



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

**PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYONLU
HASTALARDA KRİYOABLASYON SONRASI SOL
ATRİYAL YENİDEN ŞEKİLLENMENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aziz İnan ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet KANADAŞI**

ADANA – 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa Demirtaş, Prof. Dr. Ayhan Usal, Prof. Dr. Abdi Bozkurt, Prof. Dr. Mesut Demir, Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı, Doç. Dr. Ali Deniz, Yrd. Doç. Dr. Onur Sinan Deveci, Yrd. Doç. Dr. Çağlar Emre Çağlıyan ve Yrd. Doç. Dr. Rabia Eker Akıllı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı'na, Prof. Dr. Mesut Demir'ekatkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımda her alanda bana desteklerini esirgemeyen annem Cevriye Çelik'e ve babam Ahmet Çelik'e teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Dr. Aziz İnan ÇELİK

ADANA, 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Atriyal Fibrilasyon	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	4
2.1.3. Patofizyoloji	6
2.1.3.1 Atriyal yeniden şekillenme.....	7
2.1.3.2 Elektriksel yeniden şekillenme.....	7
2.1.3.3 Yapısal yeniden şekillenme	8
2.1.3.4 Nöral/otonomik yeniden şekillenme.....	9
2.1.4. AF sınıflaması	10
2.1.5. AF risk faktörleri ve eşlik eden diğer kardiyovasküler hastalıklar	10
2.1.6.1. Tromboembolizm önlenmesi.....	11
2.1.6.2. Hız kontrolü.....	14
2.1.6.3. Ritim kontrolü	16
2.2. Sol atriyal volüm (LAV) ve sol atriyal volüm index (LAVi)	20
2.2.1. Sol atriyum (LA) anatomisi ve fonksiyonu.....	20
2.2.2. Sol atriyal volüm (LAV) ve sol atriyal volüm indeks (LAVi) hesaplanması	21
2.2.2.1 Geleneksel ekokardiyografik teknikler.....	21
2.2.2.2. Yeni teknikler	25
2.2.2.2.1. 3D Ekokardiyografi	25
2.2.2.2.2. Multi-slice Bilgisayarlı tomografi (MSBT).....	25

2.2.2.2.3. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)	25
2.3. Atrial fibrozis belirteçleri	26
2.3.1 Galektin-3 (Gal-3).....	26
2.3.2. Nötrofil lenfosit oranı (N/L oranı)	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü.....	29
3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	30
3.3. Transtorasik ve Transözefageal Ekokardiyografi	30
3.4. Olay Kaydedici (Event Recorder).....	31
3.5. Serum Galektin 3 Düzeyi Tayini	31
3.6. Nötrofil / Lenfosit (N/L) oranı ölçümü	31
3.7. Kriyoablasyon Tekniği.....	31
3.8. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	43
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	48
7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR	50

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. AF için önemli komorbid durumlar ve etyolojik nedenler. ⁽⁹⁾	5
Tablo 2. AF sınıflaması	10
Tablo 3. AF gelişimi için risk faktörleri	11
Tablo 4. CHA ₂ DS ₂ -VAsc skorlama sistemi ve puana göre inme riski	12
Tablo 5. Non-valvüler AF ve böbrek yetmezliği olan hastalarda antikoagülan dozları	13
Tablo 6. HAS-BLED skorlama sistemi	14
Tablo 7. AF hız kontrolünde kullanılan ilaçlar.....	15
Tablo 8. Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaçlar ve dozları	17
Tablo 9. AF ablasyon komplikasyonları (Özellikle RF ablasyon)	20
Tablo 10. Hastaların Demografik Özellikleri	34
Tablo 11. Nüks gelişen ve nüks gelişmeyen hastaların demografik verilere göre ayrımı	36
Tablo 12. LAV ve LAVi değişimleri	37
Tablo 13. İşlem öncesi, 6. ay ve 1. yıl Galektin-3 ve N/L oranları	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>		<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	R-R intervalleri düzensizliği ve p dalgası yokluğu ile karakterize AF'li bir hasta EKG'si.....	4
Şekil 2.	AF patofizyolojisindeki mekanizmalar.A: Ektopik odak, B: Küçük lokalize reentri, C: Multipl reentri odakları	6
Şekil 3.	AF'nin klinik formları ile mekanik ilişkisi.....	7
Şekil 4.	AF oluşumundaki elektriksel yeniden şekillenme mekanizması.....	8
Şekil 5.	AF'de yapısal yeniden şekillenme.....	9
Şekil 6.	AF'deki ablasyon hedefleri. A: Pulmoner venlerin dairesel ablasyonu. Buradaki amaç pulmoner venlerin elektriksel olarak izole edilmesidir. B: Sağ ve sol pulmoner venler arasındaki bağlantıyı engellemek için 'çatı' bölgesi veya mitral anulusun anterior bölgesinin sağ ve solu ablate edilebilir. C: B'ye ek olarak süperiyör ve inferiyör pulmoner venlerin arası ve süperiyör vena kava ablate edilebilir. D: Ablasyon sonrası sıklıkla oluşan lezyon bölgeleri.....	18
Şekil 7.	Kryoablasyonda kullanılan balon kateter	19
Şekil 8.	Klasik M-mod ile LA lineer ölçümü (a: LA'nın M-mod ile lineer ölçümü)	22
Şekil 9.	Biplane area length yöntemi ile LA alan, uzunluk ve hacim ölçümü. LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, A: Alan, L: Mitral anüler plandan ölçülen uzunluk A: Apikal 4 boşluktan sol atriyum alanı, B: Apikal 2 boşluk sol atriyum alanı, C: Apikal 2 boşluk sol atriyum uzunluğu, D: Apikal 4 boşluk sol atriyum uzunluğu.....	23
Şekil 10.	Modifiye simpson yöntemi ile LA alan ve hacim ölçümü. A: Simpson yöntemi ile apikal 4 boşluk sol atriyum alan ölçümü, B: Simpson yöntemi ile apikal 2 boşluk sol atriyum alan ölçümü.....	24
Şekil 11.	Prolate ellipse yöntemi ile LA alan ve hacim ölçümü. A: Prolate ellipse yöntemi ile apikal 4 boşluk görüntüleme sol atriyum alanı, B: Parasternal uzun eksen görüntüleme, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, D1: Sol atriyumun mediolateral uzunluğu, D2: Sol atriyumun süperoinferiyör uzunluğu, D3: Sol atriyumun anteroposteriyör uzunluğu.	24
Şekil 12.	İnsan Gal-3 molekülünün üç boyutlu görünümü ⁽⁵⁸⁾	27
Şekil 13.	Kriyoablasyon sonrası nüks olan ve nüks olmayan hastaların LAV değişimleri	38
Şekil 14.	Kriyoablasyon sonrası nüks olan ve nüks olmayan hastaların LAVi değişimleri	38
Şekil 15.	Nüks olan ve olmayan hastaların öncesi, 6. ay ve 1. yıl'daki LAV değişimleri.....	39
Şekil 16.	Nüks olan ve olmayan hastaların öncesi, 6. ay ve 1. yıl'daki LAVi değişimleri.....	39
Şekil 17.	Nüks olan ve olmayan hastalarda Galektin-3 değişimi	41
Şekil 18.	Kriyoablasyon öncesi (ilk), 6. ay ve 1. yıldaki Galektin-3 değişimleri	41
Şekil 19.	Nüks olan ve olmayan hastalarda N/L oranı değişimleri.....	42
Şekil 20.	Kriyoablasyon öncesi (ilk), 6. ay ve 1. yıldaki N/L oranı değişimleri.....	42

KISALTMALAR LİSTESİ

ACEi	: Anjiotensin converting enzim
AF	: Atrial fibrilasyon
AL	: Biplane area lenght yöntemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
APD	: Aksiyon potansiyel süresi
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
AST	: Aspartat amino transferaz
BID	: Günde iki defa
BNP	: Brain natriüretik peptid
Ca	: Kalsiyum
CrCl	: Kreatinin klirensi
CRP	: C-reaktif protein
DAD	: Gecikmiş ard depolarizasyon
DM	: Diyabetes mellitus
EHRA	: Avrupa kalp ritim birliği
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
Gal-3	: Galektin-3
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
IL	: İnterlökin
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
IV	: İntravenöz
LA	: Sol atriyum
LAV	: Sol atriyal volüm
LAVi	: Sol atriyal volüm indeksi
LV	: Sol ventrikül
MCG	: Mikrogram
MI	: Miyokardiyal infarktüs
MSBT	: Multislice bilgisayarlı tomografi

MR/MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
N/A	: Uygulanabilir değil
N/L	: Nötrofil lenfosit oranı
orani	
OAK	: Oral antikoagülan
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PE	: Prolate ellipse yöntemi
PV	: Pulmoner ven
RA	: Sağ atriyum
RF	: Radyofrekans enerji
RV	: Sağ ventrikül
SLMP	: Modifiye simpson yöntemi
SVO	: Serebrovasküler olay
TİA	: Transient iskemik atak
TÖE	: Transözefageal ekokardiyografi
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı
YOAK	: Yeni nesil oral antikoagülan

ÖZET

Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Kriyoablasyon Sonrası Sol Atriyal Yeniden Şekillenmenin Değerlendirilmesi

Amaç: Paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) tedavisinde kriyoablasyon ile pulmoner ven izolasyonu (PVI) son yıllarda sıklığı artan bir ablasyon yöntemi olarak uygulanmaktadır. Ablasyon tedavisinin ilaçlara göre PAF hastalarını daha fazla sinüste tuttuğu bilinmektedir. Bununla birlikte PVI'nun atriyal yeniden şekillenme üzerine etkisi tam bilinmemektedir. Sol atriyal volüm (LAV), sol atriyal volüm indeksi (LAVi), Galektin-3 (Gal-3) ve nötrofil/lenfosit oranı (N/L oranı) kardiyak fibrozis, inflamasyon ve sol atriyal yeniden şekillenmeyi gösteren önemli belirteçlerdir. Bu çalışmada kriyoablasyon ile PVI yapılan hastalarda LAV, LAVi, Gal-3 ve N/L oranı ile AF nüksü arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza semptomatik, en az 1 antiaritmik tedaviye yanıt vermeyen ve kriyoablasyon ile PVI uygulanan 50 PAF'lı hasta dahil edilmiştir. Her hastaya ablasyon öncesi, ablasyon sonrası 6. ay ve 12. ay Gal-3, N/L oranı bakılmış, LAV ve LAVi ölçülmüştür. 6. ve 12. aylarda tüm hastalara AF nüksünü belirlemek için 7 gün süreyle olay kaydedici takılmıştır. 12. ay sonunda hastalar nüks olanlar (n=14) ve olmayanlar (n=36) olarak iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında LAV, LAVi, Gal-3 ve N/L oranı karşılaştırılarak sol atriyal yeniden şekillenme ve nüks gelişimindeki rolleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: LAV ve LAVi 12. ayın sonunda nüks gelişen vakalarda anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Nüks gelişen hastaların işlem öncesi LAV'leri 41.39 ± 18.13 ml iken 12. ayın sonunda 53.24 ± 22.11 ml olarak ölçülmüştür ($p=0.037$). LAVi ise işlem öncesi nüks gelişen vakalarda 20.9 ± 8.91 ml/m² iken 12. ayın sonunda 26.85 ± 11.28 ml/m²'dir ($p=0.05$). Hem Gal-3 hem de N/L oranı AF nüksünde anlamlı olarak artış göstermemiştir. AF nüksü gelişen hastaların ablasyon öncesi Gal-3 ortalaması 6.34 ± 4.13 ng/ml, ablasyon sonrası 12. ayda 6.66 ± 4.09 ng/ml olarak tespit edilmiştir ($p=0.516$). N/L oranı ise nüks gelişenlerde ablasyon öncesi 3.15 ± 1.59 10³/µl iken ablasyon sonrası 12. ayda 2.28 ± 1.07 10³/µl olarak ölçülmüştür ($p=0.674$).

Sonuç: PAF hastalarında kriyoablasyon sonrası yeniden şekillenmenin takibinde ve nüksü öngördürmede LAV ve LAVi kullanılabilir. Gal-3 ve NLR gibi fibrozis belirteçleri AF nüksünü öngördürmede anlamlı değildir.

Anahtar sözcükler: Paroksizmal atriyal fibrilasyon, sol atriyal volüm, sol atriyal volüm indeksi, galektin-3, nötrofil/lenfosit oranı,.

ABSTRACT

Assessment of the Left Atrial Remodelling in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation After Cryoablation

Aim: Cryoballoon-based pulmonary vein isolation (PVI) is a treatment option, which is increasingly used for paroxysmal atrial fibrillation (PAF) treatment in recent years. It is known that PVI maintains sinus rhythm better than medical treatment in PAF patients. On the other hand, effects of PVI on atrial remodelling is not well known. Left atrial volume (LAV), left atrial volume index (LAVi), Galectin-3 (Gal-3) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) are important parameters for demonstrating cardiac fibrosis, inflammation and left atrial remodelling. In this study, we aimed to investigate the relationship between LAV, LAVi, Gal-3 and NLR and AF recurrence.

Materials and methods: 50 patients with symptomatic PAF despite 3 antiarrhythmic drug(s), who underwent cryoballoon-based pulmonary vein ablation were enrolled in our study. LAV, LAVi, Gal-3 and NLR parameters were measured at baseline, 6 and 12 months after ablation. 7-day event recorder were performed simultaneously in these follow-up visits in order to demonstrate AF runs. Patients were divided into two groups as recurrence (n=14) and non-recurrence (n=36). LAV, LAVi, Gal-3 and NLR values were compared between these two groups.

Results: Both LAV and LAVi were significantly higher in recurrence group. In recurrence group, before ablation LAV was 41.39 ± 18.13 ml, after ablation at 12 months LAV was 53.24 ± 22.11 ml ($p=0.037$). LAVi was 20.9 ± 8.91 ml/m² before ablation and 26.85 ± 11.28 ml/m² after ablation at 12 months ($p=0.05$). There was no significant difference in both Gal-3 and NLR. In recurrence group mean Gal-3 level was 6.34 ± 4.13 ng/ml before the ablation and 6.66 ± 4.09 ng/ml after ablation at 12 months ($p=0.516$). Before the ablation mean NLR was $3.15 \pm 1.59 \times 10^3/\mu\text{l}$ and $2.28 \pm 1.07 \times 10^3/\mu\text{l}$ after ablation at 12 months in recurrence group ($p=0.674$).

Conclusion: In this study LAV and LAVi are useful to predict the remodelling of the left atrium and AF recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein ablation. However, biomarkers such as Gal-3 and NLR, which demonstrates cardiac fibrosis, are not associated with AF recurrence.

Key words: Paroxysmal atrial fibrillation, galectin-3, neutrophil to lymphocyte ratio, left atrial volume, left atrial volume index.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) en yaygın rastlanan ve yaş ilerledikçe sıklığı artan bir kardiyak aritmidir. 60 yaş altında yaklaşık %1 oranında görülürken, 75 ile 84 yaş arasında bu oran %12'ye çıkmaktadır. AF'nun 4 tipi mevcuttur, 1) 7 gün içinde spontan veya girişimle sonlanan Paroksizmal AF (PAF), 2) 7 günden uzun sürerse persistan AF, 3) 12 aydan uzun sürerse uzun süreli persistan AF, 4) aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde ise kalıcı AF olarak adlandırılır. AF gelişimindeki mekanizmalar multifaktöriyeldir ve bu neden AF yönetiminde zorluklara neden olmaktadır. Temelde AF gelişiminde iki mekanizma vardır. Bunlar; tetiklenmiş aktivite ve mikroreentri odaklardır. AF gelişimindeki en önemli patofizyolojik mekanizma atrial dokuda biriken substrat ve bunun sonucunda gelişen atrial yeniden şekillenme (remodelling) ve fibrozistir. Atrial dokuda oluşan bu yapısal değişiklikler ve yeniden şekillenme AF gelişmesine neden olur. Erken dönemde ilk olarak pulmoner venler içinde ortaya çıkan uyarılar ile PAF atakları meydana gelmektedir. Zamanla substrat birikimi ve yeniden şekillenmenin tüm atrial dokuyu kapsamaması ile AF kalıcı forma döner.

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi; antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler halihazırda semptomları hafifletebilir ancak semptomların ortadan kalkması kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritim kontrolü tedavisi gerektirebilir. Hız veya ritim kontrol stratejisi kişiselleştirilmelidir. Yapılan çalışmalarda 65 yaş altı, büyümemiş sol atriumu olan, semptomatik hastalarda ritim kontrolü ve sinüs ritminin devamının sağlanması hastaneye yatışları ve mortaliteyi düşürmüştür. Ancak rutin her hastaya ritim kontrol stratejisi tam tersi etki ile hastaneye yatışları ve mortaliteyi artırmıştır. Bu nedenle ritim kontrol stratejisi uygulanacak hastalar dikkatlice seçilmelidir. Ritim kontrolü farmakolojik ve farmakolojik olmayan iki yolla yapılabilir. Farmakolojik olarak antiaritmikler kullanılmaktadır. Ancak uzun vadede bu antiaritmik ilaçların yan etkileri morbiditeyi hatta bazı durumlarda (uzun QT, torsades de pointes) mortaliteyi artırmaktadır. Bu sebeple farmakolojik olmayan ritim kontrolü stratejileri

geliştirilmiştir. Atrial pacing, atrial defibrilasyon, katater ablasyonu, AV nod ablasyonu ve cerrahi teknikleri farmakolojik olmayan yöntemlerdir.

Katater ablasyonunun son dönemde farmakolojik olmayan tedavi içinde etkin bir yeri vardır. Katater ablasyonu özellikle AF'nin erken döneminde yani, paroksizmal ve nisbeten persistan döneminde etkilidir. Katater ablasyonu için hasta seçimi oldukça önem arz etmektedir. Son kılavuzlarda antiaritmik tedavinin etkinliğinin olmadığı veya intolerans olan PAF'lı ve persistan AF'li hastalarda ablasyon endikasyonu vardır. Katater ablasyonda pulmoner venlerin atriuma girdiği bölgeler(ostiumlar ve 1-2 cm'lik bölge) ablate edilir. Katater ablasyonun en başarılı olduğu AF tipi PAF'dir. Katater ablasyonun da radyofrekans, kriyoenerji ve lazer enerjileri kullanılmaktadır. Katater ablasyonda en sık kullanılan radyofrekans ablasyondur. Ancak son zamanlarda kullanılan kriyoenerjinin klasik kullanımdaki radyofrekans enerjiye avantajları vardır. Pulmoner ven stenozu ve özefagus hasarı daha az sıklıkta görülmektedir.

Galektin 3 (Gal-3) ve nötrofil lenfosit oranı (N/L oranı) özellikle inflamasyonda ve fibroziste yükselir. Gal-3 birçok çalışmada kalp yetmezliğinde yükseldiği ve prognostik değerinin olduğu tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda sadece ventriküllerde değil aynı zamanda atriyal dokunun da inflamasyon, fibrozis ve yeniden şekillenmesinde de serum değerlerinde anlamlı yükselme tespit edilmiş ve atriyal fibrilasyonlarda rekkürensleri ön gördürmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonda kullanılan bir diğer parametre ise N/L oranıdır. Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıtta nötrofil sayısında artma ve lenfosit sayısında azalma ile bu oranda artış bir inflamasyon belirteci olarak kullanılır. Hem ventriküler hem de atriyal dokuda oluşabilecek strese karşı bu oranda artış olması beklenir. Özellikle miyokardiyal infarktüs (Mİ)'de prognostik değerinin olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Atriyal fibrilasyon rekkürensi ile N/L oranı arasında da anlamlı ilişkinin bulunduğu sınırlı çalışmalar mevcuttur.

Sol atriyal volüm (LAV) hemodinamik bir değişken olmamakla birlikte sol atriyal hacmin belirlenmesi diyastolik fonksiyon değerlendirmesinin temelidir. Sol atriyumun boyutlarında artış kronik diyastolik disfonksiyonun morfolojik bir ifadesidir. LAV birçok kardiyak patolojide artmaktadır. Ölçümünde birçok yöntem kullanılmaktadır son yıllarda üç boyutlu ekokardiyografi (3D EKO) ve kardiyak manyetik rezonans (kardiyak MR) eklenmiştir ancak rutin klinik uygulamalarda iki

boyutlu ekokardiyografi (2D EKO) kullanılır. LAVi ise LAV'un kişinin vücut yüzey alanına (VYA) oranı şeklinde hesaplanır. LAV ve LAVi artışı AF hastalarında stroke riskinde artış, diyastolik disfonksiyon ve AF rekkürensi için ön gördürücüdür.

Bu çalışmada PAF'lı hastalarda uzun süreli holter kaydı ile AF nüksünü öngörmeye Gal-3, N/L oranı ve LAV'ün yerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon (AF) atriyumların düzensiz elektriksel aktivitesi sonrası gelişen, atriyal dokunun mekanik işlev kaybı ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. Elektrokardiyografik (EKG) olarak tanı kriterleri 1909 yılında Sir Thomas Lewis tarafından tanımlandı. R-R intervalleri düzensizliği, p dalgası yokluğu ve etkin bir atriyal aktivitenin olmaması sonucu oluşan düzensiz f dalgalarının (300-600 dk) varlığı bu kriterler arasındadır (şekil-1). Bazı EKG paternlerinde f dalgaları dakikada 250-350 atım ile flutter dalgalarını taklit edebilir. Ventriküler yanıt negatif kronotropik ajanların kullanılmadığı durumlarda 100-160/dk'ya kadar çıktığı gözlemlenir. Ventriküler hızın 170/dk'nın üzerine çıktığı durumlarda ise ritim düzensizliği azalır ve düzenli gibi izlenebilir.



Şekil 1.R-R intervalleri düzensizliği ve p dalgası yokluğu ile karakterize AF'li bir hasta EKG'si.

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

AF, yaş ile birlikte artış gösteren ve klinikte en sık karşılaşılan kardiyak ritim bozukluğudur. AF hastalarının yaklaşık %1'i 60 yaş altındayken, %12'si 75 ile 84 yaş arasındadır.⁽¹⁾ AF'li hastaların üçte birlik kısmı 80 yaş ve üzerindedir.^(2,3) 2010 yılında yapılan bir epidemiyolojik bir çalışmada 65 yaşın altındaki hastalarda %2 oranında AF tespit edilirken, 65 yaş ve üzerinde bu oran %9'a çıkmaktadır.⁽⁴⁾ Aritmi nedenli hastaneye yatışların %33 nedeni AF'dir. AF, inmede beş kat, mortalitede iki kat artışa neden olur.⁽⁵⁾ AF aynı zamanda kalp yetmezliği (KY) ile ilişkilidir.

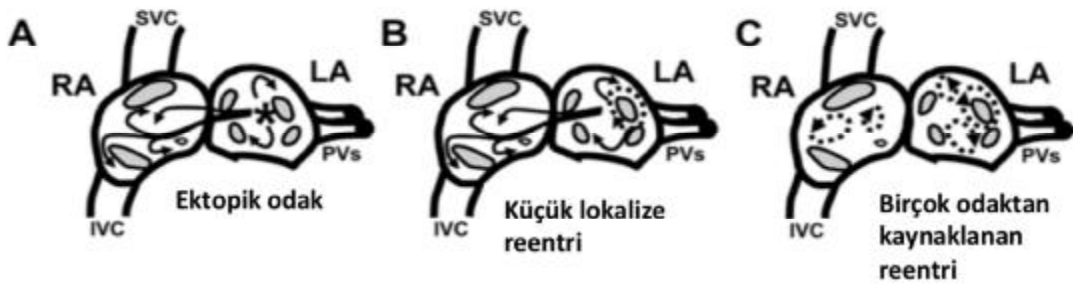
Kalp yetmezliği, aortik ve mitral kapak hastalığı, sol atriyal dilatasyon, hipertansiyon, obezite, obstrüktif uyku apne ve ileri yaş AF'nin ortaya çıkmasında önemli risk faktörlerindedir. Tablo 1'de AF'nin etyolojisi özetlenmiştir. Özellikle 50 yaş altındaki kişilerde diğer bir risk faktöründe ciddi psöriazistir. Olmstead Country, Minnesota çalışmasında yaş ilişkili AF insidansı 1000 hasta üzerinde değerlendirildi. Bu çalışmada 1980 ile 2000 yılları arasında erkeklerde AF insidansı 4.4'den 5.4'e yükselmişken kadın cinsiyette 2.4'den 2.8'e yükselmiştir.⁽⁶⁾ AF oluşma mekanizmaları multifaktöriyel ve karmaşıktır. Bu mekanizmadaki karmaşa hastalığı kontrol etmede zorluklara yol açmaktadır. Sık hastaneye yatış, hemodinamik anormallikler ve tromboembolik olaylar AF'nin mortalite ve morbidite oranlarını artırmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi AF inme riskinde beş kat artışa neden olur AF ilişkili inme AF ilişkisiz inmeye kıyasla klinikte daha ağır seyredir. AF kalp yetmezliği riskini üç kat, demans ve mortalite riskini ise iki kat artırır. AF'li hastalar diğer hastalara göre iki kat daha fazla hastaneye yatırılır. Aynı zamanda AF eşlik eden hastalar da hastanede ölümler %0.1'den %2.1'e yükselmiştir.^(7,8)

Tablo 1. AF için önemli komorbid durumlar ve etyolojik nedenler.⁽⁹⁾

65 yaş üstü hastalar (n=2,426,865)			65 yaş altı hastalar (n=105,878)		
	N	%		N	%
Hipertansiyon	2,015,235	83.0	Hipertansiyon	85,908	81.1
İskemik kalp hastalığı	1,549,125	63.8	İskemik kalp hastalığı	68,289	64.5
Hiperlipidemi	1,507,395	62.1	Hiperlipidemi	64,153	60.6
Kalp yetmezliği	1,247,748	51.4	Kalp yetmezliği	62,764	59.3
Anemi	1,027,135	42.3	Diyabetes mellitus (DM)	56,246	53.1
Artrit	965,472	39.8	Anemi	48,252	45.6
Diyabetes mellitus (DM)	885,443	36.5	Kronik böbrek yetmezliği	42,637	40.3
Kronik böbrek yetmezliği	784,631	32.3	Artrit	34,949	33.0
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	561,826	23.2	Depresyon	34,900	33.0
Katarakt	546,421	22.5	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	33,218	31.4

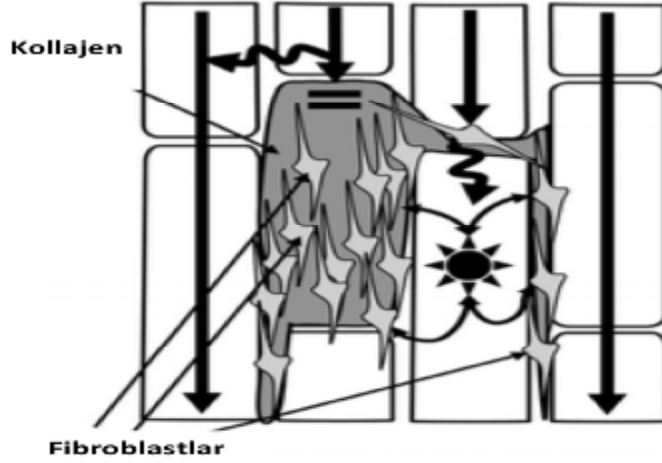
2.1.3. Patofizyoloji

AF mekanizmasının kompleks ve değişken olması nedeni ile yönetimi ve tedavisi zordur. AF doku mekanizmasının ayrıntılarında genelde reentri ve/veya hızlı fokal ektopik ateşleme ile ortaya çıktığı bilinmektedir (şekil-2).⁽¹⁰⁾ Düzensiz atriyal uyarılar lokal ektopik ateşlemeler ile oluşabilir (şekil-2A) veya küçük lokalize reentri ile oluşabilir (şekil-2B) alternatif olarak fibrilasyon aktivitesi birçok odaktan kaynaklanan reentri ile oluşabilir (şekil-2C).



Şekil 2. AF patofizyolojisindeki mekanizmalar. A: Ektopik odak, B: Küçük lokalize reentri, C: Multipl reentri odakları

Şekil-3'de AF'nin klinik formları ile mekanik ilişkisi gösterilmiştir. AF çoğu hastada paroksizmal başlar. PAF'ın çıkış noktası bir veya daha fazla pulmoner ven çevresindeki kardiyak kas dokusundandır. Genelde bir ektopik odak veya lokal reentri odağından kaynaklanır. Bilindiği üzere PAF'dan permanant AF'ye kadar ilerleyişte atriyal yeniden şekillenme gelişir bu yeniden şekillenme aritminin kendisinden veya altta yatan diğer kalp hastalıklarından kaynaklanabilir. AF ilişkili elektriksel yeniden şekillenmede fonksiyonel olarak değişmiş kardiyak iyon kanalları fonksiyonel reentri substratlarının gelişimini uyarır. Hastalığın başlangıç dönemlerinde (paroksizmal) bu değişim geri dönüşlü iken hastalık ilerledikçe geri dönüşsüz bir tablo oluşur. PAF'lı vakaların %90'ında AF'yi tetikleyen hızlı atriyal ektopik atımlar pulmoner venlerden (PV) kaynaklanır ve bu tedavide kullanılan ablasyon tekniklerinin hedefi haline gelmesini sağlar. AF ilerledikçe atriyal substratlar daha komplike hale gelir ve bu durumda ablasyon tedavisinin başarısını ve yararını azaltır zorlaştırır.⁽¹¹⁾



Şekil 5.AF'de yapısal yeniden şekillenme

Fibroblast iyon kanallarına yönelik yeni tedavi yaklaşımları fibrozis gelişimini engelleyerek aritmiyi önleyebilir. Fibrozis AF progresyonuna neden olmaktadır ve bu nedenle fibrozis tedavi edilmelidir.⁽¹⁶⁾ AF'nin kendisinde yapısal yeniden şekillenmeyi artırabilmektedir.⁽¹⁷⁾ Uzun dönemde sürekli uyarı ile maruziyette pozitif feedback gelişir ve bu da AF'nin permanent formlara dönüşmesine neden olur.

2.1.3.4 Nöral/otonomik yeniden şekillenme

Otonomik sinir sistemi AF için önemli bir faktördür. Vagal uyarı asetilkolin bağımlı K kanallarının uyarır bu APD'ni azaltır ve reentri devamını sağlar. B-adrenoreseptör aktivasyonu ise diastolik Ca salınımını artırır bu artış ryanodin reseptör 2s'in hiperfosforilasyonuna ve gecikmiş ard-depolarizasyon (DAD) ile ilişkili aritmiye neden olabilir. Yapılan köpek modellerindeatriyal sempatik hiperinervasyon persistan AF'ye neden olduğu gösterilmiştir. Otonomik sinyallerin supresyonu pulmoner ven ablasyon prosedürlerinin başarısını etkilemektedir. AF modellerinde otonomik gangliyon ablasyonu AF tedavisinde kullanılabilir.⁽¹⁸⁾

2.1.4. AF sınıflaması

Tablo 2.AF sınıflaması

İsimlendirme	Tanımlama
Paroksizmal AF	AF atağının kendiliğinden veya 7 gün içinde girişim ile sonlanmasıdır
Persistan AF	7 günden daha uzun süren AF atağı
Israrcı persistan AF	12 aydan daha uzun süren AF
Kalıcı (permanent) AF	Hasta ve hekimin artık AF'nin sinüse dönmeyeceğini kabul etmesi ve AF'nin 1 yıldan daha uzun süredir devam etmesi ile birlikte atriyumlarda yeniden şekillenmenin tamamlandığı AF tipidir.
Nonvalvüler AF	Romatizmal mitral kapak, mekanik veya biyoprotez kapak ve mitral kapak onarımının olmadığı AF tipidir.

AF'nin süreye göre sınıflamasındaki önem tedavi stratejilerinin bu sınıflamaya göre yapılmasıdır. Örneğin kateter ablasyon en iyi sonuçları PAF'da verirken persistan/permanent AF tiplerinde başarı şansı düşüktür.⁽¹⁹⁾

2.1.5. AF risk faktörleri ve eşlik eden diğer kardiyovasküler hastalıklar

Birçok klinik durumlar, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bulgular ve biyokimyasal markerlar AF gelişimi için risk faktörünü oluşturur. Tablo-3'de bu risk faktörleri verilmiştir.

Tablo 3.AF gelişimi için risk faktörleri

Klinik risk faktörleri
· İleri yaş
· Hipertansiyon
· Diyabetes mellitus
· Miyokard infarktüs
· Kalp kapak hastalıkları
· Kalp yetmezliği
· Obezite
· Obstrüktif uyku apne sendromu
· Kardiyotorasik cerrahi
· Sigara kullanımı
· Egzersiz
· Alkol kullanımı
· Hipertiroidizm
· Artmış nabız basıncı
· Avrupa soyu
· Aile öyküsü
· Genetik varyantlar
Elektrokardiyografik bulgular
· Sol ventrikül hipertrofisi
Ekokardiyografik bulgular
· Sol atriyal (LA) genişleme
· Sol ventrikül (LV) fraksiyonel kısalmada azalma
· LV duvar kalınlığında artma
Biyokimyasal
· Interlökin-6 (IL-6) artışı
· C-reaktif protein (CRP) artışı
· Braşn natriüretik peptid (BNP) artışı

2.1.6. Tedavi

AF hastalarında tedavi üç ana başlıkta toplanır. Bunlar; tromboembolizm önlenmesi, hız kontrolü ve ritim kontrolüdür.

2.1.6.1. Tromboembolizm önlenmesi

Tüm AF tiplerinde tromboembolizm riski mevcuttur ve uygun antitrombotik tedavi uygulanmalıdır. Non-valvüler AF'li hastalarda uygun antitrombotik tedavi için inme riskini değerlendirmede CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi (Tablo-4) kullanılır.⁽²⁰⁾ AF'si olan mekanik protez kapaklı hastalarda warfarin kullanılır ve warfarin etkinliği INR ile takip edilir (2-3 veya 2.5-3.5 arasında tutulmalıdır). CHA₂DS₂-VASc skoru 2 ve

üzerinde olan hastalara oral antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Oral antikoagülan olarak warfarin, yeni nesil oral antikoagülanlar (YOAK); dabigatran⁽²¹⁾, rivaroksaban⁽²²⁾, apiksaban⁽²³⁾ ve edoksabandan⁽²⁴⁾ birisi kullanılabilir. Warfarin kullanan hastalarda INR değeri kararlı olana kadar (2-3) haftalık bakılmalı, kararlı hale geldikten sonra ise en uzun süreyle aylık bakılmalıdır. Non-valvüler AF'si olan ve warfarin kullanmakta zorlanan hastalar için YOAK kullanılabilir. Bunlardan dabigatran direk trombin inhibitörüdür, rivaroksaban, apiksaban ve edoksaban faktör 10a inhibitörüdür.

Tablo 4.CHA₂DS₂-VASc skorum sistemi ve puana göre inme riski

CHA₂DS₂-VASc	
· C: Konjestif kalp yetmezliği	1 puan
· H: Hipertansiyon	1 puan
· A: Yaş (≥ 75)	2 puan
· D: Diyabetes mellitus	1 puan
· S: Stroke (inme)/TİA	2 puan
· V: Vasküler hastalık (geçirilmiş MI, periferik arter hastalığı (PAH) veya aortik plak)	1 puan
· A: Yaş (65-74)	1 puan
· S: Kadın cinsiyet	1 puan
Maksimum skor: 9	
CHA₂DS₂-VASc'a göre inme oranları	
· 0	· %0
· 1	· %1.3
· 2	· %2.2
· 3	· %3.2
· 4	· %4.0
· 5	· %6.7
· 6	· %9.8
· 7	· %9.6
· 8	· %6.7
· 9	· %15.2

YOAK tedavisi başlanmadan önce tüm hastalarda böbrek fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Non-valvüler AF'li hastalarda son dönem böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi (CrCl) < 15 ml/dk) veya hemodiyalize alınanlara YOAK verilemez. YOAK yerine bu hastalarda warfarin kullanılır.⁽²⁵⁾ CHA₂DS₂-VASc skoru 0 olan hastalara herhangi bir antitrombotik ilaç verilmezken, skoru 1 olan hastalara aspirin, oral antikoagülan veya ilaçsız izlem hastanın klinik özelliklerine göre hekim

tarafından karar verilmelidir.Orta veya ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda dozu azaltılmış YOAK'lar tedavide kullanılabilir (Tablo-5).

Tablo 5.Non-valvüler AF ve böbrek yetmezliği olan hastalarda antikoagülan dozları

Böbrek fonksiyon	Warfarin	Dabigatran	Rivaroksaban	Apiksaban
Normal/hafif yetmezlik	INR 2-3 arasında	150 mg BID (CrCl >30 ml/dk)	20 mg günde bir (CrCl >50 ml/dk)	5 veya 2.5 mg BID*
Orta yetmezlik	INR 2-3 arasında	150 mg BID veya 75^ mg BID (CrCl >30 ml/dk)	15 mg günde bir (CrCl 30-50 ml/dk)	5 veya 2.5 mg BID*
İleri yetmezlik	INR 2-3 arasında	75^ mg BID (CrCl 15-30 ml/dk)	15 mg günde bir (CrCl 15-30 ml/dk)	Önerilmez
Son dönem böbrek yetmezliği ancak diyaliz yok	INR 2-3 arasında	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
Son dönem böbrek yetmezliği ancak diyaliz var	INR 2-3 arasında	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez

*: Apiksaban 2.5 mg özellikle; Cr³ 1.5 mg/dl, ³ 80 yaş veya kilo <60 ise tercih edilir
^: Özellikle CrCl'i 15-30 ml/dk olan hastalarda 75 mg kullanılır, bazı ülkelerde ise 110 mg kullanılır
BID: Günde iki defa kullanım
CrCl: Kreatinin klirensi

AF'li hastalarda oral antikoagülan kullanımına başlamadan önce kanama riski belirlenir. Kanama riski HAS-BLED skorlaması ile belirlenir (Tablo-6).

Tablo 6.HAS-BLED skorlama sistemi

Hipertansiyon	1 puan
Anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonları	Her biri için 1 puan
İnme	1 puan
Kanama öyküsü	1 puan
Labil INR	1 puan
İleri yaş (65 yaşından fazla)	1 puan
İlaç veya alkol kullanımı	Her biri için 1 puan

HAS-BLED skoru 3 ve üzerinde ise kanama riski yüksektir denir ve sık INR takibi veya farklı dozlarda oral antikoagülan, asetilsalisilik asit veya sol atrial appendiksi cihaz ile kapatma önerilir.

2.1.6.2. Hız kontrolü

Tüm AF tiplerinde (paroksizmal, persistan veya permanent) hız kontrolü önerilir ve hız kontrolünde ilk tercih B-blokerler veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleridir. Preeksitasyonu olmayan hastalarda akut ventriküler hızı yükselen hastalarda intravenöz B-bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri uygulanabilir. Hemodinamisi stabil olmayan hastalarda ise elektriksel kardiyoversiyon düşünülmelidir. AF'nin semptomlarını gidermek için dinlenme halinde kalp hızı 80'nin altında tutulmalıdır. İntravenöz amiodarone preeksitasyonu olmayan hastalarda hız kontrolü için kullanılabilir. Farmakolojik tedavi ile ritim kontrolü yapılamayan semptomatik olgularda AV nod ablasyonu ve kalıcı pacemaker implantasyonu son tercih tedavi seçeneklerinden birisidir. Dekompanse kalp yetmezliği olan vakalarda non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri kullanılmamalıdır. Preeksitasyon ve AF'si olan hastalarda digoksin, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve intravenöz amiodaron ventriküler hızı artırıp ventriküler fibrilasyona sokabileceği için kullanılmamalıdır. Dronaderone ventrikül hız kontrol amaçlı kullanılmamalıdır. Dronaderone inme, Mİ, sistemik emboli ve kardiyovasküler ölümleri artırmaktadır. AF hastalarında hız kontrolü önemli bir stratejidir. Hız kontrolü yaşam kalitesini artırır, morbiditeyi azaltır ve taşikardiyomiyopatinin gelişimini önler. B-Blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve amiodarone gibi ilaçlar hız kontrolü için kullanılabilir (Tablo-7). Klinisyenin hangi ilacı kullanacağı

hastaya göre değişebilmektedir. Genel olarak B-blokerler en sık kullanılan ilaçlardır bunu non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve sonrasında da amiodarone takip eder. AF esnasında hızlı ventriküler atımları acil düzeltmek için intravenöz medikasyon veya elektriksel kardiyoversiyon yapılmalıdır. Elektriksel kardiyoversiyon özellikle; dekompanse kalp yetmezliği, miyokard iskemisi veya hipotansiyona girenlere uygulanmalıdır. Ancak birçok olguda AF süresinin belirsizliği ve öncesinde yeterli bir antikoagülasyon yapılmaması tromboembolik riski artırır. Hemodinamik olarak kararlı hastalarda ağızdan ilaç tedavisi uygulanabilir.

Tablo 7.AF hız kontrolünde kullanılan ilaçlar

	İntravenöz kullanılanlar	Oral kullanılanlar
B-blokerler		
Metoprolol tartarat	2.5-5 mg 2 dakika boyunca; 3 defa tekrarlanabilir	25-100 mg günde iki defa
Metoprolol XL (süksinat)	N/A	50-400 mg günde bir defa
Atenolol	N/A	25-100 mg günde bir defa
Esmolol	500 mcg/kg IV bolus 1 dakikada sonrasında 50-300 mcg/kg/dk IV infüzyon	N/A
Propranolol	1 mg IV 1 dakika boyunca, 2'şer dakika aralıklarla 3 defa tekrarlanabilir	10-40 mg günde üç veya dört defa
Nadolol	N/A	10-240 mg günde bir defa
Karvedilol	N/A	3.125-25 mg günde iki defa
Bisoprolol	N/A	2.5-10 mg günde bir defa
Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri		
Verapamil	0.075-0.15 mg/kg IV bolus, 0.005 mg/kg/dk infüzyon	180-480 mg günde bir defa
Diltiazem	0.25 mg/kg IV bolus 2 dakikada, 5-15 mg/saat	120-360 mg günde bir defa
Dijital glikozidler		
Digoksin	0.25 mg IV tekrarlayan dozlarda, 24 saatte maksimum 1.5 mg	0.125-0.25 mg günde bir defa
Dięerleri		
Amiodarone	300 mg IV 1 saatte, 10-50 mg/saat 24 saatte	100-200 mg günde bir defa
N/A: Uygulanabilir değil, IV: intravenöz yol ile uygulanabilir, mcg: Mikrogram		

2.1.6.3. Ritim kontrolü

AF’de ritim kontrol stratejisi hastaya göre değişir. Özellikle AF süresi, AF tipi, hastanın yaşı, taşikardiye bağlı komplikasyon gelişip gelişmediği (taşikardiyomiyopati), ilk AF epizodu olup olmadığı gibi birçok parametre göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle genç hasta, taşikardiyomiyopati gelişmiş ve ilk AF atağı olan hastalarda ritim kontrolü yapılmalıdır. Paroksismalden persistana doğru gidişte elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme ritim kontrolünü zorlaştırır.⁽²⁶⁾ ritim kontrolü için yapılacak erken girişimler AF progresyonunu ve tekrarlamasını engeller.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon öncesi AF süresi bilinmeyen veya 48 saatten daha uzun sürmüş olan hastalar kardiyoversiyon öncesi en az 3 hafta, kardiyoversiyon sonrası 4 hafta warfarin veya YOAK’lar ile antikoagüle edilmelidir.Kardiyoversiyon öncesinde antikoagüle edilemeyen hastalara transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapılmalıdır. Acil kardiyoversiyon gerekli olan ve AF süresinin bilinmediği veya 48 saatten daha uzun süreli ritim bozulduğu olan hastalar kardiyoversiyondan önce hızlı bir şekilde antikoagüle edilmeli ve sonrasında en az 4 hafta daha antikoagülasyona devam edilmelidir. 48 saatten daha erken bir sürede AF atağına girdiyse kardiyoversiyondan hemen önce veya hemen sonra intravenöz heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin, YOAK verilebilir ve uzun dönem antikoagülesyon başlanır.

Elektriksel kardiyoversiyon,farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen veya hemodinamisi bozuk olan (miyokard iskemisi, hipotansiyon veya dekompanse kalp yetmezliği) ventriküler hızı yüksek hastalara uygulanmalıdır. Direk akım kardiyoversiyon QRS ile senkronize uygulanmalıdır. Eęer şok ventriküler repolarizasyonun dönemine yani T dalgasına denk gelirse ventriküler fibrilasyona neden olabilir.

Farmakolojik kardiyoversiyon için flekainid, dofetilid, propafenon ve intravenöz ibutilid kullanılır.Oral amiodarone kullanımı farmakolojik kardiyoversiyon için kullanılabilir.Hastane dışındapropafenon veya flekainid tablet B-bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri de eklenerek kullanılabilir.Dofetilid QT uzamasına neden olduğu için hastane dışında kullanılmamalıdır.Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaç dozları tablo-8’de verilmiştir. Sinüs ritminin devamını sağlamakta bazı antiaritmik ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar; amiodarone, dofetilid,

dronedarone, flekainid, propafenon, sotalol'dür. Kullanılan antiaritmikler proaritmik olabilmektedir. AF kalıcı hale geldiyse ritim kontrolü için kullanılan ilaçlar uygulanmaz. Dronedarone ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezlikli hastalarda kullanılmaz.

Tablo 8. Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaçlar ve dozları

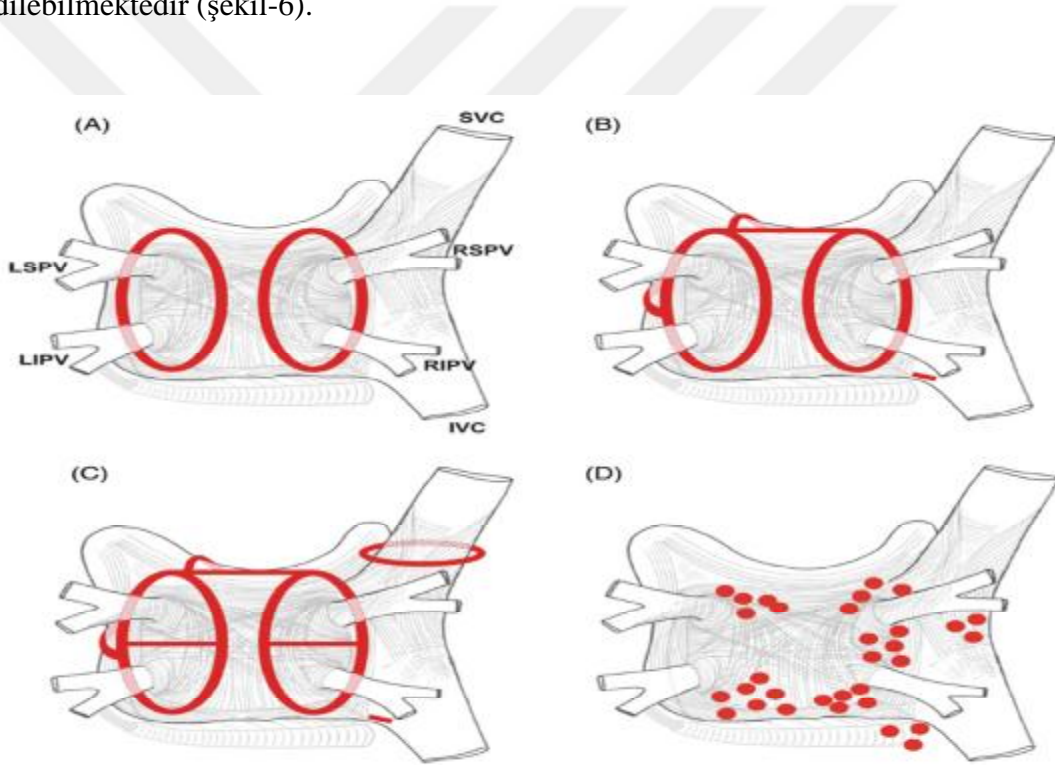
İlaç	Veriliş yolu	Doz	
Amiodarone	Oral	600-800 mg'lık dozlara bölünmüş 10 gr, sonrasında günde bir defa 200 mg	
	IV	150 mg 10 dakikada, sonrasında 6 saatte 1mg/dk, sonrasında 0.5 mg/dk 18 saatte	
Dofetilid	Oral	CrCl (ml/dk)	Doz (mcg BID)
		> 60	500
		40-60	250
		20-40	125
< 20	önerilmez		
Flekainid	Oral	200-300 mg ile birlikte B-bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri	
İbutilid	IV	1 mg 10 dakikada gerekli ise 1 mg daha verilir	
Propafenon	Oral	450-600 mg ile birlikte B-bloker veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri	
CrCl: Kreatinin klirensi, mcg: Mikrogram, IV: İntravenöz			

AF için kateter ablasyon semptomatik ve en az sınıf 1 veya sınıf 3 antiaritmik ilaçlardan birinin kullanımına rağmen devam eden paroksizmal AF için uygulanır.⁽³⁰⁻³⁶⁾ Öneri düzeyi 2a ile persistan AF'li olgularada uygulanabilir.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Öneri düzeyi 2b ile uzun süreli persistan AF'li olgularada ablasyon tedavisi önerilebilir.^(40,41) Katater ablasyonu antikoagüle edilmemiş veya OAK kullanamayacak hastalara uygulanmaz.

AF hastalarında kateter ablasyonunun etkinliğin ve güvenilirliğinin artması ablasyonun AF'de kullanılmasını hızlı bir biçimde geliştirmektedir. Seçilmiş popülasyonda radyofrekans kateter ablasyon sinüs ritminin sürdürülmesinde antiaritmik

ilaç tedavisinden daha üstündür. AF için kateter ablasyonun tedavisinin antiaritmik tedaviden üstün olduğunu gösteren birçok derleme mevcuttur.^(42,43) Kriyobalon ablasyon ise noktasal ablasyon yapan radyofrekans ablasyona alternatiftir.⁽⁴⁴⁾ Kateter ablasyon tedavisi genç nispeten yapısal kalp hastalığı olmayan paroksizmal AF'li hastalarda en iyi sonuçları vermektedir.⁽⁴⁵⁾

Paroksizmal AF'li hastalarda öncelikli hedef AF'nin ilk tetiklendiği pulmoner venlerdir.^(46,47) Pulmoner venler dairesel olarak izole edilmelidir. Bu teknik ile en az üç pulmoner ven izole edilmelidir. Son yıllarda üç boyutlu haritalama ile elektroanatomik ablasyon yapılmaktadır. AF ablasyonda en sık ablasyon yapılan bölgeler pulmoner venler olsa bile, çatı bölgesi ve vena kava süperiyorda nadir de olsa ablate edilebilmektedir (şekil-6).



Şekil 6. AF'deki ablasyon hedefleri. A: Pulmoner venlerin dairesel ablasyonu. Buradaki amaç pulmoner venlerin elektriksel olarak izole edilmesidir. B: Sağ ve sol pulmoner venler arasındaki bağlantıyı engellemek için 'çatı' bölgesi veya mitral anulusun anterior bölgesinin sağ ve solu ablate edilebilir. C: B'ye ek olarak süperiyor ve inferiyor pulmoner venlerin arası ve süperiyor vena kava ablate edilebilir. D: Ablasyon sonrası sıklıkla oluşan lezyon bölgeleri

AF ablasyonu için birçok enerji kaynağı kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan radyofrekans ablasyondur (RF). RF enerjisinde miyokard dokusundaki elektriksel odaklar hedef alınır. Ablasyon esnasında bu doku bir direnç uygular. Bu direnç RF enerjisinin ısı enerjisine dönüşmesine neden olur ve ısı derin dokuya geçer.

Çoğu dokuda sıcaklık 50°C ve üstüne çıkar. Bu yüksek sıcaklık dokuda irreversibl koagülasyon nekrozuna neden olur. Sonuç olarak iletimin olmadığı skar dokusu gelişir. Yüksek güç dağılımı ve iyi elektrod-doku teması geniş alanları etkiler ve bu da prosedürün etkisini artırır. Yüksek güç dağılımı geniş tipte veya soğutmalı tipte kateter kullanılarak yapılır. Alternatif enerji kaynakları olarak kriyoablasyon, ultrason ablasyon ve lazer ablasyon kullanılmaktadır.^(48,49) Radyofrekans dışında alternatif enerji kaynakları içinde en sık kullanılan kriyoablasyondur. Kriyoablasyon; bir balon ve bu balonun pulmoner ven ağzına yerleştirilmesi ve soğutulması sonucu yapılır (şekil-7).



Şekil 7. Kriyoablasyonda kullanılan balon kateter

Alternatif enerji kaynakları dışında farklı birçok teknik ile AF ablasyonu yapılmaktadır. Bunlar; multielektrod çevresel haritalama, elektroanatomik üç boyutlu haritalama (CARTO, NavX) ve robotik kateter navigasyondur.

Ablasyon işlemlerinin birçok komplikasyonu mevcuttur. Özellikle RF ablasyonda sıklıkla görülmekle birlikte diğer enerji kaynakları ve tekniklerde de görülebilmektedir. Tablo-9'da komplikasyonlar verilmiştir.

Tablo 9.AF ablyasyon komplikasyonları (Özellikle RF ablyasyon)

Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">· Hava embolisi· Atrial-özefageal fistül· Kardiyak perforasyon/tamponad· Diyafram paralizisine neden olan frenik sinir hasarı· İyatrojenik atriyal flutter· Gastrik motilite bozuklukları· Mitral kapak hasarı· Perikardit· Pulmoner ven stenozu· Radyasyon hasarı· Stroke veya Transiyel iskemik atak (TİA)· Vasküler komplikasyonlar<ul style="list-style-type: none">· Femoral psödoanevrizma· Arteriyovenöz fistül· Hematom· Ölüm

AF için cerrahi Maze prosedürü başka neden ile kardiyak cerrahiye giden hastalara sınıf 2a endikasyon ile uygulanabilir.

2.2. Sol atriyal volüm (LAV) ve sol atriyal volüm index (LAVi)

2.2.1. Sol atriyum (LA) anatomisi ve fonksiyonu

Sol atriyum (LA) anatomik olarak incelenecek olursa venöz komponent yani pulmoner venlerin proksimalini, dar, tübüler ve kanca görünümünde bir apendiksi, mitral kapak girişini ve intraatrial septumu içerir. LA duvarı birbiri içine geçmiş kas tabakalarından oluşur. Bu kas tabakaları halkasal interatrial bandlar ve longitudinal septoatrial bandlardan oluşur.

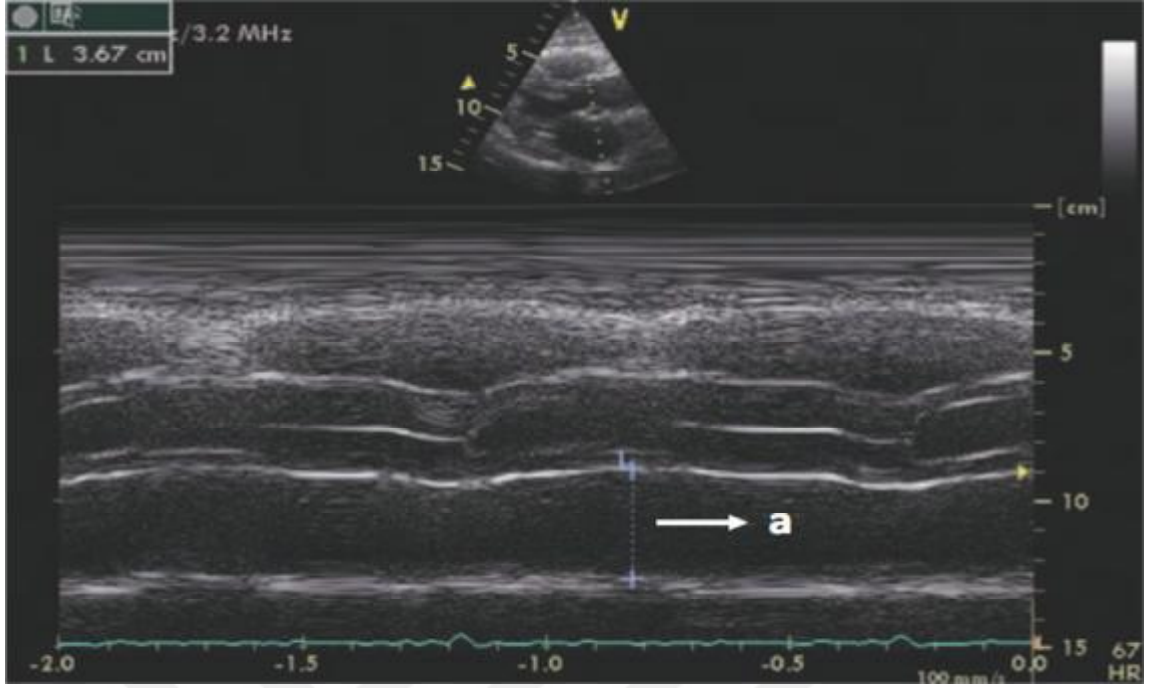
LA mekanik fonksiyonları üç faza ayrılır; ventriküler sistol esnasında rezervuar veya ekspansiyon evresi, erken diyastolik dönem ve geç diyastolde aktif kontraksiyon

evresidir. Ventrikül sistol esnasında mitral kapak halkası kardiyak apekse doğru hareket eder. Bu hareket LA kapasitesini LA volümünü artırır, basıncını azaltır ve pulmoner venlerden kanın LA içine akmasına neden olur. Sol ventrikül erken diyastolik döneminde, sol ventrikül sistolik dönemdeyken LA'da biriken enerjinin bir kısmı tekrar sol ventriküle transfer olur. Mitral halka kalbin bazal segmentine doğru hareket eder ve kanın LA'dan sol ventriküle doğru hareket etmesine neden olur bu durum LA volümünde azalma ile sonuçlanır. Eş zamanlı olarak pulmoner venlerdeki kan direk LA ve ordanda sol ventriküle boşalır. Aktif boşalma döneminde (atriyal sistol) pektinat kasların kontraksiyonu mitral kapak halkasını ventriküler apeksinden uzağa yönlendirir. LA kasılması LA volümünü azaltır. Bu kasılma ve volüm azalması LA duvar basıncı artırır ve gradiyet farkının artması kanın LA'dan sol ventriküle geçişi hızlanır. LA sistolik fonksiyon mekanizması sol ventrikül sistolik fonksiyon mekanizması ile benzerlik gösterir bunlar; 1. Frank-Starling mekanizması 2. Afterload, LA ejeksiyonunun majör belirleyicisidir. 3. Otonomik sinir sisteminden katekolaminerjik deşarj pozitif inotropik etkiye neden olur. 4. Renin-anjiyotensin sistem anjiyotensin 1 ve anjiyotensin 2 aracılığı ile AT1 reseptörü kullanılarak pozitif inotropik etkiye neden olur.

2.2.2. Sol atriyal volüm (LAV) ve sol atriyal volüm indeks (LAVi) hesaplanması

2.2.2.1 Geleneksel ekokardiyografik teknikler

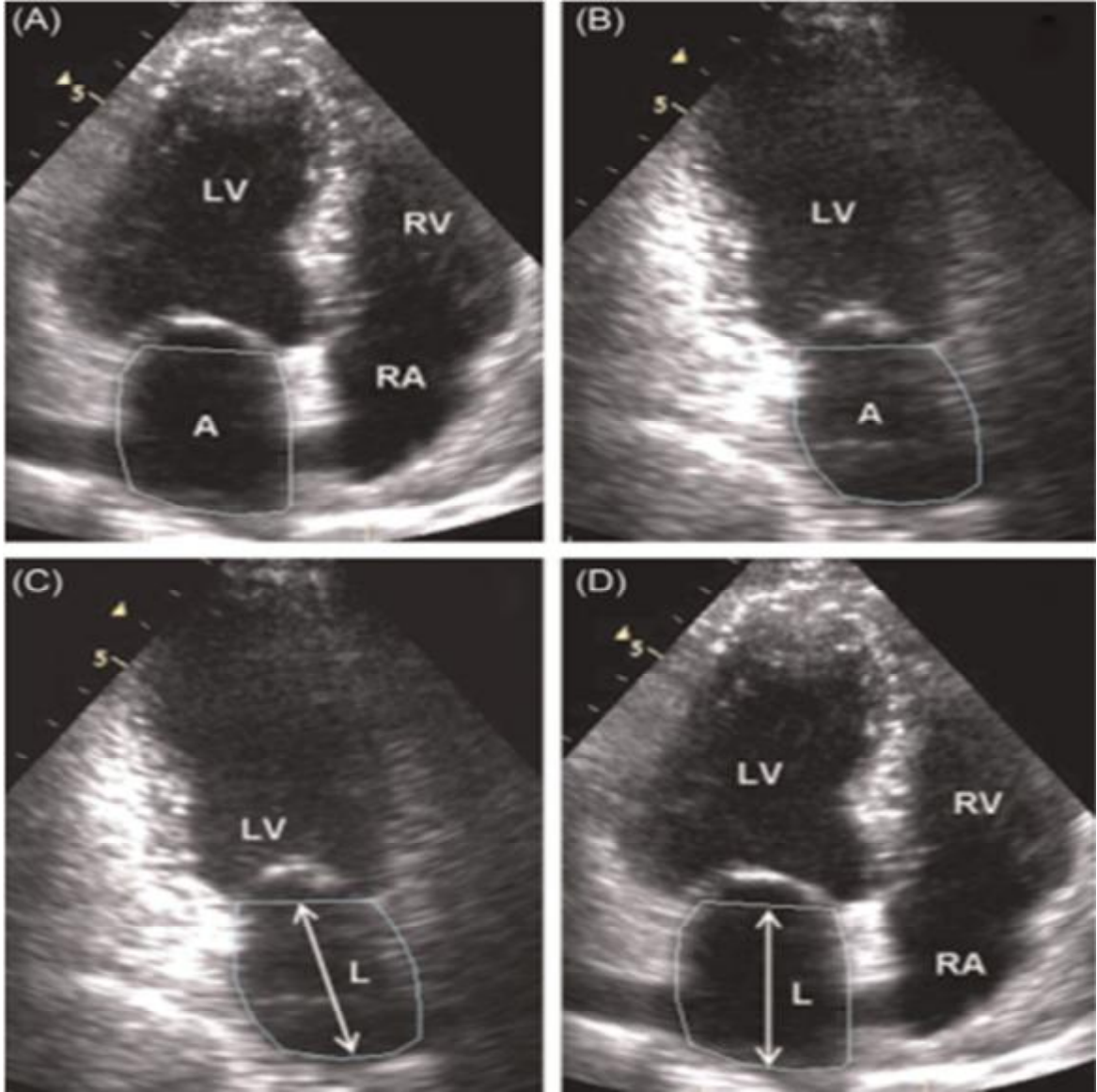
LA simetrik olmayan üç boyutlu bir yapıdır. Bundan dolayı LA büyümesi simetrik şekilde olması beklenmez. LA ölçümünde en sık 2D veya M-mod kullanılarak anteroposterior lineer ölçüm kullanılır. Şekil-8'de M-mod kullanılarak yapılmış bir ölçüm görülmektedir. Özellikle bu ölçüm ile LA boyutlarındaki değişim birçok klinik durum ile ilişkilidir bunlar; stroke, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve mortalitedir. Bu lineer ölçümler anjiyografik ölçümler ile koreledir ve klinikte sıklıkla kullanılır. LA genişlemelerinin asimetric olması nedeni ile lineer ölçümler gerçek LA boyutlarını vermez. Bu nedenle LAV hesaplanması gerçek atriyal boyuları vermede daha anlamlıdır.⁽⁵⁰⁾



Şekil 8.Klasik M-mod ile LA lineer ölçümü (a: LA'nın M-mod ile lineer ölçümü)

LAV hesaplanmasında en sık kullanılan 2D ekokardiyografik yöntemler üçe ayrılır. Bu yöntemler; 1. Biplane area length yöntemi (AL), 2. Modifiye simpson yöntemi (SIMP), 3. Prolate ellipse yöntemidir (PE). Bu yöntemler tek tek incelenecek olursa;

1. Biplane area length yöntemi (şekil-9);

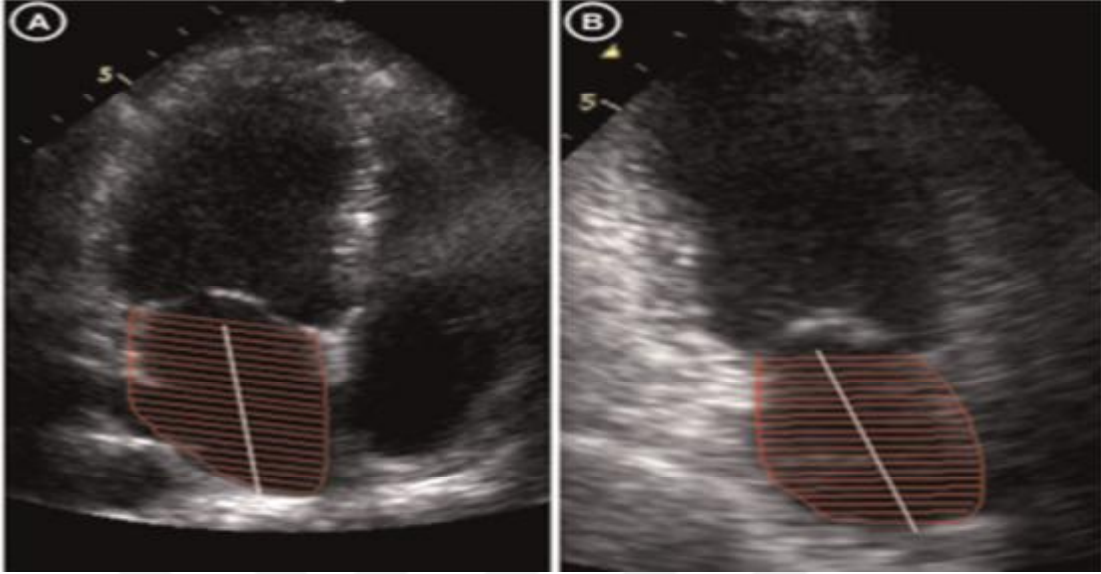


Şekil 9.Biplane area length yöntemi ile LA alan, uzunluk ve hacim ölçümü. LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, A: Alan, L: Mitral anüler plandan ölçülen uzunluk A: Apikal 4 boşluktan sol atriyum alanı, B: Apikal 2 boşluk sol atriyum alanı, C: Apikal 2 boşluk sol atriyum uzunluğu, D: Apikal 4 boşluk sol atriyum uzunluğu

Apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntülerinde end-sistolik dönemde maksimum LA çapları ölçülür. Alan (A) ve Mitral anüler plandan ölçülen uzunluk (L) temel ölçümlerdir. Bu yöntemin formülü: $(0.85 \times A1 \times A2) / (L1-L2 / 2)$ şeklinde LA hacmi hesaplanabilir.

LV: sol ventrikül, RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum

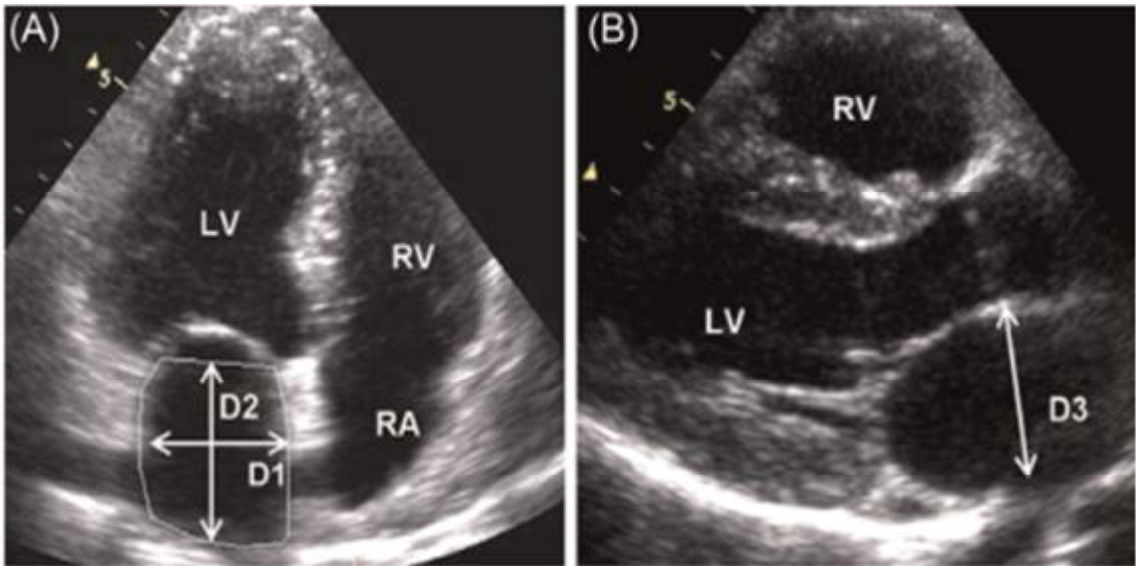
2. Modifiye simpson yöntemi (şekil-10)



Şekil 10.Modifiye simpson yöntemi ile LA alan ve hacim ölçümü. A: Simpson yöntemi ile apikal 4 boşluk sol atriyum alan ölçümü, B: Simpson yöntemi ile apikal 2 boşluk sol atriyum alan ölçümü

Apikal 4 ve apikal 2 boşluk kullanılarak end-sistole (maksimum LA boyutu) ölçülür:
 $P/4 \sum_{i=1}^{20} a_i \times b_i \times L / 20$, a_i ve b_i orthogonal görüntüden 20 disk içeren alandır.

3. Prolate ellipse yöntemi (şekil-11)



Şekil 11.Prolate ellipse yöntemi ile LA alan ve hacim ölçümü. A: Prolate ellipse yöntemi ile apikal 4 boşluk görüntülemeye sol atriyum alanı, B: Parasternal uzun eksen görüntüleme, LV: Sol ventrikül, RV: Sağ ventrikül, RA: Sağ atriyum, D1: Sol atriyumun mediolateral uzunluğu, D2: Sol atriyumun süperoinferiyor uzunluğu, D3: Sol atriyumun anteroposteriyor uzunluğu.

Apikal 4 boşluk görüntüde ve parasternal uzun aks görüntüleme end-sistolde (maksimum LA boyutu) anteroposterior, süperoinferior ve mediolateral ölçümler alınır. LA ise bu formülle hesaplanır: $(D1 \times D2 \times D3) \times (0.523)$

Bu yöntemlerden hangisinin daha iyi olduğu konusunda belli bir konsensüs yoktur.

Ancak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Ekokardiyografi Cemiyeti ile birlikte prolate ellipse ve modifiye simpson yöntemlerini önermektedir.⁽⁵¹⁾ Yüksek temporal rezolüsyona rağmen birçok çalışma hem iki boyutlu hem de üç boyutlu ekokardiyografiyi , MRI, multislice tomografi (MSBT) veya anjiyografiye göre LA volümü ölçmede daha az sensitif bulmuştur.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

2.2.2.2. Yeni teknikler

2.2.2.2.1. 3D Ekokardiyografi

3D ekokardiyografi (3DEKO) özellikle sol ventrikül volümü belirlemede 2D ekokardiyografiye (2DEKO) göre üstündür. Bu üstünlük LAV içinde geçerlidir.^(55,56) Günümüzde geleneksel 3DEKO sol ventrikül ve LA volüm ölçümünde onaylanmıştır.

2.2.2.2.2. Multi-slice Bilgisayarlı tomografi (MSBT)

Son yıllarda MSBT uygulamaları genişletilmiştir bunun nedeni MSBT'nin mükemmel uzaysal ve temporal (zamansal) rezolüsyonudur. Modifiye simpson yöntemi kullanılarak LA volümü tam olarak ölçülebilir.⁽⁵⁷⁾ Radyasyona maruziyet ve kontrast madde kullanımı rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2.2.2.3. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

Yüksek uzaysal rezolüsyon ve mükemmel miyokard sınırını göstermesi nedeniyle MRI atriyal volümleri belirlemede en iyi teknik olarak bilinir. LA şekil ve volümün detaylı incelenmesine olanak tanır. Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 20 sağlıklı gönüllü ve 20 kardiyomiyopati hastası MRI ile değerlendirilmiştir. LA sistolik alan 24 cm^2 'den daha küçük olması %95 oranda normal sınırlarda olduğu verisini vermiştir. MSBT'de olduğu gibi modifiye simpson yöntemi

kullanılmıştır ancak uzun çekim süreleri ve zor data analizi nedeni ile klinik pratikte sık kullanılmaz.

Birçok çalışma LA boyut ve hacmini değerlendirmede farklı görüntüleme tekniklerini kıyaslar. 2DEKO, MSBT ve MRI ile kıyaslandığında LAV'ü olduğundan daha küçük ölçmektedir.^(56,57) Ancak bu üç boyutlu teknikler günlük pratik kullanımda önerilmemektedir.

LAVi ise herhangi bir teknikle ölçülmüş LAV'ün hastanın vücut kitle indeksine (VKİ) bölünmesi ile ölçülür. VKİ hesaplamasında birçok yöntem kullanılır bunlardan en sık kullanılanı Du Bois formülüdür; $0.007184 \times \text{kilo}^{0.425} \times \text{boy}^{0.725}$

Diğer formüller aşağıda verilmiştir;

- Mosteller: $0.016667 \times \text{kilo}^{0.5} \times \text{boy}^{0.5}$
- Haycock: $0.024265 \times \text{kilo}^{0.5378} \times \text{boy}^{0.3964}$
- Gehan ve George: $0.0235 \times \text{kilo}^{0.51456} \times \text{boy}^{0.42246}$
- Boyd: $0.03330 \times \text{kilo}^{(0.6157 - 0.0188 \log_{10} \text{kilo})} \times \text{boy}^{0.3}$
- Fujimoto: $0.008883 \times \text{kilo}^{0.444} \times \text{boy}^{0.663}$
- Takahira: $0.007241 \times \text{kilo}^{0.425} \times \text{boy}^{0.725}$

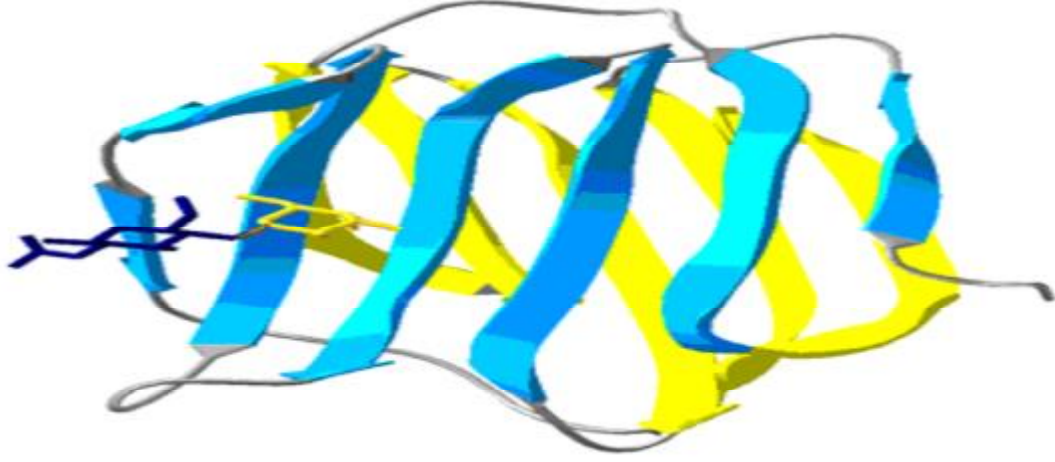
2.3. Atriyal fibrozis belirteçleri

2.3.1 Galektin-3 (Gal-3)

Galektinler eriyebilen B-galaktosidaz-bağlı lektinlerin bir grubudur. Lektinler özellikle inflamasyonda, immünolojik yanıtta ve kanserde önemli regülatuar rol oynarlar. Toplamda 15 adet galektin tipi tanımlanmıştır. Galektin-3 (Gal-3) galektin ailesi içinde en fazla üzerinde çalışılmıştır.

Gal-3 orta boyutta bir protein (29-35 kDa) olup 120 amino asit N-terminal bölgesinde, 130 amino asitte C-terminal bölgesinde bulunur (şekil-12). Gal-3, C-terminal bölge içeren karbonhidratlar ve N-terminal bölge içeren glikolize olmayan moleküller (hücre yüzeyi ve ekstraselüler reseptörler) ile ilişki kurar. Diğer galektinler gibi gal-3'de sinyal sekansı içermez. Primer olarak sitoplazmada, nadiren de çekirdek ve mitokondride bulunur. Gal-3 epitel, fibroblast, dendritik ve inflamatuvar hücrelerde bulunur. Ek olarak, gal-3 ekstraselüler alana salgılanır ve fonksiyon görür. Hücre

yüzeyindeki glikanlara bağlanarak transmembran sinyal olaylarında ve başka birçok hücrel fonksiyonda görev alır.



Şekil 12. İnsan Gal-3 molekülünün üç boyutlu görünümü⁽⁵⁸⁾

Gal-3'ün iyi bilinen ve ilginç bir özelliği fibrozisi tanımasıdır. Fibrojen ve skar oluşumu hasarlanma ve inflamasyonun sonucudur. Özellikle kalp yetmezliğinde gözlenir. Sağlıklı bir kalpte gal-3 seviyesi normal iken kalp yetmezliği olan hastalarda yükselir. Gal-3; prokollajen-1 ve hücrel proliferasyon sinyal üretiminden sorumlu olan kardiyak makrofajlar, perisitler, miyofibroblastlar ve fibroblastlardan salgılanır. Prokollajen-1 irreversibl şekilde kollajene dönüşür ve kardiyak fibrozise neden olur.⁽⁵⁹⁻⁶³⁾

Atriyal dokudaki fibrozisyapısal yeniden şekillenmeyi uyararak AF'nin devam etmesinde kritik bir rol oynar. Gal-3 fibrotik dokularda yüksek miktarda sentezlenir. Kalp yetmezliğinde gelişen kardiyak fibrozis ile ilişkilidir ve kalp yetmezliği ve mortaliteyi artırır.^(64,65) Son yıllarda yapılan çalışmalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş AF'li hastalarda da serum gal-3 seviyesinin arttığı bildirilmiştir.

2.3.2. Nötrofil lenfosit oranı (N/L oranı)

İnflamasyonu gösteren biyobelirteçler içinde sık kullanılanlardan birisi nötrofil lenfosit oranıdır (N/L oranı). N/L oranı AF'de, sol atriyal trombüslerde, iskemik kalp hastalıklarında ve inmede yükselmektedir.⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ N/L oranındaki yükselmeler özellikle

AF sonlanımlarında prognostik öneme sahiptir.N/L oranı basit, ucuz ve her yerde bulunabilen ve özellikle atriyal aritmiler için iyi bir ön gördürücüdür.

Nötrofiller non-spesifik inflamasyonun aktivasyonunu temsil ederken lenfositler fizyolojik stresi gösterir. N/L; nötrofiller ile lenfositler arasındaki dengeyi temsil eder ve değişimleri inflamasyon veya stres yanıtına göre değişir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda AF gelişimi ve nüksü ile N/L oranı arasında korelasyon olduğu gösterilmesine⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ rağmen bazı çalışmalar ise tersini iddia etmektedir.^(72,73)



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, en az bir, sınıf I veya sınıf III antiaritmik ilaca rağmen semptomatik PAF'ı olan ve bu nedenle kriyoablasyon yapılan 50 hasta dahil edildi. Hastalardan işlem öncesi detaylı bir öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Paroksizmal AF tesbiti için son üç ay içinde dökümanente edilmiş AF'li elektrokardiyogram (EKG) ya da 24 saatlik holter EKG'si ya da olay kaydedici (event recorder) kullanıldı. Hastalara işlem öncesi; transtorasik ekokardiyografi (TTE), açlık kan şekeri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı (N\L oranı için) yapıldı. İşlem öncesi tüm hastalardan galektin 3 ölçümü için venöz kan örneği alındı. Hastaların kullanmış olduğu tüm ilaçlar kayıt edildi. İşlem öncesi tüm hastalara sol atrial ve sol atrial apendiks trombüs varlığını ekarte etmek için transözefageal ekokardiyografi yapıldı, 3 gün önceden kullandıkları vitamin K antagonistleri kesilip günde iki defa 1 mg/kg subkütan enjeksiyon yolu ile düşük molekül ağırlıklı heparine geçildi. Tüm antiaritmik ilaçlar 5 yarılanma ömrü kadar önceden kesildi. Ekokardiyografide sol atrial volüm (LAV) ve sol atrial volüm indeksi hesaplandı (LAVi). Hastalara işlem sonrası ilk üç aylık dönemde bir antiaritmik tedavi ile birlikte vitamin K antagonisti başlandı. Üçüncü aydan sonra antiaritmik tedaviler kesildi ve antikoagülan tedavinin devamı CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemine göre belirlendi. Hastalar işlem sonrası 6. ve 12. aylarda kontrollere çağırıldı. Kontrollerde gal-3 düzeyi ölçümü için venöz kan örneği (6. ve 12. aylarda) alındı, N\L oranı için tam kan sayımı yapıldı. TTE ile LAV ve LAVi hesaplandı. Tüm hastalara her kontrolde 7 gün boyunca olay kaydedici takıldı ve AF varlığı, süresi, sıklığı değerlendirildi. Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- ✚ 18 yaş altı hastalar
- ✚ Hastanın istememesi ve/veya OAK kullanmayı reddedenler
- ✚ Geçirilmiş miyokard infarktüsü
- ✚ Son 3 ay içinde koroner arter bypass grefti operasyonu geçirenler
- ✚ Orta ve ciddi kalp kapak darlığı veya yetmezliği
- ✚ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %50
- ✚ Sol atrium boyutu >50mm
- ✚ Bilinen kanama diyatezi
- ✚ İleri derecede böbrek yetmezliği (cockcroft GFR<30 mL/min/1.73m²)
- ✚ İleri derecede karaciğer yetmezliği (ALT, AST X 3 kat)
- ✚ Malignensi
- ✚ Aktif enfeksiyon veya kollajen doku hastalıkları
- ✚ Hamilelik
- ✚ B-semptomimetik kullanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı

3.3. Transtorasik ve Transözefageal Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara kriyoablasyon işlemi öncesi, sonrasında 6 ay ve 12. ay TTE yapıldı. İşlem öncesi ise sol atrial ve sol atrial apendiks trombüsünü ekarte etmek için TÖE yapıldı. TTE incelemeler Vivid S5[®] kardiyovasküler ultrason sistemi (3S 1.5- 3.6 MHz prob Transtorasik GE Medikal Sistem, Buckinghamshire, UK) TÖE incelemeler ise Vivid S5[®] kardiyovasküler ultrason sistemi (6T-RS, 5.0 MHz prob Tee GE Medikal Sistem, Norway) kullanılarak uygulandı. TTE hastalara 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübit pozisyonu verilerek işlem yapıldı. TÖE ise hastalara xylocaine lokal anestezi spray ile orofarengeal bölgenin anestezisi sağlanarak gerçekleştirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği şekilde standart pencerelerden alınan ölçümlerle yayvan elips metodu ile LAV hesaplandı. LAV hesabı için alınan ölçümler; D1: parasternal uzun eksen görüntüden anteroposteriyör uzunluk, D2: apikal dört boşluk görüntüden süperoinferiyör uzunluk, D3: apikal dört boşluk görüntüden mediolateral uzunluk alınarak (D1xD2xD3)x0.523 formülü ile hesaplandı. LAVİ ise sol atrial volümün vücut yüzey alanına bölünmesi ile bulundu.

3.4. Olay Kaydedici (Event Recorder)

Çalışmaya alınan tüm hastalara kriyoablasyon sonrası nüksü değerlendirmek için 6. ve 12. aylarda yedi gün süreyle Novacor® R.Test Evolution 4 olay kaydedici kullanıldı. Nüks kriteri olarak semptomatik veya asemptomatik 30 saniye ve üzerinde atrial fibrillasyon atağı olması kabul edildi.

3.5. Serum Galektin 3 Düzeyi Tayini

Çalışma grubunu oluşturan 50 hastanın kriyoablasyon öncesi, ablasyondan sonraki 6. ve 12. aylardaki serum gal-3 düzeyini ölçmek için serumları ayrılmak üzere düz biyokimya tüplerine periferik venöz kanları alındı. Kan örnekleri 3000 g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı. Ayrılan serumlar -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Analiz gününde serumlar oda ısısına getirildikten sonra ELISA (EnzymeLinkedImmunsorbentAssay) yöntemi ile DSX Four-PlateAutomated ELISA ProcessingSystem (DynexTechnologies, Virginia, USA) mikroELISA cihazı kullanılarak ölçüldü. Kit olarak Elabscience Human Gal-3 Elisa Kit kullanıldı. Ölçümler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.6. Nötrofil / Lenfosit (N/L) oranı ölçümü

Çalışmaya alınan tüm hastalardan kriyoablasyon öncesi, 6. ay ve 12. ayda tam kan sayımı örnekleri alındı. Örnekler Grenier Bio-One 4.5 ml K3E K3 EDTA marka tüplere alındı. N/L oranı $10^3/\mu\text{l}$ cinsinden hesaplandı.

3.7. Kriyoablasyon Tekniği

Çalışmaya alınan tüm hastalara kriyoablasyon işlemi öncesi midazolam ile sedatize edildi. İnvaziv arteriyel kan basıncı, oksijen saturasyonu ve elektrokardiyogramı işlem boyunca münitorize edildi. Hastalara kriyoablasyonda Medtronic ArcticFront Advance 2AF283 28 mm çapında balon ve sheat olarak Medtronic Flexcath Advance 4FC12 12 Fr kullanılmıştır. Pulmoner venleri haritalamak için Medtronic Achieve 15 mm veya 20 mm mapping katateri kullanılmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastaların bir yıllık takibi süresince ölçülen sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Nüks için risk faktörlerini belirlemek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalaması 49.84 ± 12.45 olarak saptanmıştır. Hastaların %56'sı erkek, %44'ü kadın cinsiyettedir. Hastaların vücut yüzey alanı Du Bois formülü ($0.007184 \times \text{kilo}^{0.425} \times \text{boy}^{0.725}$) ile hesaplanmıştır ve ortalama 1.92 ± 0.16 m² hesaplanmıştır. Hastaların %52'sinde hipertansiyon, %10'unda diabetes mellitus, %28'inde hiperlipidemi, %20'sinde koroner arter hastalığı ve %6'sında serebrovasküler olay veya transient iskemik atak mevcuttur. Hastaların %52'si hiç sigara kullanmamış, %36'sı bırakmış ve %12'si halen sigara kullanmaktadır.

Hastaların semptomları için yapılan EHRA skorlamasında; hastaların %20'sinin EHRA skoru 1, %46'sının 2, %34'ünün 3 olarak tespit edilmiştir. EHRA skoru 4 olan hasta yoktur. Hastaların hesaplanan CHA₂DS₂-VASC skor ortalaması 1.34'dür.

Hastaların kriyoablasyon öncesinde %12'si herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmazken, %24'ü B-bloker, %6 kalsiyum kanal blokeri, %28'i amiodaron, %28'i propafenon ve %2'si sotalol kullanmaktaydı. Antikoagülan/antiagregan kullanımına bakılacak olursak hastaların %30'u herhangi bir antikoagülan/antiagregan kullanmamaktaydı. %32'si vitamin K antagonisti, %16'sı YOAK'lardan birisini, %18'i asetilsalisilik asit ve %4'ü klopidogrel kullanmaktaydı. Hastaların toplamda %42'si ACEi/ARB ve yine hastaların %20'si statin almaktaydı.

Hastaların kriyoablasyon öncesi ölçülen sol atriyal volüm ortalaması 46.76 ± 14.74 ml, sol atriyal volüm indeks ortalaması 24.11 ± 7.26 ml/m² olarak ekokardiyografi ile hesaplanmıştır.

Hastaların kriyoablasyon öncesi galektin-3 değerleri ortalama 6.76 ± 3.03 ng/ml, nötrofil/lenfosit oranları $2.52 \pm 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçülmüştür (Tablo-10).

Tablo 10.Hastaların Demografik Özellikleri

Cinsiyet; Kadın (%)	22 (%44)
Erkek (%)	28 (%56)
Yaş (yıl)	49.84 (\pm 12.45)
Vücut yüzey alanı (VYA) (m ²)	1.92 (\pm 0.16)
Hipertansiyon, n (%)	26 (%52)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (%10)
Hiperlipidemi, n (%)	14 (%28)
Koroner arter hastalığı, n (%)	10 (%20)
SVO/TİA, n (%)	3 (%6)
Sigara kullanımı, n (%);	
· Hiç kullanmamış	26 (%52)
· Bırakmış	18 (%36)
· Halen kullanıyor	6 (%12)
Alkol kullanımı;	10 (%20)
EHRA skoru (1,2,3,4)	
· 1	10 (%20)
· 2	23 (%46)
· 3	17 (%34)
· 4	0 (%0)
CHA ₂ DS ₂ -VASC skoru	1.34
Ablasyon öncesi antiaritmik kullanımı, n (%);	
· Yok	6 (%12)
· Var	
· B-bloker	12 (%24)
· Kalsiyum kanal blokeri	3 (%6)
· Amiodaron	14 (%28)
· Propafenon	14 (%28)
· Sotalol	1 (%2)
Antikoagülan/antiagragan kullanımı, n (%);	
· Yok	
· Vitamin K antagonisti	15 (%30)
· YOAK	16 (%32)
· Asetilsalisilik asit	8 (%16)
· Klopidoğrel	9 (%18)
	2 (%4)
ACEi/ARB kullanımı, n (%)	21 (%42)
Statin kullanımı, n (%)	10 (%20)
LAV (ml)	46.76 (\pm 14.74)
LAVi (ml/m ²)	24.11 (\pm 7.26)
Galektin-3 (ng/ml)	6.76 (\pm 3.03)
N/L oranı (10 ³ /μl)	2.52 (\pm 1.3)
SVO/TİA: serebrovasküler olay/Transient iskemik atak, EHRA: Avrupa Kalp Ritim Birliği, YOAK: Yeni nesil oral antikoagülan, ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, LAV: Sol atriyal volüm, LAVi: Sol atriyal volüm indeksi, N/L: Nötrofil/lenfosit oranı.	

Hastalar kriyoablasyon sonrası 6. ay ve 1. yıldaki takiplerinde primer sonlanım olarak nüks olup olmaması belirlenmiştir. 1. yılın sonunda hastaların %28'inde nüks gelişmiştir. Kadınların %13.6'sında, erkeklerin ise %39.3'ünde nüks gelişmiştir (p=0.061). Nüks gelişen hastaların yaş ortalaması 43.71 ± 17.02 , vücut yüzey alanı 1.97 ± 0.17 m² olarak hesaplanmıştır. Nüks gelişmeyen hastaların yaş ortalaması ise 52.22 ± 9.42 , vücut yüzey alanı 1.91 ± 0.15 m² olarak hesaplanmıştır.

1. yılın sonundaki nüks vakalarından %19.2'sinde hipertansiyon (p=0.211), %40'ında diabetes mellitus (p=0.611), %7.1'inde hiperlipidemi (p=0.760) ve %10'unda koroner arter hastalığı (p=0.246) mevcuttur. Nüks gelişen vakaların hiçbirinde kriyoablasyon öncesi SVO/TİA öyküsü yokken, nüks gelişmeyen vakaların 3 tanesinde kriyoablasyon öncesinde SVO/TİA öyküsü mevcuttu. Sigara hiç kullanmamış hastaların %26.9'unda, bırakmış olanların %38.9'unda nüks gözlenmiştir. Alkol kullanan hastaların yarısında nüks gözlenmiştir.

AF semptomlarının nüks üzerine etkisi EHRA skorlaması ile değerlendirildi. EHRA skoru 1 olanların %30'unda, 2 olanların %34.8'inde ve 3 olanların %17.6'sında nüks gelişmiştir. EHRA skoru 4 olan hasta çalışmada yoktur (p=0.485). Nüks vakalarının CHA₂DS₂-VASC skor ortalaması 0.92 iken nüks olmayanların 1.5'dir (p=0.505).

İlaç kullanımlarına bakılacak olursa tüm hastalara kriyoablasyondan sonra ilk 3 ay amiodaron verilmiştir. Kriyoablasyon öncesi herhangi bir antiaritmik kullanmayan hastaların %83.3'ünde 1. yılın sonunda nüks gözlenirken, B-bloker kullananların %25'inde, amiodaron kullananların %28.6'sında ve propafenon kullananların %14.3'ünde nüks gözlenmiştir. Kriyoablasyon öncesi antiaritmik ilaç kullanımı kriyoablasyon sonrası anlamlı şekilde nüksleri azaltmıştır (p=0.034). antikoagülan/antiagregan kullanmayan hastaların %46.7'sinde, vitamin K antagonisti kullananların %12.5'inde, YOAK kullananların %25'inde, asetilsalisilik asit kullananların %22.2'sinde ve klopidogrel kullananların %50'sinde nüks gelişmiştir (p=0.271). ACEi/ARB kullananların %19'unda nüks gelişmiştir (p=0.341), statin kullananların hiçbirinde nüks gelişmemiştir (p=0.045). (Tablo-11)

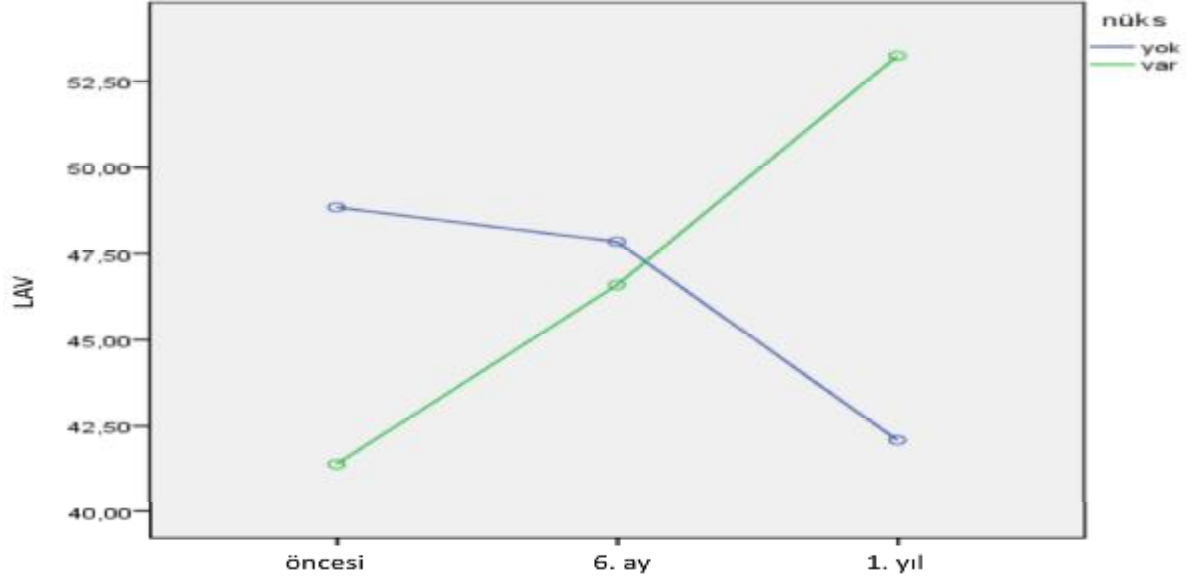
Tablo 11.Nüks gelişen ve nüks gelişmeyen hastaların demografik verilere göre ayrımı

	Nüks var, n=14 (%28)	Nüks yok, n=36 (%72)	P değeri
Cinsiyet; Kadın; n (%)	3 (%13.6)	19 (%86.4)	0.061
Erkek ; n (%)	11 (%39.3)	17 (%60.7)	
Yaş	43.71 (±17.02)	52.22 (±9.42)	0.096
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.97 (±0.17)	1.91 (±0.15)	0.236
Hipertansiyon, n (%)	5 (%19.2)	21 (%80.8)	0.211
Diabetes mellitus, n (%)	2 (%40)	3 (%60)	0.611
Hiperlipidemi, n (%)	1 (%7.1)	13 (%92.9)	0.760
Koroner arter hastalığı, n (%)	1 (%10)	9 (%90)	0.246
SVO/TİA, n (%)	0 (%0)	3 (%100)	0.550
Sigara kullanımı, n (%);			0.182
• Hiç kulanmamış	7 (%26.9)	19 (%73.1)	
• Bırakmış	7 (%38.9)	11 (%61.1)	
• Halen kullanıyor	0 (%0)	6 (%100)	
Alkol kullanımı	5 (%50)	5 (%50)	0.416
EHRA skoru (1,2a,2b,3,4)			0.485
• 1	3 (%30)	7 (%70)	
• 2	8 (%34.8)	15 (%65.2)	
• 3	3 (%17.6)	14 (%82.4)	
• 4	0 (%0)	0 (%0)	
CHA2DS2-VASC skoru	0.92	1.5	0.505
Ablasyon öncesi antiaritmik kullanımı, n (%);			0.034
Yok	5 (%83.3)	1 (%16.7)	
Var;			
•B-bloker	3 (%25)	9 (%75)	
•Kalsiyum kanal blokeri	0 (%0)	3 (%100)	
•Amiodaron	4 (%28.6)	10 (%71.4)	
•Propafenon	2 (%14.3)	12 (%85.7)	
•Sotalol	0 (%0)	1 (%100)	
Antikoagülan/antiagragan kullanımı, n (%);			0.271
• Yok	7 (%46.7)	8 (%53.3)	
• Vitamin K antagonisti	2 (%12.5)	14 (%87.5)	
• YOAK	2 (%25)	6 (%75)	
• Asetilsalisilik asit	2 (%22.2)	7 (%77.8)	
• Klopidoğrel	1 (%50)	1 (%50)	
ACEi/ARB kullanımı, n (%)	4 (%19)	17 (%81)	0.341
Statin kullanımı, n (%)	0 (%0)	10 (%100)	0.045
SVO/TİA: serebrovasküler olay/Transient iskemik atak, EHRA: Avrupa Kalp Ritim Birliği, YOAK: Yeni nesil oral antikoagülan, ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri.			

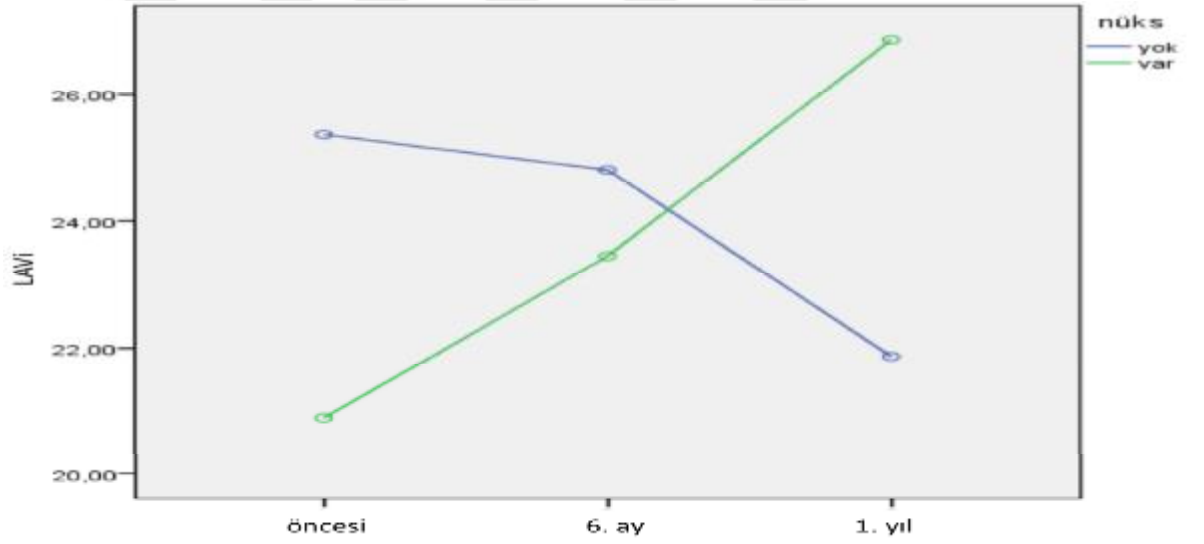
Kriyoablasyon öncesi, 6 ay sonrası ve 1 yıl sonrası yapılan EKO incelemelerinde LAV ve LAVi hesaplanmıştır. Nüks gelişen hastaların işlem öncesi LAV'leri 41.39 ± 18.13 ml iken 1. yılın sonunda 53.24 ± 22.11 ml olarak ölçülmüştür ($p=0.037$), nüks gelişmeyen hastalarda ise LAV kriyoablasyondan önce 48.85 ± 12.89 ml, 1. yılda ise 42.08 ± 13.85 ml'dir (şekil-13 ve şekil-15). LAVi ise işlem öncesi nüks gelişen vakalarda 20.9 ± 8.91 ml/m² iken 1. yılın sonunda 26.85 ± 11.28 ml/m²'dir. Nüks gelişmeyen vakalarda ise işlem öncesi LAVi 25.36 ± 6.21 ml/m², 1. yılın sonunda ise 21.87 ± 6.66 ml/m²'dir ($p=0.05$) (Tablo-12) (şekil-14 ve şekil-16).

Tablo 12.LAV ve LAVi değişimleri

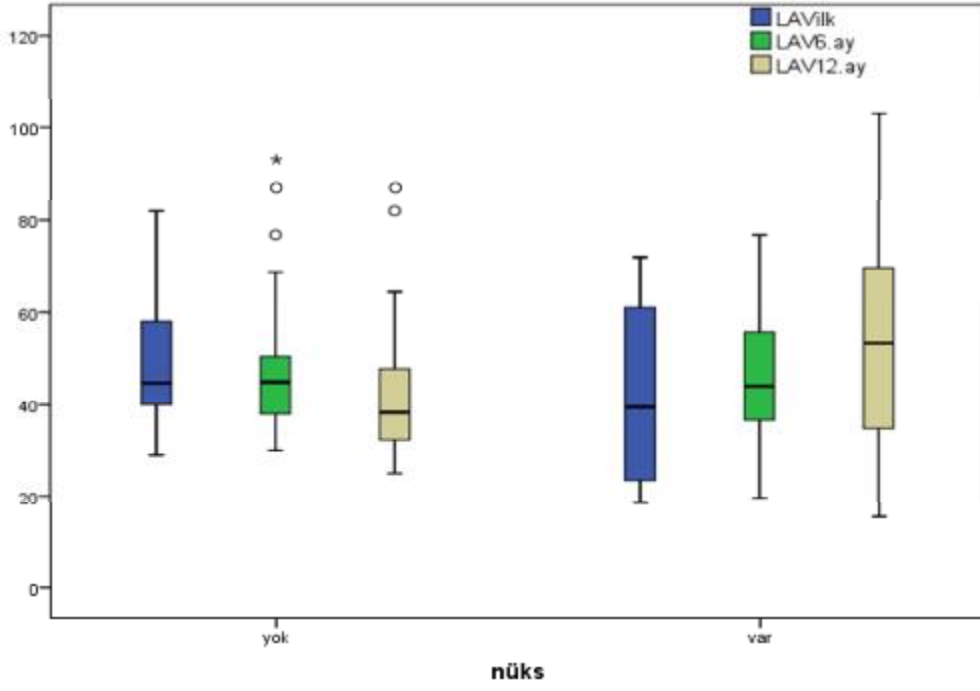
	Nüks var, n=14 (%28)	Nüks yok, n=36 (%72)	P değeri
LAV			
· İşlem öncesi	41.39 (± 18.13)	48.85 (± 12.89)	0.109
· 6. Ay	46.59 (± 16.37)	47.85 (± 14.45)	0.791
· 12. Ay	53.24 (± 22.11)	42.08 (± 13.85)	0.037
LAVi			
· İşlem öncesi	20.9 (± 8.91)	25.36 (± 6.21)	0.05
· 6. Ay	23.45 (± 8.01)	24.80 (± 6.58)	0.542
· 12. Ay	26.85 (± 11.28)	21.87 (± 6.66)	0.05
LAV: Sol atriyal volüm, LAVi: Sol atriyal volüm indeks			



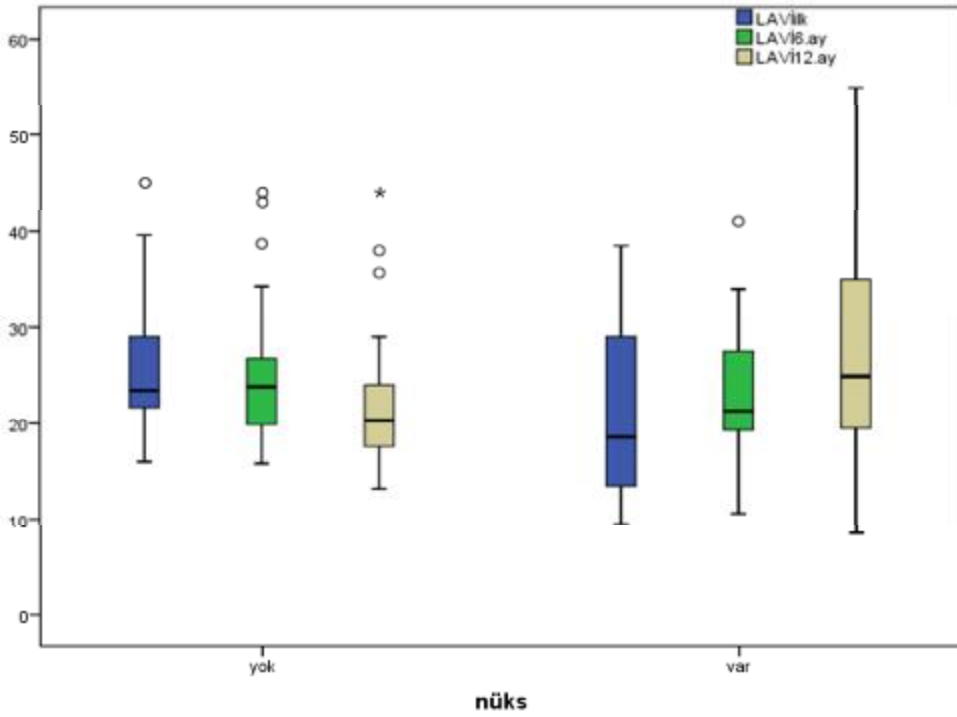
Şekil 13.Kriyoablasyon sonrası nüks olan ve nüks olmayan hastaların LAV değişimleri



Şekil 14.Kriyoablasyon sonrası nüks olan ve nüks olmayan hastaların LAVi değişimleri



Şekil 15. Nüks olan ve olmayan hastaların öncesi, 6. ay ve 1. yıl'daki LAV değişimleri.



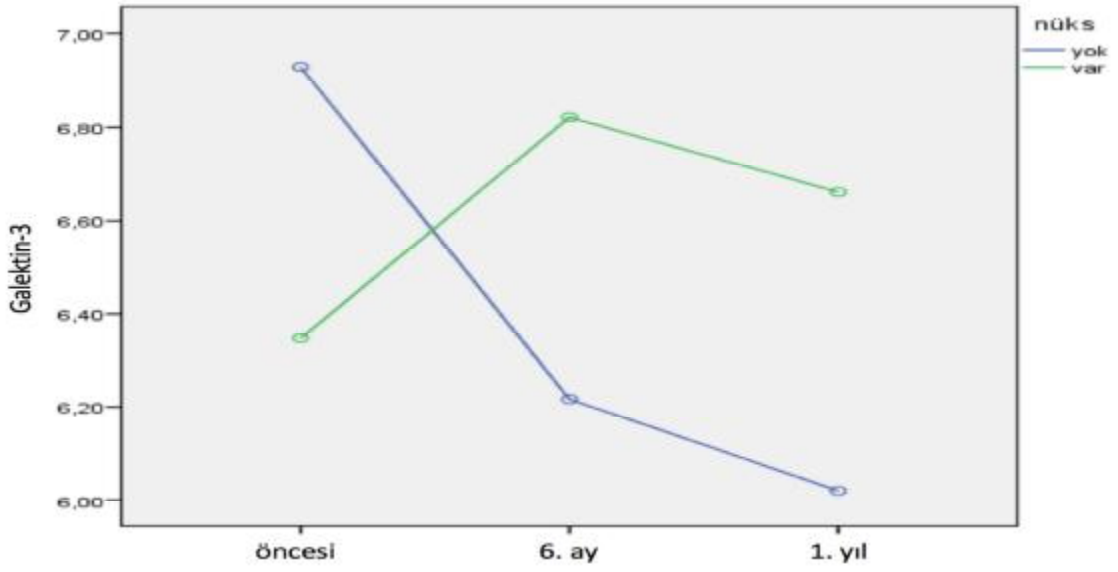
Şekil 16. Nüks olan ve olmayan hastaların öncesi, 6. ay ve 1. yıl'daki LAVi değişimleri.

Nüks eden hastaların kriyoablasyon öncesi Gal-3 ortalaması 6.34 ± 4.13 ng/ml iken 6. ayda 6.82 ± 4.00 ng/ml, 1. yılda 6.66 ± 4.09 ng/ml olarak tespit edilmiştir (p değerleri sırası ile 0.627, 0.703, 0.516). Nüks olmayan vakalarda işlem öncesi Gal-3 ortalaması 6.92 ± 2.53 ng/ml iken, 6. ayda 6.21 ± 3.14 ng/ml, 1. yılda 6.02 ± 2.95 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Tablo-13, Şekil-17, Şekil-18).

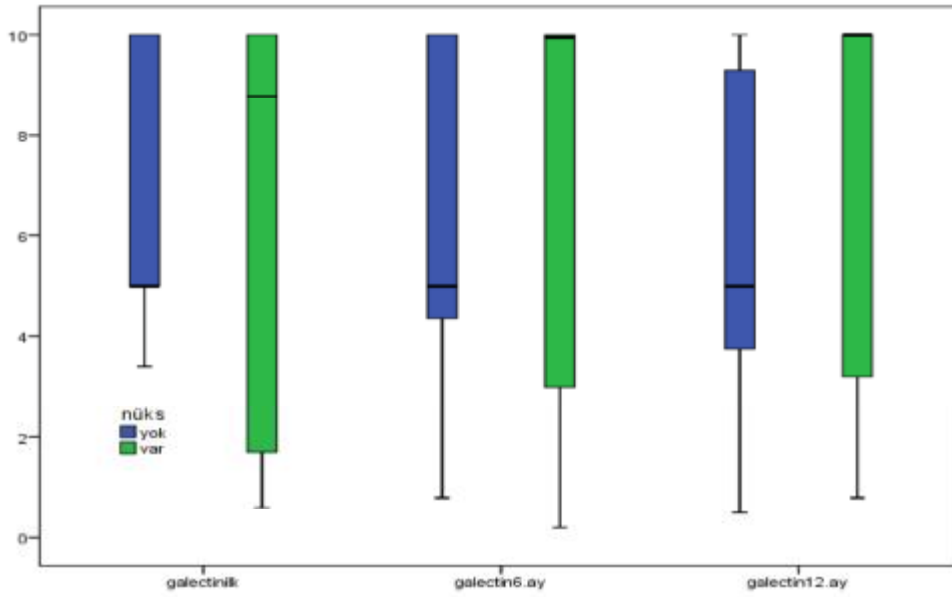
N/L oranı nüks eden hastalarda işlem öncesi 3.15 ± 1.59 $10^3/\mu\text{l}$ iken 6. ayda 2.79 ± 0.97 $10^3/\mu\text{l}$ ve 1. yılda 2.28 ± 1.07 $10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçülmüştür (p değerleri sırası ile 0.106, 0.031, 0.674). Nüks olmayan vakalarda işlem öncesi 2.27 ± 1.09 $10^3/\mu\text{l}$ iken 6. ayda $2.16 (\pm 0.92)$ $10^3/\mu\text{l}$, 1. yılda 1.98 ± 0.66 $10^3/\mu\text{l}$ olarak tespit edilmiştir (Tablo-13, Şekil-19, Şekil-20).

Tablo 13. İşlem öncesi, 6. ay ve 1. yıl Galektin-3 ve N/L oranları

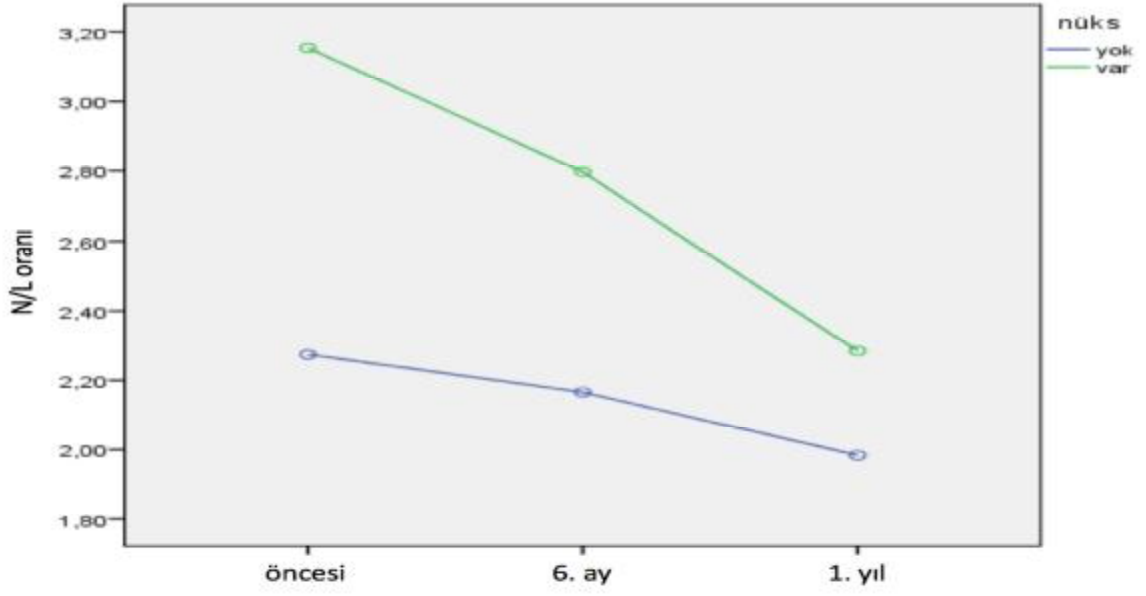
	Nüks var, n=14 (%28)	Nüks yok, n=36 (%72)	P değeri
Galektin-3			
· İşlem öncesi	6.34 (± 4.13)	6.92 (± 2.53)	0.627
· 6. Ay	6.82 (± 4.00)	6.21 (± 3.14)	0.703
· 12. Ay	6.66 (± 4.09)	6.02 (± 2.95)	0.516
N/L oranı			
· İşlem öncesi	3.15 (± 1.59)	2.27 (± 1.09)	0.106
· 6. Ay	2.79 (± 0.97)	2.16 (± 0.92)	0.031
· 12. Ay	2.28 (± 1.07)	1.98 (± 0.66)	0.674
N/L: Nötrofil/lenfosit oranı			



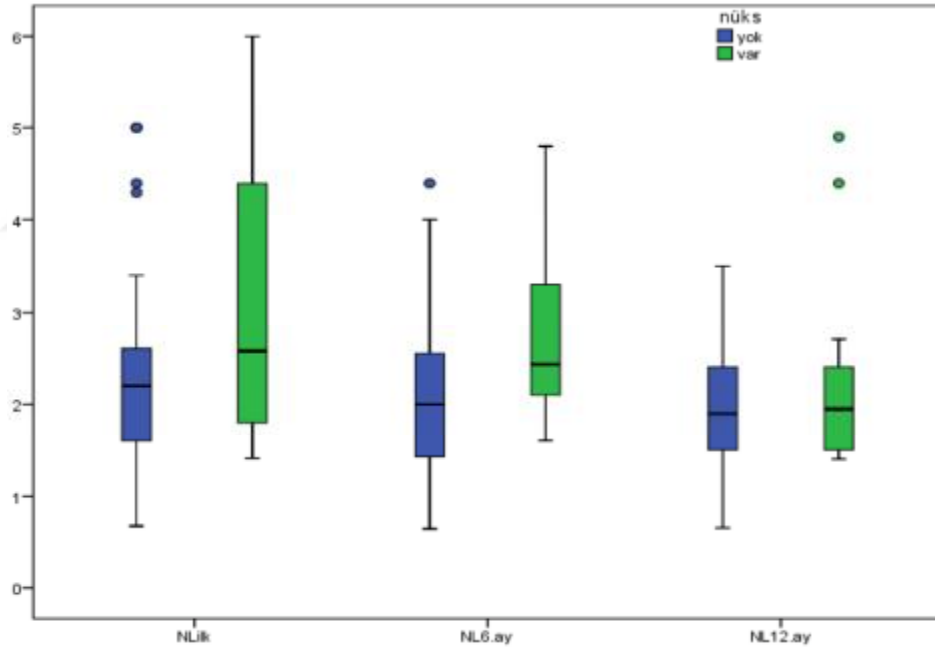
Şekil 17.Nüks olan ve olmayan hastalarda Galektin-3 değişimi



Şekil 18.Kriyoablasyon öncesi (ilk), 6. ay ve 1. yıldaki Galektin-3 değişimleri



Şekil 19. Nüks olan ve olmayan hastalarda N/L oranı değişimleri



Şekil 20. Kriyoablasyon öncesi (ilk), 6. ay ve 1. yıldaki N/L oran değişimleri

5. TARTIŞMA

AF ablasyonu sonrası uzun dönemde prosedür başarısını etkileyen faktörler içinde LAV ve LAVi mevcuttur.⁽⁷⁴⁾ Başarılı kateter ablasyonu LA yeniden şekillenmesini engelleyerek LAV ve LAVi'in artmasını önler.⁽⁷⁵⁾ Çalışmamızda PAF'lı hastalarda kriyoablasyon sonrası 6 ay ve 1 yıllık takiplerde nüksü öngördürmede en değerli parametre LAV ve LAVi bulunmuştur. Çalışmamızda LAV ve LAVi dışında nüksü öngörmek amaçlı fibrozis belirteçleri olan Gal-3 ve N/L oranı kullanılmıştır ancak anlamlı bir azalma tespit edilmemiştir. Hastalarda nüksü belirlemek amacıyla kriyoablasyon sonrası 6. ay ve 1. yılda 7 günlük olay kaydediciler takılmıştır ve semptom olan veya olmayan 30 saniye üzerindeki PAF atakları nüks olarak kabul edilmiştir. Ablasyon işleminde prosedür gereği birçok komplikasyon olmaktadır. Çalışmamıza başlangıçta dahil edilen hastalardan ikisinde işlem esnasında kardiyak tamponad gelişmiştir ve hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Minör kanama komplikasyonları yaklaşık 3 hastada gelişmiş lokal müdahaleler ile tedavi edilmiştir.

LAV ve LAVi birçok çalışmada da atriyal yeniden şekillenmeyi ve nüksü öngördürdüğü gösterilmiştir. Jeevanantham ve ark. metaanalizinde AF rekkürensi olan hastalarda LAVi'nin artış gösterdiği tespit edilmiştir.⁽⁷⁶⁾ Erdei ve ark. 36 hasta ile yapmış oldukları çalışmada kriyoablasyon yapılan paroksizmal AF'li hastalarda AF'si tekrarlayan hastaların LA boyutlarında genişleme olduğu ve LA fonksiyonlarının azaldığı tespit edilmiştir.⁽⁷⁷⁾ Costa ve ark. yapmış oldukları geniş çaplı 809 antiaritmik ilaçlara dirençli AF'li hastalarda ablasyon öncesi kardiyak BT ve elektroanatomik haritalama ile LAV ölçülmüştür ve ortalama 2,4 yıl takip edilmiştir. Uzun dönemde pulmoner ven izolasyon başarısında LAV'deki değişimin AF tipinden bile daha önemli olduğu görülmüştür.⁽⁷⁸⁾ Nedios ve ark. 103 hasta ile yapmış oldukları başka bir çalışmada paroksizmal ve persistan AF'li hastalara ablasyon yapılmıştır ve 26 ±14 ay takip edilmiştir. LA boyutları hem EKO ile hem de BT ile değerlendirilmiştir. Takip sonunda başarılı olan ablasyon hastalarında LA dilatasyonu görülmemiştir.⁽⁷⁹⁾Yapılan çalışmalarda sadece LAV veya LAVi bakılmamış olup LA fonksiyonları da incelenmiştir. Antonilli ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 64 AF'lu hasta radyofrekans ablasyona gitmiştir hastaların ablasyon öncesi LA ejeksiyon fraksiyonu incelenmiştir ve bu fraksiyonun %40'ın altında olanlarda ablasyonun daha yararlı

olduğu gösterilmiştir.⁽⁸⁰⁾Yirmi beş çalışmanın incelendiği Xiong ve ark. yapmış oldukları meta-analizde (toplam 2040 hasta) kateter ablasyon öncesi LA boyutları ve LA ejeksiyon fraksiyonu incelenmiştir, ablasyon sonrası özellikle LA volümleri ve LA çaplarında anlamlı küçülme olduğu bulunmuştur. Aynı meta-analizde LA ejeksiyon fraksiyonunda persistan AF'li hastalarda anlamlı değişme yok iken paroksizmal AF'li hastalarda anlamlı düzelme vardır.⁽⁸¹⁾Canpolat ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada 41 paroksizmal AF'li hastalarda ablasyon öncesinde, 6 ay ve 12 ay sonrasında transtorasik EKO ile LAVi, sol intra-, sağ intra- ve inter-atriyal elektromekanik ileti gecikmesi ölçülmüştür. Başarılı ablasyonlarda LA yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin durduğu ancak başarısız ablasyonlarda yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin gerçekleştiği tespit edilmiştir.⁽⁸²⁾ Çalışmamızda LAV değerleri incelenecek olursa 6. ayda başarılı ve başarısız ablasyonlar arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen (p=0.791), 12. ayda başarılı ablasyon vakalarında LAV'de anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p=0.037), LAVi incelendiğinde 6. ayda başarılı ve başarısız ablasyonlar arasında anlamlı fark yoktur (p=0.542) ancak 12. aydaki veriler incelendiğinde başarısız ablasyon grubunda LAVi değeri 26.85 iken başarılı ablasyon grubunda 21.87'dir (p=0.05).

Çalışmamızda bakılan diğer bir parametre olan Gal-3 özellikle miyokardiyal fibrozis belirteci olarak uzun zamandır bilinmektedir. Gal-3 ile yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu sistolik fonksiyon bozukluğu ile giden kalp yetmezlikli olgulardan oluşmaktadır. Son yıllarda Gal-3'ün sadece bir ventrikül fibrozis belirteci değil atriyal fibrozis belirteci de olduğu ön görülmektedir ancak yapılan çalışmalarda Gal-3'ün atriyal yeniden şekillenmede (atriyal fibroziste) rolü tartışmalıdır. Ho ve ark. yapmış oldukları bir analizde Framingham kohort çalışmasında 3306 birey 10 yıl boyunca izlenmiştir ve AF gelişip gelişmediğine bakılmıştır. Bireylerin 250'sinde AF gelişmiştir. AF gelişen bireylerin Gal-3 düzeyleri yaş ve cinsiyete göre incelendiğinde AF'li olgularda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ancak AF için bilinen geleneksel risk faktörlerine göre incelendiğinde Gal-3 değerlerinin AF ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır.⁽⁸³⁾Lippi ve ark. yaptıkları bir meta-analizde yedi kohort çalışması incelenmiştir. Dört çalışmada AF ile Gal-3 arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.⁽⁸⁴⁾ Elektriksel kardiyoversiyon sonrası rekkürenste ise Begg ve ark. incelediği biyomarkerlerden biri olan Gal-3 AF rekkürensini öngördürmemiştir.⁽⁸⁵⁾Gürses ve ark.

yaptıkları 76 paroksizmal ve persistan AF'li hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada LAVi ve Gal-3, AF'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.⁽⁸⁶⁾Yalçın ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş paroksizmal AF'li hastalarda serum Gal-3 anlamlı bir şekilde atriyal yeniden şekillenme ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁸⁷⁾

Gal-3 ve AF arasındaki ilişki ile ilgili günümüzde çelişkili çalışmalar mevcuttur ve yukarıda özetlenmiştir. Gal-3 ile ilgili diğer önemli bir durum ise AF ablasyonundan sonra atriyumlar için fibrozis belirteci olarak değişim gösterip göstermediğidir. Clementy ve ark. yaptıkları bir çalışmada 160 hastaya ablasyon uygulanmış ve 1 yıl takip edilmiştir. Rekkürens göstermede holter EKG kullanılmıştır. Hastalardan ablasyon öncesi Gal-3 değerleri yüksek ve LA boyutları büyük olanlarda anlamlı oranda rekkürens tespit edilmiştir.⁽⁸⁸⁾Aynı çalışmada Gal-3 değeri 15 ng/ml altında ve LA boyutu 40 mm'den küçük olan hastalarda rekkürens anlamlı olarak az tespit edilmiştir. Wu ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada 50 persistan AF'li hasta 46 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır. Persistan AF'li hastalarda ablasyon öncesi sağlıklı bireylere göre Gal-3 daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). AF'li hastalar ablasyona alınmış ve takip edilmiştir. Takipte rekkürens olan hastalardaki başlangıçtaki Gal-3 seviyeleri rekkürens olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir.⁽⁸⁹⁾Yapılan birçok çalışmada dikkat edilecek olursa ablasyon öncesi Gal-3 düzeylerine bakılarak rekkürens öngörülmüştür, ancak Kornej ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada 105 AF hastası ve 14 kontrol grubu alınmıştır. AF hastalarında kateter ablasyon öncesi kontrol grubuna göre Gal-3 anlamlı olarak daha yüksektir ancak 6. ayda bakılan Gal-3 düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmaya göre Gal-3 seviyeleri diğer komorbid durumlara bağlı olabileceği ancak ritim ile ilişkili olmadığı bu nedenle kateter ablasyon sonrası ritim kontrolünü ön gördürmede kullanılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır.⁽⁹⁰⁾Çalışmamızda ise 50 paroksizmal AF'li hastaların tamamı kryoablasyona alınmıştır ve işlem öncesi, işlem sonrası 6. ay ve 1. yılda serum Gal-3 düzeyleri ölçülmüştür. İşlem başarısı 6. ay ve 1. yılda 7 gün boyunca takılan event recorderlar ile değerlendirilmiştir. Rekkürens gelişen ve gelişmeyen gruplar kıyaslandığında işlem öncesi, 6. ay ve 1. yıl Gal-3 değerleri arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır (işlem öncesi $p=0.627$, 6. ay $p=0.703$, 1. yıl $p=0.516$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da rekkürens vakalarında Gal-3 seviyelerinde hafif artış,

rekürrens olmayan vakalarda ise hafif azalma dikkat çekmiştir (rekürrenslerde 6.34 ng/ml 'den 6.66 ng/ml iken rekürrens olmayanlarda 6.92 ng/ml'den 6.02 ng/ml).

Diğer bir fibrozis belirteci olan ve çalışmamızda bakılan laboratuvar parametresi ise nötrofil lenfosit oranıdır (N/L oranı). N/L oranı, AF'de, sol atriyal trombüslerde, iskemik kalp hastalıklarında ve inmede yükselmektedir. N/L oranındaki yükselmeler özellikle AF sonlanımlarında prognostik öneme sahiptir. Nötrofiller non-spesifik inflamasyonun aktivasyonunu temsil ederken lenfositler fizyolojik stresi gösterir. N/L; nötrofiller ile lenfositler arasındaki dengeyi temsil eder ve değişimleri inflamasyon veya stres yanıtına göre değişir. Yapılan çalışmalarda N/L oranı ile AF gelişimi veya ablasyon sonrası nüks arasında tartışmalı bir ilişki vardır. Gibson ve ark. yaptıkları bir çalışmada koroner arter bypass cerrahisi sonrası yeni gelişen AF'li hastalarda N/L oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁽⁹¹⁾ Başka bir çalışmada Canpolat ve ark. 251 AF hastasına kryoablasyon uygulamıştır ve hastaları yaklaşık 19 ay takip etmiştir rekürrens gelişen hastalarda ablasyon öncesi N/L oranı daha yüksek bulmuştur.⁽⁶⁹⁾ Miyokardiyal fibrozisi gösteren birçok parametrenin çalışıldığı Sönmez ve ark. yaptıkları çalışmada Gal-3, matrix metalloproteinaz-9, lipokalin-2, N-terminal propeptid tip 3 prokollajen, Hs-CRP ve N/L oranı 52 AF'li hastada ölçülmüştür ve tüm parametreler anlamlı olarak AF'li grupta yüksek tespit edilmiştir.⁽⁹²⁾ Sung ve ark. yaptıkları bir çalışmada katater ablasyon sonrası rekürrensi öngördürmede N/L oranı anlamlı bulunmuştur.⁽⁹³⁾ Birçok klinik çalışma atriyal fibrozis belirteci olarak N/L oranının AF rekürrensini belirlemede kullanılabileceğini göstermiştir ancak az da olsa bazı çalışmalarda ise N/L oranı değişimi AF gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Örneğin Durukan ve ark. yaptıkları çalışmada 523 koroner arter bypass grefti operasyonu geçiren hastalar takip edilmiştir. Operasyon sonrası AF'ye giren hastalar ile normal sinüs ritminde olan hastaların preop N/L oranları incelenmiş ve anlamlı fark bulunamamıştır.⁽⁹⁴⁾ Çalışmamızda rekürrens olan ve olmayan vakalarda ablasyon öncesi, 6 ay sonrası ve 1 yıl sonrası N/L oranı ölçülmüştür. 1 yılın sonunda rekürrens olan vakalar ile olmayan vakalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.106), ablasyondan 6 ay sonra bakılan N/L oranlarında ise anlamlı bir fark bulunmuş olup AF rekürrensi olan vakalarda daha yüksek tespit edilmiştir (p=0.031) ancak 1. yılın sonunda rekürrens vakalarında N/L oranı daha yüksek olsada (rekürrenslilerde $2.28 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, rekürrens olmayanlarda $1.98 \cdot 10^3/\mu\text{l}$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.674).

Antiaritmik tedavi plasebo ile kıyaslandığında antiaritmik ilaçlar iki kat daha fazla sinüs ritmine çevirmekte ve sinüste tutmaktadır.Çalışmamızda PAF'lı hastalarda kryoablasyon öncesi antiaritmik tedavi alanlarda anlamlı oranda daha az rekkürens saptanmıştır (p=0,034). Ayrıca hastaların medikal tedavileri incelendiğinde antiaritmik tedavi dışında statin kullanan hastalarda da rekkürens anlamlı oranda az olduğu tespit edilmiştir (p=0,045). Dentali ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir metaanalizde ablasyon sonrası statin kullanımının rekkürensi önlemediği ancak elektriksel kardiyoversiyon sonrası statin kullanımında anlamlı oranda rekkürens az olduğu tespit edilmiştir.⁽⁹⁵⁾ Benzer biçimde Suleiman ve ark. yaptıkları çalışmada pulmoner ven ablasyonu sonrası yüksek doz atorvastatin tedavisi (80 mg) AF rekkürensini engellememiştir.⁽⁹⁶⁾

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı 50'dir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda özellikle atriyal fibrozis belirteçleri ile AF ablasyon sonrası rekkürens daha net anlaşılacaktır.
2. Çalışmamızda AF ablasyonu için tek bir enerji kaynağı yani kryoablasyon tekniği uygulanmıştır. Diğer enerji kaynakları (özellikle radyofrekans ablasyon) ile kıyaslama veya değerlendirme yapılmamıştır.
3. Çalışmamızda LAV ve LAVi hesaplamada tek bir yöntem ve iki boyutlu EKO kullanılmıştır. Hastaların LAV ve LAVi hesaplamasında kardiyak MR veya BT ile daha ayrıntılı hacim hesabı yapılamamıştır.

7. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. AF ablasyon tedavisi AF nükslerini önlemede başarılı bir tedavidir. Prosedürel komplikasyonların tecrübeli ellerde çok az olması ve birçok antiaritmik tedavinin yan etkilerine maruz kalınmaması nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir.
2. AF ablasyon sonrası ilk 1 yılda nüksü öngördürmede LAV ve LAVi etkilidir. Bu nedenle AF ablasyon sonrası atriyal yeniden şekillenmenin takibinde LAV ve LAVi'deki artış kuvvetli bir şekilde nüksü öngörmektedir.
3. Atriyal yeniden şekillenmeyi ve AF nüksünü öngördürmede ise gal-3 ve N/L oranı etkili değildir. Özellikle bu iki parametre sadece atriyal fibrozisten değil birçok başka değişkenden de etkilenmektedir bu nedenle tek başına kullanılması anlamlı değildir.
4. Hastaların takiplerinde çalışmamızda olduğu gibi uzun dönem holter kayıtları (7 gün olay kaydedici) yapılması önerilir. Özellikle asemptomatik hasta grubunda AF nüksünü tespit etmede uzun dönem kayıtlara ihtiyaç belirgindir.

KAYNAKLAR

11. **Wolf PA, Benjamin EJ ve ark.** Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J.* **1996**;131:790–5
2. **Camm AJ, Kirchhof P ve ark.** Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2010**;31:2369–429.
3. **Go AS, Hylek EM ve ark.** 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**;285:2370–5.
4. **McManus DD, Rienstra M ve ark.** An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* **2012**;126:e143-6.
5. **Roger VL, Go AS ve ark.** Heart disease and stroke statistics-2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 125:e2, **2012**.
6. **Miyasaka Y, Barnes ME ve ark.** Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114:119, **2006**
7. **Go AS, Mozaffarian D ve ark.** Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **2014**;129:e28–292.
8. **Kim MH, Johnston SS ve ark.** Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* **2011**;4:313–20.
9. **Office of Information Products and Data Analytics CMMS.** CMS administrative claims data, January 2011 - December 2011, From the Chronic Condition Warehouse. 2012. Available at: www.ccwdata.org. Accessed July 15, **2014**.
10. **Nattel S.** New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* **2002**; 415:219-26
11. **Calkins H, Brugada J ve ark.** 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. *Heart Rhythm.* **2007**;4:816-61.
12. **Shiroshita-Takeshita A, Mitamura H ve ark.** Rate-dependence of atrial tachycardia effects on atrial refractoriness and atrial fibrillation maintenance. *Cardiovasc Res.* **2009**;81:90–97.
13. **Yue L, Xie J ve ark.** Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* **2011**;89:744–53.
14. **Burstein B, Comtois P ve ark.** Changes in connexin expression and the atrial fibrillation substrate in congestive heart failure. *Circ Res.* **2009**;105:1213–22.
15. **Burstein B, Nattel S.** Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* **2008**;51:802–9.
16. **Akoum N, Daccarett M ve ark.** Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2011**;22:16 –22.

17. **Burstein B, Qi XY ve ark.** Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling. *Cardiovasc Res.* **2007**;76:442–52.
18. **Nishida K, Maguy A ve ark.** The role of pulmonary veins vs. autonomic ganglia in different experimental substrates of canine atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* **2011**;89:825–33.
19. **Calkins H, Kuck KH ve ark.** 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). *Heart Rhythm.* **2012**;9:632–96.
20. **Mason PK, Lake DE ve ark.** Impact of the CHA₂DS₂-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med.* **2012**;125:603–6.
21. **Connolly SJ, Ezekowitz MD ve ark.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2009**;361:1139–51.
22. **Patel MR, Mahaffey KW ve ark.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2011**;365:883–91.
23. **Granger CB, Alexander JH ve ark.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2011**;365:981–92.
24. **Giugliano RP, Ruff CT ve ark. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators,** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2013** Nov 28;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
25. **Winkelmayer WC, Liu J ve ark.** Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2011**;6:2662–8.
26. **de Vos CB, Pisters R ve ark.** Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* **2010**;55:725–31.
27. **Cosio FG, Aliot E ve ark.** Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace.* **2008**;10:21–7.
28. **Kirchhof P, Bax J ve ark.** 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.* **2009**;30:2969–77c.
29. **Van Gelder IC, Haegeli LM ve ark.** Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace.* **2011**;13:1517–25.
30. **Calkins H, Reynolds MR ve ark.** Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2009**;2:349–61.
31. **Bonanno C, Paccanaro M ve ark.** Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* **2010**;11:408–18.

32. **Nair GM, Nery PB ve ark.** A systematic review of randomized trials comparing radiofrequency ablation with antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2009**;20:138–44.
33. **Parkash R, Tang AS ve ark.** Approach to the catheter ablation technique of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2011**;22:729–38.
34. **Piccini JP, Lopes RD ve ark.** Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta- analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2009**;2:626–33.
35. **Jais P, Cauchemez B ve ark.** Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation.* **2008**;118:2498–505.
36. **Wilber DJ, Pappone C ve ark.** Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA.* **2010**;303:333–40.
37. **Stabile G, Bertaglia E ve ark.** Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi- centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J.* **2006**;27:216–21.
38. **Oral H, Pappone C ve ark.** Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* **2006**;354:934–41.
39. **Mont L, Bisbal F ve ark.** Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* **2014**;35:501–7.
40. **Calkins H, Reynolds MR ve ark.** Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2009**;2:349–61.
41. **Haissaguerre M, Hocini M ve ark.** Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2005**;16:1138–47.
42. **Terasawa T, Balk EM ve ark.** Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* **2009**;151:191–202.
43. **Ip S, Terasawa T ve ark.** Comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Comparative Effectiveness Review No.15.* 2009. Available at: Accessed May 9, **2014**.
44. **Packer DL, Kowal RC ve ark.** 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.
45. **Leong-Sit P, Zado E ve ark.** Efficacy and risk of atrial fibrillation ablation before 45 years of age. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **2010**;3:452–7.
46. **Haissaguerre M, Marcus FI ve ark.** Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* **1994**;5:743– 51.
47. **Jais P, Haissaguerre M ve ark.** A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* **1997**;95:572– 76.

48. **Antz M, Chun KR ve ark.** Ablation of atrial fibrillation in humans using a balloon-based ablation system: identification of the site of phrenic nerve damage using pacing maneuvers and CARTO. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2006**;17:1242– 45.
49. **Nakagawa H, Antz M ve ark.** Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* **2007**;18:136– 44.
50. **Pritchett AM, Jacobsen SJ ve ark.** Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* **2003**; 41:1036.
51. **Lang RM, Bierig M ve ark.** Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Society of Cardiology. *JASE* **2005**;18:1440.
52. **Christiaens L, Lequeux B ve ark.** A new method for measurement of left atrial volumes using 64-slice spiral computed tomography: comparison with 2D echocardiographic techniques. *Int J Cardiol* **2009**;131:217.
53. **Rodevan O, Bjornerheim R ve ark.** Left atrial volumes assessed by 3D and 2D echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* **1999**;15:397.
54. **Bartunek J, Vantrimpont PJ ve ark.** Left atrial volume determination by echocardiography. Validation by biplane angiography in the setting of mitral balloon valvuloplasty. *Int J Card Imaging* **1994**;10:263.
55. **Khankirawatana B, Khankirawatana S ve ark.** Left atrial volume determination by three-dimensional echocardiography reconstruction: validation and application of a simplified technique. *J Am Soc Echocardiogr* **2002**;15:1051.
56. **Rodevan O, Bjornerheim R ve ark.** Left atrial volumes assessed by threeand two dimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Card Imaging* **1999**;15:397.
57. **Yamanaka K, Fujita M ve ark.** Multislice computed tomography accurately quantifies left atrial size and function after the MAZE procedure. *Circulation* **2006**;112(Suppl 1):5.
57. **Kircher B, Abbott JA ve ark.** Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* **1991**;121:864.
58. **Dumic J, Dabelic S ve ark.**, "Galectin-3: an open-ended story". *Biochimica et Biophysica Acta*. 1760 (4): 616–35. doi:10.1016/j.bbagen.2005.12.020)
59. **de Boer RA, Yu L ve ark.** Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure *Curr Heart Fail Rep*. **2010**;7:1-8
60. **de Boer RA, Voors AA ve ark.** Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression *Eur J Heart Fail*. **2009**;11:811-17.
61. **deFilippi CR, Felker GM.** Galectin-3 in heart failure-linking fibrosis, remodeling, and progression *US Cardiology*. **2010**;7:67-70.
62. **Lok D, van der Meer P ve ark.** Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure *J Am Coll Cardiol*. **2007**;49:98A.
63. **Shah RV, Chen-Tournoux AA ve ark.** Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure *Eur J Heart Fail*. **2010**;12:826-32.

64. **Yu L, Ruifrok WP ve ark.** Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. *Circ Heart Fail* **2013**;6: 107–17.
65. **Ho JE, Liu C ve ark.** Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* **2012**;60: 1249–56.
66. **B. D. Horne, J. L. Anderson ve ark.** “Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 45, no. 10, pp. 1638–1643, **2005**.
67. **Y. Arbel, A. Finkelstein ve ark.** “Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography,” *Atherosclerosis*, vol. 225, no. 2, pp. 456–460, **2012**.
68. **S. Tokgoz, M. Kayrak ve ark.** “Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke,” *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 22, no. 7, pp. 1169–1174, **2013**.
69. **Canpolat U, Aytemir K ve ark.** Role of preablation neutrophil/lymphocyte ratio on outcomes of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation. *Am J Cardiol* **2013**;112:513e519.
70. **Trivedi C, Di Biase L ve ark.** Baseline neutrophil/lymphocyte ratio predicts recurrences after radiofrequency catheter ablation: results from prospective study on paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* **2013**;128:A18588.
71. **Guo X, Zhang S ve ark.** Postablation neutrophil/lymphocyte ratio correlates with arrhythmia recurrence after catheter ablation of lone atrial fibrillation. *Chin Med J (Engl)* **2014**;127:1033e1038.
72. **Aribas A, Akilli H ve ark.** Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence of non-valvular atrial fibrillation after cardioversion? *Anadolu Kardiyol Derg* **2013**;13:123e130.
73. **Im SI, Shin SY ve ark.** Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting early recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* **2013**;168:4398e4400.
74. **Abecasis J, Dourado R ve ark.** Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. **2009** Oct;11(10):1289-94. doi: 10.1093/europace/eup198.
75. **Reant P, Lafitte S ve ark.** Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation*. **2005** Nov 8;112(19):2896-903.
76. **Jeevanantham V, Ntim W ve ark.** Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010 May 1;105(9):1317-26. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.046.
77. **Erdei T, Dénes M ve ark.** Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovasc Ultrasound*. **2012** Mar 19;10:11. doi: 10.1186/1476-7120-10-11.
78. **Costa FM, Ferreira AM ve ark.** Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:56-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.060.
79. **Nedios S, Kosiuk J ve ark.** Comparison of left atrial dimensions in CT and echocardiography as predictors of long-term success after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. **2015** Sep;43(3):237-44. doi: 10.1007/s10840-015-0010-8.

80. **Antolini M, Brustio A ve ark.**Left Atrial Function After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation--Can Pre-Ablation Function Predict Contractile Improvement During Follow-up? *Circ J.* **2015**;79(12):2576-83. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0184.
81. **Xiong B, Li D ve ark.**The Effect of Catheter Ablation on Left Atrial Size and Function for Patients with Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One.* **2015** Jul 6;10(7):e0129274. doi: 10.1371/journal.pone.0129274.
82. **Canpolat U, Aytemir K ve ark.**The impact of cryoballoon-based catheter ablation on left atrial structural and potential electrical remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* **2015** Nov;44(2):131-9. doi: 10.1007/s10840-015-0041-1.
83. **Ho JE, Yin X ve ark.**Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. *Am Heart J.* 2014 May;167(5):729-34.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.02.009.
84. **Lippi G, Cervellin G ve ark.**Galectin-3 in atrial fibrillation: Simple bystander, player or both? *Clin Biochem.* 2015 Aug;48(12):818-22. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.04.021.
85. **Begg GA, Lip GY ve ark.**Circulating biomarkers of fibrosis and cardioversion of atrial fibrillation: A prospective, controlled cohort study. *Clin Biochem.* 2016 Sep 10. pii: S0009-9120(16)30254-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.09.008.
86. **Gurses KM, Yalcin MU ve ark.** Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol.* 2015 Mar 1;115(5):647-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.021.
87. **Yalcin MU, Gurses KM ve ark.**The Association of Serum Galectin-3 Levels with Atrial Electrical and Structural Remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* **2015** Jun;26(6):635-40. doi: 10.1111/jce.12637.
88. **Clementy N, Benhenda N ve ark.**Serum Galectin-3 Levels Predict Recurrences after Ablation of Atrial Fibrillation. *Sci Rep.* **2016** Sep 28;6:34357. doi: 10.1038/srep34357.
89. **Wu XY, Li SN ve ark.**Plasma galectin-3 predicts clinical outcomes after catheter ablation in persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *Europace.* **2015** Oct;17(10):1541-7. doi: 10.1093/europace/euv045.
90. **Kornej J, Schmidl J ve ark.**Galectin-3 in patients with atrial fibrillation undergoing radiofrequency catheter ablation. *PLoS One.* **2015** Apr 15;10(4):e0123574. doi: 10.1371/journal.pone.0123574.
91. **Gibson PH, Cuthbertson BH ve ark.** "Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting," *The American Journal of Cardiology*, vol. 105, no. 2, pp. 186–191, **2010**.
92. **Sonmez O, Ertem FU ve ark.**Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.* **2014** Mar 21;20:463-70. doi: 10.12659/MSM.890635.
93. **Im SI, Shin SY ve ark.**Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio in predicting early recurrence after radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* **2013** Oct 9;168(4):4398-400. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.042
94. **Durukan AB, Gurbuz HA ve ark.**Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Surg (Torino).* **2014** Apr;55(2):287-93.
95. **Dentali F, Gianni M ve ark.**Use of statins and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation or electrical cardioversion. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* **2011** Aug;106(2):363-70. doi: 10.1160/TH10-10-0660.

96. **Suleiman M, Koestler C ve ark.** Atorvastatin for prevention of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Heart Rhythm*. 2012 Feb;9(2):172-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.09.016.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Aziz İnan Çelik

Doğum Tarih ve Yeri:21.11.1984, Hatay

Medeni Durumu:Bekar

Adres:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi, Kardiyoloji A.B.D.

Telefon:+905532415923

Faks:-

E-posta: azizinanmd@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi:3.16 (4 üzerinden- onur derecesi)

Görev Yerleri:1. Güzeltepe Sağlık Ocağı

2. Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi

3. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji A.B.D.

4. İzmit Seka Devlet Hastanesi

5. Gebze Fatih Devlet Hastanesi

6. Güzeltepe Aile Sağlığı merkezi

Dernek Üyelikleri:Türk Kardiyoloji Derneği

Alman Burslar:-

Yabancı Dil(ler):İngilizce (İyi derecede), Almanca (Başlangıç düzeyinde)

Diğer Hususlar:-