

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**KRİYOBALON İLE ATRİYAL FİBRİLASYON ABLASYONU  
YAPILAN HASTALARDA ATRİYAL FİBRİLASYON  
TEKRARININ ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. İrem YILMAZ**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet VURAL  
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet VURAL

**2014**

## TEŞEKKÜR SAYFASI

Tez çalışması süresince danışmanlığımı yürüten, kıymetli fikirleri ve engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Vural'a teşekkürlerimi sunarım.

Hastaların tedavi ve izleminde önemli katkıları olan Doç. Dr. Ayşen Ağır ve Doç. Dr. Yengi Umut Çelikyurt'a ve işlem öncesi transözofageyal ekokardiyografilerinin değerlendirilmesinde emeği geçen Doç. Dr. Tayfun Şahin'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma rahat ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, gerekli bilimsel zeminin aktarılmasının yanı sıra tecrübeleri ve kıymetli fikirleri ile desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Dilek Ural, Prof. Dr. Ertan Ural, Doç. Dr. Göksel Kahraman, Doç. Dr. Teoman Kılıç, Doç. Dr. Ulaş Bildirici ve Prof. Dr. Güliz Kozdağ'a teşekkür ederim.

Bu tezin her aşamasında birlikte çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Kurtuluş Karaüzüm'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm anabilim dalı çalışanlarına ve asistanlığımın en güzel zamanlarını paylaştığım sevgili dostum Dr. Destan Sena Bünül'e teşekkür ederim. Yalnızca akademik hayatta değil dostluklarıyla da her zaman yanımda olan sevgili Doç. Dr. İpek Çelikyurt ve Doç. Dr. Umut Çelikyurt'a tekrar teşekkür ederim

Varlığımın her anında koşulsuz sevgi ile yanımda olan, hayatımın her aşamasında koşulsuz desteğini esirgemeyen canım aileme minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte görülen en yaygın aritmidir. AF tedavisinde, kateter ile ablasyon ritim kontrolü sağlanmasında ve semptomların iyileştirilmesinde ilaç tedavisine üstündür. Kriyobalon teknolojisi AF ablasyonunda nispeten yeni bir tekniktir ve işlem sonrası yaklaşık %30 hastada AF tekrarı görülmektedir. Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalarda AF tekrarının işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasındaki öngördürücüleri araştırılmıştır.

Ortalama yaşı  $51,3 \pm 10$  olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların işlem öncesi ve sonrası yüzey elektrogramlarında P dalga dispersiyonu ölçüldü. Tüm hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası 6. ayda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İşlem sırasında tüm yapılanlar ve bulgular kaydedildi. Ortalama izlem süresinde ( $19,5 \pm 9,7$  ay) hastaların %70'i sinüs ritminde izlendi. İşlem sırasında gangliyon pleksus ablasyonunun göstergesi olan vagal reaksiyon gelişenlerde AF tekrarı anlamlı olarak daha az görüldü ( $p=0,048$ ). AF tekrarı olmayan hastalarda işlem sonrası P dalga dispersiyonunda anlamlı derecede azalma saptandı ( $p=0,011$ ). İkili logistik regresyon analizinde paroksizmal AF süresi (OR= 1,36, %95 CI, 0,81-2,12,  $p=0,09$ ), işlem öncesi P dalga dispersiyonu (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21,  $p=0,011$ ), işlem sonrası P dalga dispersiyonu (OR=2, % 95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$ ), işlem sonrası sol atriyum hacmi (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$ ) ve işlem sonrası sol atriyum hacim indeksi (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84,  $p=0,011$ ) AF tekrarı ile ilişkili bulundu. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, LA çapı, EF, işlem süresi, her bir pulmoner vene balon uygulama süresi ve ulaşılan minimum sıcaklık değerleri, toplam balon süresi AF tekrarı ile ilişkili bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızın sonucunda yüzey EKG'de P dalga dispersiyonu AF tekrarını öngördürmede yararlıdır. Pulmoner ven izolasyonuna ek olarak gangliyon pleksus ablasyonunun da işlem başarısına olumlu etkilerinin olması olasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, kriyobalon, pulmoner ven izolasyonu, P dalga dispersiyonu

## ABSTRACT

### **Predictors of Recurrence in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation.**

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Catheter ablation of AF is superior to medical treatment in improving symptoms and maintaining sinus rhythm. Catheter ablation of atrial fibrillation is recommended for patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (PAF) despite anti-arrhythmic drugs (AADs). Cryoenergy by cryoballoon technique is a new alternative to radiofrequency ablation. The aim of this study is to determine the predictors of AF recurrence after cryoballoon ablation .

Transthoracic echocardiography and 12 lead electrocardiography was performed in all subjects. All procedural measures were recorded during ablation. Recurrence of AF was defined as the presence of at 30 second recording of AF/AFL/atrial tachycardia after a 3-month blanking period. Thirty patients with symptomatic PAF despite AADs without structural heart disease were included. Mean age was  $51,3 \pm 10$  years. Twenty one (70%) patients were seen with sinus rhythm in the mean follow up ( $19,5 \pm 9,7$  months). AF recurrence was significantly lower in patients with vagal reaction during pulmonary vein isolation ( $p=0,048$ ). There was a significant decrease in P wave dispersion in patients without AF recurrence ( $p=0,011$ ). Bivariate logistic regression analyses showed that PAF duration (OR=1,36, %95 CI, 0,81-2,12,  $p=0,09$ ), pre procedural P wave dispersion (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21,  $p=0,011$ ), post procedural P wave dispersion (OR=2, % 95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$ ), post procedural left atrial volume (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$ ) and left atrial volume index (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84,  $p=0,011$ ) were associated with AF recurrence. Our findings represent that assesment of P wave dispersion can be usefull in predicting AF recurrence after cryoballoon ablation. Also, vagal reactions during cryoablation, as a substitute for cardiac autonomic nervous system modification, decrease AF recurrence in patients with PAF. This finding may be attributed to the concomitant ablation of GP during PVI.

**Key words:** Atrial fibrillation, cryoballoon, pulmonary vein isolation, P wave dispersion.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR SAYFASI .....	1
ÖZET .....	3
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	5
KISALTMALAR .....	6
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	8
TABLolar DİZİNİ .....	9
1. AMAÇ VE KAPSAM .....	10
2. GENEL BİLGİLER .....	12
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON .....	12
2.1.1. Epidemiyoloji .....	13
2.1.2. Tanımlar ve sınıflama .....	13
2.1.3. Doğal seyir .....	16
2.2.1. Atriyal yapısal bozukluklar .....	17
2.2.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar .....	18
2.2.2.1. AF'nin tetikleyicileri .....	18
2.2.2.2. AF'nin sürdürülmesi .....	19
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN SUBSTRAT .....	21
2.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler .....	21
2.3.2. İnterstisyel Atriyal Fibrozis .....	22
2.3.3. Atriyal Gerilme .....	23
2.3.4. Atriyal Fibrilasyon Atriyal Fibrilasyona Neden Olur .....	23
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ .....	26
2.5. ATRİYAL FİBRİLASYONDA PULMONER VENLERİN ROLÜ .....	28
2.5.1. Pulmoner Ven Anatomisi .....	28
2.5.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri .....	29
2.6. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ .....	30
2.6.1. Hız ve Ritim Tedavisi .....	30
2.6.1.1. Akut hız ve ritim tedavisi .....	30
2.6.1.1.1. Akut hız kontrolü .....	30
2.6.1.1.2. Akut ritim kontrolü .....	31
2.6.1.2. Uzun süreli hız ve ritim tedavisi .....	32
2.6.1.2.1. Hız kontrolü .....	33
2.6.1.2.2. Ritim kontrolü .....	35
2.7. ATRİYAL FİBRİLASYONDA KATETER ABLASYONU .....	39
2.7.1. Atriyal Fibrilasyonda Kateter Ablasyonu Elektrofizyolojik Temelleri .....	40
2.7.2. Pulmoner venleri hedeflemeyen ablasyon yaklaşımı .....	42
2.7.3. Pulmoner venlere yönelik ablasyon yaklaşımları .....	43
2.8. PULMONER VEN İZOLASYONU İÇİN ABLASYON TEKNOLOJİLERİ VE ENERJİ KAYNAKLARI .....	45
2.8.1. Radyofrekans Ablasyon .....	45
2.8.2. Kriyoablasyon .....	46
2.8.3. Radyofrekans ablasyonla Kriyoablasyonun Karşılaştırılması .....	46
2.8.4. Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası .....	48
2.8.5. Ablasyon öncesi değerlendirme .....	48
2.8.6. İzlem .....	49
2.8.6.1. Antikoagülasyon .....	49

2.8.6.2. Atriyal fibrilasyon yinelemeleri için izlem .....	49
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	50
3.1. Hastalar .....	50
3.2. Standart 12 Derivasyonlu Elektrokardiyografi .....	52
3.3. Transtorasik Ekokardiyografi.....	52
3.4. Transözafajiyal Ekokardiyografi.....	53
3.5. Bilgisayarlı Tomografi .....	53
3.6. Kan Alınması ve Biyokimyasal Belirteçler.....	54
3.7. EKG Holter .....	54
3.8. Elektrofizyolojik İşlem.....	55
3.9. Kriyobalon Ablasyonu .....	55
3.10. Değişkenler .....	56
3.11. Etik .....	56
3.12. İstatiksel Analiz.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. Hasta Grubunun Özellikleri .....	58
4.2. İşlem ve İşlem Sonrası İzlem .....	61
4.3. İzlem sonuçları .....	63
4.4. AF tekrarı ile ilişkili risk faktörleri .....	67
4.5. İşlem komplikasyonları.....	68
5. TARTIŞMA .....	69
5.1. İşlem Komplikasyonları .....	70
5.2. P Dalga Dispersiyonu.....	72
5.3. Kardiyak Otonom Sinir Sistemi Modülasyonu.....	73
5.4. Natriüretik Peptidler.....	75
5.5. Sol Atriyal Hacim ve Sol Atriyal Hacim İndeksi.....	76
5.6. Vitamin D.....	78
5.7. İnflamasyon.....	79
5.8. Yaş .....	80
5.9. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı .....	80
5.10. Alkol.....	81
5.11. EHRA skoru .....	82
5.12. Sol Atriyum İçi Elektromekanik Gecikme.....	82
5.13. Erken Atriyal Fibrilasyon Tekrarı.....	84
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	86
7. KAYNAKLAR .....	88

## KISALTMALAR

AF: Atriyal fibrilasyon

EAFT: Erken AF tekrarı

AFL: Atriyal flutter

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EHRA: European Heart Rhythm Association

EKG: Elektrokardiyografi

GP: Gangliyon pleksusu

İKOSS: İntrensik kardiyak otonom sinir sistemi

PAF: Paroksismal atriyal fibrilasyon

PV: Pulmoner ven

PVİ: Pulmoner ven izolasyonu

PV-SA: Pulmoner ven-sol atriyum

RF: Rakyofrekans

TÖE: Transözafajiyal ekokardiyografi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. AF Ablasyonunda Oluşturulan Lezyonların Ortak Şeması. ....	41
Şekil 2 AF'siz yaşam Kaplan Meier eğrisi. ....	64





## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. AF Tanımları .....	14
Tablo 2. AF İlişkili Semptomların Sınıflaması (EHRA skoru).....	15
Tablo 3. Hastaların Bazal Özellikleri.....	59
Tablo 4. AF Tekrarı Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri.....	60
Tablo 5. İşleme İlgili Özellikler.....	62
Tablo 6. Hastaların İşlem Sonrası PA ve İnteratriyal, Sağ Atriyal ve Sol Atriyal Elektromekanik Gecikme Süreleri .....	65
Tablo 7. AF Tekrarına Göre İşlem Öncesi ve Sonrası p Dalga Dispersiyonu .....	66
Tablo 8. AF'nin Geç Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri.....	67

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Atriyal fibrilasyon (AF), elektrokardiyografik olarak düşük amplitüd zemininde osilasyonlarla (fibrilatuar dalgalar veya f dalgaları) ve düzensiz ventrikül ritmi ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Fibrilatuar dalgalar atriyumdaki etkin olmayan kontraksiyonun ürünüdür. Ventrikül hızı atriyoventriküler düğümün ileti özelliklerine bağlı olarak değişken ve düzensizdir.<sup>1</sup>

AF klinikte en yaygın aritmidir ve ritim bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. AF prevalansı genel nüfusta %1 ile %2 arasında değişir ve yaşla artar.<sup>2, 3, 4</sup>

AF; ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylarla, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışta artışla, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve sol ventrikül işlevlerinde azalma ile ilişkilidir. Bu ilişki yaklaşık olarak AF ile inme riskinde 5 kat artış ve tüm nedenli mortalite riskinde 2 kat artış şeklindedir.<sup>5</sup> AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır.

AF tedavisinde hedef; tromboembolinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, hız kontrolünün sağlanması veya ritim bozukluğunun düzeltilmesidir. Benimsenen tedavi kararından bağımsız olarak tüm hastalarda tromboemboli için risk sınıflandırılması yapılarak uygun korunma tedavisi verilmelidir. Sonrasında; hastanın hemodinamik özellikleri, semptomlarının ciddiyeti ve AF ile ilişkisi, AF süresi, ekokardiyografik özellikleri, eşlik eden diğer hastalıklar ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak hız kontrolü ya da ritim kontrolü stratejilerinden biri tercih edilir. Hız kontrolü stratejisinde ventrikül hızının kontrol altına alınması; ritim kontrolü stratejisinde ise sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesi amaçlanmaktadır. Hastanın takibi sırasında bu iki strateji birbiri ile değiştirilebilir.

Hız kontrolü ile ritim kontrolü stratejilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında iki grup arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme arasında fark gösterilememiştir.<sup>6</sup> RACE (Rate Control versus Electrical

cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmasında da kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede hız kontrolünün ritim kontrolünden kötü olmadığı gösterilmiştir.<sup>7</sup> Ritim kontrolünün antiaritmik ilaçlarla sağlandığı bu çalışmalarda antiaritmik ilaçların yan etkileri sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesi ile kazanılacak olan yararın gösterilmesine engel olmuş olabilir.

Sinüs ritmi antiaritmik ilaçların yanı sıra ablasyonla da sağlanabilir. Paroksizmal AF'de ritim kontrolünü araştıran çalışmaların metaanalizinde sinüs ritmini sağlamada ve korumada ablasyonun antiaritmiklere üstün olduğunu gösterilmiştir.<sup>8,9</sup> Güncel uluslararası kılavuzlar antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan paroksizmal AF hastalarında kateter ile ablasyonu önermektedir.<sup>10</sup>

Günümüzde pulmoner ven ablasyonu için en sık kullanılan enerji kaynağı radyofrekans (RF) enerjisidir. Nadir de olsa ciddi komplikasyonların olması yeni enerji tekniklerinin araştırılmasını gerektirmiştir. AF ablasyonu için kriyotermal enerji radyofrekansa yeni bir alternatiftir. Kriyobalon tekniğiyle yapılan AF ablasyonu RF ablasyonuna benzer sonuçlar sağlamıştır ve işlem daha kolaydır, öğrenme eğrisi daha kısadır, işlem süresi ve radyasyona maruziyet de RF ablasyondan fazla değildir. En sık yan etkisi frenik sinir felcidir ve geri dönüşümlüdür.<sup>11</sup> Kriyoablasyon ile başarı şansı radyofrekans ablasyona benzer olarak %70'lerdedir.<sup>12</sup> Ancak kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarı öngördürücüleri kesin olarak tanımlanmamıştır.

Bu çalışmanın amacı kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalarda AF rekürrensini işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasındaki öngördürücülerini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF), elektrokardiyografik olarak düşük amplitüd zemininde osilasyonlarla (fibrilatuar dalgalar veya f dalgaları) ve düzensiz ventrikül ritmi ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Fibrilatuar dalgalar atriyumdaki etkin olmayan kontraksiyonun ürünüdür. Ventrikül hızı atriyoventriküler düğümün ileti özelliklerine bağlı olarak değişken ve düzensizdir.<sup>1</sup>

AF'nin hemodinamik sonuçları; optimal olmayan ventrikül hızı kontrolü (çok hızlı veya çok yavaş), organize atriyal kontraksiyonların olmaması, ventriküler doluşta atımdan atıma değişkenlik ve sempatik aktivasyondan kaynaklanabilir.<sup>13, 14</sup> Hemodinamik sonuçlar her hastada farklıdır ve hiç bir belirti olmamasından halsizlik, çarpıntı, dispne, senkop ve kalp yetersizliğine kadar değişebilir.<sup>15</sup> AF aynı zamanda artmış inme ve periferel tromboemboli ile ilişkilidir.

Aksesuar bir atriyoventriküler (AV) yolak yok ise, ventrikül hızı AV nodun ileti ve refrakterlik özellikleri ile AV noda gelen dalgaların sekansına bağlıdır.<sup>16</sup> AV nod hücrelerinde depolarizasyonun majör sorumlusu L tipi kalsiyum kanallarıdır. Beta adrenerejik reseptör uyarısı AV nodal iletiyi arttırırken, vagal uyarı (asetilkolin ile muskarinik reseptör aktivasyonu) AV nodal iletiyi yavaşlatır.<sup>17</sup> Hastalık ya da efor gibi durumlardaki sempatik aktivasyon ve vagal baskılanma ventrikül hızını arttırır. AV nodu depolarize eden her atriyal uyarı dalgası buradaki hücreleri belirli bir süre refrakter hale getirerek noddan etkin uyarıların yayılmasını önler.<sup>17</sup>

Atriyal kontraksiyonların kaybı kardiyak debide belirgin azalmaya neden olabilir. Özellikle de; mitral darlık, hipertansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati veya restriktif kardiyomiyopati gibi nedenlerle diyastolik ventriküler doluş azalmışsa bu etki daha da belirginleşir.<sup>18</sup> Sinüs ritminin sağlanmasından sonra, bazı hastalarda yeniden şekillenme ya da altta yatan atriyal hastalık ve AF süresinin sonucu olarak atriyal işlevlerde düzelme gerçekleşmeyebilir.<sup>19</sup> AF sırasında, değişken diyastolik doluş süresi ve kuvvet ilişkilerindeki değişikliklere bağlı olarak ventrikül kontraktilesi sabit değildir.<sup>20</sup> Genel olarak, ortalama hızdaki düzenli bir ritimle

karşılaştırıldığında kardiyak debi düşmekte ve dolum basınçları artmaktadır. Aynı zamanda, düzensiz RR intervalleri sempatik aktivasyonu tetiklemektedir.<sup>21</sup>

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

AF, en yaygın kardiyak aritmidir ve genel toplumun %1-2'sinde görülür.<sup>2, 3, 4</sup> AF, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Prevalans 40-50 yaşlarında < %0,5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır.<sup>22</sup> Kırk yaş ve sonrasında yaşam boyu AF gelişme riski yaklaşık %25'tir. Toplumda AF insidansı artmakta (son 20 yılda %13) ve toplumun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir.<sup>23</sup>

### **2.1.2. Tanımlar ve sınıflama**

AF, atriyumların kaotik kontraksiyonu ile karakterize yaygın bir supraventriküler aritmidir. Bir ritim kaydında 30 saniye boyunca veya 12 derivasyonlu bir EKG çekilebilmesi için gereken süre boyunca devam eden ve AF'nin elektrokardiyografik özelliklerini taşıyan aritmi AF atağı olarak değerlendirilmelidir. Tanı için EKG veya ritim trasesinde 1) düzensiz RR intervali (atriyoventriküler ileti mevcutsa); 2) yüzeysel EKG'de belirgin p dalgası olmaması; ve 3) atriyal siklus uzunluğunun (eğer görülebiliyorsa) değişken ve 200 milisaniyeden kısa olması gerekmektedir.<sup>10</sup>

AF, atakların süresine göre tanımlanabilir (Tablo 1). İlk kez AF ile başvuran bir hastada AF, aritminin süresinden veya AF ile ilgili belirtilerin varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, ilk kez tanı alan AF olarak kabul edilir. İmplant edilebilir olay kaydediciler, kalp pilleri ve defibrilatörler anormal atriyal ritimlerin süresinin, hızının ve sıklığının belirlenmesine olanak sağlamaktadır ve genellikle atakların sıklık ve süreleri zaman içerisinde artmaktadır.

**Tablo 1. AF Tanımları**

<b>Adlandırma</b>	<b>Tanım</b>
<b>AF atağı</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ritim kaydı ile belgelenmiş en az 30 saniye süren AF ritmi.</li><li>• Eğer 30 saniye süren kayıt yoksa 12 derivasyonlu bir EKG boyunca izlenen AF ritmi.</li></ul>
<b>Paroksizmal AF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Başlangıcından sonraki 7 gün içerisinde kendiliğinden veya girişim (ilaçlar ya da doğru akım kardiyoversiyon (DCC) ile) ile sonlanan AF.</li><li>• Ataklar değişen sıklıklarda tekrarlayabilir</li></ul>
<b>Israrcı (Persistan) AF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 7 günden uzun süren AF.</li></ul>
<b>Uzun süreli ısrarcı AF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 12 aydan uzun süren AF.</li></ul>
<b>Kalıcı AF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kalıcı AF terimi hasta ve hekim tarafından ortak bir kararla sinüs ritminin sağlanması ve/veya sürdürülmesine yönelik girişimlerin durdurulması halinde kullanılır.</li><li>• AF'nin kalıcı olarak kabul edilmesi, AF'nin patofizyolojik niteliğinden ziyade hasta ve hekim açısından tedavi tutumunu temsil etmektedir. Kalıcı AF hastalarında ritim kontrol stratejisi belirlenmez.</li><li>• Bu durum; belirtilerin, tedavi girişimlerinin etkinliğinin, hasta ve hekimin tercihlerinin değişmesi ile değişerek bir ritim kontrol stratejisi belirlenirse “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden değerlendirilir.</li></ul>
<b>Valvüler olmayan AF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Romatizmal mitral kapak, mekanik veya biyoprostetik kalp kapağı veya mitral kapak tamiri yokluğunda AF.</li></ul>
AF = atriyal fibrilasyon.	

AF atak süreleri tedaviye cevap ile ilişkili olduğundan hastaların AF atak sürelerine göre sınıflandırılmasının klinik önemi vardır. Örneğin kateter ablasyon paroksizmal AF’de ısrarcı AF’ye göre daha iyi sonlanımla ilişkilidir.

“*Lone AF*” ise genellikle genç bireylerde kardiyopulmoner hastalığın klinik veya ekokardiyografik kanıtı, hipertansiyon veya diyabet olmaksızın görülen AF’dir ve tedavi kararına rehberlik etmede kullanılmamalıdır.

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

Atriyal fibrilasyonlu hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da hastalar çoğunlukla semptomatiktir ve bu semptomları derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için EHRA (European Heart Rhythm Association) skorlaması oluşturulmuştur (Tablo 2).<sup>24</sup>

**Tablo 2. AF İlişkili Semptomların Sınıflaması (EHRA skoru)**

<b>EHRA sınıfı</b>	<b>Açıklama</b>
<b>EHRA I</b>	Semptom yok
<b>EHRA II</b>	Hafif semptomlar; normal günlük aktivite etkilenmez
<b>EHRA III</b>	Ciddi semptomlar; normal günlük aktivite etkilenir
<b>EHRA IV</b>	Zayıflatıcı semptomlar; normal günlük aktiviteye devam edilemez

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = European Heart Rhythm Association.

### 2.1.3. Doğal seyir

AF; seyrek ve kısa süreli ataklardan daha sık ve daha uzun süreli ataklara ilerler. Birçok hastada yıllar içerisinde sürekli AF şekillerine dönüş gerçekleşir.<sup>25</sup> Her hastada “AF yükü” aylar ve yıllar içerisinde belirgin derecede farklılık gösterebilir.<sup>24</sup> Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi/bu tedavilerin kesilmesi konusunu önemli oranda etkilemektedir.





## 2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON MEKANİZMASI

AF, yapısal ve/veya elektrofizyolojik bozuklukların atriyal dokuyu normal olmayan impuls oluşumu yönünde tetiklemesi sonucunda meydana gelir. Bu tetikleyiciler farklı patofizyolojik mekanizmalar tarafından oluşturulur ve bu mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

### 2.2.1. Atriyal yapısal bozukluklar

Atriyal yapıdaki herhangi bir değişiklik AF oluşumunda etkili olabilir. Bu değişiklikler (inflamasyon, fibrozis, hipertrofi gibi) daha çok hipertansiyon, koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalığı, kardiyomyopatiler ile sol atriyum basıncının yükselmesine, atriyal dilatasyona ve duvar stresinin artmasına neden olan kalp yetersizliği (KY) gibi altta yatan kalp hastalıkları sonucunda gelişir. İnfiltratif hastalıklar (amiloidoz, hemokromatozis, sarkodiyoz gibi), obstrüktif uyku apnesi, obezite, alkol/madde kullanımı ve hipertiroidizm de atriyal hücrel yapı ve/veya işlevler üzerinde etkili olarak AF'ye neden olabilir.<sup>10</sup>

Atriyal biyopsilerde bilinen yapısal kalp hastalığı olmayan paroksizmal AF (PAF) hastalarında dahi atriyal dokuda fibrozisi gösteren inflamatuvar infiltratlar saptanmıştır.<sup>26</sup> Miyokart fibrozisi hem deneysel hem de insanlardaki AF'de yaygın bir özelliktir.<sup>27</sup> Atriyumlar profibrotik sinyallere daha duyarlıdır. Atriyal gerilim, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Bu aktivasyon, transforme edici büyüme faktörü – beta 1 (TGF-1 $\beta$ ) de dahil olmak üzere pek çok profibrotik faktörlerin oluşumuna neden olur. İnflamasyon ve genetik yatkınlık gibi ek mekanizmalar atriyal fibrozise yol açabilir. Manyetik rezonans görüntüleme geç gadolinyum tutulumu atriyal fibrozisi göstermede kullanılmaktadır. İnsan çalışmaları, elektroanatomik haritalamada düşük voltaj alanları ile manyetik rezonans görüntüleme geç gadolinyum tutulumu gösteren alanlar arasında güçlü korelasyon ortaya çıkarmıştır.<sup>10</sup>

## 2.2.2. Elektrofizyolojik mekanizmalar

AF'nin başlaması için bir tetikleyiciye idamesi için ise bir substrata gereksinim vardır ve her ikisi de tedavi için potansiyel hedeflerdir. AF'yi başlatan ve devam ettiren elektrofizyolojik mekanizmaları açıklamak için çeşitli hipotezler önerilmiştir ve tek bir hastada aynı anda birden fazla mekanizmanın bir arada bulunabileceği düşünülmektedir.

### 2.2.2.1. AF'nin tetikleyicileri

AF sıklıkla ektopik fokal tetikleyiciler (AEV) ile başlatılır.<sup>28, 29</sup> Paroksizmal AF'yi başlatan odaklar genellikle pulmoner venlere uzanan sol atriyal miyokart liflerinden kaynaklanır. Bu gözlemler, radyofrekans kateter ablasyon stratejisinin temel taşı olarak pulmoner ven izolasyonunun gelişmesine yol açmıştır.<sup>30</sup> Pulmoner venlerin ve atriopulmoner ven bağlantılarının eşsiz elektrofizyolojik özellikleri aritmojenik doğalarından sorumlu tutulabilir. Atriyal miyokart lifleri sol atriyum posteriyorunda ve pulmoner venler etrafında farklı yönlerde yerleşmişlerdir. Reentriye neden olan ileti anormallikleri pulmoner ven miyositlerinin sodyum kanal inaktivasyonuna yol açan nispeten depolarize istirahat potansiyellerine ve lif yerleşimindeki keskin yönelimlere bağlıdır. İzole pulmoner ven miyositleri aynı zamanda anormal otomatisite ve hızlı fokal tetiklenmeye yol açan tetikleyici aktiviteye sahiptir.<sup>31</sup> Anormal aktivitenin olası ek kaynakları; pulmoner venlerde tespit edilmiş olan interstisyel hücreler (gastrointestinal sistemdeki pacemaker hücrelerin benzeri)<sup>32</sup> ve melanositlerdir.<sup>33</sup>

Ektopik fokal uyarılar pulmoner venler dışında; sol atriyum posteriyorundan, Marshall ligamanından, koroner sinüsten, vena kavalardan, septumdan ve apendiksten kaynaklanabilir.

Anormal hücre içi kalsiyum dağılımı da sarkoplazmik retikulumdan diyastolik kalsiyum akışı ile geç ard depolarizasyonu tetikleyerek AF'de rol alabilmektedir.<sup>34</sup>

Ektopik fokal tetikleyiciler dışında, sempatik veya parasempatik aktivite, bradikardi, atriyal flutter (AFL), supraventriküler taşikardiler (SVTler; özellikle atriyoventriküler bypass yolu ile oluşanlar), akut atriyal gerilme AF'yi tetikleyici faktörler arasında geçmektedir.

#### **2.2.2.2. AF'nin sürdürülmesi**

AF'nin devam ettirilmesini açıklamak için öne sürülen teoriler şunlardır: 1) homojen olmayan ileti ve homojen olmayan refrakterlikle ilişkili birden fazla bağımsız reentran dalgacıklar; 2) birden fazla hızlı ateşleyici odak (kardiyak gangliyon pleksus aktivitesine duyarlı olabilir); 3) birden fazla dairesel veya spiral reentran devrelerdir.<sup>30</sup> Tek bir hızlı odak ya da dairesel uyarı ile oluşan dalgalar refrakter dokuyla karşılaştıklarında parçalara ayrılarak düzensiz veya fibrilatuar ileti ile sonuçlanabilirler.

Bu mekanizmaların ortaya çıkarılması tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Atriyal Maze prosedürü ve ablasyon hatları çoklu dalgacık ve spiral reentri yolaklarının kesintiye uğratılmasını sağlamaktadır. Farklı AF tiplerinin olduğu küçük bir grup hastada biatriyal faz haritalama yöntemi kullanılarak sınırlı sayıda, lokalize (ortalama hasta başına 2 tane) hızlı tetikleyici odak tespit edilmiştir.<sup>35</sup> Bu vakaların bir çoğunda bu lokalize kaynakların reentran, diğerlerinde ise fokal ateşleyiciler oldukları görülmüştür ve bu alanların hedefleyen radyofrekans kateter ablasyonu AF'yi durdurmuş ya da yavaşlatmıştır. Ancak, girişimsel olmayan sürekli biatriyal haritalama yöntemi kullanan başka araştırmacılar bunun tersi sonuçlara ulaşmış ve daha çok olarak çoklu dalgacıklar için kanıtlar gözlemlemiştir.<sup>36</sup>

Bazı araştırmacılar EKG kayıtlarında hızlı kompleks atriyal fraksiyone elektrogramlar gösteren alanları hedeflemiştir. Bunların, AF için substrat olduğu ve

gangliyon peksus için belirteç olduğu düşünölmektedir. Kompleks atriyal fraksiyone elektroqramların AF ile ilişki halen tartışmalıdır.



## 2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN SUBSTRAT

AF'ye yatkınlığa yol açan patofizyolojik durumlar atriyumun elektriksel yeniden şekillenmesiyle ilişkili olan kalp yetersizliği ve sinüs nod işlev bozukluğu gibi hastalıklardır. Bu durumlar atriyal refrakterlikte dispersiyon artışıyla ilişkilidir ve blok, yavaş ileti ve kas demetlerinin eşleşmemesi dahil ileti bozukluklarının artışı ile ilişkilidir. Yaşla ilişkili interstisyel fibrozis gelişimi ileti hızında azalmaya neden olur ve reentri için substrat oluşturur. Bu yeniden şekillenme AF'ye substrat oluşturmak için gerekli olsa da bunun AF tetikleyicileriyle ilişkisi belli değildir. Yaşla ve hipertansiyonla atriyal ektopinin arttığı gösterilmiştir. AF oluşumunda tetikleyiciler ve substrat etkileşiminin kesin doğası ve tetikleyicilerin frekansı ile aritmojenik substrat arasındaki ilişki açıklanamamıştır. Aynı zamanda, sinüs ritmine dönmeme noktasını belirleyen faktörler bilinmemektedir.<sup>37</sup>

### 2.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler

Normal atriyum miyokardı, aksiyon potansiyelinin 0 fazındaki hızlı aktive olan Na kanallarına bağlı olarak hızlı cevap verme özelliği taşır. Bu nedenle atriyumun AF'de olduğu gibi çok karışık ileti şekilleri ve çok yüksek atriyal hıza ulaşabilecek özelliği vardır. Atriyumda aksiyon potansiyeli nispeten kısadır, aktivasyon kısmen faz 3'te başlayabilir ve diyastolik potansiyele döndükten 10-50 ms sonra tamamen aktive olabilir. Hızdaki artışla refrakter dönem kısalır ve çok hızlı ileti gerçekleşebilir. İdiyopatik AF'si olan hastalarda atriyal refrakterliğin dispersiyonunda artış vardır ve bu AF'nin daha kolay indüklenmesinden ve kendiliğinden atak gelişmesinden sorumludur. Bazı hastalarda farklı atriyal anizotropiden kaynaklanan atriyal refrakterlik dispersiyonunda bölgesel artış ve atriyum içi ileti gecikmeleri vardır. Bu

normal atriyal dokunun yaygın bir özelliğidir, fakat AF indüklenen hastalarda Koch üçgenine doğru ve bu üçgenin içinde daha fazla ileti gecikmeleri vardır.<sup>37</sup>

### 2.3.2. İnterstisyel Atriyal Fibrozis

İnterstisyel atriyal fibrozis atriyumda homojen iletimi engeller, böylece ileti bloğuna ve atriyum içi reentriye ve AF'ye neden olur.<sup>38</sup> Atriyumdaki refrakterliğin dispersiyonunda homojenliğin kaybolması ileti bloğuna eklenince reentri için ideal substratı oluşturur. Skarlı miyokartta ileti hızı yavaşladıkça reentran halkayı sürdürmesi gereken anatomik devre kısılır. Normal yaşlanma süreci iletide homojenliği bozacak anatomik değişikliklere neden olur ve bu da reentrinin oluşması için gerekli ortamı oluşturur. Bu değişiklikler koroner arter hastalığı kalp yetersizliği gibi hastalıkların varlığında artar. Sinüs nod işlev bozukluğu ve AF (bradikardi-taşikardi sendromu) arasındaki güçlü ilişki de yaşlılarda AF patogenezinde atriyal miyositlerin interstisyel fibrozisle yer değiştirmesinin önemli olduğunu gösterir. Dahası AF'nin kendisi de atriyal mimaride değişikliklere neden olarak atriyal yeniden şekillenmeye, mekanik işlevlerde bozulmaya ve atriyal fibrilasyonun devam etmesine yol açar. Uzun süreli AF miyofibril kaybına, glikojen granüllerinin birikmesine ve hücre-hücre etkileşiminin bozulmasına neden olur.<sup>37</sup>

Apoptoz AF'nin yapısal substratına katkıda bulunur. Apoptoz normalde özel hücre tiplerinin oluşumunu kontrol eder, fakat patofizyolojik durumlarda uygunsuz olabilir. Apoptoz kalpte gerçekleştiğinde miyositler ölümü ile kasılma kapasitesi ve elektriksel aktivitede değişikliklere yol açar.<sup>38</sup>

### 2.3.3. Atriyal Gerilme

Dilate atriyum, atriyal miyokarttaki gerilmeyle ilişkili elektrofizyolojik etkiler ile reentri ve otomatisiteye neden olabilir.<sup>38</sup> Elektromekanik geri besleme sol atriyumda dilatasyon veya basınç artışıyla (hacim veya basınç artışının neden olduğu) indüklenen elektrofizyolojik değişiklikleri ifade eder, bu atriyal refrakter periyotta ve aksiyon potansiyeli süresinde kısaltmaya ve refrakterliğin dispersiyonunda artışa yol açarak AF'ye yatkınlığı artırır. Sol atriyumun basıncını azaltmak aritminin iyileşmesine neden olabilir.<sup>39</sup>

Normal kalplerde de gerilmedeki değişikliklerin etkisi büyüktür. Otuz dakikadan kısa süren gerilme erken gen programını aktive eder, etkilenmiş bölgelerde hipertrofi ve aksiyon potansiyelinde değişimi başlatır. Dahası akut olarak değişmiş stres ve gerilme biçimleri anjiyotensin II sentezini artırır, bu da miyosit hipertrofisini uyarır. Anjiyotensin II bölgesel olarak L tipi kalsiyum kanalı akımını arttırarak ve geçici dışa doğru potasyum akımını azaltarak aritmojenik elektriksel dispersiyona katkı sağlar.<sup>37</sup> Atriyal miyositler üzerindeki gerilimdeki değişme gerilimle aktive olan kanalları açar, bu da G proteinine bağlı yolları aktive eder. Bu protein kinaz A ve C aktivitesini artırır ve hücre içine kalsiyum akımını ve sarkoplasmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırır ve ard depolarizasyonları ve tetiklenmiş aktiviteleri teşvik eder.<sup>38</sup>

### 2.3.4. Atriyal Fibrilasyon Atriyal Fibrilasyona Neden Olur

AF'nin ilerleyici bir aritmi olduğu bilinmektedir. Paroksizmal AF'li hastaların %14-24'ünde altta yatan ilerleyici kalp hastalığı olmasa da ısrarcı AF gelişir. AF'nin elektriksel veya farmakolojik olarak sinüs ritmine çevrilmesi aritmi süresi uzadıkça güçleşir. Bu da aritminin kendisinin atriyumda zamanla elektriksel ve anatomik

değişikliklere yol açmasına neden olduğunun ve böylece aritminin devamını kolaylaştırdığını gösterir.<sup>39</sup> Tekrarlayan AF geri dönüşümsüz atriyal yeniden şekillenmeye yol açabilir. AF'nin atriyal elektrofizyolojide neden olduğu değişiklikler; iyon kanal aktivitesinde kısmi depolarizasyon değişiklikleri, atriyal refrakter periyodun kısalması (elektriksel yeniden şekillenme), hücre içi kalsiyum kullanımındaki değişiklikler (kontraksiyonda yeniden şekillenme), yapısal değişiklikler (yapısal yeniden şekillenme) ve atriyal dilatasyondur.

Elektriksel yeniden şekillenme elektriksel aktivitenin yüksek olmasından kaynaklanır. AF sırasında atriyal miyositlerdeki tipik elektrofizyolojik değişiklikler atriyal refrakter periyotta kısalma, aksiyon potansiyeli süresinde kısalma, aksiyon potansiyelinin plato amplitudunda azalma ve aksiyon potansiyeli süresinin hızdaki değişikliklere yanıtının azalmasıdır.<sup>37</sup> Oysaki normal aksiyon potansiyeli süresi kısa siklus uzunluğunda pace edilince azalır. AF aksiyon potansiyel süresinin hıza bağımlılığını yok eder ve düşük hızlarda (örneğin sinüs ritmine dönüşle birlikte) atriyal refrakter periyot uzayamaz. Bu değişiklikler çoklu dalgacık hipotezine göre AF süresindeki artışı açıklayabilir, kısa dalga uzunluğu daha küçük dalgacıklarla sonuçlanacak ve belirli bir atriyum yüzeyindeki dalgacık sayısı artacaktır. Taşikardiyle indüklenen refrakterlikteki değişiklikler bölgesel olarak heterojendir ve hem belli bir atriyum kısmında ve bölmeler arasında değişkenlikte artış vardır ve bu da atriyal duyarlılığı arttırır ve reentri için substrat ve AF'nin sürmesini sağlayabilir.<sup>40</sup> Elektriksel yeniden şekillenmenin ve atriyal refrakter periyodun kısalmasının mekanizması çok açık değildir. İyon kanal yeniden şekillenmesini, anjiyotensin II ve atriyal iskemiye içeren birçok açıklama vardır. Kronik atriyal hızlı pacing ile indüklenen AF gap junctionlarda yeniden şekillenme, hücrel yeniden şekillenme, atriyal yapısal yeniden şekillenme ve sinüs nod yeniden şekillenmesine yol açar. AF atriyal hücrel altyapıda belirgin değişikliklere neden olur; miyofibriller kaybolur, glikojen birikir, mitokodri şekli ve boyutu değişir, sarkoplazmik retikulum kırılır ve nükleer kromatin dağılır.<sup>39</sup> Sürekli fibrilasyon miyosit hipertrofisi, miyosit ölümü, atriyal kasılmada azalma, atriyal gerilme ve dilatasyonla ilişkilidir ve bunlar da ileti hızını azaltır.<sup>41</sup> Atriyumdaki yeniden şekillenmeye ek olarak sinüs düğümü de yeniden şekillenebilir. Bu da sinüs düğümünde otomatisitede azalma ve sinoatriyal iletide uzama sonucunda sinüs nod



işlev bozukluğu ve bradiaritmi ile sonuçlanır. Sinüs düğümü yeniden şekillenmesi süreci taşikardi-bradikardi sendromundaki bradikardi dönemlerine neden olur ve sinüs ritminin kararlılığını azaltıp AF'nin kararlılığını arttırabilir.<sup>39</sup> Atriyumda gerilme gibi yeniden şekillenme sonrasındaki yapısal değişiklikler PV aktivitesinde artışa neden olabilir. Atriyal gerilme atriyum içi basınçta artışa neden olur bu da PV'lerden kaynaklanan elektriksel dalgaların hızında artışa ve zamansal-uzamsal organizasyonuna neden olur.<sup>42</sup> Hızlı atriyal pacingin atriyal refrakter periyodu kısalttığı ve PV miyositlerinin aksiyon potansiyeli süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmenin ektopik PV otomatisitesini arttırdığını ve AF'nin sürmesini sağladığını gösterir. Bu nedenle “AF, AF'ye neden olur” demek yerine “PV ile indüklenen paroksizmal AF, PV ile indüklenen kronik AF'ye neden olur” demek daha doğru olabilir.<sup>37</sup>

## 2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN ROLÜ

AF'nin başlamasında otonom etkilerin rolü de önemlidir. Sempatik ve vagal etkiler arasındaki denge AF için önemli bir öngördürücü olabilir. Yapısal açıdan kalbi normal olan bazı hastalarda AF başlangıcından önceki dakikalarda vagal tonusun ağır bastığı, diğer bazı hastalarda ise sempatik tonusun baskın olması yönünde bir kayma olduğu gözlemlenmiştir.<sup>43, 44</sup> Kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümleri, sempatik ya da parasempatik tonus düzeylerinde görece otonom modülasyondaki değişiklikleri yansıtmaktadır.

Parasempatik ve/veya sempatik yolların aktivasyonu atriyal aritmilere yol açabilir.<sup>45, 46</sup> Asetil kolin, atriyal aksiyon potansiyelinin süresini ve refrakterliğini heterojen olarak kısaltarak reentriye yatkınlığı arttıran özel bir potasyum kanalını ( $I_{K,ACH}$ ) aktive eder. Sempatik uyarı, otomatisite ve tetiklenmiş aktiviteyi arttıran hücre içi kalsiyum miktarını artırır.

Kardiyak otonom sinir sistemini oluşturan otonom ganglion pleksusu, Marshall ligamanı ve pulmoner ven – sol atriyum bağlantısının bitişiğindeki epikardiyal yağ okusunda yer alır. Havyan modellerinde, bu ganglionların uyarılması tekrarlayıcı hızlı atriyal aktiviteye neden olmaktadır. Bu pleksuslar sıklıkla kompleks atriyal fraksiyone elektrokardiyogramların kaydedildiği atriyal alanlara yakın yerleşimlidir. Bazı çalışmalarda, bu alanları hedefleyen ablasyon tek başına pulmoner ven izolasyonuna göre sonlanımı iyileştirmiştir.<sup>47, 48</sup>

Yapısal olarak normal kalpte, uyku ya da yemek sonrası gibi yüksek parasempatik tonüs hakimiyetindeki durumlarda AF gelişebilir ve bu durum “vagal aracılı AF” olarak adlandırılır.<sup>49</sup> Bu hastalarda digoksin gibi parasempatik tonüsü arttıran ilaçlardan kaçınılması önerilmiş ancak henüz kanıtlanmamıştır. Ganglion pleksus ablasyonu veya vagal denervasyon paroksizmal atriyal fibrilasyonu kontrol etmek veya tamamen düzeltmek için kullanılan yöntemlerdir. Henüz uzun dönem sonuçları yoktur ve çalışmalar tek başına pulmoner ven izolasyonu yapılmasına

üstünlüğünü göstermemiştir.<sup>50</sup> Ganglion pleksuslarını hedefleyen kateter ablasyonu küçük bir çalışmada 7 hastanın yalnızca 2'sinde AF'yi sonlandırmıştır.<sup>49</sup> Egzersiz gibi adrenerjik uyarı da bazı hastalarda AF'ye yol açabilir.<sup>51</sup>



## 2.5. ATRİYAL FİBRİLASYONDA PULMONER VENLERİN ROLÜ

Haissaguerre ve ark.<sup>52</sup> AF hastalarının büyük çoğunluğunda (% 94) odağın PV'lerden yalnızca biri olduğunu göstermiştir. PV'ler dışındaki bölgeler de AF'yi indükleyebilir, fakat bu hastaların yalnızca % 6-10'unda olur. AF mikroreentan devrelerle ve rotorlarla sürdürülür. Rotorlardan uzaklaştıkça atriyal yapısal yeniden şekillenme nedeniyle ileti yavaşlar ve daha az organize olarak fibrillatuvar iletiye neden olur. AF'de baskın rotorlar öncelikle SA-PV kavşağında yerleşirler. Ek olarak, AF'nin tetiklenmesi ve sürdürülmesinde vagal uyarılar önemli olabilir ve bu uyarıcıların çoğu PV-SA kavşağında bulunmaktadır. Bu nedenle PV'ler AF'nin tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rol oynar.<sup>37</sup>

### 2.5.1. Pulmoner Ven Anatomisi

PV anatomisi geniş bireysel farklılıklar gösterir. Çoğu kalpte ayrı ostiyumla açılan 4 PV varken yaklaşık olarak %25'inde sağ veya sol ortak ostiyumla sol atriyuma açılır.<sup>53</sup> PV ostiyumları inferiyor-süperiyor düzlemde daha uzun olacak şekilde elips biçimindedir. AF hastalarında geometrinin sıklıkla huni şekline döndüğü görülür. Sağ üst pulmoner ven SVK veya sağ atriyuma yakındır ve sağ alt PV horizontal yerleşir. Sol Üst PV SA apendikse yakın, sol alt PV ise desendan aortaya yakındır. PV'ler AF hastalarında, erkeklerde kadınlara göre ve persistan AF'de PAF'a göre daha geniştir. Sağ PV'lerin sayısı (%8-29 hastada) fazla olabilir, çoklu dallanmalar olabilir ve genellikle sol PV'ler, nadiren de sağ PV'ler ortak orifis ile SA'ya açılabilir. PV'ler bir veya birden fazla miyokart lifi katının dairesel, uzunlamasına, oblik veya spiral olarak dizildiği miyokart kollarıyla kaplanmıştır. Günümüzde genel kabul, miyokart liflerinin SA'dan tüm PV içlerine doğru 1 ile 3 cm uzandığı; musküler kolların kalınlığının proksimal uçlarda (1-1,5 mm) en fazla olduğu distale doğru giderek azaldığı şeklindedir. Her bir PV'de miyokart kollarının

uzunluğu farklı dağılım gösterir; süperiyor PV'lerdeki miyokart kolları inferiyorlardakinden daha uzun ve daha iyi gelişmişlerdir, bu da aritmi odaklarının süperiyor PV'lerde neden daha fazla olduğunu açıklayabilir.<sup>54</sup>

PV duvarları içte ince endotel, ortada düz kas ve dışarıda da kalın bir fibröz adventisiyadan oluşur. Atriyum duvarından venöz duvara geçiş kademelidir bu nedenle SA'dan uzanan miyokart kolları venöz duvarın düz kasiyla üst üste gelir. Miyokart kolları venoatriyal kavşakta en kalındır (ortalama 1,1 mm) ve distale gittikçe azalır. Dahası kolların kalınlığı aynı değildir, süperiyor venlerin alt duvarları ve inferiyor venlerin üst duvarlarında kollar daha kalındır. PV boyunca ve hatta venoatriyal kavşakta miyokart kollarında boşluklar vardır ve bunları fibröz doku doldurur. Kollar içerisinde miyosit liflerinin düzeni de karmaşıktır. Kas demetlerinin ağımsı bir düzenlenmesi vardır ve dairesel lifler uzunlamasını dizilmiş olanlarla birleşir. Aralardaki yama şeklinde fibröz doku ile bu yerleşim biçimi PV'lerin AF başlatmadaki rolüyle ilgili olabilir.<sup>53</sup>

## **2.5.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri**

PV'lerde aritmojeniteye sebep olan iyonik mekanizmaya ilişkin bilgiler sınırlıdır. Ayrıntılı haritalama çalışmaları PV'lerdeki reentrinin aritmojeniteden sorumlu olduğu söylerken fokal veya tetiklenmiş aktivite de dışlanamaz.<sup>37</sup> Farklı bölgelerde yavaş ileti olması, iletide uzama, farklı anizotropi ve heterojen repolarizasyon reentri için potansiyel substrattır. Birçok çalışma, anormal otomatisitenin veya tetiklenmiş aktivitenin reentriyle birlikte veya tek başına AF'nin başlamasında rol aldığını göstermiştir. Diğer çalışmalarda posteriyor SA'un AF oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar persistan AF'de PV'lerle birlikte posteriyor SA'un AF oluşumunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. AF oluşumunda kritik bölgenin posteriyor SA mu, PV mi yoksa ikisinin de birlikte mi olduğu tartışmalıdır.<sup>55</sup>

## **2.6. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ**

### **2.6.1. Hız ve Ritim Tedavisi**

#### **2.6.1.1. Akut hız ve ritim tedavisi**

AF'si olan hastaların akut tedavisi tromboembolik olaylara karşı akut koruma ve kardiyak fonksiyonun akut iyileşmesini sağlamaya yöneliktir. Akut olarak sinüs ritminin yeniden sağlanmasına veya kısa sürede ventrikül hızı kontrolüne ilişkin kararı AF ile ilgili semptomların şiddeti belirler.

##### **2.6.1.1.1. Akut hız kontrolü**

Uygun olmayan ventrikül hızı ve düzensiz ritim AF hastalarında semptomlara ve ağır hemodinamik bozukluğa neden olabilir. Ventrikül hızı yüksek hastalarda çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolü gerekir. Hemodinamik olarak stabil hastalarda, bu  $\beta$ -blokerlerin veya nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Hemodinamide ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atriyoventriküler düğüm iletiminin hızlı şekilde yavaşlatılmasında i.v. verapamil veya metoprolol yararlı olabilir. Akut koşullarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 atım/dakika olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle de LV işlevleri ileri derecede bozulmuş olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Düşük ventrikül hızlı AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hastada acil kardiyoversiyona veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesi gerekmektedir.

### 2.6.1.1.2. Akut ritim kontrolü

#### *(i) Farmakolojik kardiyoversiyon*

Birçok AF atağı ilk saatler veya günler içerisinde kendiliğinden sonlanmaktadır. Yeterli hız kontrolüne karşın semptomatik olan hastalarda veya ritim kontrolü stratejisi planlanan hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir. Antiaritmik ilaçlar ile sinüs ritmine dönme hızı doğru akım kardiyoversiyon ile olduğundan daha düşüktür, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir. Aynı zamanda, AF tekrarının önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon için amiodaron, flekainid, ibutilid, propafenon ve vernakalant gibi ajanlar kullanılabilir.<sup>56</sup>

#### *(ii) ‘Hap cepte’ yaklaşımı*

Bu yaklaşımda propafenon ve flekainid kullanılabilir. Orta ölçekli bir çalışmaya göre, oral propafenon (450-600 mg) veya flekainid (200-300 mg) hasta tarafından hastane dışında güvenli ve etkili şekilde uygulanabilir (52B) . Bu yaklaşım sık olmayan (örneğin, ayda bir kez ile yılda bir kez) AF atakları olan seçilmiş, yüksek derecede semptomatik hastalarda kullanılabilir. “Hap cepte” tekniğinin hayata geçirilmesi amacıyla, hastalar endikasyonlar ve kontrendikasyonlar açısından taranmalı ve oral tedavi etkinliği ve güvenliliği hastanede test edilmelidir. Hastalara AF semptomları meydana geldiğinde flekainid veya propafenon almaları söylenmelidir.<sup>56</sup>

### **(iii) Doğru akım ile kardiyoversiyon**

Doğru akım ile kardiyoversiyon (DCC) AF'nin sinüs ritmine döndürülmesinde hızlı ve etkili bir yöntemdir. DCC; QRS kompleksi ile senkronize elektrik şokunun verilmesini ifade eder. Kardiyoversiyon sırasında asistoli veya bradikardi gelişmesi durumunda, bir kalp pili kateteri veya harici pil pedlerine ihtiyaç duyulabilir. Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin geçici de olsa sağlanamaması ile sinüs ritminin sağlanıp ardından AF'nin tekrar etmesi durumlarının ayrımı klinik önem taşır. Birinci senaryoda yaklaşım verilen enerjiyi artırma amacıyla şok büyüklüğünü arttırmak, monofazik yerine bifazik dalga formu tercih etmek, elektrot pedlerinin yerleşimini değiştirerek şok vektörünü değiştirmek, anterior elektrot pedinin üzerine baskı uygulayarak enerji transferini arttırmak ya da defibrilasyon eşiğini düşürmek için ibutilid gibi bir ilaç kullanmak olmalıdır. Diğer senaryoda ise, sinüs ritmi sağlanıp sonrasında AF tekrar etmişse; seçilmiş antiaritmik ilaçlarla ön tedavi sinüs ritminin devamlılığı ihtimalini arttıracaktır.<sup>10, 57</sup>

#### **2.6.1.2. Uzun süreli hız ve ritim tedavisi**

AF'nin başlangıcından sonraki ilk tedavi her zaman yeterli antitrombotik tedaviyi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Eğer hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması ve sürdürülmesi ise, sürekli sinüs ritmi bulunmadığı sürece, hız kontrol ilacına izlem boyunca devam edilmelidir. Amaç, yineleyen AF geliştiğinde ventrikül hızının yeterli düzeyde kontrol altında tutulmasıdır. Hastanın seyrine bağlı olarak, başlangıçta seçilen strateji yetersiz kalabilir ve ardından ritim kontrol ilaçları veya girişimleri ile desteklenmesi gerekebilir. AF süresinin uzun olmasının sinüs ritminin korunmasını zorlaştırması olasıdır.<sup>58</sup>



### 2.6.1.2.1. Hız kontrolü

#### *(i) Farmakolojik hız kontrolü*

AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri atriyoventriküler düğümün ileti özellikleri ve refrakterliği ile sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar  $\beta$ -blokerler, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalerdir. Dronedaron da AF tekrarları sırasında kalp hızının etkin şekilde kontrol altına alınmasında etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı hastalar için uygun olabilir. Kalp yetersizliği olan hastalarda  $\beta$ -bloker ve digital kombinasyonu yararlı olabilir.

RACE II çalışması ve randomize olmayan çalışmalarda elde edilen sonuçlar öncelikle istirahatte 110 atım/dk'nın altında kalp hızını amaçlayan sıkı olmayan bir hız kontrol yaklaşımının gerektiğini öne sürmektedir.<sup>59</sup> Bu hedefe ulaşılan kadar, hız kontrol ilaçlarının dozu artırılabilir ve ilaçlar kombine edilebilir. Eğer hastalar semptomatik kalırsa ve özellikle yakınmalar aşırı hız veya düzensizlik ile ilgiliyse, daha sıkı bir hız kontrolü hedefi uygulanmalıdır. Semptomların ventrikül hızından veya ritimden ziyade altta yatan hastalığa bağlı değilse ventrikül hızı hasta asemptomatik hale gelene kadar veya semptomlar tolere edilebilir hale gelene kadar azaltılmalıdır. Sıkı hız kontrolü yaklaşımı benimsendiğinde (istirahat durumundaki kalp hızı <80 atım/dakika ve orta düzeyde egzersiz sırasında hedef kalp hızı <110 atım/dakika), duraklama ve bradikardi değerlendirmesi için 24 saatlik EKG Holter izlemi yapılmalıdır. Eğer semptomlar egzersiz ile ilişkiliyse, egzersiz testi yapılabilir. Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır. Sıkı hız kontrolü tedavisinde semptomatik kalan hastalarda, ritim kontrolü tedavisi düşünülebilir.

## ***(ii) Atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu***

AF hastalarında atriyoventriküler düğüm ablasyonu etkin ventrikül hızı kontrolü sağlamaktadır. Tam kalp bloğu, genellikle radyofrekans akımı ile atriyoventriküler düğüm veya His demetinin seçici kateter aracılı hasarı ile gerçekleşmektedir. Atriyoventriküler düğümün ablasyonu palyatif ancak geri dönüşümsüz bir işlemdir, bu nedenle ilaç kombinasyonları da dahil olmak üzere farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu ya da ilaçlar ve/veya LA ablasyonu ile ritim kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanması düşünülmelidir. Bu hastalarda, atriyoventriküler düğüm ablasyonu yaşam kalitesini iyileştirmekte ve mortaliteyi genel toplumdaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır. Uygun kardiyak implantın seçimi (VVI, DDD, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; yalnızca kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör ile kalp pili) AF tipine (paroksizmal, ısrarcı veya kalıcı), ilişkili kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna ve kalp yetersizliği semptomlarının varlığına ve şiddetine bağlıdır. Küçük ve öncü çalışmalar atriyoventriküler nodal iletim özelliklerinin kateter bazlı radyofrekans modifikasyonunun ventrikül hızını ve AF ile ilgili semptomları azaltabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, işlem için hiç bir sonlanım noktası tanımlanmamıştır ve atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve kalp pili implantasyonu üstün gibi görünmektedir. Dolayısıyla, kalıcı pacemaker yerleştirilmesini içermeyen atriyoventriküler düğüm modifikasyonu nadiren kullanılmaktadır.<sup>56</sup>

## 2.6.1.2.2. Ritim kontrolü

### *(i) Sinüs ritminin sürdürülmesine yönelik antiaritmik ilaçlar*

Ritim kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalara (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenlere) genel olarak antiaritmik ilaç önerilmemektedir. Sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeydedir. Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF tekrarlarını ortadan kaldırmak yerine azaltabilir. Eğer bir antiaritmik ilaç başarısız olursa, bir başka ajan ile klinik açıdan kabul edilebilir bir yanıt sağlanabilir. İlaç ile indüklenen proaritmik veya ekstrakardiyak yan etkiler sıktır. Antiaritmik ajan seçimine etkinlikten ziyade güvenlilik hususları esas olarak yön verir.<sup>56</sup> Antiaritmik ilaçları kontrol (plasebo veya tedavi uygulanmaması) ile karşılaştıran 44 randomize kontrollü çalışmanın yakın zamanda yapılan bir metaanalizinde, hızlı (disopiramid, kinidin) veya yavaş (flekainid, propafenon) bağlanma kinetiklerine sahip sodyum kanal blokerleri, saf potasyum kanal blokajı (dofetilid), potasyum kanal blokajı artı  $\beta$  reseptör-blokajı (sotalol) veya karışık iyon kanalı blokajı artı antisempatetik etkili ajanlar (amiodaron) AF tekrar oranını anlamlı olarak azaltmıştır. Toplamda, sinüs ritminin korunma olasılığı antiaritmik ilaç kullanımı ile yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır.<sup>60</sup> Amiodaron, sınıf I ajanlardan ve sotalolden üstün bulunmuştur. Yan etkilere bağlı ilaç bırakımı sık olarak gözlenmiştir ve amiodaron ve propafenon haricindeki tüm ilaçlarla proaritmik insidansı artmıştır. Analize alınan çalışmaların çoğuna, eşlik eden ciddi kalp hastalığı olmayan, nispeten sağlıklı hastalar alınmıştır. Mortalite tüm çalışmalarda düşük olmasına karşın (% 0-4,4), hızlı ayrışan sodyum kanal blokerleri (disopiramid fosfat, kinidin sülfat) artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [odds oranı (OR) 2,39; % 95 GA 1,03-5,59; P=0,04; zarar için gereken sayı = 109].<sup>56</sup> Dronedaron; sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanala etkili bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak, sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodarondan daha düşüktür.<sup>56</sup>

***(ii) Atriyal fibrilasyonu Ablasyonla Önlemenin Gerekliliği ve Atriyal fibrilasyonun kateter ablasyonu***

Ritim kontrolünün hız kontrolüne üstün olup olmadığını göstermek amacıyla yapılmış birçok randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalarda ritim kontrolü antiaritmik tedavi ile sağlanmıştır. PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) çalışması hız kontrolünün ritim kontrolünden aşağı olmadığını göstermiştir.<sup>61</sup> RACE (RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur.<sup>7</sup> STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) çalışmasında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir.<sup>62</sup> Persistan AF'li hastaların takip edildiği bir diğer çalışmada ritim kontrolü ile yaşam kalitesinde artış ve 12 aylık egzersiz performansında artış izlenmiştir.<sup>63</sup> AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında inme ve ölüm riski yüksek olan 4060 hasta ritim veya hız kontrolü gruplarına randomize edilmiştir, iki strateji arasında tüm nedenlere bağlı ölüm açısından anlamlı fark bulunamamıştır.<sup>6</sup> Ancak, AFFIRM çalışmasının yeni bir analizinde sinüs ritminin mortalitede anlamlı bir azalmayla ilişkili olduğu, ve fakat antiaritmik kullanımının mortaliteyi % 49 arttırdığı gösterilmiştir.<sup>64</sup> Bu, sinüs ritmi sağlanmasının sağkalıma olan olumlu etkisinin antiaritmiklerin yan etkileri nedeni ile gösterilememesini açıklar. Retrospektif DIAMOND (Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide) çalışmasında da sinüs ritminin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>65</sup> Aniaritmik tedavi ile sinüs ritmini devamlılığı, sinüs ritmini olası yarar hedeflerini gerçekleştiremez ve hız kontrolü stratejisine üstünlük gösteremez. Antiaritmik tedavi dışında sağlanan sinüs ritmi hız kontrolüne tercih edilebilir. Pappone ve ark.<sup>66</sup> geniş hasta grubunda ve uzun süreli izleme dairesel PV ablasyonunun etkinlik ve güvenilirliğini antiaritmik tedaviyle karşılaştırdılar ve AF hastalarında ablasyon tedavisinin morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını gösterdiler. Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun süreli takibinde sinus ritminin sürdürülmesinin antiaritmik ilaçlar ile sağlanandan daha iyi olduğu fakat geç tekrarların nadir olmadığı görülmüştür.<sup>67</sup> Çalışmaların çoğuna semptomatik paroksizmal AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan

hastalar alınmıştır. Genel olarak, kateter ablasyonu hız ve ritim kontrolü de dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye karşın semptomatik kalan AF hastaları için tercih edilmelidir. Semptomatik bir hastada ablasyon işleminin yapılıp yapılmaması yönünde karar alırken, atriyal hastalık evresi (AF tipi, LA boyutu, AF öyküsü), altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti, potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü) ve hastanın tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomatik AF'si olan bir hasta için, ağır komplikasyon olasılığı ile ilişkili kompleks bir ablasyon işleminin savunulması için yeterli potansiyel yarar olmalıdır. Bir tedavi seçeneği olarak ablasyon değerlendirilirken önemli bir konulardan bir tanesi operatör deneyimidir. Kateter ablasyonu en az bir antiaritmik ilaca dirençli semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalara yapılmaktadır. Bu uygulama kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların bulguları ile desteklenmektedir. Ek olarak, çoğunlukla paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılan ve antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonunu karşılaştıran çalışmaların meta-analizleri de kateter ablasyonundan sonra açıkça daha iyi bir ritim sonucu göstermiştir.<sup>68</sup> Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu antiaritmik ilaç tedavisine direnç gösteren hastaları içermiştir ve izlem göreceli olarak kısa sürmüştür. Semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun doğrudan karşılaştırmasına ilişkin veriler yetersizdir <sup>69</sup>, ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve SA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır.<sup>70</sup> Bununla birlikte, paroksizmal AF'si olan ve kalp hastalığı minimal düzeyde olan veya hiç olmayan semptomatik hastalarda ritim kontrolünün sağlanmasında AF kateter ablasyonunun etkinliğini ve deneyimli operatörler tarafından yapıldığında tekniğin güvenliliğini değerlendirdiğimizde, ablasyon seçilmiş hastalarda bir başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir.<sup>56</sup> ThermoCool çalışmasında en az bir antiaritmik tedaviyle semptomlarında iyileşme olmayan PAF hastalarına RF ile kateter ablasyon ile PV izolasyonu ikinci antiaritmik ilaç eklenmesiyle karşılaştırıldığında AF tekrarlarında belirgin azalma saptanmıştır.<sup>68</sup> Kateter ablasyonu yapılan hastalarda 3. aydan sonra yaşam kalitesinde ve semptom şiddeti skorlamasında belirgin iyileşme saptanmıştır. İlk 30 gündeki major tedaviyle

ilişkili ters olaylar iki grupta da benzer bulunmuştur. Dokuz aylık izlemde kateter ile ablasyon grubunda hastaların % 34'ünde AF tekrarı varken ilaçla tedavi edilenlerin % 84'ünde AF tekrarı olmuştur. Bu çok seçilerek belirlenmiş hasta grubunda bir antiaritmik ilaç yetersiz kaldığında ikinci antiaritmik ilacı eklemek yerine kateter ablasyonu yapmanın daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

Isırcacı AF'si veya uzun süreli ısırcacı AF'si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az bilinmektedir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyonun düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul görünmektedir. Amiodaron tedavisi özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebildiğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır.<sup>56</sup> Önemli organik kalp hastalığı olan hastalarda semptomatik paroksizmal ve ısırcacı AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyonundan önce önerilmektedir. Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. İşlemin gerekliliğinin kanıtı olarak majör semptomlar aritmi ile ilişkilendirilmelidir. Isırcacı ve uzun süreli ısırcacı AF ablasyonunun başarı oranları değışkendir ancak cesaret vericidir. Bir grup hastada birden çok deneme gerekir. Bu işlemler uzun ve teknik açıdan zorlayıcıdır ve tek başına PV izolasyonuna göre riski daha yüksektir. Daha az toksik antiaritmik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra amiodaron tedavisinin mi yoksa kateter ablasyonunun mu uygulanacağı hasta bazında değerlendirilir. Diğer faktörler arasında, hasta yaşı, organik kalp hastalığının tipi ve şiddeti, SA boyutu, komorbiditeler ve hasta tercihi gözönünde bulundurulur. AF ile ilgili komorbiditesi olan hastaların birincil ablasyon stratejisinden kazanç sağlayabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Örneğın, kalp yetersizliği olan hastalar SA ablasyonundan yarar sağlamaktadırlar çünkü ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransı gibi fonksiyonel sonlanım noktaları anlamlı olarak iyileşebilir.<sup>71</sup> AF ablasyonunun asemptomatik hastalarda yararı gösterilmemiştir.

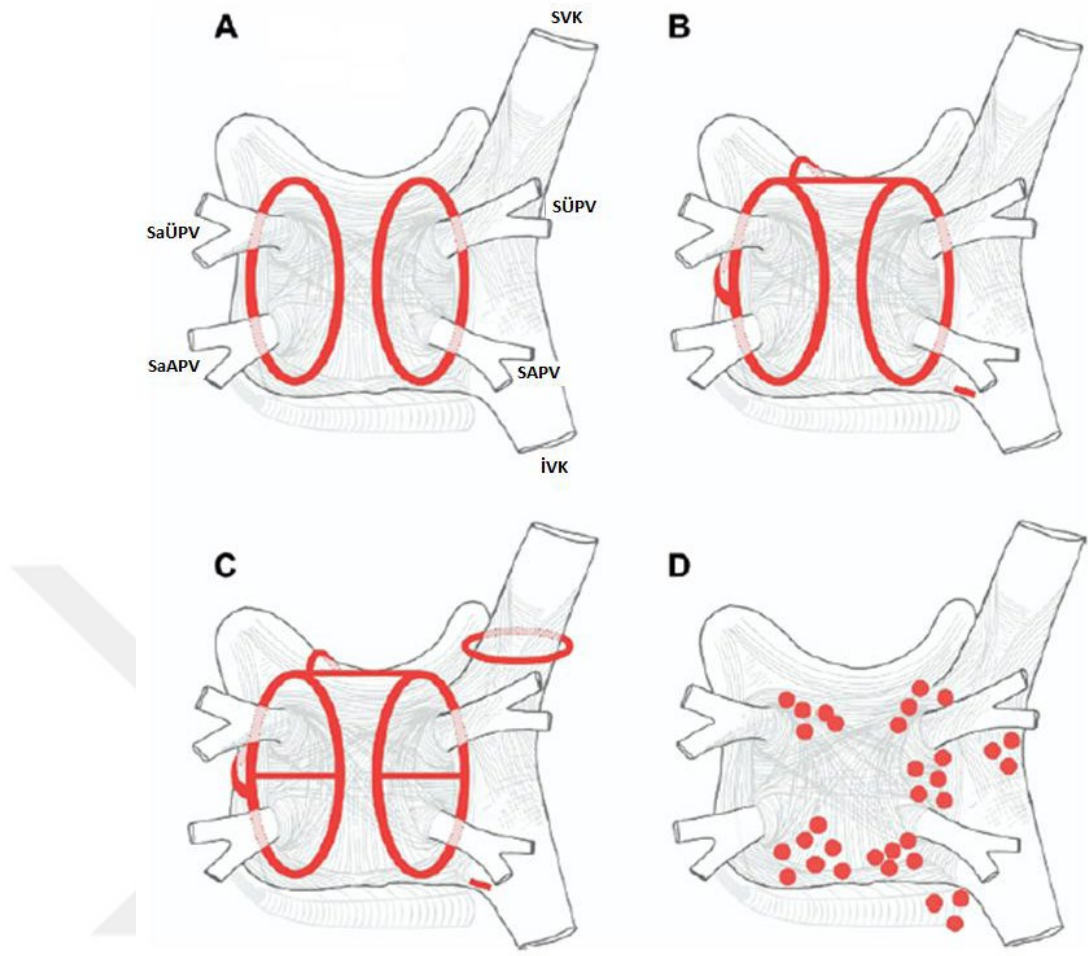
## 2.7. ATRİYAL FİBRİLASYONDA KATETER ABLASYONU

AF tedavisinde kateter ablasyonu, işlem etkinliğinin ve güvenliliğinin iyileşmesi ile birlikte hızla gelişmektedir.<sup>30</sup> Seçilmiş hasta topluluklarında sinüs ritminin sürdürülmesinde radyofrekans kateter ablasyonunun etkinliğini mevcut antiaritmik ilaç tedavisine üstündür. Kriyobalon ablasyon ile pulmoner ven izolasyonu, noktadan noktaya ablasyon sağlayan radyofrekans ablasyona bir alternatif oluşturur.<sup>72</sup> Kateter ablasyonunun etkinliğini destekleyen kanıtlar deneyimli merkezlerde gerçekleştirilen yapısal kalp hastalığı olmayan, genç yaştaki paroksizmal AF hastaları için en güçlüdür.<sup>73</sup> Çalışmalar bu bağlamda AF ilişkili semptomlarda azalma olduğunu göstermektedir.<sup>74</sup> AF kateter ablasyonun tüm nedenli mortalite, inme ve kalp yetersizliğini azalttığına dair kanıtlar henüz yeterli değildir.<sup>75</sup> Devam eden klinik çalışmalar (CABANA [Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation] and EAST [Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial]) AF kateter ablasyonunun standart tedaviye göre hem hız ve/veya ritim kontrolünde hem de toplam mortaliteyi azaltmada ve diğer ikincil sonuçlarında üstün olup olmadığı ve standart yaklaşıma göre ablasyon, antiaritmik ilaç ya da her ikisi ile erken ritim kontrol stratejisinin inme, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği üzerine etkisi hakkında yeni bilgiler sağlayacaktır.<sup>10</sup> Bu önemli çalışmalar kateter ablasyonun hayat kalitesinin ötesinde yararı olup olmadığına ışık tutacaktır.

### 2.7.1. Atriyal Fibrilasyonda Kateter Ablasyonu Elektrofizyolojik Temelleri

AF gelişimi için hem tetikleyici hem de uygun bir substrat gerektiği bilinmektedir. AF ablasyon işlemlerinin hedefleri ya AF'yi başlatan tetikleyiciyi ortadan kaldırmak ya da aritmojenik substratı değiştirmektir. Son zamanlarda en sık uygulanan ablasyon stratejisi sağ ve sol PV ostiyumlarında dairesel lezyonlar yaratarak PV'lerin elektriksel izolasyonunu içerir ve bu AF'nin hem tetikleyicileri hem de substratını etkiler (şekil 1).<sup>76</sup> Bu dairesel lezyonlar atriyum-PV kavşağının yanındaki dokuyu da elimine ederek aritmojenik substratı değiştirir.<sup>77</sup> Dairesel lezyon konulması AF'nin potansiyel tetikleyicisi olarak görülen otonomik ganglionlardan sempatik ve parasempatik inervasyon gelmesine engel olur.<sup>78</sup>





**Şekil 1. AF Ablasyonunda Oluşturulan Lezyonların Ortak Şeması.**<sup>56</sup> A:Sağ ve sol PV'ler etrafında dairesel olarak oluşturulan dairesel ablasyon lezyonları. Bu ablasyon stratejisinin birincil sonlanım noktası PV kasının elektriksel izolasyonudur. B: En sık çizgisel ablasyon lezyonu yapılan bölgeler. Bunlar sol ve sağ PV'leri çeviren lezyonları birleştiren "çatı çizgisini", mitral kapakla sol alt PV hizasında sol PV'leri birleştiren "mitral istmus" çizgisini ve çatı çizgisi veya sol veya sağ dairesel lezyonu mitral anuluse bağlayan ön çizgisel lezyonu içerir. Aynı zamanda kavotriküspit istmustaki çizgisel lezyon da gösterilmiştir. Bu kavotriküspit istmusa bağlı atriyal flutteri olan hastalara yapılır. C: Bu B'ye benzer fakat ayrıca üst ve alt PV'ler arasında konan çizgisel ablasyon lezyonlarını gösterir(8'e benzer), süperiyor vena kavanın (SVK) elektriksel izolasyonu için dairesel lezyonu da gösterir. D: Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların(CFAE) hedeflendiği ablasyon bölgeleri. SVK: Süperiyor vena kava. İVK: inferiyor vena kava. SaÜPV: Sağ üst PV. SaAPV: Sağ alt PV. SÜPV: Sol üst PV. SAPV: Sol alt PV

### 2.7.2. Pulmoner venleri hedeflemeyen ablasyon yaklaşımı

Paroksizmal AF'nin kateter ablasyonu planlanan hastaların yaklaşık üçte birinde PV'ler dışında AF'yi başlatan tetikleyiciler saptanmaktadır.<sup>79</sup> AF ablasyonu için kateter laboratuvarına alınan hastaların %4'ünde AF tetikleyicisi olarak AV nodal reentri ve AVRT gibi supraventriküler taşikardiler saptanmaktadır.<sup>80</sup> Bazı hastalarda sadece PV dışı tetikleyicilerin ortadan kaldırılması AF'nin sonlanmasına neden olur.<sup>81</sup> PV'ler dışında atriyal tetikleyici bölgeler; SA'nın arka duvarı, süperiyor vena kava, krista terminalis, fossa ovalis, koroner sinüs, östaki çıkıntısının arka kısmı, Marshall ligamenti, AV kapak anülüsleridir.<sup>79, 81</sup> Dahası AF'nin devamını sağlayan reentran halkalar sağ ya da sol atriyum içerisinde olabilir.<sup>82</sup>

Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların (KFAE) olduğu alanların da AF için substrat alanları olduğu gösterilmiştir ve AF ablasyonunda hedef bölgeler olmuşturlardır.<sup>83</sup> KFAE büyük ölçüde fraksiyone potansiyeli olan veya siklüs uzunluğu çok kısa olan ( $\geq 120$  ms) elektrogramlardır. KFAE'ler genellikle 0,06 ve 0,25 mv arasında düşük voltajlı çoklu potansiyelli sinyallerdir. Bu yaklaşımı kullanarak yapılan AF ablasyonun birincil sonlanım noktaları ya KFAE olan bölgelerin tam olarak yok olması veya AF'nin sinüs ritmine dönmesi ve/veya AF'nin indüklenememesidir.<sup>30</sup> Özellikle persistan AF ablasyonunda PV izolasyonuna ek olarak yapılması işlem başarısını arttırmaktadır. Ablasyon hedeflerine gangliyon pleksusu (GP) ablasyonu eklemek ablasyon başarısını artırır.<sup>84</sup> Dört büyük SA gangliyon pleksusları (sol süperiyor GP, sol inferiyor GP, sağ anteriyor GP, sağ inferiyor GP) PV antrum sınırlarında epikardiyal yağ yastıkçıkları içerisinde yer almaktadır ve ablasyon sırasında endokardiyal yüksek frekanslı stimülasyon (HFS) kullanılarak yerleri belirlenebilir. Ablasyon için HFS'ye pozitif vagal cevabın olduğu bölgelere RF uygulanabilir. HFS'ye vagal yanıt sonlanana kadar HFS tekrar edilebilir ve ek RF uygulanabilir.<sup>30</sup>

### 2.7.3. Pulmoner venlere yönelik ablasyon yaklaşımları

Pulmoner venlerin etrafındaki AF'yi başlatan tetikleyicilerin tanımlanması ile bu bölgenin kateter ile ablasyonu pek çok AF ablasyon stratejisinin temel taşı haline gelmiştir. Kateter ablasyonu sırasında AF tetiklenmesi sık olmadığından ve genellikle birden fazla tetikleyici odak olduğundan tetikleyicilerin doğrudan kateter ile ablasyonu sınırlıdır. Bu kısıtlılıkların üstesinden gelmek için Haissaguerre ve ark.<sup>85</sup> tarafından PV miyokardını elektriksel olarak izole etmeye yönelik yeni bir ablasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu segmenter PV izolasyon tekniği PV ostiyumlarının PV kaslarının en erken aktivasyon bölgelerine yakın olan kısımlarının sıralı olarak belirlenmesini ve ablasyonunu içerir. Bu genellikle PV'lerin çevresinin %30-80'ine RF enerjisi verilmesini içerir. Bu işlemin sonlanım noktası en az 3 PV'nin elektriksel izolasyonudur. Daha sonra, Pappone ve ark.<sup>86</sup> tarafından 3 boyutlu elektroanatomik haritalama yardımıyla PV etrafına çeviren anatomik temelli ablasyon tekniği geliştirilmiştir. PV içine RF verilmesinin komplikasyonu olarak PV stenozu tanımlandıktan ve AF'yi başlatan ve devamını sağlayan bölgelerin PV antrumunda olduğu saptandıktan sonra ablasyon stratejisi PV'nin kendisinden PV antrumunu hedef almaya başlamıştır.<sup>87</sup> Bu bölgelerde ablasyon ya dairesel bir haritalama kateterinin PV ostiyumuna yaklaştırılması ile segmenter olarak ("segmenter PV ablasyonu" ya da sağ ve sol pulmoner venlerde devamlı bir dairesel lezyon oluşturacak şekilde yapılır ("geniş alan dairesel ablasyon").<sup>85, 86</sup> Dairesel ablasyon çizgisi ya aynı taraftaki PV'leri ayrı ayrı ya da ikisini bir arada kapsar (şekil x). Dairesel ablasyon/izolasyon hattı 3 boyutlu elektroanatomik haritalama,<sup>86</sup> floroskopi<sup>87</sup> veya intrakardiyak ekokardiyografi<sup>88</sup> yardımıyla yapılabilir. Bu işlemin sonlanım noktası ablasyon yapılan bölgede amplitüdde azalma,<sup>87</sup> dairesel haritalama kateteriyle ve basket kateterle PV potansiyelinin kaybolduğunun veya disosiye olduğunun gösterilmesi<sup>89</sup> ya da pulmoner vende giriş/çıkış bloğunun<sup>90</sup> gösterilmesidir.

PV'leri hedefleyen ablasyon stratejileri hem paroksizmal hem de persistan AF ablasyonu için temel teşkil etse de ablasyona yeni stratejiler de eklenmektedir. Bunlardan biri SA'a ek bir düz çizgi şeklinde lezyon koymaktır. En sık bölgeler sol ve sağ üst PV'lerin üst kısmını birleştiren SA'nın çatısına koyulan bir lezyon, mitral kapak ve sol inferiyor PV'leri birleştiren bir çizgi (mitral istmus), ve sol ve sağ dairesel lezyona yakın önde çatı çizgisi ve mitral anulus arasında bir çizgidir.<sup>91</sup>



## **2.8. PULMONER VEN İZOLASYONU İÇİN ABLASYON TEKNOLOJİLERİ VE ENERJİ KAYNAKLARI**

Ardışık, “noktadan noktaya” lezyon yaratılmasının ve tam olmayan lezyonlara bağlı olası risklerin üstesinden gelmek için, ideal olarak bir (veya birkaç) enerji uygulaması ile PV izolasyonunun sağlanmasına yönelik olarak çeşitli “tek vuruşluk” cihazlar önerilmiştir. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı veya sol atriyumun anlamlı dilatasyonunun yokluğunda paroksizmal AF’si olan hastalarda, balon teknolojisine veya genişletilebilir çevresel veya ağ şeklinde tasarımlara dayalı farklı cihazlar çalışılmıştır. Bu cihazlar en çok monopolar veya bipolar şekilde radyofrekans akımı kullanarak çalışırken, kriyotermi, ultrason ve lazer enerjisi gibi alternatif enerji kaynakları da vardır.

### **2.8.1. Radyofrekans Ablasyon**

Sıcaklık kontrollü 4 veya 8 mm uçlu çevirilebilir kateterler veya 3,5 mm irrigasyon uçlu ablasyon kateteri kullanılabilir. 8 mm uçlu kateterler ile RF ablasyonu maksimum sıcaklık 45 - 52 °C’ ye güç 70 W veya daha aşağısına ayarlanarak ve 20 - 60 sn yapılır. Sol alt inferiyor PV için güç sınırı 25 W’a ve PV çapı 15 mm’nin altında ise 20 W’a ayarlanır. İrrigasyon uçlu kateterler için güç 50 W ve altına ve sıcaklık da 40 C° veya aşağısına ayarlanır. Maksimum 60 saniyeye kadar ablasyon yapılır ve ablasyon bölgesinde 5-10 Ω’luk bir impedans düşüşü beklenir. PV’nin tam elektriksel izolasyonu AF sırasında PV’e giriş bloğunun olması ve sinüs ritmi veya atriyal pacing sırasında PV potansiyelinin kaybolması veya disosiyasyon olmasıdır. RF enerjisi dokunun parçalanmasına neden olur, bu da perforasyon ve tromboemboli riskini artırır. RF enerjisi homojen olmayan yoğun fibrozise ve dokunun büzülmesine neden olur ve PV stenozu ile sonuçlanır.<sup>37</sup>

### 2.8.2. Kriyoablasyon

Kriyoterma enerji az miktarda endotel ve endokardiyal bozulmaya neden olur ve dokunun mimarisi korunur. Bu nedenle lezyonlar daha az trombojenik ve daha az aritmojeniktir ve PV stenozu riski azdır. Kriyo lezyonlarında kronik iltihap bulguları yoktur ve lezyon içinde canlı miyositler yoktur. Aksine RF lezyonları daha az homojendir ve lezyonun içinde canlı miyositler vardır.<sup>92</sup> Kriyo lezyonlarında nekroz keskin sınırlıdır. Dokuyu dondurmanın yıkıcı etkileri ani ve geç faktörlere bağlıdır. Ani hasar nedeni dondurma ve ısınma döngüsünün hücreler üzerindeki kötü etkisindedir. Geç etkiler mikrodolaşımın kademeli olarak yetmemesine ve vasküler staza bağlıdır. Kriyoenerji apoptozisi uyarabilir. Erimesinden bir hafta sonra lezyon çevresi inflamasyon sızıntısı, fibrin, kollajen ve kapiller gelişimle keskin olarak belirlenir.<sup>93</sup> Kararlı kriyolezyonunun oluşumunun son evresi 2-4 haftada gelişir. Bu dönemde kriyolezyonu temel olarak yoğun fibrözden ve yağ infiltrasyonundan oluşur. Daha olgun lezyonlar fibrotik değişikliklerde artış gösterirler ve 12. haftada lezyonlar tamamen fibrotik olurlar ve kan damarları normal dağılım gösterirler.<sup>94</sup>

### 2.8.3. Radyofrekans ablasyonla Kriyoablasyonun Karşılaştırılması

Kriyoablasyonun tersine RF enerjisi dokuyu ısıtarak lezyon oluşturur, sıcaklık 45 °C'nin üzerine çıkınca hücre zarının Ca geçirgenliği artar ve hücre içindeki Ca konsantrasyonu artar. Ek olarak sarkoplazmik retikulumun ATPaz aktivitesi 50 °C'de inhibe olur.<sup>95</sup> RF ablasyonun mikrodolaşım üzerinde doğrudan etkileri vardır ve akut lezyon sınırının 6 mm ötesine kadar genişleyecek bir alanda mikrovasküler perfüzyonda azalmaya neden olur.<sup>96</sup> RF alanının doğrudan elektriksel etkileri de olur, hücreler parçalanır, hücre geçirgenliği artar, hücre depolarizasyonu ve ileti bloğu olur.<sup>97</sup> Makroskopik olarak RF uygulanmasının ilk birkaç saatinde endokart soluk görünür ve özellikle etrafındaki doku hemorajik olur. Elektrot kontağının olduğu noktada doku küçülür. Endokart yüzeyi sıklıkla kömürleşir ve dağılır.

Lezyonun yanında fibrinöz madde ve sıklıkla trombus oluşur. Ablasyondan 5 gün sonra etrafında kanama ve inflamasyonun olduğu sınırları belli bir koagülasyon nekrozu alanı yerleşir. Ablasyondan 2 ay sonra RF lezyonları küçülür. Mikroskopik olarak fibröz skar, granülasyon dokusu, yağ hücreleri, kıkırdak ve kronik inflamatuvar hücreler içerir.<sup>98</sup> RF ile dokuyu ısıtmak aşırı doku yıkımına neden olur, yoğun inflamatuvar yanıtı neden olur ve işlem sırasında ve sonrasında antikoagülasyonu gerektirecek trombus oluşma riski fazladır. RF lezyon oluşumu tromboemboli için % 0,6-2 oranında risk taşır.<sup>99</sup> Aksine kriyoablasyonla tromboemboli riski azdır çünkü ablasyon sırasında kömürleşme oluşmaz ve endokart yüzeyi bozulmaz.<sup>98</sup> RF ile ablasyon PV'ler etrafına yapılan ablasyon noktalarının birleştirilmesiyle yapılmaktadır. Bu yaklaşımın birçok sınırlılıkları vardır; işlem karmaşıktır ve elektroanatomik haritalama gerektirir, lezyonlar arasındaki boşluklar PV'lerde rekoneksiyona ve AF'nin tekrar etmesine neden olabilir, bu işlemle kardiyembolik komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü), mekanik komplikasyonlar (kardiyak perforasyon) ve ablasyon komplikasyonları (PV stenozu, sol atriyoözafajiyal fistül) olabilmektedir. Bu nedenle yeni ablasyon teknolojileri geliştirilmiştir; bunlardan biri kriyobalon ablasyondur. Kriyoablasyon hücre zarını parçalayan buz kristalleri oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Kriyobalon sistemi (Arctic Front; Medtronic, Minneapolis, MN) poliüretan bir balon ve 12-Fr'lik steerable kılıfı içerir. Ablasyon balonu PV ağzında şişirerek ve balonu N<sub>2</sub>O (nitroz oksit) ile -80 °C'ye kadar soğutarak yapılır. Kriyobalonun haritalama gerektirmemesi ve floroskopi süresinin kısa olması ve tüm PV çevresine aynı anda kriyoenerji vermesi ve kararlı bir temasının olması avantajlarıdır. Balonun PV ağzı içindeki pozisyonu kateterle yapılanı göre daha distal olmasına karşın RF ablasyondaki gibi boşluklar bırakmadan dairesel olması daha uzun süreli PV izolasyonuna neden olur. Fakat kriyoenerjinin RF ablasyon kadar uzun süreli hücre ölümüne neden olmadığına ve bu yüzden rekoneksiyonlar olduğuna dair bilgiler de vardır. 10.5-Fr kriyobalon kateteri distaline takılmış iki balon içerir. Konsol sıvı nitrojeni içteki balona verir ve o da etrafındaki dokudaki ısıyla temas ettiğinde buharlaşır. Dıştaki balon vakum yapıldığında içteki balon üzerine yapışır ve sıvı nitrojenin sızması için güvenlik duvarı oluşturur. Balonun proksimal ucunda içteki balonun sıcaklığını belirlemek için merkez gövdede ısı pili bulunmaktadır.

Merkezde kılavuz telin gönderilmesi ve kontrast verilmesi için bir lümen bulunmaktadır. Balon kateteri 60 dereceye kadar yönlendirilebilir. Balon kateteri PV'lere 12-Fr'lik steerable kateter ile yönlendirilir. Kriyobalon ile AF ablasyonu antiaritmik tedavi almadan 1 yıllık başarı oranı % 73'tür ve bu da literatürdeki RF ablasyon sonuçlarıyla benzerdir.<sup>100</sup> PAF'lı hastalarda RF ablasyon ve kriyobalon ablasyonun karşılaştırıldığı iki küçük çalışma vardır ve ikisinde de her iki yaklaşımın başarı oranları benzer olarak bulunmuştur.<sup>101</sup> En sık komplikasyonu frenik sinir felcidir ve çoğunlukla geçicidir.<sup>100</sup>

#### **2.8.4. Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası**

Tam elektriksel PV izolasyonu işlemin hedefi olmalıdır.<sup>102</sup> En az üç PV'nin tam izolasyonu yapılmalıdır.<sup>30</sup> Pulmoner venlerde giriş-çıkış bloğu sağlanmalıdır. Fakat ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla PV izolasyonu tek başına yeterli olmamaktadır ve sustrat modifikasyonu da gerekmektedir.

#### **2.8.5. Ablasyon öncesi değerlendirme**

Ablasyon işlemi öncesinde, tüm hastalara aritmi özelliklerinin değerlendirilebilmesi için 12 derivasyonlu EKG ve/veya 24 saat EKG Holter kaydı ile altta yatan yapısal kalp hastalığı varlığının belirlenmesi/dışlanması için transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. MR veya BT gibi ilave görüntüleme teknikleri bireye özgü üç boyutlu geometriyi gösterir ve atriyal fibrozis miktarı hakkında bilgi verir. Ablasyon işlemi sırasında tromboembolik olay riskini azaltmak amacıyla, sol atriyumda trombüs (çoğunlukla sol atriyal apendiks içinde) varlığı araştırılmalı ve olmadığı gösterilmelidir. Sol atriyal apendiks trombüsünün TÖE ile dışlanması ve TÖE ile işlem arasında geçen zamanı "köprülemek" için uygun antikoagülasyon yapılmalıdır.<sup>23</sup>



## **2.8.6. İzlem**

### **2.8.6.1. Antikoagölasyon**

Sistemik antikoagölasyon yeniden sağlanana kadar köprü tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin veya intravenöz fraksiyone olmayan heparin kullanılmalıdır. Ablasyon sonrası tüm hastalara en az 2 ay boyunca varfarin, direkt trombin inhibitörü ya da Faktör Xa inhibitörü ile sistemik antikoagölasyon önerilir. Sistemik antikoagölasyonun iki aydan sonra devamına hastanın inme için bireysel riskine göre ve AF tipinden ve devamlılığından bağımsız olarak karar verilmelidir.<sup>30</sup>

### **2.8.6.2. Atriyal fibrilasyon yinelemeleri için izlem**

AF ablasyonu sonrası klinik orta ve uzun vadeli sonuç değerlendirmesi bir tartışma konusu olmayı sürdürmektedir. Semptom bazlı izlem yeterli olabilir; çünkü semptomun dindirilmesi AF ablasyonundaki temel amaçtır. Farklı işlemlerin ardından başarı oranlarını karşılaştırmak ve ablasyon tekniklerini iyileştirmek amacıyla bilgilerin elde edilmesi için, sistematik, standartlaştırılmış izlem gerekmektedir. Paroksizmal AF için, her takip vizitinde 12 derivasyonlu EKG; takip periyodunun sonunda 24 saat EKG Holter kaydı ve 3 aylık kör dönem sonrasında hastada semptom geliştiğinde olay kaydedici takibi önerilmektedir.<sup>30</sup>

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Mart 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'ne başvuran en az bir antiaritmik tedaviye karşın semptomatik paroksizmal AF nedeniyle kriyobalon ile PV izolasyonu yapılmış 40 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalardan yapısal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar dışlandı ve 30 hasta (19 erkek, 11 kadın, ortalama yaşları  $51,3 \pm 10$ ) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı, başlangıç European Heart Rhythm Association (EHRA) semptom skoru hesaplandı. Bütün hastalar KAH öyküsü, DM öyküsü, HT öyküsü, antiaritmik ilaç kullanımı, aritmi öyküsü, sigara ve alkol kullanımı yönünden sorgulandı. Hastaların tümüne 12 derivasyonlu EKG çekildi. Tüm hastalarda pulmoner ven anatomisini belirlemek için bilgisayarlı tomografi yapıldı. Bütün hastalara işlemden önce 48 saat içinde sol atriyal apendikte trombus olmadığını göstermek için transözefagiyal ekokardiyografi yapıldı ve transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Tüm hastaların hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, açlık plazma kan şekeri, tiroid fonksiyonları, lipid profili, 25 OH vitamin D düzeyi, N-terminal pro B tipi natriüretik peptid ve hsCRP düzeyleri değerlendirildi. İşlem sonrası 6. ayda transtorasik ekokardiyografi tekrarlandı ve doku Doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme bakıldı. Tüm hastalara 3. ve 6. ayda ve hastalar şikayet belirttiğinde 24 saat EKG Holter izlemi yapıldı. Otuz saniye ve üzerinde AF/flutter/taşikardi saptanması başarısızlık olarak kabul edildi. Varfarin kullanan hastaların varfarini kesildi, köprü tedavi olarak subkutan enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir verildi, işlem sabahı enoksaparin yapılmadı ve INR  $<1,5$  ise işleme alındı. Tüm hastaların işlem sırasında PV'lere yapılan kriyobalon süresi ve sıcaklıkları, işlem sırasında vagal reaksiyon gelişip gelişmediği ve işlem sırasında hastanın şikayetleri kaydedildi. İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İşlem akşamı varfarin başlandı ve INR  $\geq 2,0$  olana kadar subkutan enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir yapıldı. İlk 3 ay boyunca antikoagülasyona devam edildi. Üçüncü aydan sonra

antikoagulasyona hastaların CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skorlarına göre karar verildi. İlk 3 ay boyunca antiaritmik tedaviye devam edildi. Hastaların semptom hissettiklerinde EKG çektirmeleri ve tarafımıza ulaşmaları önerildi.

### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

Persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalar

Ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan hastalar

Yapısal kalp hastalığı olan hastalar

Orta-ciddi kapak hastalığı olan hastalar

İskemik kalp hastalığı olan hastalar

SA'da trombus olan hastalar

KontROLSÜZ hipertiroidisi olan hastalar

Gebeler

Antikoagulasyonun kontraendike olduğu hastalar

Belirgin sol atriyum dilatasyonu olan hastalar (parasternal uzun eksen görüntüsü SA>50mm) çalışma dışı bırakıldı.

### **3.2. Standart 12 Derivasyonlu Elektrokardiyografi**

Ablasyon işlemi öncesi ve işlem sonrası tüm hastalardan standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı (Mortara Instrument ELI 250, Milwaukee, USA). EKG kayıtları sırt üstü yatar pozisyonda, rahat nefes alırken ve konuşmaya izin verilmeksizin alındı. EKG kayıt cihazının süpürme hızı 25 mm/sn ve kalibrasyon 1 mV/cm olacak şekilde ayarlandı. Hastaların klinik durumlarını ve EKG çekilme zamanlarını bilmeyen bir kardiyolog tarafından EKG ölçümleri yapıldı. P dalgasının izoelektrik hatla birleştiği bağlantı bölgesi P dalgasının başlangıcı ve P dalgasının izoelektrik hatta tekrar döndüğü nokta P dalgasının bitişi kabul edildi. Tüm derivasyonlarda P dalgası uzunluğu ölçüldü. P dalga dispersiyonu en uzun P dalgasından en kısa P dalgasını çıkartılarak elde edildi.

### **3.3. Transtorasik Ekokardiyografi**

Hastaların kriyobalon ile AF ablasyonu öncesinde ve ablasyondan 6 ay sonrasında transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda “GE Vivid 7” ekokardiyografi cihazı 2,5-3,5 MHz transduser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks apikal 2, 4 boşluk görüntülerinden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi derneğinin önerdiği kriterler<sup>103</sup> baz alınarak yapıldı. Hastalara M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW Doppler, renkli Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Sol atriyal hacim  $(0,85 \times A1 \times A2)/L$  formülü kullanılarak (A1 bir düzlemin alanı A2 ise dik düzlemin alanı; L doğrusal çap) hesaplandı.<sup>104</sup>

İşlem sırasında ve hemen sonrasında “GE Vivid i Portable Ultrasound” ekokardiyografi cihazının 3 MHz transduseri kullanılarak perikardiyal efüzyon varlığı belirlendi.

İşlem sonrası Pulse dalga doku Doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme hesaplandı. Spektral pulse Doppler sinyali 15-20 cm/sn Nyquist limit elde edilecek şekilde ayarlandı. Monitörün kayma hızı 50-100 mm/sn’e

ayarlandı. Apikal 4 boşluk görüntüde pulse Doppler hacim örneği sol ventrikül lateral mitral anülüs, septal mitral anulus ve sağ ventrikülün triküspit anülüsüne yerleştirildi. Atriyal elektromekanik süre yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından pulse wave doku Doppler ile belirlenen geç diyastolik dalganın (A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre, PA aralığı olarak tanımlandı ve lateral mitral anülüsten (PA lateral), septal mitral anülüsten (PA septal) ve sağ ventrikül triküspit anülüsten (PA triküspit) hesaplandı. Bütün PA aralıkları 3 ardışık kardiyak siklusün ortalaması olarak alındı. Lateral ve triküspit PA aralıkları arasındaki süre atriyumlar arası mekanik gecikme, septal ve lateral PA aralıkları arasındaki süre, septal ve triküspit PA aralıkları arasındaki süre sağ atriyum içi mekanik gecikme sol atriyum içi mekanik gecikme olarak belirlendi.<sup>105</sup>

### **3.4. Transözafajiyal Ekokardiyografi**

Tüm hastalara işlem öncesi 48 saat içerisinde transözafajiyal ekokardiyografi yapıldı. “GE Vivid i Portable Ultrasound” ekokardiyografi cihazının 5,0 MHz multiplan transduseri kullanıldı. Prob 0°’den 180°’ye açılarak sol atriyal apendiks izlendi. Birden fazla planda devam eden etrafındaki dokulardan ayırt edilen sol atriyal apendiks içindeki ekojen kitle trombüs olarak kabul edildi ve sol atriyal apendikte trombüsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.5. Bilgisayarlı Tomografi**

Çalışmaya alınan tüm hastalara çift tüplü 64 kesit bilgisayarlı tomografi cihazı (Aqilion, Toshiba Medical Systems; Europe) ile sol atriyum görüntülemesi yapıldı. Cihazda kullanılan teknik parametreler şöyleydi: Detektör kolimasyonu 32x0,5 mm; kesit alımı 64x0,5 mm; gantry rotasyon zamanı 400 ms; temporal çözünürlük 83 ms; kalp hızına göre otomatik olarak ayarlanan pitch değeri 0,2-0,47; tüp akımı 450-500 mAs; tüp potansiyeli 120 kV. Kalp hızı 60-70 atım/dakika olacak

şekilde ayarlandı. Hastalara kalp hızını düşürmek için gerektiğinde beta bloker ya da kalsiyum kanal blokeri verildi.

Antekübital vene 18-20 G intravenöz damaryolu açıldıktan sonra, hastalara elektrokardiyografi bağlanarak ritim izlemesi yapıldı. Sol atriyum görüntüsü, 70-80 ml iyonik olmayan kontrast maddenin (350 mgr I/ml ioheksol, Amersham Health Omnipaque) 6 ml/sn hızla infüzyonu ve ardından 60 ml serum fizyolojik solüsyonun aynı hızla gönderilip sağ atriyumu yıkaması sonrasında alınmaya başlandı.

Görüntüler tek nefeste yaklaşık 5,7-8,4 sn'de kraniyokaudal yönde, karinadan diyaframa kadar tarama yapılarak alındı. Daha sonra görüntüler Vitrea (Toshiba Medical Systems; Europe) çalışma istasyonunda incelendi. Sol atriyum ve pulmoner ven rekonstrüksiyonları, geriye dönük elektrokardiyografi eşleme tekniğine göre artefakt içermeyen 0,5 mm kesit kalınlığındaki görüntülerden, 0,3 mm artış yapılarak elde edildi.

### **3.6. Kan Alınması ve Biyokimyasal Belirteçler**

N-terminal pro BNP, 25 OH vitamin D ve hsCRP için kan örnekleri işlem sonrası poliklinik muayenesinin bir parçası olarak alındı. Kanlar alınır alınmaz biyokimya laboratuvarına gönderildi. N-terminal proBNP Radiometer, AQT90 Flex (Copenhagen, Denmark); 25 OH vitamin D kemiluminans yöntemi ile Immunodiagnostik Systems (France) ve hsCRP C16000, Abbott (Illinois, USA) sistemleri ile çalışıldı.

### **3.7. EKG Holter**

Tüm hastalara hastanın şikayeti olduğunda ve 3. ayda ve 24 saatlik EKG Holter izlemi yapıldı. EKG Holter kayıtları Del Mar Reynolds' (W.A., USA) Holter sistemiyle analiz edildi.

### 3.8. Elektrofizyolojik İşlem

İşlem midazolam ile bilinçli sedasyon altında yapıldı. İşlem süresince invaziv arteriyel basınç, saturasyon ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Damar girişi bilateral femoral venler ve sol femoral arter kullanılarak yapıldı. 6Fr steerable deka-polar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) koroner sinüse atriyal pacing için referans olmak için yerleştirildi. Sağ PVI sırasında bu kateter frenik sinir stimülasyonu için superior vena kavaya yerleştirildi. İntrakardiyak ve yüzeysel elektrokardiyogramlar 100mm/sn hızında kaydedildi (Prucka, GE Medical Systems). Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough (BRK) transseptal iğnesiyle (St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) floroskopi altında ve transtorasik ekokardiyografi eşliğinde yapıldı. Sol anterior oblik pozisyonda kılıf/dilatatör ve iğne süperiyör vena kavadan fossa ovalise düşecek şekilde çekilerek iğnenin fossa ovalise takıldığı yerden sol atriyuma geçildi ve iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla kılıf sol atriyuma yerleştirildi ve sonra 8 Fr transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, USA) 12 Fr transseptal kılıf (FlexCath, Montreal, Canada) ile değiştirildi. (Transseptal ponksiyon sonrası antikoagülasyon aktive pıhtılaşma zamanını 300-350 sn tutacak şekilde intravenöz heparinle sağlandı.?????) Tek transseptal kılıftan önce dairesel haritalama kateteri (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) ile pulmoner ven potansiyelleri belirlendikten sonra 28 mm kriyobalon kateteri (Arctic Front, Cryocath) bu transseptal kılıftan pulmoner venlere yönlendirildi. Transseptal kılıf sürekli olarak 3-4 ml/sn hızla heparinize salinle yıkandı.

### 3.9. Kriyobalon Ablasyonu

Bütün hastalarda 28 mm kriyobalon (Arctic Front, Cryocath) kullanılmıştır. Balona pozisyon verilip balon şişirildikten sonra balonun iç lümeninden kontrast madde verilerek pulmoner venin tıkanıp tıkanmadığı belirlenmiştir. Pulmoner venin tıkanması balonla endokard temasının iyi olduğunun bir göstergesidir ve etkin enerji uygulaması için gereklidir. Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi

olduğuna karar verildikten sonra standart olarak 4 dakikalık dondurma döngüsüne başlandı, bazen bu süre arttırılıp azaltıldı. Dondurma süresince lokal sıcaklık kriyobalonun proksimal kısmındaki bir sensör aracılığıyla izlendi. Sağ pulmoner venlere ablasyon yapılırken koroner sinüsteki dekapolar kateter superior vena kavaya yerleştirilip frenik sinir felcini önlemek için frenik sinir stimülasyonu yapıldı. En az 2 kez dörder dakikalık dondurma sonrası diğer pulmoner venlere geçilmiştir ve tüm pulmoner venlere ablasyon yapıldıktan sonra dairesel haritalama kateteri pulmoner ven izolasyonunu belirlemek için pulmoner venlere yerleştirildi. Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, pulmoner ven potansiyelinin disosiasyonu işlemin sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadıysa tekrar kriyobalonla izolasyon sağlanana kadar ablasyon yapıldı.

### **3.10. Değişkenler**

Bu çalışmada; cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, EHRA skoru, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru, PAF süresi (ay), alkol kullanımı, başarısız antiaritmik sayısı, amiodaron kullanımı, parasternal uzun aks sol atriyum çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum volümü ve sol atriyum hacim indeksi, tüm pulmoner venlerdeki balon süresi ve ulaşılabilen maksimum sıcaklık, işlem sırasındaki vagal reaksiyon, işlemden 6 ay sonraki atriyum içi ve atriyumlar arası mekanik gecikmeler, işlem öncesi ve sonrası standart 12 derivasyonlu EKG’de P dalga dispersiyonu, işlem sonrası biyokimyasal parametreler ve geç AF tekrarı değerlendirilmeye alındı.

### **3.11. Etik**

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: KOÜ KAEK 2014/140).



### 3.12. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Numerik değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ise ortanca (median) ile yanında minimum ve maksimum değerler olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi ve normal dağılıma sahip nümerik değişkenler için iki ortalamalı t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler ise Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi. Geç tekrara etki eden değişkenlerin belirlenmesi amacıyla ikili lojistik regresyon analizi uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Grubunun Özellikleri

En az bir antiaritmik ilaca karşın semptomatik paroksizmal AF'si olan 40 hasta işleme alındı ve kriyobalon ile ablasyon yapıldı. Yapısal kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı olan 10 hasta çalışmaya dahil edilmedi ve 30 hasta (19 erkek, ortalama yaşları  $51,3 \pm 10$ ) çalışmaya dahil edilerek analiz yapıldı. Hastaların 27'si (%90) amiodaron kullanıyordu. Amiodaron dışında kullanılan antiaritmik ilaçlar; propafenon, betabloker ve kalsiyum kanal blokerleriydi ve ortalama kullanılan antiaritmik sayısı  $1,77 \pm 0,5$ 'di. Hastaların 16'sında (%53,3) hipertansiyon, 4'ünde (%13,3) diabetes mellitus vardı. Hastaların bazaldeki sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu, ortanca EHRA skoru ve ortanca CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc skoru sırasıyla  $42,3 \pm 2$ ;  $69,6 \pm 4,81$ ; 3 ve 1'di. Hastaların ortalama AF süresi  $34,8 \pm 17,4$  ay ve ortalama izlem süresi  $19,5 \pm 9$  aydı (Tablo 3). Çalışmadaki hastaların 20'sinde (%90) sol atriyum çapı 40 mm ve üzerindeydi. Hastaların kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarına göre özellikleri Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 3. Hastaların Bazal Özellikleri**

Yaş ortalaması	51,3±10
Erkek cinsiyet n (yüzde)	19 (%63)
Hipertansiyon n (yüzde)	16 (%53,3)
Diabetes mellitus n (yüzde)	4 (%13,3)
AF süresi, ay (ortalama±SS)	34,8±17,4
Amiodaron kullanan hasta n (yüzde)	27 (%90)
Başarısız antiaritmik sayısı (ortalama±SS)	1,7±0,5
İzlem süresi (ortalama±SS)	19,5±9,7
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VAsc skoru ortanca (min, maks)	1 (0-2)
EHRA skoru ortanca (min, maks)	3 (3-4)
Sol ventrikül EF (ortalama±SS)	69,60±4,81
Sol atriyum uzun aks çapı (ortalama±SS)	42,26±2,62
Sol atriyum hacmi (ortalama±SS)	65,5±14,1
Sol atriyum hacim indeksi (ortalama±)	33,38±7,2
min = minimum; maks = maksimum; n = sayı; SS = standart sapma.	

**Tablo 4. AF Tekrarı Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri**

Değişken	Tekrar var	Tekrar yok	p
Yaş (ortalama±SS)	50,89±10,00	51,52±10,49	0,879
Cinsiyet (E/K)	6/3	13/8	0,571
Vücut kitle indeksi (ortalama±SS)	28,97±2,50	28,45±4,13	0,449
EHRÅ skoru ortanca (min-maks)	4 (3-4)	3 (3-4)	0,056
CHADS <sub>2</sub> VAS <sub>2</sub> C skoru ortanca (min-	1 (0-3)	1 (0-2)	0,263
AF süresi, ay (ortalama±SS)	46,7±16,7	29,7±15,4	0,014
Hipertansiyon, n (yüzde)	6 (%66,7)	10 (%47,6)	0,440
Diyabet, n (yüzde)	2 (%22,2)	2 (%9,5)	0,563
Sigara kullanımı, n (yüzde)	6 (%66,7)	8 (%38,1)	0,236
Alkol kullanımı, n (yüzde)	2 (%22,2)	3 (%14,3)	0,622
Öncesinde amiodaron kullanımı, n	8 (%88,9)	19 (%90,5)	0,894
RAS blokajı, n (yüzde)	6 (%66,7)	8 (%38,1)	0,236
Bazal sol ventrikül EF (ortalama±SS)	69,4±2,3	70,2±5,2	0,215
Bazal SA çapı (ortalama±SS)	43,1±2,4	41,9±2,9	0,256
Bazal SA volümü (ortalama±SS)	75,52±16,9	61,27±10,5	0,019
Bazal SA volüm indeksi	37,95±7,82	31,4±6,1	0,022
Sol ventrikül EF (ortalama±SS)	68,9±2,9	70,7±5,0	0,241
SA çapı (ortalama±SS)	44,9±2,5	41,5±3,8	0,022
SA volümü (ortalama±SS)	83,68±27,2	59,8±12,5	0,006
SA volüm indeksi (ortalama±SS)	41,86±12,8	30,9±7,1	0,006
Diyastolik disfonksiyon (ortalama±SS)	8 (%88,9)	17 (%81)	0,756
25 OH vitamin D (ng/ml)	17,3±5,9	21,55±14,85	0,449
hsCRP (mg/dl) (ortalama±SS)	0,18±0,17	0,30±0,3	0,326
NT-proBNP (pg/ml) (ortalama±SS)	295±184	101±77	0,02
İşlem öncesi p dalga dispersiyonu	48,8±14,6	40,9±8,3	0,011
İşlem sonrası p dalga dispersiyonu	47,5±7,1	30±10	0,013
Vagal reaksiyon, n (yüzde)	2 (%22,2)	12 (%57,1)	0,048
İşlem sırasında sinüs ritmi, n (yüzde)	7 (%77,8)	20 (%95,2)	0,207
EAFI, n (yüzde)	5 (%55,6)	5 (%23,8)	0,115

#### 4.2. İşlem ve İşlem Sonrası İzlem

İşlem sırasında tek transseptal ponksiyon yapılarak transseptal kılıftan sırasıyla dairesel haritalama kateteri ve ablyasyon balonu geçirildi. Ortalama işlem süresi  $95,31 \pm 9,77$  dakika, kişi başına yapılan ortanca kriyobalon süresi 33,3 (18-53) dakikaydı. Her dondurma için ortanca uygulama süresi 222 sn (120-360), kişi başına ortalama uygulama sayısı  $8,9 \pm 2,24$  idi. Pulmoner ven başına uygulama sayısının ortancası 3 (1-5) idi. Dondurma işlemi yeterli ısıya ulaşamazsa erken sonlandırıldı. Toplam 111 ven 28 mm balonla izole edilebildi. İzole edilemeyen pulmoner venlerden yedisi sağ alt pulmoner ven, biri sağ üst pulmoner ven ve biri sol alt pulmoner vendi. İşlem sırasında 10 hastada sol üst pulmoner veni dondururken 4 hastada sol alt pulmoner veni dondururken vagal reaksiyon gelişti, 6 hastada 1 mg atropin tedavisi gerekti, hiçbirinde pacing ihtiyacı olmadı. İşlem sonrası hiçbir hastada perikardiyal efüzyon gelişmedi. İşlemle ilgili özellikler Tablo 5’de gösterildi.

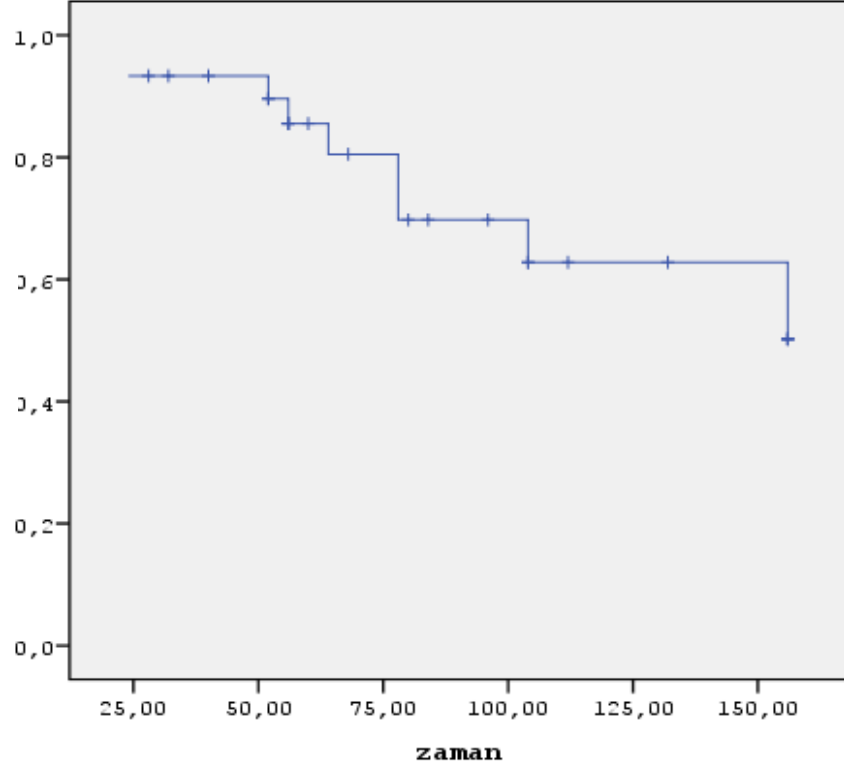
**Tablo 5. İşleme İlgili Özellikler**

Bölge	Özellik	Tekrar var ortalama±SS	Tekrar yok ortalama±SS	p
Sol üst pulmoner ven	Toplam süre (sn)	753,3±247	663±284	0,420
	Tekrar sayısı	2,9±1,05	3±1,3	0,894
	Sıcaklık (°C)	-40,2±6,7	-40±5,3	0,923
Sol alt pulmoner ven	Toplam süre (sn)	556±135	620±272	0,517
	Tekrar sayısı	2,9±0,6	3,1±1,4	0,162
	Sıcaklık (°C)	-41,5±5,3	-39,15±5,7	0,216
Sağ üst pulmoner ven	Toplam süre (sn)	477±168	464±144	0,359
	Tekrar sayısı	1,9±0,5	2±0,7	0,873
	En düşük sıcaklık (°C)	-39,5±3,5	-41,6±7,5	0,417
Sağ alt pulmoner ven	Toplam süre (sn)	398±193	356±144	0,865
	Tekrar sayısı	1,7±1,2	1,8±0,8	0,926
	En düşük sıcaklık (°C)	-38,8±8,7	-42,6±7,5	0,431
Hasta başına	Toplam süre (sn)	2053±322	1974±556	0,349
	Toplam tekrar sayısı	8,2±1	9,2±2,6	0,263

SS = standart sapma.

### 4.3. İzlem sonuçları

Ortalama izlem süresi  $19,5 \pm 9,7$  aydı. Hastaların %54'ü ortalama sürenin üzerinde izlenirken, %87'si 12 ay ve üzerinde takip edildi. Hastaların tamamı ilk 3 ay boyunca antiaritmik tedavi aldı. Hastalar 3. ve 6. aylarda sonrasında 6 ay arayla poliklinik kontrolüne çağrıldı; 24 saatlik EKG Holter izlemi yapıldı ve belirtileri sorgulandı. Bunun dışında hastalar yakınmaları olduğunda başvurdular. Hastalardan 10'unda (%33) ilk 3 ayda AF tekrar (erken AF tekrarı [EAFT]) etti ve bu hastaların 5'inde (%50) AF 3. aydan sonra da tekrarladı. Bu hastalardan birinde kriyobalon ile tekrar PV izolasyonu yapıldı, diğerleri antiaritmik tedavi ile takibe alındı. Bir yıllık izlemde hastaların 24'ü (%80) sinüs ritminde kaldı; tüm izlem süresince hastaların 21'i (%70) sinüs ritminde kaldı (Şekil 2).



**Şekil 2. AF'siz yaşam Kaplan Meier eğrisi.** 12 ayın sonunda hastaların %80'i sinüs ritminde izlenmiştir (x eksenini AF'siz yaşam hasta frekansını; y eksenini haftaları ifade etmektedir).



İşlemden 6 ay sonra pulse doku Doppler ile bakılan atriyum içi ve atriyumlar arası gecikmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların İşlem Sonrası PA ve İnteratriyal, Sağ Atriyal ve Sol Atriyal Elektromekanik Gecikme Süreleri**

	Tekrar var (ortalama±SS)	Tekrar yok (ortalama±SS)	P
PA septal (msn)	109,6±11,7	104,2±14,5	0,161
PA lateral (msn)	119,4±8,9	115,42±15,27	0,193
PA triküspit (msn)	89,3±5,8	83,2±11,9	0,349
İnteratriyal gecikme (msn)	30,13±7,7	27,2±5,8	0,257
Sağ atriyal gecikme (msn)	20,3±7,1	20,1±17,4	0,083
Sol atriyal gecikme (msn)	9,80±5,2	10,2±5,6	0,847
PA = yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından pulse wave doku doppler ile belirlenen geç diyastolik dalganın (A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre; SS = standart sapma.			

Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 12 derivasyonlu EKG’de P dalga dispersiyonuna bakıldığına AF tekrar eden hastalarda işlem öncesi ve işlem sonrası P dalga dispersiyonu aynı kalırken ( $p=0,681$ ); AF tekrarı olmayanlarda P dalga dispersiyonunda anlamlı derecede azalma mevcuttu ( $p=0,001$ ) (Tablo 7). Ek olarak, AF tekrarı olan hastalarda işlem öncesi P dalga dispersiyonu AF tekrar etmeyen hastalara göre anlamlı derecede fazla ( $p=0,011$ ) ve AF tekrar etmeyen hastalarda işlem sonrası P dalga dispersiyonu anlamlı derecede daha küçüktü ( $p=0,013$ ) (Tablo 4).

**Tablo 7. AF Tekrarına Göre İşlem Öncesi ve Sonrası p Dalga Dispersiyonu**

	İşlem öncesi P dalga dispersiyonu	İşlem sonrası P dalga dispersiyonu	P
Tekrar var	43,33±21,21	42,22±17,15	0,681
Tekrar yok	40,95±8,30	30,00±10,95	0,001

#### 4.4. AF tekrarı ile ilişkili risk faktörleri

AF tekrarı (AFT) için risk faktörlerini belirlemek amacıyla ikili logistik regresyon analizi yapıldı. AFT olan ve olmayan hastaların özellikleri tablo 4’de gösterildi. PAF süresi (OR= 1,36, %95 CI, 0,81-2,12, p=0,09), işlem öncesi P dalga dispersiyonu (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21, p=0,011), işlem sonrası P dalga dispersiyonu (OR=2, % 95 CI, 0,82-4,85, p=0,013), işlem sonrası sol atriyum hacmi (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013) ve işlem sonrası sol atriyum hacim indeksi (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84, p=0,011) AFT ile ilişkili bulundu (Tablo 8). Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, LA çapı, EF, işlem süresi, her bir pulmoner vene balon uygulama süresi ve ulaşılan minimum sıcaklık değerleri, toplam balon süresi AF tekrarı ile ilişkili bulunmadı (p >0,05).

**Tablo 8. AF’nin Geç Tekrarı ile İlişkili Risk Faktörleri**

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P
PAF süresi	1,36 (0,81-2,12)	0,009
İşlem öncesi p dispersiyonu	0,58 (0,28-1,21)	0,011
İşlem sonrası p dispersiyonu	2 (0,82-4,85)	0,013
İşlem sonrası sol atriyum hacmi	1,55 (0,84-2,84)	0,011
İşlem sonrası sol atriyum hacim indeksi	0,62 (0,28-1,38)	0,011
CI = confidence interval (güven aralığı); OR = odds ratio.		

#### **4.5. İşlem komplikasyonları**

Çalışmamızda bir hastada ventrikül ve atriyumlara bası yapmayan en geniş çapı 12 mm olan asemptomatik perikardiyal efüzyon izlenmiştir ve takipte spontan rezolüsyon gerçekleşmiştir. Kardiyak tamponat hiçbir hastada görülmemiştir. Hiçbir hastada kasık hematomu, retroperitoneal kanama ve psödoanevrizma olmadı. Frenik sinir felci gelişen hasta olmadı. Hiçbir hastada atriyoözafajiyal fistül, inme, ölüm ve başka işlem komplikasyonu olmadı.



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda AF tekrarının öngördürücüleri araştırılmıştır. AF ablasyonunda bir yıllık başarı, 3 aylık kör dönemin bitişinden ablasyonu takip eden 12 ay süresince antiaritmik ilaç tedavisi almaksızın atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve atriyal taşikardi olmamasıdır. Klinik/kısmi başarı ise öncesinde etkin olmayan antiaritmik ilaç tedavisi olsun olmasın AF ataklarının sayısında ve süresinde %75 ve daha fazla azalma olarak tanımlanmaktadır.<sup>30</sup> Ortalama  $19,5 \pm 9,7$  (6-36) ay izlem sonrasındaki başarı %70 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda klinik/kısmi başarı sağlanmıştır.

İlk 3 aylık periyodu kör dönem olarak kabul eden önceki çalışmalardaki 1 yıllık AF'siz yaşam oranı %72,83'dir (519 hasta, %95 CI, %68, 79-76,62) (104). Paroksizmal AF için başarısız antiaritmik ilaç sonrasında kriyobalon ablasyonla antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştıran randomize STOP-AF çalışmasında, 3 aylık kör dönem kabul edildiğinde kriyobalon ablasyon yapılan hastaların 1 yıllık AF'siz yaşam oranları %69,9 (114/163) iken antiaritmik ilaç grubunda bu oran %7,3 (6/82) olarak kalmıştır.<sup>106</sup> Bizim çalışmamızda da başarı oranı benzer bulunmuştur. Bu, iyi seçilmiş ve uluslar arası kılavuzlarda AF ablasyonu için uygun olduğu önerilen hasta grubunda bu tedaviyi uygulamış olmamız ve bu alanda deneyimli bir merkez olmamıza bağlıdır. Ek olarak, çalışmamızda ortalama takip süresi 12 ayın üzerindedir ve hastaların %87'si 12 ayın üzerinde takip edilmiştir; bu da uzun dönemde de paroksizmal AF için kriyobalon ile ablasyon başarısının sürekliliğine işaret etmektedir. Paroksizmal AF için kriyobalon ile ablasyon tedavisinin 5 yıllık sonuçları 163 hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada %53'dür.<sup>107</sup> Bunun dışında literatürde uzun dönem takibe ait sonuç bulunamamıştır.

Ortalama işlem süresi ( $95,6 \pm 15,3$ ) diğer çalışmalarla<sup>100</sup> karşılaştırıldığında daha kısadır. Bu tek transeptal ponksiyon yapılmasına, pulmoner ven anatomisinin işlem öncesinde BT pulmoner anjiyografi ile değerlendirilmiş olmasına ve merkezimizin AF ablasyonundaki deneyimine bağlı olabilir.

## 5.1. İşlem Komplikasyonları

Atriyal fibrilasyonda radyofrekans (RF) enerjisi ile ablasyon başarısı yüksek olsa da pulmoner ven stenozu, atriyoözafajiyal fistül oluşumu, sol atriyal flutter gelişimi, tromboembolik olaylar RF ile ablasyonun önemli komplikasyonlardır.<sup>106</sup> Kriyoablasyon RF ablasyonla karşılaştırıldığında güvenli olmasının yanı sıra ek yararları da mevcuttur. Kriyoablasyonla oluşturulan lezyonlar RF ablasyonla oluşturulan lezyonlara göre daha keskin sınırlıdır ve kriyoablasyon ile endotel hasarı daha az olduğundan yüzey trombozu daha azdır.<sup>108</sup> Kriyoablasyona başlandığında buz kristallerinin oluşumu ile birlikte kateter duvara yapışır ve daha sabit bir pozisyon alır. Venlerin içerisine RF enerjisi verilmesi venöz stenoz, endoluminal tromboz veya tamponada ve yan arterlerde hasara neden olarak perforasyona neden olabilir, kriyotermal enerjinin bu konuda daha güvenli gösterilmiştir.<sup>109</sup> Bizim serimizde de komplikasyon görülmemiştir.

AF ablasyonunun en sık komplikasyonlarından birisi perikardiyal efüzyondur; asemptomatik efüzyondan tamponada kadar değişen bir klinikte görülebilir. Kriyobalonla RF ablasyonu karşılaştırıldığı bir çalışmada ablasyonu sonrasında oluşan perikardiyal efüzyon oranları birbirine benzemektedir ve çoğunluğu hafif derecede efüzyon olmak üzere %10-15 arasında değişmektedir.<sup>110</sup> Bizim çalışmamızda bir hastada bası bulguları olmayan en geniş alanda 12 mm çapında perikardiyal efüzyon gelişmiştir. Hasta asemptomatik seyretmiştir ve takipte spontan rezolüsyon gerçekleşmiştir.

Perikardiyal efüzyon gelişimi çeşitli faktörlerle açıklanabilir. AF ablasyonu sırasında sol atriyumda geniş lezyonlar oluşturulması perikard efüzyonu oluşmasında etkili olabilir. Bizim çalışmamızda bütün ablasyonlar 28 mm çaplı balonla yapılmıştır. Son zamanlardaki çalışmalar bu daha büyük olan balonun atriyumun daha geniş kısmını hedef aldığını ve böylece RF ile yapılan dairesel PV izolasyonuna benzer genişlikte lezyonlar oluşturduğunu belirtmektedir.<sup>111</sup> Perikard efüzyonu lezyon genişliğinin yanı sıra lezyon derinliğinin bir göstergesi olabilir. Ancak, birçok

deneysel çalışmada kriyoablasyon ile transmural lezyon oluşturmının RF ablasyona göre çok daha güç olduğunu göstermiştir.<sup>112</sup> Fakat bu çalışmalar fokal uçlu kriyokateterle yapılmıştır.

Kriyobalonla AF ablasyonu yapılan çalışmaları analiz eden sistematik bir derlemede abdominal palpasyon ve sağ PV'lerin ablasyonu sırasında süperiyor vena kavadan frenik sinir stimülasyonuna karşın frenik sinir felci oranının %6,38 (86/1,349 işlem) olduğu, ablasyon sonrasında devam eden frenik sinir felci oranı %4,73 (67/1,349) olduğu belirtilmiştir. Frenik sinir sol üst PV ağzının çok yakınından geçtiğinden sol üst PV antrumunu daha distal düzeyde ablasyon yapmak balonla frenik sinir arasındaki mesafeyi arttıracaktır.<sup>113</sup> PV içinde derin kriyoablasyon sırasında kan akımının ısıtıcı etkisi daha az olacağından soğuk daha derin dokulara transfer olur. Bu nedenle PV'lerin içine giren küçük çaptaki balonlar frenik sinir felci riskini artırır. Büyük balonların kullanımı frenik sinir felcini azaltsa da tam olarak ortadan kaldırmamıştır.<sup>113</sup> Bizim çalışmamızda frenik sinir felci görülmemiş olma nedeni 28 mm balon kullanılması ile olgu sayısının az olması olabilir.

Kriyobalon ablasyonunda pulmoner ven stenozu insidansı tartışmalıdır. STOP-AF çalışmasından önce kriyobalon ablasyonla pulmoner ven stenozu olmadığı düşünülüyordu.<sup>114</sup> Sistematik tarama yapan birçok çalışmada hiç pulmoner ven stenozu bildirilmemişti.<sup>115</sup> Fakat STOP-AF çalışmasında bu oran %3,07 olarak saptandı. Ancak STOP-AF çalışmasında pulmoner ven stenozu tanımlaması diğer çalışmalardan farklıydı. AF literatüründe pulmoner ven stenozu en sık çap ölçümlerine göre belirlenmektedir (tipik olarak PV çapında %70 azalma). STOP-AF çalışması pulmoner ven stenozunu PV çapındaki %50 azalmaya denk gelecek şekilde PV bazal kesit alanında %75 azalma olarak tanımlamıştı. Bu tanımlama pulmoner ven stenozunu olduğundan fazla gösterir ve diğer çalışmalarla karşılaştırılmasına sınırlılık getirmektedir. Semptomatik veya girişim gerektiren pulmoner ven stenozu oranının düşük olduğu (%0,17) güvenle söylenmektedir.<sup>100</sup> Bizim çalışmamızda hiç semptomatik pulmoner ven stenozu gelişimi olmadı.

İşlem komplikasyonlarının yanı sıra hastalarda işlem sırasında bazı şikayetler görülebilmektedir. Çalışmamızda işlem sırasında 3 hastada (%10,0) şikayet

olmamışken, 10 hastada (%33,3) baş ağrısı, 7 hastada (%23,3) öksürük, 4 hastada (%13,3) bulantı ve 4 hastada (%13,3) göğüs ağrısı şikayeti oldu. Şikayet belirtenlerle belirtmeyenler arasında AF tekrarı açısından fark görülmemiştir ( $p=0,534$ ). Literatürde bu konuya ilişkin bilgi bulunamamıştır.

## 5.2. P Dalga Dispersiyonu

Atriyal yeniden şekillenme hem yapısal hem de elektriksel değişiklikleri içerir ve elektriksel iletide yavaşlama ile atriyumda genişlemeye neden olur. Bu değişiklikler EKG’de P dalga morfolojisinde değişikliklerle sonuçlanır. Ablasyondan kimlerin fayda göreceğinin öngörülmesi para, zaman ve güç tasarrufu sağlar. Bu bağlamda, düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilen EKG parametrelerinin öngördürücü olarak kullanılması oldukça yararlıdır.

P dalga süresindeki uzama atriyum içi ve atriyumlar arası ileti bozukluklarına işaret eder. Önceki çalışmalarda, P dalga dispersiyonunun kardiyoversiyon sonrası, miyokart infarktüsü sonrası ya da kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. P dalga dispersiyonunun AF’nin kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminde kalması için bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.<sup>116</sup> P dalga morfolojisi atriyal elektriksel aktivasyonu yansıtır. Bu, temel olarak elektrik akımının depolarizasyonun ilk noktasından son noktasına kadar ilerlediği mesafeye dayalıdır. Atriyal yeniden şekillenme yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme olarak ikiye ayrılabilir ve çoğu hastada ikisi beraber görülmektedir. Yapısal yeniden şekillenme temelde atriyal büyüklüğün artmasıdır ve ekokardiyografi ile tespit edilebilir. Elektriksel yeniden şekillenme ise doku Doppler görüntüleme ile tespit edilebilen elektromekanik gecikme ve invaziv olarak tespit edilebilen sağ atriyum yüksek kesiminde yerleşik bir intrakardiyak elektrot ile koroner sinüs distalinde yerleşik diğer bir intrakardiyak elektrot arasındaki toplam atriyal aktivasyon zamanının ölçümü ile belirlenebilir. Elektriksel yeniden şekillenmenin temel özellikleri refrakter periyotta kısalma ile artmış dispersiyon ve atriyal iletide azalmadır. Bu açıdan,



yapısal yeniden şekillenmeden ve sol atriyum boyutlarından bağımsız olarak elektriksel yeniden şekillenme gelişerek P dalga dispersiyonuna yol açabilir.

Çalışmamızda hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 12 derivasyonlu EKG’de P dalga dispersiyonuna bakıldığına AF tekrarı olmayanlarda P dalga dispersiyonunda anlamlı derecede azalma saptanması ( $p=0,001$ ) ve işlem sonrası P dalga dispersiyonu değerinin anlamlı derecede daha küçük olması ( $p=0,013$ ); kriyobalon ablasyon ile PV izolasyonunun atriyumda ileti homojenliğini yeniden kazandırdığına ve elektriksel ters yeniden şekillenme sürecine işaret etmektedir. Ancak; işlem ile P dalga dispersiyonunda anlamlı azalma sağlanamayan hastalar vardır ve bu hastalarda AF tekrarı gelişmiştir. Bu, atriyal iletide homojenite sağlanamayan hastalarda AF’nin tekrar edeceğini düşündürür. Aynı zamanda, işlem öncesi P dalga dispersiyonu daha fazla olan hastalarda işlem sonrası AF’nin tekrar ettiği görülmüştür. Bu durum, elektriksel ters yeniden şekillenme için geri dönüşün olmadığı bir eşik değerin varlığını sorgulatmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda standart 12 derivasyonlu EKG ile elde edilen P dalga dispersiyonunun işlem öncesi ve işlem sonrası değerlendirilmesi kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal AF hastalarında işlem başarısını öngörmede girişimsel olmayan, ucuz, uygulaması kolay ve etkin bir yöntemdir.

### **5.3. Kardiyak Otonom Sinir Sistemi Modülasyonu**

PV izolasyonu ile AF’nin iyileşmesini sağlayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. PV’lerin yakınında bulunan intrinsik kardiyak otonom sinir sisteminin (İKOSS) de PV ablasyonu sırasında ablate edilmesinin başarılı AF ablasyonunda rolü olduğu önerilmektedir. İKOSS sol atriyumun arka tarafında birbiriyle ilişkili nöral ağı olan 4 gangliyon pleksusunu (GP) içerir, serbest sinir uçları PV’lerin ön yüzünde subendotelyel olarak kümelenmiştir. Dört gangliyon pleksusu; sol üst pulmoner venin kökünde (üst sol GP), sol alt pulmoner venin kökünde (alt sol GP), sağ üst pulmoner ven (ön sağ GP) ve inferiyor vena kava ile iki atriyumun birleşim yerinde (inferiyor sağ GP) epikardiyal yağ yastıkçıkları içerisinde yer alır. GP’lerin PV ostiumlarına yakınlıklarından dolayı AF ablasyon tedavisinde PV izolasyonu ile birlikte GP ablasyonunun sonlanıma etkisi tartışmalıdır.<sup>117</sup>

Köpeklerde GP ablasyonunun hem aynı taraftaki hem de karşı taraftaki PV'lerden AF indüklenebilirliğini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir.<sup>118</sup> Bir köpek AF modelinde kolinerjik AF'nin sürdürülebilmesi için PV iletisinin korunmuş olmasının değil GP bütünlüğünün korunmuş olmasının gerektiği gösterilmiştir.<sup>119</sup> İnsan atriyal fibrilasyonundaki sonuçlar farklı hasta toplulukları, farklı işlem yaklaşımları ve farklı sonlanım noktaları tanımlamaları nedeniyle tartışmalıdır. Dairesel PV izolasyonu ile karşılaştırıldığında tek başına GP ablasyonunun AF tekrarlama ve AF'nin indüklenmesi üzerindeki sonuçları iyi değildir.<sup>120</sup>

Sol ve sağ PV'lerin radyofrekans enerjisiyle dairesel ablasyonunun kardiyak otonom inervasyonu önemli şekilde etkilediği işlem öncesinde ve sonrasında 5 dakikalık kısa EKG kayıtlarında kalp hızı değişkenliğindeki belirgin azalma ile gösterilmiştir.<sup>121</sup>

Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonunun İKOSS üzerine etkisinin varlığı ve bu etkinin ablasyon başarısına etkisini belirlemek için hastalarda işlem sırasındaki bradikardi ve/veya hipotansiyon gelişen vagal yanıt kaydedildi ve bunların işlem başarısına etkisi araştırıldı. İşlem sonrası AF tekrarı olmayan hastalarda AF tekrar edenlere göre işlem sırasındaki vagal yanıtın belirgin derecede daha fazla olduğu saptandı (sırasıyla; %57,1 ile %22,2; p=0,048). Benzer şekilde, toplam 145 hastanın paroksizmal ya da ısrarcı AF nedeni ile kriyobalon ile AF ablasyonu yapıldığı bir çalışmada, atropin uygulaması veya geçici pacing gerektiren hipotansiyon ve bradikardi ile karakterize vagal reaksiyonun izlendiği hastalarda AF tekrarı daha az görülmüştür (sırasıyla; p=0,02 ve p=0,04).<sup>122</sup>

Bulgularımız, kriyobalon ile AF ablasyonu sırasında kardiyak otonom sinir sistemi modifikasyonunun göstergesi olan vagal reaksiyonun ablasyon başarısını öngördürmede güçlü olduğu yönündedir. Bu bulgular ışığında, PV izolasyonu sırasında eş zamanlı GP ablasyonunun da yapılması AF tekrarlarını azaltmada ve işlem başarısını arttırmada etkili olabilir. Bu konunun daha büyük ölçekli çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir.

#### 5.4. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kalbin hastalığında ya da herhangi bir kalp boşluğunda yüklenme olduğunda (ör: AF, pulmoner emboli, ve böbrek yetersizliği gibi bazı kardiyak olmayan durumlar) salgılanan bir hormon ailesidir.<sup>123</sup> Natriüretik peptidler kalp yetersizliğinin dışlanmasında güvenle kullanılabilir. Kestirim değerler akut ve kronik kalp yetersizliğinde farklıdır; N terminal pro B-tipi natriüretik peptid (NT proBNP) için akut kalp yetersizliği kestirim değeri 300 pg/ml, kronik kalp yetersizliği için ise 125 pg/ml'dir.<sup>124</sup>

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetersizliği geçtiğimiz yirmi yılda dikkat çekmiştir. Bu hasta grubunda mortalitenin sistolik işlevlerin bozulduğu kalp yetersizliğindeki ile benzer olması bu konunun önemini daha da arttırmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetersizliğinde hemodinamik bozukluktan öncelikli sorumlu mekanizma diyastolik işlevlerdir. Çalışmamızda, AF tekrarı olan ve olmayan hastalarda diyastolik işlev bozukluğu varlığı benzer ve oldukça yüksektir (sırasıyla; % 88,9 ile % 81, p=0,756). Diyastolik işlev bozukluğu hem AF için bir risk faktörüdür hem de AF diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda kalp yetersizliğine yol açabilir. Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalardan işlem sonrası AF tekrarı görülenlerde NT proBNP düzeylerinin AF tekrarı olmayanlara göre belirgin derecede yüksek olduğu (sırasıyla, ortalama: 295±184 ile 101±77, p=0,02) ve AF tekrarı olan hastalarda ortalama NT proBNP değerinin kronik kalp yetersizliği için kestirim değeri olan 125 pg/ml'nin üzerinde olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda AF tekrarı bağımsız olarak tüm hastalarda klinik başarı sağlanmıştır; yani AF tekrarı görülenlerde de AF atak sayısı ve süresinde azalma izlenmiştir. Bununla birlikte, AF tekrarı olanlarda semptomlardan bağımsız şekilde natriüretik peptid yüksekliği sol atriyum yüklenmesinin devam ettiğinin işaretidir. Bu hastaların uzun dönem takipte kardiyovasküler sonuçları açısından daha kötü bir tablo sergilemeleri olasıdır ve bu; paroksizmal AF hastalarında antiaritmik ilaç olmaksızın ritim kontrolü sağlanmasının kardiyovasküler morbidite ve mortalite gibi

daha güçlü sonuçları noktalarında da yarar sağlayabileceğini destekler. Kuşkusuz bu hipotezin doğruluğunun, uzun soluklu büyük ölçekli çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir.

### 5.5. Sol Atriyal Hacim ve Sol Atriyal Hacim İndeksi

Tarihsel olarak sol atriyum boyutu parasternal pencereden M-mod ekokardiyografi kullanılarak tespit edilir. Anteroposterior düzleme yakın bir doğrusal çap, mitral kapak açılmadan hemen önce (sol atriyum hacmi maksimal iken) sol ventrikül sistolü sonunda ölçülür ve yaklaşımın standardizasyonu için düzlem aortik kapaktan geçirilir. Her ne kadar ölçümler ile sol atriyal hacim arasında net bir ilişki olsa da tek bir çap gerçek atriyal boyut hakkında doğru bilgi sağlamayabilir. Bu nedenle üç boyutlu boşluğun tek bir düzlemden değerlendirilmemesi gerekliliği akılda tutulmalıdır. Bu noktada sol atriyal hacim ve sol atriyal hacim indeksi (sol atriyum hacminin vücut yüzey alanına indekslenmesi) ölçümlerinin daha etkin ve klinik olarak daha anlamlı bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.<sup>104</sup> Sol atriyum hacim indeksi aynı zamanda sol ventrikül diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesinde de yer alır ve sol atriyum hacim indeksinin  $>28$  ml/m<sup>2</sup> olması bozulmuş gevşeme;  $>35$  ml/m<sup>2</sup> olması ise ileri evre diyastolik işlev bozukluğu için eşik değerler olarak belirlenmiştir.<sup>104</sup>

Çalışmamızda; işlem öncesi sol atriyum çapı kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarı olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak farklı değildir ( $p=0,256$ ). Bunun sebebi zaten seçilmiş bir hasta grubunda çalışmamız olabilir. Daha önce kriyobalon ile yapılmış çalışmalarda işlem öncesi sol atriyum çapının AF tekrarı için güçlü bir öngördürücü olduğu önerilmiştir.<sup>125</sup> Ancak çalışmamızda en büyük sol atriyum çapı 46 mm'dir; ortalama sol atriyum çapı ise  $42,26 \pm 2,62$  olarak bulunmuştur. Bu değerlere göre çalışmamızdaki hastaların sol atriyum çapında hafif dereceli bir artış olduğunu söyleyebiliriz ki bu sonuç hem paroksizmal AF hastaları için makuldur hem de kriyobalon ile ablasyondan fayda görmesi beklenen, sol atriyum genişliği fazla artmamış hasta grubuna işlemin önerilmesi nedeniyle uygun

hasta grubuna işlem yaptığımızı gösterir. Ancak bu uygun hasta grubunda dahi AF tekrarları gerçekleşmektedir. İşte bu noktada kriyoablasyon gibi deneyim isteyen, olası komplikasyonları olan ve maliyeti yüksek bir işlem için daha güçlü öngördürücüler gerekmektedir. Bu noktada sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi öne çıkmaktadır. Çalışmamızda AF tekrarı olan ve olmayan hastaların işlem öncesi sol atriyum hacim ve sol atriyum hacim indeksi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (sırası ile;  $p=0,019$  ve  $p=0,022$ ). Ancak lojistik regresyon analizinde bu ilişki aynı güçte devam etmemiştir. Çalışma topluluğumuzun nispeten küçük olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Buna rağmen, sol atriyum hacim ve sol atriyum hacim indekslerinin kriyobalon ile AF ablasyonunda AF tekrarını öngördürmede sol atriyum çapından daha güçlü bir öngördürücü olabileceğini savunmaktayız.

Çalışmamızda kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarını öngördürmede güçlü değişkenlerden ikisi işlem sonrası sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksidir (sırasıyla;  $OR=2$ , % 95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$  ve  $OR=1,55$ , % 95 CI, 0,84-2,84,  $p=0,011$ ). AF tekrarı olan ve olmayan gruplar arasında işlem sonrası sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (sırasıyla;  $p=0,06$  ve  $p=0,06$ ). Bu bulgumuz, paroksizmal AF hastalarında kriyobalon ablasyon ile AF tedavisinin atriyumda yapısal ters yeniden şekillenmeye neden olarak olumlu etkilerinin olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonu sonrasında AF tekrar etmeyen grupta P dalga dispersiyonunda işlem sonrası anlamlı olarak azalma saptanmış ve natriüretik peptid olan NT proBNP'nin de AF tekrar etmeyen grupta belirgin düşük olduğu gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında kriyobalon ile AF ablasyonunun atriyumda hem yapısal hem de elektriksel ters yeniden şekillenmeye olumlu etkisinin olduğu ve kriyoablasyon tedavisinin diyastolik işlev bozukluğunun ilerlemesine engel olarak kalp yetersizliği gelişimini azaltabileceği hipotezi ortaya çıkarılabilir. Şüphesiz, bu hipotezin büyük çaplı, uzun takip süresinin, güçlü sonuçlarının benimsendiği, randomize çalışmalarla desteklenmesi ve doğrulanması gerekliliği devam etmektedir.

## 5.6. Vitamin D

D vitamini besinlerle alınır ve güneş ışığı ile ciltte sentezlenir. Sonrasında ise karaciğer ve böbrekte metabolize edilerek aktif formuna dönüştürülür. Vitamin D, yakın tarihte kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak gündeme gelmiştir. Vitamin D düzeyi modifiye edilebilir olduğundan, kriyobalon ile PV izolasyonu sonrası AF için bir risk faktörü olması halinde kontrol altına alınarak rekürrensün önlenmesinde kullanılabilir. Bir hayvan çalışmasında, aktif D vitamini formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'nin tavşan sol atriyumunda neden olduğu değişiklikler çalışılmıştır. 1,25 dihidroksi vitamin D'nin uygulandığı grupta AF daha az indüklenebilmiş ve AF hızı daha düşük olmuştur.<sup>126</sup> Bu çalışma hem D vitamini düzeyi ile AF arasındaki ilişkinin sorgulanmasına hem de vitamin D'nin AF önlenmesinde ve tedavisinde yer bulup bulamayacağı sorularına neden olmuştur.

Çinli hastalarda yapılan bir çalışmada valvüler olmayan AF ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve AF grubunda 25 hidroksi vitamin D düzeyleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $18.5 \pm 10.3$  ile  $21.4 \pm 10.7$  ng/mL,  $p < 0.05$ ).<sup>127</sup>

Framingham Heart Study'deki ortalama yaşları  $65 \pm 11$  olan 2930 katılımcı ortalama 9,9 yıl takip edilmiştir ve katılımcıların %15'inde yeni AF gelişmiştir. Hastaların 25 hidroksi vitamin D düzeyi olarak ölçülen D vitamini düzeyleri ile yeni AF gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır ( $p=0,810$ ).<sup>128</sup>

Bizim çalışmamızda takip sırasında ölçülen 25 hidroksi vitamin D düzeyleri kriyobalon ile AF ablasyonu sonrası AF tekrarı ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak hem AF tekrarı gelişen hem de AF tekrarı gelişmeyen hastalarımızın ortalama 25 hidroksi vitamin D düzeyleri, D vitamini yetersizliği düzeyindedir ve hastaların yalnızca % 33'ünde D vitamini düzeyleri normal aralıktadır. Buradan, bir Akdeniz ülkesi olmamıza rağmen hastalarda düşük D vitamini düzeyleri ile sık karşılaşabileceğimiz, ve bu nedenle de kardiyovasküler hastalıklardan onkolojik hastalıklara kadar

mortalitesi yüksek bir grup hastalıkla ilişkili olabilecek D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesine günlük pratiğimizde daha fazla yer vermek gerektiği sonucunu çıkarmak yanlış olmayacaktır.

## 5.7. İnflamasyon

İnflamasyon AF gelişimi ve devamlılığı ile ilişkili olabilir ve plazma C-reaktif protein (CRP) seviyelerinde artış ile de korelasyon gösterebilir.<sup>129</sup> AF hastalarında ve atriyal genişleme olan hayvan modellerine atriyaumlarda miyokardit ile uyumlu inflamatuvar infiltratlar sıklıkla görülmektedir. AF'de CRP ve interlökin-6 seviyeleri genellikle yükselmiştir; artmış CRP düzeyleri AF gelişimini ve kardiyoversiyon sonrası tekrarları öngördürür.<sup>10</sup> Hayvan atriyal taşı-pacing modellerinde prednizon plazma CRP düzeylerini azaltır ve AF'ye yatkınlığı baskılar.<sup>130</sup>

Çalışmamızda takipte bakılan yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri AF tekrarı olan ve olmayan grupta farklılık göstermemiştir ( $p=0,326$ ). Bu sonuç hsCRP düzeylerinin inflamasyona duyarlı ancak inflamasyonun kaynağına özgün olmayışı ile ilişkili olabilir. Benzer sayıda hipertansif ve diyabetik hasta içeren bu iki grupta hsCRP düzeylerinin benzer olması şaşırtıcı olmayacaktır. Her iki gruptaki hastaların da hali hazırda paroksizmal AF hastası olduğunu akılda tutmak gerekir.

Radyofrekans ablasyon ile kriyobalon ablasyon yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada her iki enerji yönteminin de inflamatuvar belirteçlerde belirgin derecede artışa neden olduğunu ve bu bağlamda birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da AF tekrarının olmadığı grupta hsCRP düzeyleri daha yüksektir (sırasıyla; 0,30 ile 0,17;  $p = 236$ ). Bu konudaki spekülasyonlardan bir tanesi; AF tekrarının olmadığı grupta daha fazla inflamasyona neden olacak şekilde daha etkin bir izolasyon sağlanması olabilir.

## 5.8. Yaş

Önceki çalışmalarda yaş artışının hem Maze prosedürü uygulanmış hastalarda hem de RF ile ablasyon yapılan hastalarda AF rekürrensi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.<sup>131</sup> Normal yaşlanma süreci iletide homojenliği bozacak anatomik değişikliklere neden olur ve bu da reentrinin oluşması için gerekli ortamı oluşturur. Yaşla ilişkili interstisyel fibrozis gelişimi ileti hızında azalmaya neden olur ve reentri için substrat oluşturmaktadır. Bu durum, atriyal miyositlerin interstisyel fibrozisle yer değiştirmesinin yaşlılarda AF patogenezinde önemli olduğuna işaret eder. Bizim çalışmamızda yaş artışı ile AF tekrarı arasında ilişki saptanamamıştır. Bu, hasta toplumumuzun yaş ortalamasının görece küçük olması ve hastalarımızın yalnızca %33'ünün 50 yaş ve üzerinde olması ile açıklanabilir.

## 5.9. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) uyarılması atriyum ve ventriküllerde yapısal ve olasılıkla elektrofizyolojik etkilere neden olarak aritmiye yatkınlığı artırır.<sup>132</sup> Olumsuz hemodinamik etkilerinin yanı sıra RAS aktivasyonu ile gerçekleşen çeşitli hücre içi sinyal kaskatlarının aktivasyonu hücre içi kalsiyum artışını, hipertrofiyi, apoptozisi, sitokin salınımı ve inflamasyonu, oksidatif stresi ve fibrozisi uyaran büyüme ilişkili faktörlerin üretimini tetikler; aynı zamanda iyon kanalı ve gap bağlantıları dinamikleri üzerine etkilidir. RAS bileşenleri (anjiyotensin II, anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] ve aldosteron) atriyal miyokartta sentezlenir ve atriyal taşı-pacing ve AF sırasında artış gösterirler. Anjiyotensin dönüştürücü enzimde seçici kardiyak aşırı ekspresyon atriyal genişleme, fibrozis ve AF'ye yatkınlıkta artışa neden olduğundan ACE genindeki plazma anjiyotensin II seviyesinde yükselme ile ilişkili değişiklikler AF riskini artırır. Hipertansiyon veya sol ventrikül işlev bozukluğu olan hastalarda bu ajanlarla tedavi AF görülmesini



azaltabilir ancak bu ilaçlar için endikasyonu olmayan hastalarda AF tekrarlarının önlenmesinde faydaları gösterilememiştir.<sup>10</sup>

Kateter ablasyonu sonrası tıbbi tedavinin de atriyal ters yeniden şekillenmeye olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Paroksizmal veya ısrarcı AF nedeni ile kateter ablasyonu yapılacak bir grup hastada ACEİ ve ARB'lerin AF ablasyonunda uzun dönem sonlanıma etkisi prospektif bir çalışmada araştırılmış ancak renin-angiyotensin-aldosteron sisteminin kateter ablasyonu sonrası sinüs ritminin sürdürülmesine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>133</sup> Çalışmamızda RAS blokleri (ACEİ ya da ARB) kullanan hastaların tamamı tedaviyi hipertansiyon nedeni ile almaktadır ve RAS blokajının kriyobalon ile AF ablasyonu sonrası AF tekrarı ile ilişkisi gösterilememiştir (p=236). Literatür ile uyumlu olmakla beraber çalışma toplumumuzun küçük olması nedeniyle güçlü patofizyolojik temelleri olan bu bilginin daha büyük ölçekli çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir.

## **5.10. Alkol**

Epizodik ağır alkol alımının AF'ye neden olması uzun süreler “tatil kalbi sendromu” (holiday heart syndrome) olarak adlandırılmıştır.<sup>134</sup> Son zamanlarda sadece epizodik alkol alımının değil sürekli ağır alkol alımı alışkanlığının da AF ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>135</sup> Fakat bu hipotezi doğrulamaya çalışan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Güncel bir metaanalizde ağır alkol alma alışkanlığının AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>136</sup> Bizim çalışmamızda hiç ağır alkol tüketimi olan hasta olmadığı için AF tekrarı ile alkol kullanımı ilişkisi ile ilgili bir sonuca varılamamıştır.

### 5.11. EHRA skoru

Çalışmamızda AF tekrarı olmayan hastaların EHRA skor ortancası 3; AF tekrarı olan hastaların EHRA skor ortancası ise 4 olarak bulundu ( $p=0,056$ ). EHRA skoru hastaların semptomlarının derecesini göstermektedir. Daha yüksek EHRA skorunun AF tekrarıyla ilişkili olmasının nedeni bu hastalarda AF tekrarının daha fazla olması ile değil bu hastalarda AF ataklarının daha semptomatik olması ve hastaların daha fazla tıbbi destek aramaları ve bu nedenle de daha çok tanı almaları ile açıklanabilir.

### 5.12. Sol Atriyum İçi Elektromekanik Gecikme

AF atriyal mekanik işlevlerin bozulması ile sonuçlanan düzensiz atriyal aktivasyonla karakterizedir. AF'nin başlaması ve sürdürülmesi hem başlatıcı faktörü hem de anatomik substratı gerektirir. AF ile ilgili önemli bir nokta aritmi başladığında aritminin kendi kendini sürdürmesidir. Bunun nedeni muhtemelen atriyumda gerçekleşen yeniden şekillenmedir. Atriyumun yeniden şekillenmesi anatomik, hücresel ve elektrofizyolojik düzeylerde olur.<sup>137</sup> AF'deki elektriksel yeniden şekillenme; atriyal efektif refrakter periyodun kısalması, atriyal efektif refrakter periyodun kalp hızındaki değişimlere uyumsuzluğu ve atriyum içi ileti zamanında uzama olarak tanımlanır.<sup>138</sup>

Lone AF'si olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon sonrasında atriyumlar arası ve atriyum içi iletinin uzadığını gösterilmiştir.<sup>139</sup> Kısa refrakter periyot ve ileti gecikmesi AF sırasında reentran dalgacık sayısını arttırabilir. Atriyumlar arası ve atriyum içi ileti gecikmesi atriyal refrakterliğin homojenliğine engel olur.

Yapısal atriyal yeniden şekillenme sürecinde AF'nin sürekliliği konneksin 40 miktarında azalmaya ve bu nedenle bölgesel ileti anormalliklerine neden olduğu ve bu da reentran yolların da kendi kendini sürdürmesine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>140</sup>

AF'de sol atriyumda fibrozis olabilir, bu da anizotropiye neden olur, anizotropik atriyal ileti, ileti gecikmesini sürdürür ve atriyum içinde refrakterliği değiştirir ve reentran ritim bozukluğunun devam etmesine yol açabilir.

Çalışmamızda işlemden 6 ay sonra ölçülen atriyumlar arası ve sol atriyum içi elektromekanik gecikmenin AF tekrarı ile ilişkisi gösterilememiştir (sırasıyla;  $p=0,257$  ve  $p=0,847$ ). Paroksimal AF olan 34 hastanın, 31 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı bir çalışmada sol atriyum içi mekanik gecikmenin PAF'lı hastalarda arttığı ve PAF'ın bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş ve 25 ms üzerindeki atriyum içi elektromekanik gecikmenin %79 duyarlılık ve %66 özgüllük ile paroksimal AF'yi öngördürdüğü gösterilmiştir.<sup>141</sup> Bizim çalışmamızda ortalama işlem sonrası sol atriyum içi elektromekanik gecikme  $10,12\pm 5,40$  olarak tespit edilmiştir ve bahsedilen çalışmadan belirgin derecede düşüktür. Üstelik tekrar olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. İki grup arasında farklılık olmaması bahsedilen çalışmanın sağlıklı kontrolle bizim çalışmamızın ise tekrar olsun olmasın atriyal yapısal yeniden şekillenmenin olasılıkla mevcut olduğu paroksimal AF'li grup ile çalışıyor olmamız ile açıklanabilir. Ortalama sol atriyal elektromekanik gecikme değerimizin diğer çalışmaya göre daha düşük olması ise doku Doppler ile elektromekanik gecikme ölçümünün girişimsel olarak atriyum aktivasyon zamanı ölçümü ile korelasyonunun yeniden sorgulanmasını gerekliliği sonucunu doğrular. Ayrıca, aynı hasta grubunda atriyumdaki homojen olmayan iletinin göstergesi olan P dalga dispersiyonunun kriyobalon ile AF ablasyonunun başarısı ile güçlü ilişkisi varken öncelikle atriyum içi ileti gecikmesinin göstergesi olan atriyum içi elektromekanik gecikmenin ablasyon başarısı ile ilişkili bulunamayışı elektriksel yeniden şekillenmedeki farklı yönelimlerin farklı sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini destekler. Bu sorular ancak büyük ölçekli çalışmalardan elde edilecek veriler ışığında aydınlatılabilecektir.

### 5.13. Erken Atriyal Fibrilasyon Tekrarı

“Erken AF tekrarı” AF’nin ablasyon sonrası üç ay içerisinde tekrarlaması olarak tanımlanır. “AF tekrarı” ise AF’nin ablasyon sonrası 3 aydan sonraki bir zamanda tekrarlamasıdır. Atriyal taşikardi veya atriyal flutter atakları da “tekrar” olarak kabul edilmektedir. Radyofrekans enerjisi kullanılarak yapılmış çalışmalarda erken AF tekrarının (EAFT), ablasyon sonrası hastaların yaklaşık olarak %33,8–54’ünde görülen sık bir durum olduğu gösterilmiştir.<sup>142</sup> EAFT’nin olası nedenleri: (1) Radyofrekans enerjisinin neden olduğu histopatolojik hasar sonrası akut inflamatuvar yanıtın neden olduğu geçici uyarıcı etki; (2) Sol atriyum ve PV arasındaki elektriksel iletinin yeniden sağlanması ve/veya ablasyon hattında elektriksel aktivitenin tekrar başlaması; (3) PV dışında AF’yi tetikleyen bir odak varlığı; (4) otonom sinir sistemi dengesinde geçici bozulmadır. Richter ve ark.<sup>143</sup> ve Arya ve ark.<sup>144</sup> çoklu değişkenli analizlerinde EAFT’nin uzun dönemde ablasyon başarısızlığının önemli öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdi. Lee ve ark.<sup>145</sup> ve Cai ve ark.<sup>146</sup>, Khayhin ve ark.<sup>147</sup> EAFT’nin PAF için yapılan kateter ablasyonunun uzun dönem başarısını etkilediğini ve geç dönem AF tekrarını öngördürdüğünü gözlemlemiştir. Tao ve ark.<sup>148</sup> EAFT’nin çok geç AF tekrarını öngördürdüğünü göstermiştir.

Bizim çalışmamızda erken AF tekrarı, uzun dönemde AF tekrarı olan ve olmayan grup arasında farklılık göstermiş olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (sırasıyla; % 55,6 ile % 23,8; p=0,115). Bununla beraber çalışmamızdaki erken AF tekrarı oranı (% 33) radyofrekans ile ablasyondan biraz daha düşüktür. Bunun nedeni kriyobalon ile ablasyonun daha az inflamatuvar cevaba neden olması ve daha az uyarıcı etkinin olması olabilir. Çalışmamızda, daha önce radyofrekans enerjisi ile yapılan çalışmalara benzer şekilde EAFT olan hastaların yaklaşık yarısında geç dönemde AF tekrarlamamıştır.<sup>149</sup> Her ne kadar kriyoenerji ile radyofrekans enerjisine göre daha az inflamasyon olduğu düşünülse

de kriyoablasyon için de tıpkı radyofrekans ablasyon gibi bir kör dönemin varlığı bu bilgilerle desteklenmektedir. Çalışmamızda erken AF tekrarı, uzun dönemde AF tekrarı ile ilişkili bulunmamış olsa da erken dönemde AF tekrarı görülen hastalara ablatif strateji ile erken müdahalenin sonlanıma etkisi başka çalışmaların konusunu oluşturabilir.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Paroksizmal AF hastalarında kriyobalon ile ablasyon etkili ve güvenli bir yöntemdir. Kriyoablasyon ile bir yıllık AF'siz yaşam %70-80 arasında değişmektedir. Özel deneyim gerektiren, olası komplikasyonların olabileceği bu yöntemden kimlerin fayda göreceğinin belirlenmesi bu müdahalenin en yüksek yararı görecektir hastalar için saklanması olarak tanıyacaktır. Bunun yanı sıra semptomların iyileştirilmesinde etkili olan bu yöntemin kendisine daha geniş endikasyon bulabilmesi için uzun dönem inme riski ve kardiyovasküler mortalite gibi güçlü sonuçların benimsendiği randomize, büyük ölçekli çalışmalarla sınanması gerekliliği devam etmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubu uluslararası kılavuz ve konsensuslarda kriyobalon ile AF ablasyonu için uygun bulunan hasta grubudur. Bu hasta grubunda dahi işlem sonrası AF tekrarları izlenmiştir. AF tekrarının en güçlü öngördürücüleri işlem öncesi ve sonrası P dalga dispersiyonu, AF süresi, sol atriyum hacmi ve sol atriyum hacim indeksi olarak belirlenmiştir.

Literatürde bugüne kadar kriyobalon ile AF ablasyonu sonrası AF tekrarının öngördürücüsü olarak yüzey elektrokardiyogramından elde edilen P dalga dispersiyonunu değerlendiren çalışma bulunmamıştır. Çalışmamızda, yüzey elektrokardiyogramında işlem sonrası P dalga dispersiyonundaki değişim AF tekrarını öngördürmede anlamlı bulunmuştur. Kolay elde edilebilen ve kolayca değerlendirilebilen bu parametrenin günlük pratikte uygulanmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hasta sayısı görece düşüktür. Çalışmada AF tekrarlama 24 saatlik Holter izlemi ve hastaların yakınmaları olduğunda çekilen EKG değerlendirilerek belirlenmiştir. Bu nedenle asemptomatik AF atakları ve Holter izlemi dışında gerçekleşen AF tekrarlamaları gözden kaçmış olabilir.

Çalışmamızda gangliyon plexus ablasyonunun dolaylı göstergesi olan işlem sırasında gelişen vagal reaksiyon da değerlendirilmiş ve vagal reaksiyon gelişimi AF tekrarının önlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Diğer kardiyak otonom sinir sistemi

modülasyonu göstergelerinin işlem öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi bu alana daha da ışık tutacaktır.



## 7. KAYNAKLAR

---

<sup>1</sup>Braunwald, E., Bonow, R., Mann, D., Zipes, D., Libby, P. Braunwald's Heart Disease. 2012. Philadelphia: Saunders Elsevier

<sup>2</sup>Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., McMurray, J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001, 86 (5), 516-521.

<sup>3</sup>Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V. ve diğeri. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285 (18), 2370-2375.

<sup>4</sup>Naccarelli, G.V., Varker, H., Lin, J., Schulman, K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (11), 1534-1539.

<sup>5</sup> Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heartdisease andstroke statistics-2009 update. A report from the AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119:e21, 2009.

<sup>6</sup>Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B. ve diğeri. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002, 347 (23), 1825-1833.

<sup>7</sup>Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T. ve diğeri. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002. 347 (23), 1834-1840.

<sup>8</sup> Wilber, D.J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A. ve diğeri. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010. 303 (4), 333-340.

<sup>9</sup> Calkins, H., Reynolds, M.R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A. ve diğeri. (Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2 (4), 349-361.

<sup>10</sup> Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joseph C. Cleveland, Jr, Joaquin ve diğeri. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the



---

Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, published online March 28, 2014.

<sup>11</sup>Kozluk, E., Gaj, S., Piatkowska, A., Kiliszek, M., Lodzinski, P., Dabrowski, P. Ve diğerleri. (2010) Evaluation of safety and the success rate of cryoballoon ablation of the pulmonary vein ostia in patients with atrial fibrillation—a preliminary report. *Kardiol Pol*, 68 (2), 175-180.

<sup>12</sup> Kuhne, M., Schaer, B., Ammann, P., Suter, Y., Osswald, S.,Sticherling, C. (2010) Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly*, 140 (15-16), 214-221.

<sup>13</sup> Ikeda T, Murai H, Kaneko S, ve diğerleri. Augmented single-unit muscle sympathetic nerve activity in heart failure with chronic atrial fibrillation. *J Physiol*. 2012;590:509-18.

<sup>14</sup> Segerson NM, Sharma N, Smith ML, ve diğerleri. The effects of rate and irregularity on sympathetic nerve activity in human subjects. *Heart Rhythm*. 2007;4:20-6.

<sup>15</sup> Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, ve diğerleri. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11:423-34.

<sup>16</sup> Kurian T, Ambrosi C, Hucker W, et al. Anatomy and electrophysiology of the human AV node. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33:754-62.

<sup>17</sup> Van Den Berg MP, Crijns HJ, Haaksma J, ve diğerleri. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86:531-5.

<sup>18</sup> Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and onsequences for treatment. *Europace*. 2007;9:817-22.

<sup>19</sup> Wang YC, Lin JL, Hwang JJ, et al. Left atrial dysfunction in patients with atrial fibrillation after successful rhythm control for > 3 months. *Chest*. 2005;128:2551-6.

<sup>20</sup> Brookes CI, White PA, Staples M, ve ark. Myocardial contractility is not constant during spontaneous atrial fibrillation in patients. *Circulation*. 1998;98:1762-8.

- 
- <sup>21</sup> Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, ve diğerleri. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-71.
- <sup>22</sup> Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S. ve diğerleri. (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110 (9), 1042-1046.
- <sup>23</sup> Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S. ve diğerleri. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31 (19), 2369-2429.
- <sup>24</sup> Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H.C. ve diğerleri. (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 28 (22), 2803-2817.
- <sup>25</sup> Jahangir, A., Lee, V., Friedman, P.A., Trusty, J.M., Hodge, D.O., Kopecky, S.L. ve diğerleri. (2007) Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 115 (24), 3050-3056.
- <sup>26</sup> Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96:1180-4.
- <sup>27</sup> Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:802-9.
- <sup>28</sup> Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-66.
- <sup>29</sup> Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-6.
- <sup>30</sup> Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American

---

College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2012;9:632-96.

<sup>31</sup> Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551:801-13.

<sup>32</sup> Gherghiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *J Cell Mol Med*. 2008;12:1777-81.

<sup>33</sup> Levin MD, Lu MM, Petrenko NB, et al. Melanocyte-like cells in the heart and pulmonary veins contribute to atrial arrhythmia triggers. *J Clin Invest*. 2009;119:3420-36.

<sup>34</sup> Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33:1870-7.

<sup>35</sup> Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:628-36.

<sup>36</sup> Cuculich PS, Wang Y, Lindsay BD, et al. Noninvasive characterization of epicardial activation in humans with diverse atrial fibrillation patterns. *Circulation*. 2010;122:1364-72.

<sup>37</sup> Atrial Fibrillation (2009). J. M. M. Ziad Issa, Douglas P. Zipes (Ed.). *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (s. 208-286). Philadelphia: Saunders Elsevier

<sup>38</sup> Allesie, M.A., Boyden, P.A., Camm, A.J., Kleber, A.G., Lab, M.J., Legato, M.J. ve diğeri. (2001) Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 103 (5), 769-777.

- 
- <sup>39</sup> Schoonderwoerd, B.A., Van Gelder, I.C., Van Veldhuisen, D.J., Van den Berg, M.P., Crijns, H.J. (2005) Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, 48 (3), 153-168.
- <sup>40</sup> Nattel S, E.J. (2004). Atrial fibrillation. J. J. Zipes DP (Ed.). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (4th ed. bs., s. 512-522). Philadelphia: WB Saunders
- <sup>41</sup> Schotten, U., Duytschaever, M., Ausma, J., Eijsbouts, S., Neuberger, H.R., Allessie, M. (2003) Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation*, 107 (10), 1433-1439.
- <sup>42</sup> Nattel, S. (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415 (6868), 219-226.
- <sup>43</sup> Fioranelli, M., Piccoli, M., Mileto, G.M., Sgreccia, F., Azzolini, P., Risa, M.P. ve diğ erleri. (1999) Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22 (5), 743-749.
- <sup>44</sup> Herweg, B., Dalal, P., Nagy, B., Schweitzer, P. (1998) Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82 (7), 869-874.
- <sup>45</sup> Gaita, F., Riccardi, R., Gallotti, R. (2002) Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*, 6 (4), 401-405.
- <sup>46</sup> Jin, Y., Ross, D.L., Thomas, S.P. (2004) Pulmonary vein stenosis and remodeling after electrical isolation for treatment of atrial fibrillation: short- and mediumterm follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27 (10), 1362-1370.
- <sup>47</sup> Oswald, H., Gardiwal, A., Lissel, C., Yu, H., Klein, G. (2007) Difference in humoral biomarkers for myocardial injury and inflammation in radiofrequency ablation versus cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30 (7), 885-890.
- <sup>48</sup> Khairy, P., Chauvet, P., Lehmann, J., Lambert, J., Macle, L., Tanguay, J.F. ve diğ erleri. (2003) Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107 (15), 2045-2050.

- 
- <sup>49</sup> Sarabanda, A.V., Bunch, T.J., Johnson, S.B., Mahapatra, S., Milton, M.A., Leite, L.R. ve diğerleri. (2005) Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 46 (10), 1902-1912.
- <sup>50</sup> Pokushalov, E., Romanov, A., Artyomenko, S., Turov, A., Shugayev, P., Shirokova, N. ve diğerleri. (2010) Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*, 12 (3), 342-346.
- <sup>51</sup> Tse, H.F., Reek, S., Timmermans, C., Lee, K.L., Geller, J.C., Rodriguez, L.M. ve diğerleri. (2003) Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42 (4), 752-758.
- <sup>52</sup> Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G. Ve diğerleri. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339 (10), 659-666.
- <sup>53</sup> JE, O. (2004). Electrophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. J. J. Zipes DP (Ed.). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (s. 355-362). Philadelphia: WB Saunders
- <sup>54</sup> Chen, P.S., Chou, C.C., Tan, A.Y., Zhou, S., Fishbein, M.C., Hwang, C. Ve diğerleri. (2006) The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17 Suppl 3, S2-7.
- <sup>55</sup> Chen, Y.J., Chen, S.A. (2006) Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17 (2), 220-224.
- <sup>56</sup> Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S. Ve diğerleri. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31 (19), 2369-2429.
- <sup>57</sup> Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med*. 1999;340:1849-54.
- <sup>58</sup> Kirchhof, P., Bax, J., Blomstrom-Lundquist, C., Calkins, H., Camm, A.J., Cappato, R. ve diğerleri. (2009) Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA

---

consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 30 (24), 2969-2977c.

<sup>59</sup> Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M. ve diğerleri. (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362 (15), 1363-1373.

<sup>60</sup> McNamara RL, B.E., Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL. (2001). Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) In: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ 01-E026. bs.).

<sup>61</sup> Hohnloser, S.H., Kuck, K.H.,Lilienthal, J. (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 356 (9244), 1789-1794.

<sup>62</sup> Carlsson, J., Miketic, S., Windeler, J., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S. ve diğerleri. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 41 (10), 1690-1696.

<sup>63</sup> Singh, S.N., Tang, X.C., Singh, B.N., Dorian, P., Reda, D.J., Harris, C.L. ve diğerleri. (2006) Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (4), 721-730.

<sup>64</sup> Corley, S.D., Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Geller, N., Greene, H.L. ve diğerleri. (2004) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 109 (12), 1509-1513.

<sup>65</sup> Pedersen, O.D., Bagger, H., Keller, N., Marchant, B., Kober, L.,Torp-Pedersen, C. (2001) Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 104 (3), 292-296.

<sup>66</sup> Pappone, C., Rosanio, S., Augello, G., Gallus, G., Vicedomini, G., Mazzone, P. ve diğerleri. (2003) Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*, 42 (2), 185-197.

- 
- <sup>67</sup> Shah, A.N., Mittal, S., Sichrovsky, T.C., Cotiga, D., Arshad, A., Maleki, K. Ve diğerleri. (2008) Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19 (7), 661-667.
- <sup>68</sup> Wilber, D.J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A. Ve diğerleri. (2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303 (4), 333-340.
- <sup>69</sup> Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W. ve diğerleri. (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 293 (21), 2634-2640.
- <sup>70</sup> Calkins, H., Reynolds, M.R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A. Ve diğerleri. (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2 (4), 349-361.
- <sup>71</sup> Khan, M.N., Jais, P., Cummings, J., Di Biase, L., Sanders, P., Martin, D.O. ve diğerleri. (2008) Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359 (17), 1778-1785.
- <sup>72</sup> Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front (STOP AF) Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1713-23.
- <sup>73</sup> Leong-Sit P, Zado E, Callans DJ, et al. Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:452-7.
- <sup>74</sup> Wokhlu A, Monahan KH, Hodge DO, et al. Long-term quality of life after ablation of atrial fibrillation the impact of recurrence, symptom relief, and placebo effect. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2308-16.
- <sup>75</sup> Agency for Healthcare Research and Quality. Research Protocol: Treatment of Atrial Fibrillation. <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?productid=946&pageaction=displayproduct>. 2012;
- <sup>76</sup> Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M. Ve diğerleri. (2004) Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins:

---

new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 110 (15), 2090-2096.

<sup>77</sup> Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T. ve diğeri. (2004) A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43 (11), 2044-2053.

<sup>78</sup> Scherlag, B.J., Nakagawa, H., Jackman, W.M., Yamanashi, W.S., Patterson, E., Po, S. ve diğeri. (2005) Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 13 Suppl 1, 37-42.

<sup>79</sup> Shah, D., Haissaguerre, M., Jais, P., Hocini, M. (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*, 26 (7 Pt 2), 1631-1635.

<sup>80</sup> Sauer, W.H., Alonso, C., Zado, E., Cooper, J.M., Lin, D., Dixit, S. ve diğeri. (2006) Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slowpathway modification. *Circulation*, 114 (3), 191-195.

<sup>81</sup> Chen, S.A., Tai, C.T. (2005) Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (2), 229-232.

<sup>82</sup> Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F. ve diğeri. (2006) Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*, 113 (5), 616-625.

<sup>83</sup> Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Clementy, J. (1996) Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19 (11 Pt 2), 1998-2003.

<sup>84</sup> Pappone, C., Santinelli, V., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Augello, G. ve diğeri. (2004) Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 109 (3), 327-334.

<sup>85</sup> Haissaguerre, M., Shah, D.C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I. Ve diğeri. (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102 (20), 2463-2465.

<sup>86</sup> Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G. Ve diğeri. (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A



---

new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102 (21), 2619-2628.

<sup>87</sup> Robbins, I.M., Colvin, E.V., Doyle, T.P., Kemp, W.E., Loyd, J.E., McMahon, W.S. ve diğeri. (1998) Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 98 (17), 1769-1775.

<sup>88</sup> Callans, D.J., Gerstenfeld, E.P., Dixit, S., Zado, E., Vanderhoff, M., Ren, J.F. ve diğeri. (2004) Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15 (9), 1050-1055.

<sup>89</sup> Yamada, T., Murakami, Y., Okada, T., Okamoto, M., Shimizu, T., Toyama, J. Ve diğeri. (2006) Electrophysiological pulmonary vein antrum isolation with a multielectrode basket catheter is feasible and effective for curing paroxysmal atrial fibrillation: efficacy of minimally extensive pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*, 3 (4), 377-384.

<sup>90</sup> Gerstenfeld, E.P., Dixit, S., Callans, D., Rho, R., Rajawat, Y., Zado, E. ve diğeri. (2002) Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13 (10), 971-979.

<sup>91</sup> Ernst, S., Ouyang, F., Lober, F., Antz, M., Kuck, K.H. (2003) Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*, 42 (7), 1271-1282.

<sup>92</sup> Shyu, K.G., Cheng, J.J., Chen, J.J., Lin, J.L., Lin, F.Y., Tseng, Y.Z. ve diğeri. (1994) Recovery of atrial function after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 24 (2), 392-398.

<sup>93</sup> Mikat, E.M., Hackel, D.B., Harrison, L., Gallagher, J.J., Wallace, A.G. (1977) Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Lab Invest*, 37 (6), 632-641.

<sup>94</sup> Harrison, L., Gallagher, J.J., Kasell, J., Anderson, R.H., Mikat, E., Hackel, D.B. ve diğeri. (1977) Cryosurgical ablation of the A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block. *Circulation*, 55 (3), 463-470.

<sup>95</sup> Inesi, G., Millman, M., Eletr, S. (1973) Temperature-induced transitions of function and structure in sarcoplasmic reticulum membranes. *J Mol Biol*, 81 (4), 483-504.

- 
- <sup>96</sup> Nath, S., Whayne, J.G., Kaul, S., Goodman, N.C., Jayaweera, A.R., Haines, D.E. (1994) Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation*, 89 (6), 2667-2672.
- <sup>97</sup> Chang, D.C., Reese, T.S. (1990) Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy. *Biophys J*, 58 (1), 1-12.
- <sup>98</sup> Avitall, B., Urboniene, D., Rozmus, G., Lafontaine, D., Helms, R., Urbonas, A. (2003) New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14 (3), 281-286.
- <sup>99</sup> Epstein, M.R., Knapp, L.D., Martindill, M., Lulu, J.A., Triedman, J.K., Calkins, H. ve diğeri. (1996) Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group. *Am J Cardiol*, 77 (8), 655-658.
- <sup>100</sup> Andrade, J.G., Khairy, P., Guerra, P.G., Deyell, M.W., Rivard, L., Macle, L. ve diğeri. (2011) Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm*.
- <sup>101</sup> Kuhne, M., Suter, Y., Altmann, D., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S. ve diğeri. (2010) Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*, 7 (12), 1770-1776.
- <sup>102</sup> Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J. ve diğeri. (2007) HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 9 (6), 335-379.

- 
- <sup>103</sup> Quinones, M.A., Otto, C.M., Stoddard, M., Waggoner, A., Zoghbi, W.A. (2002) Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 15 (2), 167-184.
- <sup>104</sup> Armstrong, W., Ryan, T. Feigenbaum's Echocardiography. 2011. Lippincott Williams & Wilkins.
- <sup>105</sup> Ozer, N., Yavuz, B., Can, I., Atalar, E., Aksoyek, S., Ovunc, K. ve diğ erleri. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18 (9), 945-948.
- <sup>106</sup> Packer DL, I.J., Champagne J, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55, E3015-3016.
- <sup>107</sup> Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, Pajitnev D, Lehinant S, Schmitt J, Hamm CW, Pitschner HF, Kuniss M. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*. 2013 Aug;15(8):1143-9.
- <sup>108</sup> Oswald, H., Gardiwal, A., Lissel, C., Yu, H., Klein, G. Difference in humoral biomarkers for myocardial injury and inflammation in radiofrequency ablation versus cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007, 30 (7), 885-890.
- <sup>109</sup> Gaita, F., Paperini, L., Riccardi, R., Ferraro, A. Cryothermic ablation within the coronary sinus of an epicardial posterolateral pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002, 13 (11), 1160-1163.
- <sup>110</sup> Chierchia, G.B., Capulzini, L., Droogmans, S., Sorgente, A., Sarkozy, A., Muller-Burri, A. ve diğ erleri. (2010) Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*, 12 (3), 337-341.
- <sup>111</sup> Van Belle, Y., Knops, P., Janse, P., Rivero-Ayerza, M., Jessurun, E., Szilatorok, T. ve diğ erleri. (2009) Electro-anatomical mapping of the left atrium before and after cryothermal balloon isolation of the pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol*, 25 (1), 59-65.

- 
- <sup>112</sup> Kettering, K., Al-Ghobainy, R., Wehrmann, M., Vonthein, R., Mewis, C. (2006) Atrial linear lesions: feasibility using cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29 (3), 283-289.
- <sup>113</sup> Sarabanda, A.V., Bunch, T.J., Johnson, S.B., Mahapatra, S., Milton, M.A., Leite, L.R. ve diğerleri. (2005) Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 46 (10), 1902-1912.
- <sup>114</sup> Tse, H.F., Reek, S., Timmermans, C., Lee, K.L., Geller, J.C., Rodriguez, L.M. ve diğerleri. (2003) Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42 (4), 752-758.
- <sup>115</sup> Tang, M., Kriatselis, C., Nedijs, S., Ye, G., Roser, M., Fleck, E. ve diğerleri. (2010) A novel cryoballoon technique for mapping and isolating pulmonary veins: a feasibility and efficacy study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21 (6), 626-631.
- <sup>116</sup> Dogan A, Kahraman H, Ozturk M, Avsar A. P wave dispersion and left atrial appendage function for predicting recurrence after conversion of atrial fibrillation and relation of p wave dispersion to appendage function. *Echocardiography*. 2004;21(6):523-30.
- <sup>117</sup> Oswald, H., Klein, G., Koenig, T., Luesebrink, U., Duncker, D., Gardiwal, A. (2010) Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol*, 29 (1), 57-62.
- <sup>118</sup> Lu, Z., Scherlag, B.J., Lin, J., Yu, L., Guo, J.H., Niu, G. ve diğerleri. (2009) Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res*, 84 (2), 245-252.
- <sup>119</sup> Lemola, K., Chartier, D., Yeh, Y.H., Dubuc, M., Cartier, R., Armour, A. ve diğerleri. (2008) Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation*, 117 (4), 470-477.
- <sup>120</sup> Danik, S., Neuzil, P., d'Avila, A., Malchano, Z.J., Kralovec, S., Ruskin, J.N. ve diğerleri. (2008) Evaluation of catheter ablation of periatrial ganglionic plexi in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 102 (5), 578-583.

- 
- <sup>121</sup> Ketels, S., Houben, R., Van Beeumen, K., Tavernier, R., Duytschaever, M. (2008) Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*, 10 (12), 1406-1414.
- <sup>122</sup> Yorgun H, Aytemir K, Canpolat U, Sahiner L, Kaya EB, Oto A. Additional benefit of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation beyond pulmonary vein isolation: modification of ganglionated plexi. *Europace*; 2014 May;16(5):645-51.
- <sup>123</sup> Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38:101–113.
- <sup>124</sup> McMurray, J., Adamopoulos, S., Anker, S. ve diğerleri. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*. 2012, 33, 1787–1847
- <sup>125</sup> Aytemir K, Oto A, Canpolat U, Sunman H, Yorgun H, Şahiner L, Kaya EB. Immediate and medium-term outcomes of cryoballoon-based pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: single-centre experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013 Dec;38(3):187-95.
- <sup>126</sup> Hanafy DA, Chang SL, Lu YY, Chen YC, Kao YH, Huang JH, Chen SA, Chen YJ. Electromechanical effects of 1,25-dihydroxyvitamin d with antiatrial fibrillation activities. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Mar;25(3):317-23.
- <sup>127</sup> Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin da W, Wang H, Sha Y, Chen YD. Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014 Mar;19(2):166-73.
- <sup>128</sup> Rienstra M, Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Booth SL, Jacques PF, Lubitz SA, Yin X, Levy D, Magnani JW, Ellinor PT, Benjamin EJ, Wang TJ. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J*. 2011 Sep;162(3):538-41.
- <sup>129</sup> Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for

---

European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13:308-28.

<sup>130</sup> Goldstein RN, Ryu K, Khrestian C, et al. Prednisone prevents inducible atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:74-81.

<sup>131</sup> Gerstenfeld, E.P., Sauer, W., Callans, D.J., Dixit, S., Lin, D., Russo, A.M. ve diğeri. (2006) Predictors of success after selective pulmonary vein isolation of arrhythmogenic pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 3 (2), 165-170.

<sup>132</sup> Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1832-9.

<sup>133</sup> Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011;17:456-520.

<sup>134</sup> Ettinger, P.O., Wu, C.F., De La Cruz, C., Jr., Weisse, A.B., Ahmed, S.S., Regan, T.J. (1978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*, 95 (5), 555-562.

<sup>135</sup> Balbao, C.E., de Paola, A.A., Fenelon, G. (2009) Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 3 (1), 53-63.

<sup>136</sup> Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Horikawa, C., Saito, A., Heianza, Y. ve diğeri. (2011) Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*, 57 (4), 427-436.

<sup>137</sup> Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., Borgers, M. (1997) Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 96 (9), 3157-3163.

<sup>138</sup> Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A. (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92 (7), 1954-1968.

<sup>139</sup> Kumagai, K., Akimitsu, S., Kawahira, K., Kawanami, F., Yamanouchi, Y., Hiroki, T. ve diğeri. (1991) Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*, 84 (4), 1662-1668.

- 
- <sup>140</sup> Wilhelm, M., Kirste, W., Kuly, S., Amann, K., Neuhuber, W., Weyand, M. Ve diğerleri. (2006) Atrial distribution of connexin 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*, 15 (1), 30-37.
- <sup>141</sup> Deniz, A., Yavuz, B., Aytemir, K., Hayran, M., Kose, S., Okutucu, S. Ve diğerleri. (2009) Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*, 26 (7), 779-784.
- <sup>142</sup> Joshi, S., Choi, A.D., Kamath, G.S., Raiszadeh, F., Marrero, D., Badheka, A. ve diğerleri. (2009) Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20 (10), 1089-1094.
- <sup>143</sup> Richter, B., Gwechenberger, M., Socas, A., Marx, M., Gossinger, H.D. (2008) Frequency of recurrence of atrial fibrillation within 48 hours after ablation and its impact on long-term outcome. *Am J Cardiol*, 101 (6), 843-847.
- <sup>144</sup> Arya, A., Hindricks, G., Sommer, P., Huo, Y., Bollmann, A., Gaspar, T. ve diğerleri. (2010) Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 12 (2), 173-180.
- <sup>145</sup> Lee, S.H., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Lin, Y.K., Tsao, H.M. ve diğerleri. (2004) Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 10 (3), 221-226.
- <sup>146</sup> Cai, L., Yin, Y., Ling, Z., Su, L., Liu, Z., Wu, J. ve diğerleri. (2011) Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol*.
- <sup>147</sup> Khaykin, Y., Oosthuizen, R., Zarnett, L., Essebag, V., Parkash, R., Seabrook, C. ve diğerleri. (2011) Clinical Predictors of Arrhythmia Recurrences Following Pulmonary Vein Antrum Isolation for Atrial Fibrillation: Predicting Arrhythmia Recurrence Post-PVAI. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
- <sup>148</sup> Tao, H., Liu, X., Dong, J., Long, D., Tang, R., Zheng, B. ve diğerleri. (2008) Predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. *Clin Cardiol*, 31 (10), 463-468.

---

<sup>149</sup> Tao, H., Dong, J., Liu, X., Long, D., Yu, R., Tang, R. ve diğlerleri. (2008) Longterm efficacy of delayed cure after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 23 (3), 183-188.

