

İleri Mitral Yetersizliğinin Romatizmal Nedenli Atriyal Fibrilasyon Bulunan Olgularda Sol Atriyal Trombus Oluşumu ve Sistemik Embolizasyonu Önleyici Etkisi

Uz. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Doç. Dr. Cihangir KAYMAZ, Uz. Dr. Osman KARAKAYA, Dr. Murat AKÇAY, Uz. Dr. Mesut ŞİŞMANOĞLU*, Dr. Olcayto İNCEDERE, Dr. Cihan ÇEVİK, Dr. Cemil İZGİ, Doç. Dr. Cevat KIRMA, Uz. Dr. Murat YÜCE, Doç. Dr. Mehmet ÖZKAN
Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi*Klinikleri

ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) ve mitral darlığında (MD), sol atriyum (SA) içinde trombus (TR) oluşumu ve sistemik embolizasyon (SE) sık olduğu, ileri mitral yetersizliği (MY) bulunmuş halinde ise bu riskin azaldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, ileri MY'nin eşlik ettiği AF olgularında antikoagülasyon endikasyonları belirlenmemiştir. Çalışmamız, romatizmal MD velveya MY nedeniyle kapak replasmanı uygulanan olgularda SA velveya SA apendiks TR sıklığını ve ileri MY'nin kronik AF olgularında SATR ve SE sıklığına etkisini araştırmaktadır. Çalışma grubu, merkezimizde 1993 ve 2001 yılları arasında MD (n=517), ileri MY (n=388) ve ileri MD+ileri MY (n=74) nedeniyle operasyon uygulanmış 979 hastadan (K 636, E 343, ort. yaş 40+14.5 yıl) oluşmaktadır. Ameliyat öncesi kalp ritmi 530 olguda (%54.1) AF, diğerlerinde sinüs ritmi (SR) şeklindeydi. SE öyküsü, MD olgularının 113'ünde (%21.8) mevcut olup, MY ve MD+MY olgularında bulunmuyordu. Kronik antikoagülasyon SE velveya ekokardiyografi ile tespit edilmiş SATR bulunan 146 MD olgusunda uygulanmıştı. Yaş, cins ve SA çapı bakımından MD, MY ve MD+MY olguları arasında anlamlı fark bulunmuyordu ($p>0.05$). İntraoperatif değerlendirme ile, 108 olguda SA velveya SA apendiks içinde TR bulundu. Mitral darlığı grubunda, SATR sıklığı AF bulunanlarda SR'dekilere göre yüksekti (%31.3 ve %4.8, $p<0.001$). Trombus AF'li MD grubunun (n=310), 51'inde (%16.4) SA apendiks, 14'ünde (%4.5) SA, 32'sinde (%10.3) SA+SA apendiks yerleşimliydi. Sinüs ritiminde MD (n=207) grubundaki TR yerleşimi ise olguların tümünde (n=10) SA apendiks içindeydi. Buna karşılık, TR ileri MY'li hiç bir olguda görülmeyip, MD+MY grubunda sadece AF bulunan 1 olguda ve SA apendiks içinde bulundu. Gerek AF, gerekse SR'li ileri MY gruplarındaki SATR sıklığı, AF'li MD ($p<0.001$) ve SR'li MD ($p<0.05$) gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü. Benzer şekilde, MD+MY olgularındaki SATR sıklığı da AF'li MD ($p<0.001$) ve SR'li MD ($p<0.05$) olgularına göre düşüktü.

Sonuç olarak; klinik öykü ve intraoperatif değerlendirme sonuçlarımız, antikoagülan kullanmayan kronik AF olgu-

larında ileri MY'nin SATR ve SE gelişimini engelleyici etkisini destekler kanıtlar sunmaktadır. İleri MY'nin eşlik ettiği kronik AF olgularında antikoagülasyon endikasyonlarının yeniden gözden geçirilmesine gerek olduğunu düşünmekteyiz. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 82-87*

Anahtar kelimeler: Mitral yetersizliği, atriyal fibrilasyon, sol atriyal trombus, embolizasyon

Atriyal fibrilasyon (AF) ve mitral darlığında (MD), sol atriyum (SA) içinde trombus (TR) oluşumu ve klinik olarak sistemik embolizasyon (SE) riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bunların birlikte bulunması halinde bu risk çok daha belirgin hale gelmektedir (1-10). Sol atriyum içinde kanın yavaşlaması ve pıhtılaşma eğiliminin artması ekokardiyografik olarak spontan eko kontrast (SEK) olarak tanımlanan ve eritrosit-plazma makromolekül etkileşmelerine bağlanan rulo formasyonu ve trombus (TR) oluşumu ile sonuçlanır (1-20). Atriyal fibrilasyon varlığında, SATR lerin %50 ile %75 arasında değişen bir bölümü SA apendiks içinde görülmekte olup, bu yerleşim eğilimi özellikle valvüler olmayan AF zemininde gelişen TR'lerde daha belirgin hale gelmektedir (1-16). Çoğunluğu valvüler olmayan AF olgularından oluşan büyük AF takip serilerinde, SE riskini tayin eden klinik ve ekokardiyografik kriterler belirlenmiş, bunların varlığı durumunda oral antikoagülasyon gerekliliği ortaya konulmuştur (21-25). Bu serilerin büyük oranda valvüler olmayan AF olgularını içermesi, risk algoritmalarında mitral yetersizliğinin (MY) yeterince dikkate alınmaması ile sonuçlanmıştır. Klinik, patolojik ve ekokardiyografik serilerde, ileri MY'nin AF bulunan olgularda SA kaynaklı tromboemboli riskini azalttığı gösterilmiştir (25-34). Ancak ileri MY varlığında antikoagülasyonun ne ölçüde gerekli olduğu kronik veya paroksizmal AF olgularında araştırılmamıştır.

Alındığı tarih: 28 Mayıs, revizyon 4 Aralık 2001
Yazışma adresi: Dr. Nihal Özdemir, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, 81020, Kadıköy - İstanbul
Tlf: (0216) 326 6969 - 325 5457 Faks: (0216) 339 0441
Bu çalışma Euroecho 2001, Nice kongresine bildiri olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız; romatizmal MD ve/veya MY nedeniyle mitral kapak replasmanı uygulanmış olgularda, sinüs ritmi (SR) ve kronik AF bulunuşuna göre preoperatif SE öyküsü ve intraoperatif olarak SA içinde TR bulunma sıklığını ve ileri MY'nin SE ve SATR sıklığına etkisini araştırmaktadır.

MATERYEL ve METOD

Çalışma materyalini Mart 1993 ve Ocak 2001 tarihleri arasında mitral kapak replasmanı nedeniyle açık kalp cerrahisi uygulanmış 979 hasta (kadın 636, erkek 343, ortalama yaş 40 ± 14.5 yıl) oluşturmaktadır. Olguların tümünde, sol atriyotomi sonrasında SA ve SA appendiks TR bakımından taranmıştır. Preoperatif transtorasik ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu olguların tümünde uygulanmış, mitral kapak alanı ekokardiyografi ile, MY derecesi ise transtorasik ve transözafajiyal ekokardiyografi ve ventrikülografi ile değerlendirilmiştir. Mitral yetersizliği derecesi hafif, orta ve ileri olarak derecelendirilmiş, her biri ayrı kişilerce değerlendirilen ekokardiyografi ve ventrikülografi arasında uyumsuzluk bulunması halinde bir başka seansa birlikte görüş birliğine ulaşılmıştır.

Olguların mitral kapak hastalıklarına göre dağılımı, saf MD 517, saf MY 388, ve MD + MY 74 olgu şeklindeydi. Ameliyat öncesi dönemdeki kalp ritmi 530 olguda (%54.1) AF, diğerlerinde ise SR olarak belirlendi. Atriyal fibrilasyon ve SR, saf MD grubunda sırasıyla, 310 ve 207 olguda, saf MY grubunda 167 ve 221 olguda, MD+MY grubunda ise 53 ve 21 olguda mevcuttu.

Ekokardiyografik ölçümler:

Mitral kapak alanı ekokardiyografik olarak, planimetri ve basınç yarılanma zamanı yöntemleriyle ölçülmüş, MD için mitral kapak alanının $< 1.5 \text{ cm}^2$ olması koşulu alınmıştır (34). Mitral yetersizliği transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi ile MY jet alanının $< 4 \text{ cm}^2$, $4-8 \text{ cm}^2$ ve $\geq 8 \text{ cm}^2$ olmasına göre, hafif, orta ve ileri olarak derecelendirilmiştir (36-37). Eksantrik MY jetlerinde ise, jetin pulmoner venlere ulaşması ve pulmoner ven akım örneğinde sistolik ters akım oluşması ileri MY lehinde alınmıştır. Mitral yetersizliğinin hafif olduğu veya bulunmadığı ileri MD olguları saf MD, mitral kapak alanının $> 1.5 \text{ cm}^2$ olduğu ileri MY olguları saf MY, mitral kapak alanının $< 1.5 \text{ cm}^2$ ve MY'nin orta veya ileri olduğu olgular ise MD+MY olarak sınıflandırılmıştır. Sistemik emboli öyküsü; nörolojik mu-

ayene bulguları, bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme ile kanıtlanmış serebral infarktüs veya geçici serebral iskemik atak veya klinik ve anjiyografik olarak kanıtlanmış periferik veya viseral arter embolisi öyküsü şeklinde tanımlanmıştır. Ameliyat öncesi dönemde SE öyküsü MD olgularının 113'ünde (%11.5) mevcuttu. Buna karşılık, MY ve MD+MY gruplarında SE öyküsü bulunmamaktaydı. Kronik antikoagülasyon öyküsü SE bulunan ve /veya daha önce ekokardiyografik olarak kanıtlanmış SA TR bulunan 146 olguda mevcuttu.

İstatistiksel yöntem: Değerler \pm standart sapma olarak verilmiş olup, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ olması koşulu aranmıştır.

BULGULAR

Saf MD, saf MY ve MD+MY grupları arasında yaş, cins ve ameliyat öncesi SA çapları bakımından anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p > 0.05$) (Tablo 1). Ameliyat öncesi dönemde SE öyküsü MD olgularının 113'ünde (%21.8) mevcut olup, MY ve MD+MY gruplarında SE öyküsü bulunmamaktaydı ($p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$) (Tablo 1). Saf MD grubu içinde SE sıklığı, AF bulunanlarda %45, SR bulunanlarda ise %2.9 olarak belirlendi ($p < 0.0001$) (Tablo 2). Daha önce SE ve /veya daha önce ekokardiyografik olarak kanıtlanmış SATR nedeniyle kronik antikoagülasyon uygulanmış olan 146 olgunun tümü saf MD bulunan olgulardı.

İntraoperatif değerlendirmede SA içinde TR 108 olguda tespit edildi. Bunların 62'sinde (%57) TR SA appendiks içine sınırlanmış olup, 14'ünde (%13) TR SA ana gövdesi içinde, 32'sinde (%30) ise SA ve appendiksi dolduracak şekilde yerleşmişti. Saf MD grubunda SATR, AF bulunanların 97'sinde (%31.3), SR bulunanların 10'unda (%4.8) mevcuttu ($p < 0.001$) (Tablo 2, Şekil 1,2). Ritmi AF olan MD alt grubunda ($n=310$), SA appendiks içinde TR 51 (16.4%), SA

Tablo 1. Mitral darlığı, mitral yetersizliği ve mitral yetersizliğinin eşlik ettiği mitral darlığı olgularının genel karakteristikleri

	Toplam	MD	MY	MD+MY	p
N	979	517	388	74	
Yaş	40 ± 14.5	39 ± 16.2	40.2 ± 13.1	39 ± 15.3	NS
Cins (Erkek/kadın)	343 / 636	178 / 339	129 / 259	23 / 51	NS
SA çapı (cm)	5.7 ± 1.4	5.3 ± 1.8	5.9 ± 1.3	5.6 ± 1.8	NS
Emboli öyküsü (%)	146 (%14.9)	146 (%28.2)	0	0	< 0.0001
Oral antikoagülasyon (%)	146 (%14.9)	146 (%28.2)	0	0	< 0.0001

Kısaltmalar: MD, ciddi mitral darlığı; MY, ileri mitral yetersizliği; MD+MY, ciddi mitral darlığı ve ileri mitral yetersizliği; SA, sol atriyum

Tablo 2. Mitral darlığı, mitral yetersizliği ve mitral yetersizliğinin eşlik ettiği mitral darlığı olgularında kalp ritmlerine göre sistemik emboli ve sol atriyal trombüs sıklığı

N	Genel toplam		MD		MY		MD+ MY	
	979		517		388		74	
N	AF 530	SR 449	AF 310	SR 207	AF 167	SR 221	AF 53	SR 21
Sistemik emboli (%)	140 (%26.4)	6 (%1.3)	140 (%45)	6 (%2.9)	0	0	0	0
Sol atriyal TR (genel)	98 (%18.5)	10 (%2.2)	97 (%31.3)	10 (%4.8)	0	0	1 (%1.9)	0
Apendiks TR	52 (%9.8)	10 (%2.2)	51 (%16.4)	10 (%4.8)	0	0	1 (%1.9)	0
Sol atriyum TR	14 (%2.6)	0	14 (%4.5)	0	0	0	0	0
Sol atriyum + apendiks TR	32 (%6)	0	32 (%10.3)	0	0	0	0	0

Kısaltmalar: MD, ciddi mitral darlığı; MY, ileri mitral yetersizliği; MD+MY, ciddi mitral darlığı ve ileri mitral yetersizliği; SA, sol atriyum; SR, sinüs ritmi; AF, atriyal fibrilasyon; TR, trombüs

ana boşluğu içinde TR 14 (4.5%), SA ve SA apendiksi birlikte tutan TR ise 32 (10.3%) olguda gözleildi (Tablo 2, Şekil 1,2). Sinüs ritmindeki diğer MD altgrubunda (n=207), SATR bulunan 10 olgunun tümünde TR SA apendiks içinde sınırlanmıştı (Tablo 2 ve Şekil 1,2). Buna karşılık saf MY olgularının hiçbirinde SA içinde TR bulunmadı. Kombine MD+MY grubunda ise TR sadece AF bulunan 1 olguda ve SA apendiks içinde gözleildi. Saf MY grubunda SATR sıklığı, ritmin AF veya SR oluşuna bakılmaksızın, gerek AF li MD (p<0.001), gerekse SR'li MD alt gruplarına göre (p<0.05) anlamlı olarak düşüktü. Yine, MD+MY olgularındaki SATR sıklığı, AF' li MD (p<0.001) ve SR'li MD (p<0.05) gruplarından anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 2).

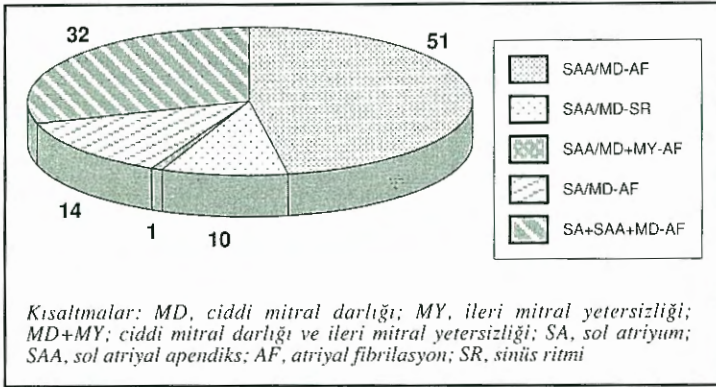
TARTIŞMA

Çalışmamız, mitral kapak operasyonu aşamasına gelmiş MD, MY ve MD+MY olgularında geçirilmiş SE öyküsü ve intraoperatif olarak belirlenmiş sol atriyal TR sıklığı bakımından, SR ve AF alt gruplarındaki eğilimi geniş bir olgu serisinde ortaya koymaktadır. Bu bakımdan, daha önce sınırlı sayıda olguya dayanan çeşitli klinikopatoloji ve ekokardiyografi serilerinin mitral kapak hastalığında sunmuş olduğu bilgileri, çeşitli alt gruplarda yeniden değerlendirilmektedir.

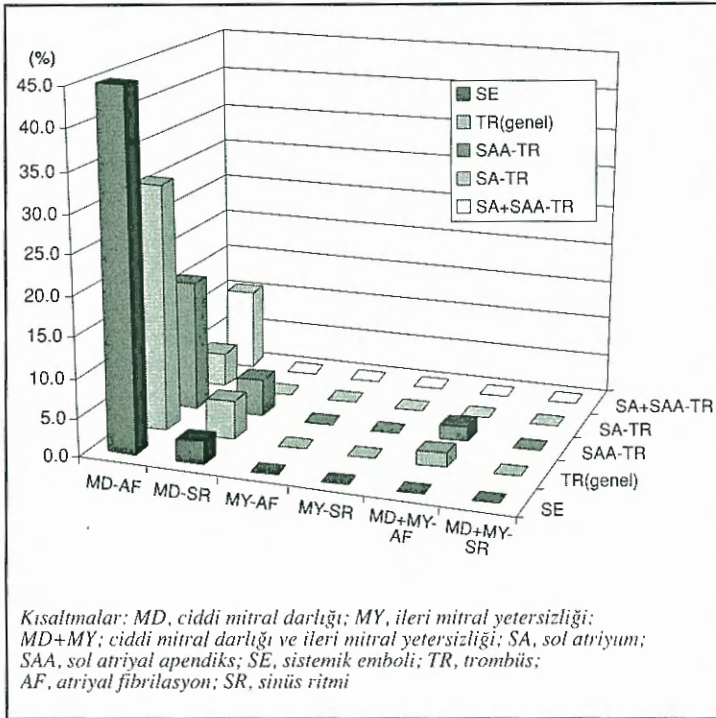
Serimizde, MD grubunda SE öyküsü ve SA ve/veya SA apendiks içinde TR sıklığı SR'li olgularda AF'li olgulara göre anlamlı olarak düşüktü. Trombüs MD+MY grubunda sadece AF bulunan 1 olguda (%1.3) ve SA apendiks içinde bulunmuş, buna karşılık ileri MY olgularının hiçbirinde gözlenmemiştir.

Gerek MY, gerekse MD+MY grubunda SE öyküsü mevcut değildi. Sonuçlar, MD grubunda, SR olgularındaki SE ve SATR riskinin AF'li olgulardakine kıyasla çok daha düşük olmakla birlikte, dikkate değer olduğunu da göstermektedir. Yine, ileri MY'nin AF'li olguları dahi, SR'deki MY olgularında olduğu gibi SATR ve SE riskinden koruduğu görülmüştür. Sonuç olarak; SATR riski, TR'un hiç görülmediği AF ve SR'deki ileri MY olguları ve SR'deki MD+MY olgularından, sırasıyla, SR'deki MD ve AF'li MD olgularına doğru çok belirgin bir artış göstermektedir. Atrial fibrilasyonlu MD+MY olguları da TR açısından bu yelpazenin düşük riske sahip tarafında görünmektedir. Antikoagülan tedavinin sadece MD'li ve daha önce SE ve/veya TR bulunan olgularda uygulanmış olması nedeniyle, bu olgulardaki TR ve SE sıklığının antikoagülan sonrası değerler olduğu da göz önünde tutulmalıdır. Bu bakımdan, MD olgularında bulunması gereken gerçek TR ve SE sıklığının daha da yüksek olması beklenebilir. Antikoagülan tedavi öyküsü bulunmayan ileri MY ve MD+MY gruplarında gözlenen düşük risk profili ise MY jetinden kaynaklanan doğal korumanın önemine bir kanıt olarak alınmıştır.

Atrial fibrilasyon ve MD olgularında, SA içinde kalın yavaşlama ve pıhtılaşma eğiliminin artması, ekokardiyografik olarak spontan eko kontrast (SEK) olarak tanımlanan eritrositlerin rulo formasyonu ve trombüs (TR) oluşumu ile sonuçlanır (11-20). Sol atriyal apendiks, SA içinde TR'un en sık yerleştiği bölüm olup, tüm SE ataklarının yaklaşık %25'inden bu bölümde oluşan TR'ler sorumlu tutulmaktadır (1-16). Bildirilmiş AF serilerinde tanımlanmış olan klinik ve ekokardiyografik risk faktörleri ve antikoagülas-



Şekil 1. Alt gruplardaki sol atrial trombusün lokalizasyonu



Şekil 2. Alt gruplarda ritme göre sistemik emboli ve sol atriyal trombus sıklığı

yon endikasyonları büyük oranda nonvalvüler AF olgularındaki deneyime dayanmaktadır (19-25). Ancak, MD ve MY'nin AF'na eşlik etmesinin tromboemboli riskine etkileri üzerinde yeterince durulmamıştır. Sinüs ritminde dahi kayda değer SATR ve SE riski taşıyan MD'nin AF ile birlikte oluşunun getirdiği ek riskler ve bunlara yönelik tedavi algoritmaları da yeterince açık değildir. Gene, ileri MY'nin SA içinde SEK, TR oluşumu ve SE riski bakımından koruyucu etkisi, çeşitli serilerde ortaya konulmasına rağmen, ileri MY bulunuşunun AF olgularındaki antikoagülasyon endikasyonlarını nasıl etkilediği de araştırılmamıştır.

Ekokardiyografi öncesi dönemde klinik ve postmortem patoloji çalışmalarında, MY olgularında MD bulunanlara kıyasla SE ve SA içinde TR sıklığının anlamlı olarak azaldığı dikkati çekmiştir (1-9). Ancak ileri MY'nin SA ve SA apendiksini TR oluşumuna karşı koruyucu etkisinin mekanizmalarının gösterilmesi Doppler ekokardiyografi ile mümkün olabilmıştır (25-36). Mitral yetersizliğinin sol atriyumu SEK ve TR oluşumuna karşı koruyan etkisinin, MY jetinin yüksek "shear stress" oluşturarak bu boşluklardaki durağanlaşmayı önlemesinden kaynaklandığı gösterilmiştir (25-36). Karataşakis ve ark. ileri MY'nin TR oluşma riskini 10 kat, SEK oluşma riskini ise 20 kat azalttığını bildirmişlerdir (33). İleri MY'nin SA'da SEK ve TR oluşumunu önleyici etkisinin bir başka boyutu, mitral kapak replasmanı uygulanan olgularda SEK ve TR gelişimini araştıran bir çalışmamızda ortaya konulmuştur (35). İleri MY nedeniyle kapak replasmanı uygulanan olgularımızda SA içinde SEK ve TR sıklığı, MY'nin ortadan kalktığı postoperatif dönemde preop döneme kıyasla çarpıcı bir artış göstermektedir. Preop dönemde SEK ve TR riski bakımından, MD ve MD+MY olgularına kıyasla korunmuş olan MY olgularında MY jetinin kaybı, postop dönemde 3 gruptaki SEK ve TR gelişme sıklığını benzer kılmaktadır. Buna karşılık, postop dönemdeki paravalvüler ileri MY doğal kapaklardaki MY'de olduğu gibi SEK ve TR sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır (35).

Sunmuş olduğumuz çalışmamız ileri MY'nin geniş SA ve AF varlığında da geçerli olan SA ve SA apendikteki doğal antitrombotik etkisini destekler sonuçlar sunmaktadır. Mevcut seriler ve serimizin sonuçları, gerek kronik AF, gerekse paroksizmal AF olgularında antikoagülasyon endikasyonlarının ileri MY'nin bulunuşu halinde yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sınırlamaları: Çalışmamızın mitral kapak operasyonu aşamasına gelmiş olan olgularda gerçekleştirilmiş olması, SE öyküsünün retrospektif olarak değerlendirilmesi bir eksiklik olarak düşünül-

lebilir. Ancak serimizin genişliği, mitral kapak tutulumunun üç alt türüne ait SE öyküsü ve sol atriyal TR sıklığı bakımından ayrıntılı bilgi sunabilmektedir. Olgularımızın kapak operasyonu aşamasına gelmiş mitral kapak hastaları olması ve TR bulunan olgularımızda operasyon sırasında trombektomi uygulanması nedeniyle, TR'ün doğal seyri için prospektif bir takip şansı yoktur. Sadece mitral kapak operasyonu aşamasına gelmemiş MD olguları içinde SEK bulunan sınırlı bir grupta SEK ve SE takibi mümkün olabilirdi. Ancak, bu tür AF olgularının, mitral kapak daralığının kritik noktaya varmayışı nedeniyle, nonvalvüler AF benzeri özellikler taşımaları da bir başka engel oluşturmaktaydı. İleri MY halinde ise, SEK, TR ve SE sıklığının çok düşük olması ve ileri MY için cerrahi girişiminin geciktirilmemesi yönündeki eğilim bu grupta ileriye yönelik bir takibi engellemektedir. Çalışma profilimiz bu aşamada ileri MY varlığında AF için antikoagülasyon endikasyonunun bulunmadığını öne sürmek için uygun olmayıp, daha çok antikoagülasyon uygulanmamış olan ileri MY'li AF olgularındaki durumu sergilemektedir. Ancak, sonuçlarımızın intraoperatif bulguları dikkate alan, mitral kapak hastalığı ve ritm bakımından tüm olasılıkları içeren geniş bir seriye dayanmasının bu yönde önemli katkılar sağladığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; mitral kapak replasmanı uygulanan olgularda, operasyon öncesi SE ve operasyon sırasında SATR, AF ve SR 'deki ileri MY olgularında görülme-yip, SR'deki MD'den ve AF'li MD olgularına doğru belirginleşen bir artış göstermektedir. Bulgular, ileri MY' nin antikoagülasyon uygulanmış kronik AF olgularında dahi SA kaynaklı tromboemboli riskini engelleyebildiğini düşündürmektedir. Gerek kronik AF, gerekse paroksizmal AF olgularında antikoagülasyon endikasyonlarının belirlenmesinde ileri MY'nin varlığını da dikkate alan ileriye yönelik izlem çalışmalarına gerek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Weiss S, Davis D: Rheumatic heart disease: III embolic manifestations. Am Heart J 1933; 9: 45-52
2. Harris AW, Levine SA: Cerebral embolism in mitral stenosis. Ann Intern Med 1943;15: 637-43
3. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, et al: Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. Am Heart J 1951; 42: 566-81

4. Bourne G: Embolism in mitral stenosis. Br Heart J 1950; 12:263-64
5. Casella L, Abelmann WH, Ellis LB: Patients with mitral stenosis and systemic emboli: hemodynamic and clinical observations. Arch Intern Med 1964; 114: 773-81
6. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, et al: Systemic embolism in mitral valve disease. Br Heart J 1970; 32: 26-32
7. Jordan RA, Scheifley CH, Edwards JE: Mural thrombosis and arterial embolism in mitral stenosis: a clinicopathological study of fifty-one cases. Circulation 1951; 3: 363-67
8. Aberg H: Atrial fibrillation: I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. Acta Med Scand 1969; 185:373-9
9. Ullal SR, Kluge TH, Hill JD, Keith WJ, Gerbode F: Left atrial thrombi in mitral valve disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 6:932-7
10. Acartürk E, Usal Ai Demir M, et al: Thromboembolism risk in patients with mitral stenosis. Jpn Heart J 1997;38:669-75
11. Shrestha NK, Moreno FL, Narciso FV, Torres L, Calleja HB: Two-dimensional echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease: a clinicopathologic study. Circulation 1983;67:341-7
12. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al: Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 163-6
13. Hwang JJ, Lin SC, Lei MH, et al: Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. Am J Cardiol 1993; 72: 677-81
14. Hwang JJ, Kuan P, Lin SC, et al: Reappraisal by transesophageal echocardiography of the significance of left atrial thrombi in the prediction of systemic arterial embolization in rheumatic mitral valve disease. Am J Cardiol 1992; 70: 769-73
15. Koca V, Bozat T, Akkaya V, et al: Left atrial thrombus detection with multiplane transesophageal echocardiography : an echocardiographic study with surgical verification . J Heart V Dis 1999;1:63-6
16. Çınar CS, Gürgün C, Nalbantgil S, Can L, Türkoğlu C: Relationship between echocardiographic determinants of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus formation in patients with rheumatic mitral valve disease. Echocardiography 1999; 16: 331-8
17. Leung D, Davidson P, Cranney GB, Walsh WF: Thromboembolic risks of left atrial thrombus detected by transesophageal echocardiogram. Am J Cardiol 1997;79:626-9
18. Hwang JJ, Kuan P, Chen JJ, et al: Significance of left atrial spontaneous echo contrast in rheumatic mitral valve disease as a predictor of systemic arterial embolization: a transesophageal echocardiographic study. Am Heart J 1994; 127: 880-5

19. **Fatkin D, Feneley M:** Stratification of thromboembolic risk of atrial fibrillation by transthoracic echocardiography and transesophageal echocardiography: The relative role of left atrial appendage function, mitral valve disease, and spontaneous echocardiographic contrast. *Progress in Cardiovasc Dis* 1996; 1:47-56
20. **Gonzalez-Torrecilla E, Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Bermejo J, Moreno M, Delcan JL:** Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;5:529-34
21. **SPAF investigators.** Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991;84:527-39
22. **Peterson P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED:** Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation (AFA-SAK) study. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989;333:175-8
23. **Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation (BAATAF):** The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11
24. **SPAF II.** Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Lancet* 1994;43:687-91
25. **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;7:1622-6
26. **Kırma C, Kaymaz C, Özdemir N, Dinçkal H, Özkan M:** Romatizmal mitral kapak hastalığında ve alt gruplarında sistemik arteriyel embolizasyon sıklığı ve göstergeleri: Transözofageal ekokardiyografi çalışması. *Türk Kardiol Dern Arş* 1998;26:494-501
27. **Wanishsawad C, Weather DL, Buell JC:** Mitral regurgitation and left atrial thrombus in rheumatic mitral valve disease: A clinicopathological study. *Chest* 1995;108:677-81
28. **Mosvowitz C, Mosvowitz HD, Jacobs LE, et al:** Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast and thrombus as assessed by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:107-14
29. **Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, et al:** Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;72:840-3
30. **Hwang JJ, Shyu KG, Hsu KL, et al:** Significant mitral regurgitation is protective against left atrial spontaneous echo contrast formation but not against systemic embolism. *Chest* 1994; 106: 8-12
31. **Karatasakis GT, Gotsis AC, Cokkinos DV:** Influence of mitral regurgitation on left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in patients with rheumatic mitral valve disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 279-81
32. **Özkan M, Kırma C, Kaymaz C, et al:** Relationship between the severity of mitral regurgitation and the presence of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus as assessed by transesophageal echocardiography. *Eur Heart J* 1995;16 (Abstr.): (615)
33. **Özkan M, Kaymaz C, Kırma C, et al:** Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol* 1998;82:1066-70
34. **Kranidis A, Koulouris S, Filippatos G, et al:** Mitral regurgitation protects from left atrial thrombogenesis in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;11:1863-6
35. **Hatle L, Angelson B, Tromsdal A:** Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler ultrasound. *Circulation* 1979;60:1096-1104
36. **Spain MG, Smith MD, Grayburn PA, et al:** Quantitative assessment of mitral regurgitation by Doppler color flow imaging : angiographic and hemodynamic correlations. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 585-90