-1.8
SPINAF	290	260	PTR 1.2-1.5
Toplam	1236	1204	
	Kontrol	Aspirin	ASA Dozu
AFASAK	336	336	75 mg
SPAF	568	552	325 mg
Toplam	904	888	

A/C: Antikoagülasyon **INR:** International normalized ratio **PTR:** Protrombin oranı

ASA: Aspirin

AFASAK: Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulant Therapy Study

BAATAF : Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation

CAFA: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation

SPAF: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study

SPINAF: Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study

Tablo 2. *Atriyal Fibrilasyon Çalışmaları: Yaş ve risk faktörüne göre yıllık olay oranı*

Risk Sınıflaması	Plasebo		Warfarin	
	% hasta	Olay oranı	% hasta	Olay oranı
*Yaş <65				
Risk faktörü yok	15	%1.0	17	%1.0
1 ≥Risk faktörü	17	%4.9	17	%1.7
*Yaş 65-75				
Risk faktörü yok	20	%4.3	20	%1.1
1 ≥Risk faktörü	27	%5.7	27	%1.7
*Yaş >75				
Risk faktörü yok	11	%3.5	11	%1.7
1 ≥Risk faktörü	9	%8.1	9	%1.2

Önemli Risk Faktörleri: hipertansiyon, diabetes mellitus, önceki inme/geçici iskemik atak

Tablo 3. *Atriyal Fibrilasyon Çalışmaları; 1593 hastada Stroke İçin Risk Faktörleri*

Değişkenler	N	Rölatif Risk		
		Univariate	p	Multivariate
Önceki inme/GİA	76	3.5	0.0001	2.5
Diabetes	243	2.0		1.7
Hipertansiyon	732	1.9		1.6
Kalp yetmezliği	340	1.7	AD	1.4
AMI	217	1.7		1.2
Anjina	361	1.5		-
Kalp hastalığı	643	1.6		1.0
Paroksizmal AF	207	0.9		-
Yaş	-	1.4		1.4

GİA: geçici iskemik atak, AMI: akut miyokard enfarktüsü, AD: anlamlı değil

Bu çalışmaların planlanmasında bazı farklılıklar olmasına rağmen, temel klinik verilere ilişkin randomizasyon iyi yapılmıştır. Sadece SPAF ve AFASAK çalışmalarında aspirinin etkinliği değerlendirilirken, paroksizmal AF; SPAF, BAATAF, CAFA çalışmalarına dahil edilmiştir. Çalışmalarda warfarin dozu, INR 1.4-4.2 arasında olacak şekilde verilmiştir. Bu çalışmaların verilerine göre warfarin, inme insidansını yılda %4.5'dan %1.4'e indirmiştir. Periferik emboli ve geçici iskemik atak oranında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunların klinik anlamı, 1 inme olayının

önlenememesi için, 32 hastanın bir yıl boyunca warfarin kullanması gerektiği şeklindedir. İntrakranial kanamayı da içeren nonfatal majör kanamalardaki artış yılda %0.3 bulunmuştur . Bu düşük kanama oranı, sıkı kontrol ve kısmen daha az agresiv antikoagülan tedavi uygulayan çalışmalar için geçerlidir.

AFASAK çalışmasında INR 2.8-4.2 düzeyinde tutulurken, BAATAF ve SPINAF çalışmasında 1.4-2.8 düzeyinde tutuldu. INR düzeyindeki bu farklılığa rağmen, tromboembolik olaylarda azalma benzer oranlarda bulundu (53). İleri yaşın kanama komplikasyonunu arttırdığı konusu tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yaş grupları arasında fark bulunamazken, bazı çalışmalarda 65-75 yaş grubunun majör kanama için risk faktörü olduğu bulunmuştur (54-56). Bu durum, warfarinin AF'da rutin kullanımı konusunda bizi dikkatli ve seçici olmaya zorlamakta, ayrıca aspirin gibi diğer antitrombotik ilaçların inme önlenmesinde kullanılmasını gündeme getirmektedir.

Rutin warfarin tedavisinin yüksek maliyeti nedeniyle; amaç tromboembolik riski yüksek olan hasta grubunu tedavi etmek olmalıdır. Çalışmaların sonuçlarına göre hipertansiyon, diabetes mellitus, geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak öyküsü inme için belirgin klinik risk faktörleri olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi her hastanın risk değerlendirilmesi yapılmalı, warfarin tedavisi için mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar araştırılmalı, INR 2.0-3.0 olacak şekilde warfarin dozu ayarlanmalıdır. Nonvalvüler AF'da tromboembolik komplikasyonların önlenmesi için kabul edilen genel prensip; warfarin tedavisinin 65 yaşın altında ve risk faktörü olmayan hastalar dışında tüm AF'lu hastalara uygulanması , warfarin tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda aspirinin 325 mg/gün şeklinde verilmesidir.

EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografik incelemenin temelini, ultrason dalgalarının özellikleri oluşturur. Ekokardiyografik inceleme; ağrısız, zararsız ve diğer birçok üst düzey incelemeye göre ucuz olması nedeniyle avantajlı gözükmektedir. Bununla birlikte bazı teknik dezavantajlar söz konusudur. Bunların en önemlisi; hava ile dolu olan akciğerlerin ve kemik yapıların, görüntü kalitesi üzerindeki olumsuz etkisidir. İnceleme sırasında çeşitli tekniklerle bu yapılardan uzaklaşmaya çalışılır. Hastalara sol lateral pozisyon verilerek kalp sternum altından uzaklaştırılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve düşük diyaframı olanlarda subksifoid ve subkostal pozisyon kullanılır. Suprasternal yaklaşım özellikle aortanın doppler incelemesi için elverişlidir. Transtorasik ekokardiyografik (TTE) incelemenin zor olduğu hastalarda, alternatif olarak transözefagiyal ekokardiyografik (TÖE) inceleme kullanılabilir. TÖE TTE'ye göre farklıdır. Deneyim gerektiren bu işlem, transtorasik incelemeye göre daha invaziv ve daha risklidir (İşlem sırasında probun bükülebilme ve premedikasyon nedeniyle solunum sistemi ile ilgili komplikasyon riski vardır). Bu nedenle daha dikkatli olmayı ve işlem öncesi hazırlığı gerektirir.

TÖE prensip olarak üst endoskopik incelemeye benzer. İşlem öncesi hazırlık konusunda bazı tartışmalar vardır. Bazı merkezler sedasyon amacıyla benzodiazepin türü ilaçları rutin olarak kullanmaktadır. Bunun amacı anksiyeteyi gidermek ve bir miktar amnezi yaratmaktır. Genç hastaların, yaşlılardan daha anksiyöz olduğu kabul edilmektedir. Amerika'da medikasyon diğer ülkelere göre daha yaygındır. Medikasyon hasta için işlemi daha kolay bir hale getirmesine karşın, solunum açısından bazı komplikasyonları vardır. Bu nedenle ciddi hastalığı olan ve premedikasyon uygulanan kişilerin pulse oksimetri ile takibi önerilir. Bakteriyel endokardit profilaksisi konusunda çeşitli tartışmalar olmakla

birlikte, profilaksi rutin olarak önerilmemektedir (57). İşlem sırasında oluşan diğer bir problem sekresyondur. Bazıları bu problemi gidermek için sekresyon azaltıcı ilaçlar kullanmaktadır. Aletin yerleştirilmesinden önce öğürme refleksini gidermek için lidocain sprey ile topikal anestezi uygulanır. Jel ile prob kayganlaştırılır. İşlem hasta sol lateral pozisyonda iken gerçekleştirilir. Ösefagus patolojisi olanlarda ve iletişim kurulamayan hastalarda işlem uygulanmamalıdır.

TÖE, ultrasonografik dalgaların akciğer ve göğüs boşluğunu ekarte etmesi nedeniyle kaliteli görüntü sağlar. Probun ucunun dört yönlü hareketi ve probun rotasyonu olasıdır. TÖE özellikle prostatik kapakların incelenmesinde, vejetasyon ve aort disseksiyonu tanısında önemlidir. Diğer bir uygulama alanı kardiyak cerrahidir; postoperatif dönemde ve cerrahi sırasında sol ventrikül fonksiyonlarının izlenmesinde, valvüler veya konjenital patolojilerin cerrahi tamirinden önce ve sonra yardımcıdır (58,59).

Ekokardiyografi perikardiyosentez, balon valvuloplasti, septostomi, sağ ventrikülün endomiyokardiyal biyopsisi gibi invaziv işlemlere yardımcı olarak da kullanılabilir.

PULMONER VENÖZ AKIM

Pulmoner venöz akım , pulmoner venler ile sol atriyum arasındaki basınç farkını yansıtır. Pulmoner ven akımının hayvan modellerinde ve insanlarda gösterilmiş iki fazlı öne (forward) ve tek fazlı geriye (backward) bölümü vardır (60-65). Akım fazları çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunlar sağ ventrikülden pulmoner venlere geçiş, kardiyak siklus boyunca sol atriyal basınçta meydana gelen değişiklikler, sağ ventrikül itici ve sol ventrikül emici kuvvetlerinin bileşkesidir. Son zamanlardaki çalışmalarda gösterilmekle birlikte,

geniş ekstrapulmoner venlerdeki kan akımı üzerine sağ kalbin etkisi azdır, bu akım daha çok sol atriyum ve sol ventrikülün kontraksiyon ve relaksasyonu ile yaratılan sol atriyum basıncındaki dinamik değişiklikler ile ilgilidir.

Pulmoner Ven Akım Fazları

Sistolik öne akım (forward flow); Atriyal relaksasyon ve ventrikül sistolü ile mitral anulusun aşağı doğru hareketi, akımdan esas sorumlu faktörlerdir. Bunun yanında sol atriyum basıncı, sol atriyum kompliyansı (uyuncu), beraber bulunan mitral yetmezliği de akım üzerinde etkilidir. Ciddi mitral yetmezliği, eğer akut ise komplet geri akıma neden olur.

Diastolik öne akım (forward flow); Transmitral dolum paternini yansıtır. Mitral kapak açıldıktan sonra, sol atriyum basıncı düşer ve kan pulmoner venlerden sol atriyum aracılığı ile sol ventriküle geçer. Sol atriyum burada açık conduit görevini görür. Bu akımı etkileyen faktörler sol atriyum basıncı, sol ventrikül relaksasyonu ve miyokardın viskoelastik kuvvetidir.

Atriyal geriye akım (reverse flow); Atriyal kontraksiyon mitral kapakta öne akıma, pulmoner vende geri akıma neden olur (66). Atriyal kontraksiyonu ile ventrikül doluşu, kontraksiyon başladığında ventriküldeki basınca bağlıdır ve yüksek sol ventrikül basıncı olanlarda daha azdır (67). Atriyal kontraksiyon hızını etkileyen diğer faktörler; sol ventrikül uyuncu ve sol atriyum kontraktilesidir.

AF'lu hastalarda atriyal kontraksiyon yokluğu nedeniyle atriyal geri akımın azaldığı, bazen kaybolduğu, bozulan atriyal relaksasyon nedeniyle sistolik akım hızının, diastolik akım hızından daha düşük olduğu, bazen kaybolduğu izlenir.

SOL ATRİYAL APPENDİKS ve AKIM ÖZELLİKLERİ

Sol atriyal apendiks embriyolojik olarak sol atriyum gövdesinden farklı, kör sonlanan boşluk şeklindedir ve gestasyonun 3.haftasında gelişen sol atriyum artığıdır. Cerrahi ve otopsi serilerinde sol atriyum trombüs oluşumunun en sık yeridir (17,68,69). Sol atriyal apendiks fonksiyonu tam olarak anlaşılamamasına rağmen, sol atriyumun rezervuar fonksiyonu ve uyuncunda rol aldığı düşünülmektedir (70). Sinüs ritminde sol atriyal apendiks sistol sırasında apeksi oblitere olan, kontraktilitesi kuvvetli bir yapıdır. Sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu %18-55, zirve akım hızı 0.24-0.48m/sn arasında değişmektedir. AF'lu hastalarda sol atriyal apendiks, bitişik sol ventrikül duvarının, medial sol atriyal apendiks duvarına kompresyonundan kaynaklanan pasif dolum ve boşalım göstermektedir. Trombüsün göreceli olarak hareketsiz sol atriyal apendiks lateral duvarında izlenmesi (ki bu duvarın sol ventrikül duvarı ile komşuluğu yoktur) bu teoriye uygun düşmektedir. Sol atriyal apendiks fonksiyonuna ait bu bulguların, AF ve stroke için yapılan çalışmalara referans olabilecek özel bir önemi vardır. Sol atriyal apendiks kontraktıl fonksiyonlarında bozulma, kan akımında staza ve trombüs oluşumunda predispozisyona neden olur.

İlk olarak Pollick ve Taylor TÖE ile sol atriyal apendiks fonsiyonlarını incelediler (9). Romatizmal ve nonromatizmal AF'lu hastaların incelemesinde; bazı hastalarda düşük dolum ve boşalım akımı izlenirken, bazılarında akım paterni izlenmedi. Bu çalışmanın vaka sayısı kısıtlı olmakla birlikte AF'da farklı sol atriyal apendiks akım paterni olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Son zamanlarda Garcia-Fernandez ve arkadaşları sol atriyal apendiks akım paternini daha açık olarak tanımladılar (10). Bu araştırmacıların çalışmalarında sol atriyal apendiks kavitesi içine yerleştirilen doppler ile 3 farklı akım

paterni belirlendi. Sinüs ritminde; bifazik dolum ve boşalım akımı mevcuttu. Bazı AF'lu hastalarda düzensiz fakat iyi seçilen dolum ve boşalım akımı izlenirken, bazılarında akım paterni izlenmedi. Sonuç olarak AF'da iki farklı akım paterninin bulunduğu, oluşan akım paternine göre kan stazı ve trombüs oluşumuna yatkınlık olduğu saptandı.

SPONTAN EKOKONTRAST FENOMENİ

Spontan ekokontrast (SEK) kan stazı nedeniyle kanın hücresel elementlerinin agregasyonundan kaynaklanan ultrasonografik görünümdür (71-78). SEK sadece sol atriyal apendiks de bulunabilir. Tüm sol atriyum gövdesine yayıldığında genellikle sol atriyal apendiks de daha yoğundur. Sol atriyumda SEK, sol atriyum kan akımında staz yaratan durumlarda, özellikle mitral darlığında izlenmiştir ve mitral darlığı, mitral kapak replasmanı olan hastalarda tromboemboli riski için bağımsız bir değişken olarak tespit edilmiştir(79). Bununla birlikte mitral darlığı olmayan hastalarda yeterince değerlendirilmemiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma hastaları Ocak1996-Eylül 1996 tarihleri arasında AF ve/veya mitral darlığı nedeniyle TÖE incelemeleri yapılan kişilerden oluştu. Mitral kapak hastalığı dışında diğer kapak patolojileri ciddi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ciddi mitral yetmezliği olan hastalar pulmoner akım paternini etkilemesi nedeniyle çalışma kapsamına alınmadı. Bulguları değerlendirilen hasta sayısı 72 idi. Hastaların hepsinde TTE veTÖE işlemi başarılı oldu. Ancak 5 hasta görüntü kalitesinin kötü olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. İnceleme nedeni romatizmal kalp hastalığının tayini, kardiyoversiyon öncesi sol atriyal trombüsün araştırılması veya embolik kaynağın araştırılması idi. Yirmibeş hasta sinüs ritminde, 47 hasta AF'da idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 54 ± 16 yıl (18-82) olarak saptandı. Hastaların 49'u kadın,18'i erkekdi. SEK ve trombüs sıklığı 3 hasta grubunda incelendi. Grup 1 nonromatizmal AF olan hastalardan (26 hasta), grup 2 mitral darlığı ve sinüs ritminde olan hastalardan (25 hasta), grup 3 mitral darlığı ve AF olan hastalardan (16 hasta) oluşuyordu. AF'u olan hastalarda AF süresi 6 ayın üzerinde idi. TÖE incelemesinden önce tüm hastalara konvansiyonel yöntemler ile TTE yapıldı. Ardından TÖE incelemesi gerçekleştirildi (Tüm TTE ve TÖE bulguları VHS video kayıt cihazına kaydedildi). Hastaların hiçbirisi oral antikoagulan tedavi almıyordu. İşlem sonrası AF'lu tüm hastalara ve sinüs ritminde olup trombüs saptanan 1 hastaya (kontrendikasyon yoksa) oral antikoagulan tedavi başlandı.

Transtoraksik Ekokardiyografi:

İşlem Acuson 128, 3.5 mHz'lik prob ile gerçekleştirildi. TTE incelemesinde, hastaların sol atriyum çapları, sol ventrikül çapları, sol ventrikül fonksiyonları, mitral kapak

alanı, mitral kapak mean diastolik gradient, sol atriyal SEK ve trombüs varlığı incelendi. Sol atriyum çapı standart M-mode kriterlerine göre ölçüldü. Mitral kapak alanı pressure half time yöntemi ile ölçüldü (80).

Transösefagiya Ekokardiyografi:

TÖE hipofarinksin topikal anestezisi yapılarak gerçekleştirildi. Premedikasyon uygulanmadı (81). İşlem Acuson 128, monoplan 5 mHz'lik ecoscop ile gerçekleştirildi. Görüntülerin video kaydı alındı. Ecoscop, hasta sol lateral pozisyonda yatarken ağızdan itibaren 30-35 cm'ye yerleştirildi. Basal kısa eksen görüntüleri ve 4 boşluk görüntüleri alındı (82). Sol atriyal apendiks transvers kesitten basal kısa eksen görüntüsü, ecoscopun yukarı çekilmesi ile elde edildi (9). Sol atriyal apendiks endokardının en iyi seçildiği yerden görüntü kayıtları alındı. Sol atriyal apendiks total alanı endokardial sınırların "track ball" ile çizilmesi ve alanın planimetrik olarak bilgisayar tarafından hesaplanması ile elde edildi. Her vakada elde edilen sol atriyal apendiks alanı analize dahil edildi. Sinüs ritminde olan hastalarda P dalgasının başında sol atriyal apendiks maksimum alanı, QRS'den hemen sonra sol atriyal apendiks minimum alanı elde edildi (9). AF olan hastalarda bu alan elektrokardiyografiden bağımsız olarak saptandı. Sol atriyal apendiks alanı; sol atriyal apendiks apeksinden, sol üst pulmoner venler ile sol atriyal apendiks arasındaki limbusun tabanına ve oradan aorta'ya çizilen düz dikey çizgiden oluşuyordu (Resim-1).

Sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu; sol atriyal apendiks maksimum alanı -sol atriyal apendiks minimum alanı / sol atriyal apendiks maksimum alanı formülü ile hesaplandı (9). Sol atriyum ve sol atriyal apendiks duvarından farklı bir ekojenik yapısı olan, belirgin ekojen kitle görünümü veren yapı trombüs olarak yorumlandı. Trombüsün

ayırıcı tanısında pectinate kaslar dikkate alındı. Sol atriyum ve sol atriyal apendiks içinde dönen sigara dumanı görüntüsü spontan dinamik kontrast olarak tanımlandı. Sol atriyal apendiksin "pulse wave" doppler ve renkli doppler incelemeleri yapıldı. Örnek hacim (sample volüm) sol atriyal apendiks içinde basale yakın, sol atriyal apendiks duvarından uzakta bir alana yerleştirildi. Tüm olgularda dolum ve boşalım akımlarının zirve hızları (peak velociteleri) ölçüldü (Akımlar P dalgasından sonra oluşuyordu). Sinüs ritminde 3 (Resim-2), AF'da 5 ölçümün ortalaması alındı.

Resim 1. Sol atriyal apendiks alanının TÖE ile ölçülmesi (sol atriyal apendiksin endokard sınırı kesikli çizgi ile gösterilmiştir).



Resim 2. Sol atriyal apendiksin sinüs ritmindeki hastadan "pulse doppler" ile elde edilen iki fazlı dolum ve boşalım akım örnekleri.

Pulmoner venlerin akım hızları "pulse doppler" kullanılarak incelendi (83). Pulmoner venöz akım ölçümleri sol üst pulmoner ven içine (pulmoner venin sol atriyum içinden orijin aldığı yerden $\geq 5\text{mm}$ uzağa) renkli akım görüntüsünün yardımıyla "pulse doppler" yerleştirilerek yapıldı. Peak sistolik ve diastolik akım hızları sinüs ritminde 3, AF'da 5 ölçüm ortalamasından hesaplandı. Sol atriyal apendiks akım hızlarının ve pulmoner ven akım hızlarının incelenmesinde açı düzeltilmesi 3 hasta dışında kullanılmadı (3 hastada 30 dereceyi geçmeyen açı düzeltilmesi kullanıldı). Sol atriyum büyüklüğü 4 boşluk görüntüsünden sistol sonunda ölçüldü (84). Tüm görüntüler bağımsız 2 araştırmacı tarafından incelendi. TÖE sırasında tek lead EKG kaydı alındı. Mitral yetmezliği kaçak akımı orifisinin genişliği ve regürjitan jetin dağılımına bağlı olarak Yoshida ve arkadaşlarının tarifine göre; yok, hafif, orta ve ağır olarak derecelendirildi (85).

İstatistik: Sol atriyumda SEK ve trombüs varlığına göre gruplara ayrılan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla nonparametrik testlerden Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum testi kullanıldı. SEK ve trombüs oluşumunda klinik ve ekokardiyografik risk faktörlerini saptamak amacıyla ki-kare testi, bağımsız risk değişkenlerini saptamak amacıyla çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. p değerinin 0.05'den küçük saptanması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistikler SPSS for Windows 5.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Tablo 4’de grupları oluşturan hastaların temel özellikleri görülmektedir. Grup 1’deki hastalar için belirgin olan altta yatan hastalık 11 hastada orta derecede mitral yetmezliği, 7 hastada koroner arter hastalığı, 8 hastada HT idi.

Tabo 4: Hastaların Temel Özellikleri

	Nonvalvüler AF Grup 1(n:26)	Mitral Darlığı +Sinüs Ritmi Grup 2 (n:25)	Mitral Darlığı + AF Grup 3 (n:16)
Yaş	66 ±11	41±11	54±12
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	50±16	66±5	59±11
Cins			
Kadın	10	25	14
Erkek	16	-	2
Etiyoloji			
Mitral Darlığı	-		
MVA	-	1.7±0.3	1.7±0.3
Mean Gradient(mmHg)	-	8.0±4.1	6.5±2.9
Mitral Yetmezliği			
Yok	1	4	9
Hafif	10	10	5
Orta	15	11	2
Koroner Arter Hastalığı	7	-	-
Hipertansiyon	8	-	-

Grup 1’de TÖE inceleme endikasyonu kardioversiyon öncesi sol atriyum ve sol atriyal apendiks de trombüs araştırmak (n:20) veya emboli kaynağını tespit etmek idi (n:6). Grup 3’deki tüm hastalarda mitral darlığına bağlı AF mevcuttu. Bu hastalarda TÖE endikasyonu perkutan mitral valvuloplasti öncesi sol atriyum, sol atriyal apendiksde trombüs araştırılması idi. Grup 2’deki hastalar grup 1 ve 3’e göre daha gençti. Grup 2’deki hastalarda TÖE endikasyonu grup 3 ile aynıydı. Tüm hastaların yaş ortalaması 54±16 yıl (18-82), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları 58±14 (18-75) idi.

SEK Prevalansı: Sol atriyumda SEK TTE ile 2 hastada , TÖE ile 35 hastada saptandı. Hasta gruplarına göre SEK prevalansı incelendiğinde nonvalvuler AF grubunda %73 (26 hastanın 19’unda), sinüs ritmindeki mitral darlığı olgularından oluşan hasta

grubunda %16 (25 hastanın 4'ünde), AF ritmindeki mitral darlığı olgularından oluşan hasta grubunda %75 (16 hastanın 12'sinde) olduğu saptandı. Grup 1 ve 3'ün SEK prevalansının grup 2'ye göre belirgin derecede yüksek olduğu bulundu (p:0.0005) (Resim-3).

Resim 3. Atriyal fibrilasyonu olan hastada yoğun spontan ekokontrast ve trombüs birlikteliği izlenmektedir.



Trombüs Prevalansı: Sol atriyumda trombüs TTE ile izlenmezken, TÖE ile 22 hastada izlendi (bunlardan 1'i sol atriyumda, 22'si sol atriyal apendiksde izlendi). Hasta gruplarına göre trombüs prevalansı incelendiğinde, nonvalvuler AF grubunda %58 (26 hastanın 15'inde), sinüs ritmindeki mitral darlığı olgularından oluşan hasta grubunda %3.8 (25 hastanın 1'inde), AF ritmindeki mitral darlığı olgularından oluşan hasta grubunda %43 (16 hastanın 7'sinde) olduğu saptandı. Grup 1 ve 3'ün trombüs prevalansının grup 2'ye göre belirgin derecede yüksek olduğu bulundu (p:0.0005) (Resim-3).

Tablo 5 ve 6’da SEK’ı olan ve olmayan hastaların özellikleri görülmektedir. SEK’ı olan grubun yaş ortalaması 60 ± 13 yıl, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 55 ± 15 , sol atriyumun M-mode ile çapı 5.1 ± 1.1 cm, sol atriyumun TÖE ile çapı 5.6 ± 1.2 cm, sol atriyal apendiks minimum alanı 666 ± 222 cm², sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu 21 ± 8 , sol atriyal apendiks boşalım akım hızı 0.15 ± 0.08 m/sn, sol atriyal apendiks dolum akım hızı 0.19 ± 0.10 m/sn, pulmoner ven atriyal geri akım hızı 0.09 ± 0.11 m/sn, pulmoner ven sistolik akım hızı 0.29 ± 0.15 m/sn, pulmoner ven diyastolik akım hızı 0.55 ± 0.18 m/sn saptandı. SEK’ı olmayan grubun yaş ortalaması 47 ± 15 yıl, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 62 ± 11 , sol atriyumun M-mode ile çapı 4.4 ± 0.6 cm, sol atriyumun TÖE ile çapı 4.9 ± 0.7 cm, sol atriyal apendiks minimum alanı 562 ± 250 cm², sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu 29 ± 10 , sol atriyal apendiks boşalım akım hızı 0.31 ± 0.15 m/sn, sol atriyal apendiks dolum akım hızı 0.34 ± 0.13 m/sn, pulmoner ven atriyal geri akım hızı 0.23 ± 0.16 m/sn, pulmoner ven sistolik akım hızı 0.55 ± 0.24 m/sn, pulmoner ven diyastolik akım hızı 0.48 ± 0.21 m/sn saptandı. SEK’ı olan grubun yaş ortalaması, sol atriyumun M-mode çapı, sol atriyumun TÖE ile çapı sol atriyal apendiks minimum alanı SEK’ı olmayan gruba göre belirgin olarak daha fazla, sol atriyal apendiks zirve boşalma hızı, sol atriyal apendiks zirve dolum hızı, pulmoner ven atriyal geri, sistolik ve diyastolik öne akım hızı, ve sol atriyal apendiks EF ölçümleri SEK’ı olmayan gruba göre belirgin olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Resim 4-5).

Resim 4. Atrial fibrilasyon ritminde olan hastada "pulse doppler" ile sol atriyal apendiks akım hızı son derece düşük olarak izlenmektedir.

Resim 5. Atrial fibrilasyon ritminde olan hastada "pulse doppler" ile sol atriyal akım hızı düşük, ancak saptanabilir düzeyde izlenmektedir.

Tablo 5: SEK Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografik Özellikleri

	SEK VAR (n:35)	SEK YOK (n:32)	p
EF	55±15	62±11	0.05
Sol atriyum çapı (cm)	5.1±1.1	4.4±0.6	0.001
Sol atriyum TÖE çapı (cm)	5.6±1.2	4.9±0.7	0.009
LAAmaksimum alanı (cm ²)	840±238	794±327	AD
LAAminimum alanı (cm ²)	666±222	562±250	0.02
LAA EF (%)	21±8	29±10	0.003
LAA boşalım akım hızı (m/sn)	0.15±0.08	0.31±0.15	<0.001
LAA dolum hızı (m/sn)	0.19±0.10	0.34±0.13	<0.001
PVAR akım hızı (m/sn)	0.09±0.11	0.23±0.16	<0.001
PVS akım hızı (m/sn)	0.29±0.15	0.55±0.24	<0.001
PVD akım hızı (m/sn)	0.55±0.18	0.48±0.21	0.03

LAA: sol atriyal apendiks, LAA EF: sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu, PVAR: pulmoner ven atriyal geri akım hızı, PVS: pulmoner ven sistolik akım hızı, PVD: pulmoner ven diyastolik akım hızı
AD: anlamlı değil, p < 0.05 anlamlı

Orta derecede mitral yetmezliği olanlarda ve olmayanlarda SEK bakımından fark tespit edilmedi. SEK'ı olan 35 hastanın 16'sında mitral darlığı (%46), 21'inde AF (%60), 17'sinde orta derecede mitral yetmezliği (%49), 21'inde sol atriyumunda trombüs (%60) vardı. SEK prevalansı AF, mitral darlığı ve sol atriyal trombüsü olanlarda daha fazlaydı (p<0.05).

Tablo 6: SEK Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografik ve Klinik Özellikleri

	SEK VAR (n:35)	SEK YOK (n:32)	p
Mitral darlığı	16	25	0.01
Atriyal fibrilasyon	21	11	0.0005
Orta derece mitral yetmezliği	17	14	AD
Sol atriyal trombüs	21	2	<0.0001
Yaş	60±13	47±15	0.0005

AD: anlamlı değil, p < 0.05 anlamlı

Multilojistik regresyon analizi, TÖE incelemesinde SEK bulunmasının bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla gerçekleştirildi. Sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyal apendiks dolum hızı SEK varlığının bağımsız belirleyicileri olarak tespit edildi (p<0.05). Mitral darlığı, yaş, orta derecede mitral yetmezliği, sol atriyum çapı ve AF'nun, SEK ile belirgin ilişkisi saptanmadı (tablo 7).

Tablo 7: Sol Atriyal Spontan Eko Kontrast ile İlişkili Faktörlerin Multivariate Analizi

	p	R
Mitral darlığı	0.650	0.0000
Yaş	0.558	0.0000
Orta derece mitral yetmezliği	0.733	0.0000
LA çapı	0.787	0.0000
LAA EF	0.03	-0.1646
LAA dolum akım hızı	0.02	-0.1850
AF	0.705	0.0000

p< 0.05 anlamlı, R: Bağını katsayısı

Tablo 8 ve 9’da trombüsü olan ve olmayan hastaların özellikleri görülmektedir.

Trombüsü olan grubun yaş ortalaması 65±10 yıl, sol atriyal apendiks dolum akım hızı 0.19±0.10m/sn, sol atriyal apendiks boşalım akım hızı 0.15±0.08m/sn, pulmoner ven atriyal geri akım hızı 0.09±0.11m/sn, pulmoner ven sistolik akım hızı 0.27±0.15m/sn tespit edildi. Trombüsü olmayan grubun yaş ortalaması 48±16 yıl, sol atriyal apendiks dolum akım hızı 0.30±0.14m/sn, sol atriyal apendiks boşalım akım hızı 0.27±0.15m/sn, pulmoner ven atriyal geri akım hızı 0.19±0.17m/sn, pulmoner ven sistolik akım hızı 0.49±0.24m/sn saptandı.

Tablo 8: Trombüsü Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografik Özellikleri

	TROMBÜS VAR (n:23)	TROMBÜS YOK (n:44)	p
EF	55±16	60±12	0.0001
Sol atriyum çapı (cm)	5.0±1.2	4.6±0.8	AD
Sol atriyum TÖE çapı (cm)	5.4±1.3	5.1±0.9	AD
LAAmaksimum alanı (cm ²)	807±217	824±313	AD
LAAminimum alanı (cm ²)	633±195	607±262	AD
LAA EF (%)	22±7	26±11	AD
LAA boşalım akım hızı (m/sn)	0.15±0.08	0.27±0.15	0.0005
LAA dolum hızı (m/sn)	0.19±0.10	0.30±0.14	0.001
PVAR akım hızı (m/sn)	0.09±0.11	0.19±0.17	0.01
PVS akım hızı (m/sn)	0.27±0.15	0.49±0.24	0.0006
PVD akım hızı (m/sn)	0.55±0.17	0.49±0.24	AD

LAA: sol atriyal apendiks, LAA EF: sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu, PVAR: pulmoner ven atriyal geri akım hızı, PVS: pulmoner ven sistolik akım hızı, PVD: pulmoner ven diastolik akım hızı AD: anlamlı değil, p< 0.05 anlamlı

Trombüsü olan grubun yaş ortalaması trombüsü olmayan gruba göre belirgin olarak fazla, sol atriyal apendiks dolum ve boşalım akım hızı, pulmoner ven atriyal geri,

sistolik akım hızı ise belirgin olarak düşüktü ($p<0.05$). Orta derecede mitral yetmezliği olanlarda ve olmayanlarda trombüs bakımından fark tespit edilmedi. Trombüs prevalansı AF ve mitral darlığı olan hastalarda daha fazlaydı ($p<0.05$).

Tablo 9: Trombüsü Olan ve Olmayan Hastaların Ekokardiyografik ve Klinik Özellikleri

	TROMBÜS VAR (n:23)	TROMBÜS YOK (n:44)	p
Mitral darlığı	8	33	0.01
Atriyal fibrilasyon	22	20	0.0005
Orta derece mitral yetmezliği	10	21	AD
Yaş	65±10	48±16	0.0001

AD: anlamlı değil, $p<0.05$ anlamlı

Multilojistik regresyon analizi TÖE incelemesinde trombüs saptanmasının bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla gerçekleştirildi. AF, sol atriyal apendiksde SEK varlığı ve pulmoner ven atriyal geri akım hızı trombüs varlığının belirgin bağımsız değişkenleri olarak saptandı. Orta derecede mitral yetmezliği, sol atriyal apendiks dolum, pulmoner ven sistolik ve diyastolik akım hızının trombüs ile belirgin ilişkisi saptanmadı (tablo 10) (Resim-6).

Tablo 10: Trombüs ile İlişkili Faktörlerin Multivariate Analizi

	p	R
Orta derecede mitral yetmezliği	0.171	0.0000
PVAR	0.04	0.1375
PVS	0.655	0.0000
PVD	0.747	0.0000
AF	0.02	0.1937
LAA dolum akım hızı	0.951	0.0000
LAA SEK	0.01	0.2207

PVAR: pulmoner ven atriyal geri akım hızı, PVS: pulmoner ven sistolik akım hızı, PVD: pulmoner ven diyastolik akım hızı, LAA: sol atriyal apendiks, $p<0.05$ anlamlı, R: Bağlantı katsayısı

Resim 6. Atrial fibrilasyon ritminde olan hastada "pulse doppler" ile pulmoner ven akım örneği (Sistolik öne akım hızı belirgin derecede azalmış olarak izlenmektedir).



TARTIŞMA

Spontan eko kontrast ilk olarak ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda tanımlanmıştır (86). Daha sonraki çalışmalarda SEK varlığı mitral kapak hastalığında ve nonvalvüler AF'da çalışılmış ve mitral darlığı olan hastalarda SEK prevalansı %25-67, mitral protezli hastalarda %37-74, nonvalvüler AF'da %24-47 olarak saptanmıştır (19,87,88). Nonvalvüler AF'da trombüs prevalansı %6.8-19, sinüs ritmindeki mitral kapak hastalarında %3-14.3, AF ritmindeki mitral kapak hastalarında %33-54 arasında bildirilmektedir (19,87,89). Bizim bulduğumuz prevalans değerleri bu oranlar ile uyumludur. Sol atriyumda SEK gelişiminin mekanizması açık olmamakla birlikte , birkaç teori üzerinde durulabilir. Sol atriyum büyüklüğü, mitral kapak hastalığı olanlarda SEK varlığı ile ilişkili bulunmuştur (17,20,68,90). Benzer birliktelik nonromatizmal AF için de söz konusudur. Kalp hastalığına bağlı düşük kardiyak debi kan stazına yol açması nedeniyle SEK oluşumunu açıklayabilir. Bu çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda SEK insidansının fazla olduğunu saptadık. SEK oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerden biri de senkron atriyal kontraksiyon kaybıdır (8,17,19,20,68). Nonromatizmal AF'da SEK'in sıklıkla görülmesi, senkron atriyal kontraksiyonun kaybına da bağlanmaktadır. Bu çalışmada SEK bulunan grupta sol atriyum çapının daha fazla, pulmoner ven atriyal geri akım hızının ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun anlamlı derecede daha düşük bulunması bu üç teoriyi destekler niteliktedir. Daha önceki çalışmalarda ciddi mitral yetmezliğinin sol atriyumda stazı engellediği ve mitral yetmezliğinin SEK için negatif prediktör olduğu bildirilmektedir (19,68). Mitral yetmezliğinin bu etkisi sol atriyumda oluşturduğu jet etkisi veya yarattığı mekanik

ajitasyona bağılı olarak SEK'in kaybolması şeklinde açıklanabilir. Bununla birlikte Castello ve arkadaşlarının çalışmalarında mitral yetmezliğinin bu yöndeki etkisi doğrulanmamaktadır (17). Mitral yetmezliğinin sol atriyum trombus formasyonu ve/veya sistemik emboli üzerindeki etkisini ortaya koyan yeterli bilgi yoktur. Biz mitral yetmezliğinin SEK ve trombus açısından koruyucu olduğunu tespit edemedik. Mitral yetmezliğinin bu yönde bir etkisinin olup olmadığına karar verebilmek için daha geniş sayıda ve ciddi mitral yetersizliği olgularını da içeren hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmaların sonuçlarını beklemek gerektiği kanaatindeyiz. Chiang ve arkadaşları aort yetmezliği ve triküspit yetmezliğinin sistemik emboli için koruyucu olduğunu, mitral yetmezliğinin ise olmadığını göstermişlerdir (91). Maze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise mitral yetmezliğinin dilate kardiyomiyopatide sol ventrikülde trombus oluşumunu önlediği öne sürülmüştür (92). SEK oluşumunda eritrosit dizilim formasyonun da etkili olduğu bildirilmektedir (71,93). Kardiyopulmoner bypass sırasında TÖE ile SEK oluşumunun izlenmesi ve cerrahi sonunda bunun kaybolması etiyolojide anormal kan akımının etkisini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar SEK oluşumu için trombosit agregasyonunun gerekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (94). Bazı incelemeler hematolojik özelliklerin, özellikle VIS-LS (kan viskovisitesi low sheer rate), antikardiolipin antikorların , daha az oranda sedimantasyonun AF'lu hastalarda etkili olduğunu göstermiştir (95) .

Romatizmal AF'da sol atriyal apendiks akım hızı azalması SEK oluşumu ile birliktedir ve büyük ölçüde trombus oluşumu için belirleyici olduğu kabul edilmektedir (19,20,88,93,96). Mitral darlığı ile ilgili çalışmalarda SEK'in tromboemboli için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (19). Nonromatizmal AF'daki sol atriyal apendiks akım

paternindeki değişikliğin patofizyolojisi bilinmemektedir. Sol atriyum ve sol atriyal apendiks büyüklüğindeki farklılıklar, farklı akım hızlarını açıklayabilir. Çünkü düşük profilli (akım hızı 25m/sn'nin altında) subgruplarda sol atriyum ve sol atriyal apendiks anlamlı olarak daha büyüktür. Sol atriyum ve sol atriyal apendiks büyüklüğindeki artma ve farklı akım paterni AF süresi ile de ilgili olabilir. Birkaç TÖE izlem çalışması (97,98) nonromatizmal AF'lu hastalarda zamanla sol atriyum çapının arttığını göstermiştir. Açıklanması gereken bir diğer nokta altta yatan kalp hastalığının etkisidir. "Lone" AF ve paroksizmal AF'da yavaş progresyon, nonromatizmal AF'nun diğer sebeplere bağlı durumlarında hızlı progresyon söz konusudur. Başlangıçta olan kaba AF'da sol atriyal apendiks fonksiyonları daha iyidir, daha sonra gelişen ince AF'da sol atriyal apendiks statik bir boşluk halini alır. Bu durum "lone" ve paroksizmal AF'nu olan gençlerde tromboemboli riskinin düşük olmasını, buna karşılık nonromatizmal AF'da tromboemboli riskinin romatizmal AF'na yakın oranlarını açıklayabilir (6,99,100). Bununla birlikte patofizyolojik bulgular daha kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Bazı çalışmalarda SEK'ı olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında , sol atriyal apendiks büyüklüğü bakımından fark tespit edilirken (19,20,101) , bazılarında fark tespit edilmemiştir (89). Biz de çalışmamızda sadece sol atriyal apendiks minumum alanı bakımından fark tespit ettik ve SEK'ı olan grupta sol atriyal apendiksin minumum alanını daha fazla bulduk. Bizim çalışmamızda yaşı ileri, sol atriyum çapı büyük, mitral darlığı ve AF olan olgularda SEK prevalansının anlamlı olarak fazla bulunması literatür ile uyumludur.

Bundan önceki çalışmalarda AF, mitral darlığı, mitral darlığının ciddiyeti, sol atriyum çapı, emboli öyküsü SEK varlığı için pozitif, mitral yetmezliği negatif belirleyici

olarak tespit edilmiştir (19). Bu faktörler sol atriyumda kan akım hızındaki düşüklük ile ilişkili olarak SEK oluşumunda kan stazının önemini göstermektedir. Ancak SEK; AF, mitral darlığı, sol ventrikül disfonksiyonu olmayan sinüs bradikardili hastalarda da tespit edilmiştir. Bizde çalışmamızda sinüs ritminde, ciddi mitral darlığı ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunmayan 1 hastada sol atriyal apendiksde SEK ve trombüs tespit ettik. Bu hastanın sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyal apendiks dolum ve sol atriyal apendiks boşalım akım hızı, sinüs ritmindeki diğer mitral darlığı hastalarına göre daha düşüktü. Bu durum SEK ve trombüs oluşumunda daha önce saptanmış belirleyiciler yanında daha başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim de çalışmamızda SEK oluşumu için en önemli belirleyiciler olarak sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonunu ve sol atriyal apendiks dolum akım hızını bulmamız dikkat çekicidir.

Çalışmamızda pulmoner ven akım hızlarının SEK oluşumu üzerine bağımsız etkisini saptamadık. Bunun çalışma grubu içinde sinüs ritminde hastaların bulunmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

SEK'in önemi bu fenomenin trombüs ve tromboemboli ile ilişkisinden kaynaklanmaktadır. SEK, trombüs ve tromboemboli durumlarında saptanan risk faktörleri benzerdir. Daha önce bu yönde yapılan çalışmaların çoğunda, TÖE ile saptanan trombüsün SEK ile birlikteliği gösterilmiştir (17,20,68,102). Çalışmamızda trombüsün SEK ile birlikteliği incelendiğinde, trombüsü olan 23 hastanın 21'inde olduğu SEK görülmektedir (%91). Bu oran Black ve arkadaşlarının trombüs ve SEK birlikteliğini araştıran çalışmalarında %81 olarak bildirilmektedir. Daniel ve arkadaşlarının çalışmalarında mitral kapak hastalığı ve sol atrial SEK varlığı, sol atriyal trombüs ve

tromboemboli için belirleyici olarak bulunmuştur (20). Bu çalışmalarda AF tromboemboli için belirleyici olarak saptanamamıştır. Çalışma grubumuzda trombüs saptanan hastalarda AF sıklığı incelendiğinde trombüsü olan 23 hastanın 22'sinin AF ritminde olduğu görülmektedir (%96). Trombüsü olan 23 hastanın 8'inde mitral darlığı tespit edildi (%35). Sonuç olarak trombüsü olan hastalarda sol atriyumda SEK ve mitral darlığı sıklığı daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Patrick ve arkadaşları pulmoner ven akım hızının emboli üzerindeki etkisini incelediler. Emboli olan grupta pulmoner ven sistolik akım hızı bakımından fark tespit edilememesine karşın, diyastolik akım hızının daha yüksek olma eğiliminde olduğunu tespit ettiler (103). Biz çalışmamızda, trombüsü olan grupta trombüsü olmayan gruba göre, pulmoner ven atriyal geri akım hızının ve pulmoner ven sistolik akım hızının daha düşük olduğunu saptadık ($p<0.01$).

Yine daha önceki çalışmalarda, trombüs, mitral kapak hastalarında SEK ile; nonvalvuler AF hastalarında, SEK ve yaş ile ilişkili bulunmuştur (19). Biz çalışmamızda trombüs oluşumunda SEK, AF ve pulmoner ven atriyal geri akım hızının etkili olduğunu saptadık. Bu bulgu pulmoner ven atriyal geri akım hızı düşük hastaların, trombüs ve dolayısıyla tromboembolik olaylara yatkın olabileceğini göstermektedir. Ancak pulmoner ven kan akım hızı üzerine AF'nun etkili olabileceği unutulmamalıdır.

Bu özelliklerin tespit edilmesi, antikoagülasyon tedavi protokolünde klasik bilgilere ek olarak bazı faktörlerin dikkate alınabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda; sol atriyal apendiks ejeksiyon fraksiyonu ve sol atriyal apendiks dolum akım hızı düşük olan hastalarda SEK; pulmoner ven atriyal geri akım hızı düşük, AF ritminde, sol atriyumunda SEK'ı olan hastalarda trombüs oluşumuna eğilim olduğunu saptadık. Bu ekokardiyografik özellikleri gösteren hastalarda diğer risk faktörleri olmasa bile

(hipertansiyon, kalp yetmezliği, önceki inme veya geçici iskemik atak öyküsü) trombüs ve SEK oluşumuna yatkınlık olduğu için warfarin tedavisi verilebileceğini düşünüyöruz. Ancak standart protololler için emboli açısından takipli çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

Çalışmanın Sınırlılığı: Hasta sayısının azlığı; hasta grubunun çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı kalp hastalıklarından ve farklı ritimlere sahip olgulardan seçilmesi; tromboemboli açısından takipli olmaması çalışmanın sınırlılığını oluşturmaktadır.



KAYNAKLAR:

1. Ostrander LD, Brandt RL, Kjelsberg MO, Epstein FH. Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community, Tecumseh. *Circulation*. 1965;31:888-97.
2. Boysen G, Nyboe J, Appleyard M, et al: Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark. *Stroke* 1988;19:1345-1353.
3. Lake FR, Cullen KJ, de Klerk NH, McCall MG, Rosman DL: Atrial fibrillation and mortality in an elderly population. *Aust NZ J Med*. 1989;19:321-326.
4. Kannel WB, Abbot RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1982;306:1018-1022.
5. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* . 1985;254:3449-3453.
6. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med*. 1987;317:669-674.
7. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM, for the CHS Collaborative Research Group. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1994;74:236-241.
8. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke*. 1988;19:937-4.
9. Pollick CP, Taylor D. Assessment of left atrial appendage function by transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1991;84:223-31.
10. Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, Roman DS, Azevedo J, Bueno H, Moreno MM, et al. Left atrial appendage Doppler flow pattern: implications on thrombus formation. *Am Heart J*. 1992;124:955-61.
11. Pozzoli M, Febo O, Torbicki A, Tramarin R, Calsamiglia G, Cobelli F, et al. Left atrial appendage dysfunction: a cause of thrombosis? evidenced by transesophageal echocardiography-Doppler studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 1991;4:435-41.
12. Seward JB, Khanderia BK, Oh JK, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation and clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:649-80.

13. Mügge A, Daniel WG, Hausmann D, Gödke J, Wagenbreth I, Lichtlen PR. Diagnosis of left atrial appendage thrombi by transesophageal echocardiography: clinical implications and follow-up. *Am J Cardiac Imaging*. 1990;4:173-9.
14. Aschenberg W, Schlutter M, Kremer R, Schroeder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:163-6.
15. Aschenberg W, Siglow V, Kremer P, Schlutter M, Bleifeld W. Thrombi in the left atrial appendage in mitral defects despite adequate anticoagulation. The advances of transesophageal echocardiography. *Dtsch Med Wochenschr*. 1987;112:663-8.
16. Daniel WG, Nikutta P, Schroeder N, et al. Transesophageal echocardiographic detection of left atrial appendage thrombi in patients with unexplained arterial embolism [Abstract]. *Circulation*. 1986;74 (suppl II-III):391.
17. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ, Lenzen P. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;65:1149-53.
18. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, Gomez CR. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain origin. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:66-72.
19. Black IW, Hopkins AP, Lee LCL, Walsh WF, Jacobson BM. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:398-404.
20. Daniel WG, Nellessen U, Schroeder E, Daniel BN, Bednarski P, Nikutta P. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1204-11.
21. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1989;46:727-43.
22. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
23. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
24. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, and CAFA Study Co-investigators. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.

25. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323:1505-11.
26. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster JrV, Hart RG, KAY GN, Myerburg RJ, Naccarelli GV, Wyse DG. Management of patients with atrial fibrillation: A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation*. 1999;93:1262-1277.
27. Short DS. The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia. *Br Heart J*. 1954;16:208-214.
28. Hudson REB. The human pacemaker and its pathology. *Br Heart J*. 1960;22:153-167.
29. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Recognition, clinical assessment, and management of arrhythmias and conduction disturbances. In: Schlant EH, eds. *Hurst's: The Heart*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1994:705-758.
30. Moe GK. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1961;140:183-188.
31. Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple Wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. Orlando, Fla: Grune and Stratton; 1985:265-276.
32. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JF. Interaction in homogeneities of repolarization with anisotropic propagation in the dog atria: a mechanism for both preventing and initiating reentry. *Circ Res* 1989;65:1612.
33. Kaseda S, Zipes DP. Contraction-excitation feedback in the atria: a cause of changes in refractoriness. *JACC* 1988;11:1327.
34. Kline LS, Miles WM, Zipes DP. Effect of atrioventricular interval during pacing or reciprocating tachycardia on atrial size, pressure, and refractory period: contraction-excitation feedback in human atrium. *Circulation* 1990;82:60.
35. Demoulin JC, Kulbertus HE. Pathological correlates of atrial arrhythmias. In: Kulbertus HE (ed): *Reentrant Arrhythmias: Mechanisms and Treatment*. MPT, Lancaster, 1977;p:99.
36. Wang Z, Page P, Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation. *Circ Res* 1991;71(2) 271.
37. Burn JH, Williams EMV, Walker JM. The effects of acetylcholine in the heart-lung preparation including the production auricular fibrillation. *J Physiol*. 1955;128:277-293.

38. Giles W, Noble SJ. Changes in membrane currents in bullfrog atrium produced by acetylcholine. *J Physiol (Lond)*. 1976;261:101-23.
39. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol*. 1982;2:179-197.
40. Packer DL, Bardy GH, Worley LD. tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J cardiol*. 1986;57:563-570.
41. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570-1573.
42. Kieny JR, Sacrez A, Facello A, Arbogast R, Bareiss P, Roul G, Demangeat J-L, Brunot B, Coonstantinesco A. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1992;13:1290-1295.
43. Rodriguez LM, Smeets JLRM, Xie B, de Chillou C, Cheriex E, Pieters F, Metzger J, den Dulk K, Wellens HJJ. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1993;72:1137-1141.
44. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, Siscovick D, Newman AB, Borhani NO, Gardin JM, Tabatznick B. Cardiac arrhythmias on 24-hour ambulatory electrocardiography in older women and men : the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:916-925.
45. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial Fibrillation an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
46. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-1564.
47. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-1457.
48. Petersen P, Madsen EB, Brun B, Pedersen F, Gyldensted C, Boysen G. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 1987;18:1098-1100.
49. Petersen P, Godtfredsen J, et al: Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke*. 1986;17:622-626.

50. Mitrovic V, Thormann J, Schlepper M, et al: Thrombotic complications with pacemaker. *Intern J Cardiol.* 1983;2:363-374.
51. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, Feinberg WM, Hart RG, Anderson DC. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Neurology.* 1993;43:32-36
52. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, Kappenberger L. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology.* 1990;40:1046-1050.
53. Laupacis A, Albers G, Dunn M, et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest.* 1992;102 (supplement):426S.
54. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, et al: Age-related risks of longterm oral anticoagulant therapy. *Arch Int Med.* 1988;148:1733.
55. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, et al: Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1001 treatment years in 551 outpatients. *J Int Med.* 1991;229:351.
56. Landefeld CS, Goldman L: Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87:144.
57. Shyu K-G, Hwang J-J, Lin S-C, Tzou S-S, Cheng J-J, Kuan P, and Lien WP: Prospective study of blood culture during transesophageal echocardiography. *Am. Heart J.* 1992;124:1541.
58. Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, et al: Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: Electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation* 1985;72:1015.
59. Mindich BP, Goldman ME, Fuster V, et al: Improved intraoperative evaluation of mitral valve operations utilizing two-dimensional contrast echocardiography. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985;90:112.
60. Rajagopalan B, Friend JA, Stallard T, Lee G de J: Blood flow in pulmonary veins: I. Studies in dog and men. II. The influence of events transmitted from the right and left side of the heart. *Cardiovasc Res.* 1979;13:667-676, 677-683.
61. Rajagopalan B, Bertram CD, Stallard T, Lee G de J: Blood flow in pulmonary veins: III. Simultaneous measurements of their dimensions, intravascular pressure and flow. *Cardiovasc Res.* 1979;13:684-692.

62. Morkin E, Collins JA, Goldman HS, Fishman AP: Pattern of blood flow in the pulmonary veins of the dog. *J Appl Physiol*. 1965;20:1118-1128.
63. Guntheroth WG, Gould R, Butler J, Kinnen E: Pulsatile flow in pulmonary artery, capillary, and vein in the dog. *Cardiovasc Res*. 1974;8:330-337.
64. Dixon SH Jr, Nolan SP, Morrow AG: Pulmonary venous blood flow: The effects of alteration in left atrial pressure, pulmonary arterial occlusion, and mitral regurgitation in the dog. *Ann Surg*. 1971;174:944-949.
65. Skagseth E: Pulmonary vein flow pattern in man during thoracotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1976;10:36-42.
66. Naito M, Dreifus LS, David D, Michelso EL, Mardelli J, Kmetzo JJ: Reevaluation of the role of atrial systole to cardiac hemodynamics: Evidence for pulmonary venous regurgitation during abnormal atrioventricular sequencing. *Am Heart J*. 1983;105:295-302.
67. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN: The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J*. 1979;98:742-751.
68. Beppu S, Nimura Y, Sakakibara H, Nagata S, Park Y-D, Izumi S. Smoke-like echo in the left atrial cavity in mitral valve disease: its features and significance. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:744-9.
69. Chia BL, Choo MH, Yan PC, Ee BK, Kee C-N, Shears JH. Intra-atrial smoke-like echoes and thrombi formation. *Chest*. 1989;95:912-4.
70. Hoit BD, Shao Y, Tsai L-M, Patel R, Gabel M, Walsh RA. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circ Res*. 1993;72:167-75.
71. Sigel B, Coelho JCU, Spigos DG, et al. Ultrasonography of blood during stasis and coagulation. *Invest Radiol*. 1981;16:71-6.
72. Wolverson MK, Nouri S, Joist Jh, Sundaram M, Heiberg E. The direct visualisation of blood flow by real-time ultrasound: clinical observations and underlying mechanisms. *Radiology*. 1981;140:443-8.
73. Mikall FL, Asinger RW, Elspenger J, Anderson WR, Hodges M. Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle: echocardiographic detection and differentiation from early thrombosis. *Circulation*. 1982;66:755-63.

74. Merino A, Hauptman P, Badimon L, et al. Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1661-8.
75. de Kroon MGM, Slager CJ, Gussenhoven WJ, Serruys PW, Roelandt JRTC, Bom N. Cyclic changes of blood echogenicity in high frequency ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1991;17:723-8.
76. Shung KK, Cloutier G, Lim CC. The effects of hematocrit, shear rate and turbulence on ultrasound Doppler spectrum from blood. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1992;39:462-7.
77. Wang X-F, Liu L, Cheng TO, Li Z-A, Deng Y-B, Wang J-E. The relation between intracardiovascular smoke-like echo and erythrocyte rouleaux formation. *Am Heart J*. 1992;124:961-5.
78. Mahony C, Ferguson C. The effects of heparin versus citrate on blood echogenicity in vitro: the role of platelet and platelet-neutrophil aggregates. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18:851-9.
79. Predictors of Thromboembolism in Atrial Fibrillation:I. Clinical Features of Patients at Risk. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116:1-5.
80. Hatle L, Angelsen B, Tromsdal A. Non-invasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation*. 1979;60:1096-104.
81. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez AG, 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. *JACC*. 1994;23:599-607.
82. Seward JB, Khandaria BK, Oh JK, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation and clinical applications. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:649-80.
83. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. *Circulation*. 1990;81:1488-1497.
84. Drexler M, Erbel R, Muller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurements of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;65:1491-1496.
85. Yoshida K, Yoshikawa J, Yamaura Y, Hozumi T, Akasaka T, Fukaya T. Assessment of mitral regurgitation by biplane transesophageal color Doppler flow mapping. *Circulation*. 1990;82:154-64.

86. Hoffmann R, Lambertz H, Kreis A, Hanrath P. Failure of trifluoperazine to resolve spontaneous echo contrast evaluated by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1990;66:648-650.
87. Daniel WG, Freedberg RS, Grote J, Nellessen U, Rakowsky H, Hausmann D, et al. Incidence of left atrial thrombi in patients with nonvalvular atrial fibrillation- a multicenter study using transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1992;86 (suppl I) :1-396.
88. Tsai LM, Chen JH, Fang CJ, Lin LJ, KwanCM. Clinical implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1991;70:327-31.
89. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, et al. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch Neurol.* 1987;44:87-9.
90. Iliceto S, Antonelli G, Sorino M, Biasco G, Rizzon P. Dynamic intracavitary left atrial echoes in mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 1985;55:603-606.
91. Wanishawad C, Roongsritong C, Sitthi-amorn C, et al. Spontaneous echo contrast on transthoracic echocardiography and left atrial thrombus in rheumatic mitral valve disease patients: a clinicopathologic study. *Clin Cardiol.* 1994;17:547-51.
92. Maze SS, Kotler MN, Parry WR. Flow characteristics in the dilated left ventricle with thrombus: qualitative and quantitative Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:873-81.
93. Erbel R, Stern H, Ehrental W et al. Detection of spontaneous echocardiographic contrast within the left atrium by transoesophageal echocardiography: spontaneous echocardiographic contrast. *Clin Cardiol.* 1986;9:245-52.
94. Mahony C, Sublett KL, Harrison MR. Resolution of spontaneous contrast with platelet disaggregatory therapy (trifluoperazine). *Am J Cardiol.* 1989;63:1009-10.
95. Fatkin D, Herbert E, Feneley MP. Hematological correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. *Am J Cardiol.* In press.
96. Beppu S. Hypercoagulability in the left atrium: part I: echocardiography. *J Heart Valve Dis.* 1993;2:18-24.
97. Petersen P, Kastrup J, Brinch K, Godtfredsen J, Boysen G. Relation between left atrial dimension and duration of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1987;60:382-4
98. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study. *Circulation.* 1990;82:792-7.

99. Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J*. 1954;16:189-94.
100. Bogousslavsky J, Adnet-Bonte C, Regli F, Van Melle G, Kappenberger K. Lone atrial fibrillation and stroke. *Acta Neurol Scand*. 1990;82:143-6.
101. Castello R, Pearson AC, Labovitz AJ. Prevalence and clinical implications of atrial spontaneous contrast in patients undergoing transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1990;65:1149-53.
102. Chen YT, Kan MN, Chen JS, et al. Contributing factors to formation of left atrial spontaneous echo contrast in mitral valvular disease. *J Ultrasound Med*. 1990;9:151-5.
103. Verhorst PMJ, Kamp O, Visser CA, Verheugt FWA. Left atrial appendage flow velocity assessment using transesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic embolism. *Am J Cardiol*. 1993;15:192-196.

