

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

**ATRİYAL FİBRİLASYON ABLASYONU YAPILAN
HASTALARDA NÖROLOJİK SONUÇLAR VE
BU SONUÇLARIN NÖRON SPESİFİK ENOLAZ
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Aynur ACIBUCA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Timuçin ALTIN**

**ANKARA
2015**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Aynur Acıbuca	Tarih: 02/ 03/ 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. A.Timuçin Altın	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yapılan Hastalarda Nörolojik Sonuçlar ve Bu Sonuçların Nöron Spesifik Enolaz Düzeyleri ile İlişkisi

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne

Reddine

Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Çetin Ero
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. A.Timuçin Altın
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr. Erdem Diker
Hasan Kalyoncu Üniv. Tıp Fak. Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ

Asistanlığım ve tez çalışmam süresince danışmanlığımı yürüten, tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren, sayın Prof. Dr. A. Timuçin Altın'a; tez çalışması boyunca bilgisini ve ilgisini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Mustafa Kılıçkap'a; bu çalışmayı yürütmemde bana her aşamada yardımcı olan sayın Uzm. Dr. V. Kutay Vurgun'a, bu çalışmaya katılarak değerli vaktini ayıran sayın Prof. Dr. Canan Işıkay'a ve hastaların nörolojik değerlendirmelerinde büyük katkısı olan sayın Dr. İnci Şule Gül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kardiyoloji kliniğinde aldığım eğitim boyunca büyük emeği geçen; bu süreci bilimsel kişilikleri ve tecrübeleriyle daha verimli hale getiren, bilimsel bakış açılı ve tıp etiğine sahip bir hekim olarak yetişmemi sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere tüm anabilim dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Her başarımın asıl mimarı olan, eğitimimi her şeyin üstünde tutan ve hayatımın her anında bana destek olan aileme teşekkür eder, en içten minnet ve sevgilerimi sunarım.

Tez çalışmasıyla ilgili serum örneklerini titizlikle çalışıp, sonuçları hızlı ve düzenli şekilde bize ulaştıran Ankalab Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Aynur ACIBUCA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON.....	3
2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Sınıflaması.....	3
2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi ve Nedenleri	4
2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması.....	5
2.1.4. Atriyal Fibrilasyonlu Hastaların Kliniği.....	6
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ	7
2.2.1.Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riski ve Tedavisi.....	7
2.2.1.1. Yeni Oral Antikoagülanlar	11
2.2.1.2. Kanama Riski	12
2.2.1.3. Sol Atriyal Appendiks Kapatılması.....	13
2.2.2. Atriyal Fibrilasyonda Akut Dönem Tedavisi ve Kardiyoversiyon	14
2.2.3. Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Tedavisi, Hız ve Ritm Kontrolü.....	18
2.2.4. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Tedavisi	22
2.2.4.1. Hasta Seçimi	24
2.2.4.2 Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yöntemleri.....	25
2.2.4.3. Komplikasyonlar	27

2.2.4.4. Prosedür ile İlişkili Embolik Olaylar ve Antikoagülasyon	29
2.2.5. Atrial Fibrilasyon Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	31
2.3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ.....	32
3. MATERYAL ve METOD.....	34
3.1. HASTALAR.....	34
3.2. HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ ANTİKOAGÜLASYON ŞEMASI.....	34
3.3. RADYOFREKANS ABLASYON İŞLEMİ.....	35
3.4. İŞLEM SONRASI ANTİKOAGÜLASYON ŞEMASI.....	39
3.5. NÖROLOJİK MUAYENE.....	39
3.6. SERUM BELİRTECİ NSE	39
3.7. ETİK	40
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	48
5.1. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI.....	54
6. SONUÇLAR.....	55
ÖZET	56
ABSTRACT.....	57
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

ACC	: The American College of Cardiology-Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACT	: Activated Clotting Time (Aktive pıhtılaşma zamanı)
AF	: Atriyal fibrilasyon
AHA	: The American Heart Association- Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut koroner sendrom
AV	: Atriyoventriküler
AVD	: Atriyoventriküler düğüm
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CFAE	: Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramlar
DCCV	: Direkt akım kardiyoversiyon
dk	: dakika
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA	: The European Heart Rhythm Association- Avrupa Kalp Ritmi Derneği
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: The European Society of Cardiology- Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ICD	: İmplant kardiyoverter defibrilatör
INR	: Uluslararası normalleştirilmiş oran
IQR	: İnterquartile range
iv	: intravenöz
GİA	: Geçici iskemik atak
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
maks	: Maksimal
Mİ	: Myokart infarktüsü
min	: Minimal

MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NSE	: Nöron spesifik enolaz
NÜS	: Normalin üst sınırı
NYHA	: The New York Heart Association- New York Kalp Derneği
OAK	: Oral antikoagülan
PAF	: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
POBD	: Postoperatif bilişsel disfonksiyon
PV	: Pulmoner ven
PVİ	: Pulmoner ven izolasyonu
RDW	: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
RF	: Radyofrekans
RFA	: Radyofrekans ablasyon
RR	: Rölatif risk
SA	: Sol atriyum
SAA	: Sol atriyal apendiks
SKB	: Sistolik kan basıncı
sn	: Saniye
sPAB	: Sistolik pulmoner arter basıncı
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVO	: Serebrovasküler olay
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TTE	: Transtorasik ekokardiografi
TÖE	: Transözofageal ekokardiyografi
UFH	: Unfraksiyone Heparin
VKA	: Vitamin K Antagonisti
YOAK	: Yeni oral antikoagülan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Atriyal fibrilasyondaki “f” dalgaları.....	3
Şekil 2.2. Paroksizmal ve persistan AF’li hastalarda ritm kontrol stratejileri gösterilmiştir.	21
Şekil 2.3. Carto sistemi ile elektroanatomik haritalama eşliğinde pulmoner venlerin çevresel ablasyonu	27
Şekil 3.1. Kılavuz tel aracılığıyla 8 Fr uzun kılıfın sol atriyuma yerleştirilmesi.	36
Şekil 3.2. Sol üst pulmoner ven ostiyumuna ilerletilmiş lasso katateri, ablasyon (RFA) kateteri ve koroner sinüse yerleştirilmiş oktapolar elektrod.....	37
Şekil 3.3. Sol pulmoner venlerin ablasyonu yapılırken lasso katater ile pulmoner venlerden kaydedilen potansiyeller ok işaretiyle gösterilmiştir.	38
Şekil 3.4. Sol pulmoner venlerin ablasyonu tamamlandıktan sonra lasso kataterden kaydedilen pulmoner ven potansiyellerinin kaybolduğu görülmektedir.	38
Şekil 4.1. Kırk üç hastanın işlemden önceki bazal NSE düzeyleri ile işlemden sonra 48. saate kadar yapılan takipte elde edilen NSE düzeylerinin medyan değerleri grafikte gösterilmiştir.....	43

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. CHA ₂ DS ₂ VASc skorlaması.....	9
Tablo 2.2. CHA ₂ DS ₂ VASc skoruna göre düzeltilmiş inme oranı	10
Tablo 2.3. HAS-BLED Kanama riski skoru	13
Tablo 2.4. Atriyal fibrilasyon ilişkili semptomların EHRA sınıflaması	15
Tablo 2.5. Atriyal fibrilasyonda hız veya ritm kontrolü tercihi için öneriler	19
Tablo 2.6. Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu ilişkili komplikasyonlar.....	28
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	42
Tablo 4.2. Bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve ekokardiyografik ölçümleri	44
Tablo 4.3. Bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan hastalarda işlem sırasında kaydedilen parametreler.....	45
Tablo 4.4. Serum NSE düzeylerinde NÜS'ü geçen artış olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve ekokardiyografik ölçümleri.....	46
Tablo 4.5. Serum NSE düzeylerinde NÜS'ü geçen artış olan ve olmayan hastalarda işlem sırasında kaydedilen parametreler	47

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), toplumda en sık görülen takiaritmi olup, insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Önlenebilir inme ile ilişkili olup, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artışa yol açmaktadır. Ritm bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların üçte birini oluşturmaktadır. Genel populasyonda prevalansı %0,4 - 1 iken 80 yaş üzerinde %8'e kadar çıkabilmektedir.

Atriyal fibrilasyon hastalarında en önemli tedavi hedefi; atriyumda trombüs oluşumuna yatkın ortamı ortadan kaldırmaktır. Bu sebeple hastanın tromboembolik olay geçirme olasılığı, risk skorları üzerinden hesaplanır ve yüksek riskli hastalara antikoagülan tedavi başlanır. Böylece başta santral sinir sistemi olmak üzere, periferik organlara emboli riski azalır. Diğer tedavi hedefi ise ritm veya hız kontrolü sağlanarak, hastanın semptomlarını kontrol altına almak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Yapılmış birçok çalışma ritm veya hız kontrolünün birbirine üstünlüğü olmadığına işaret ederken, alt grup analizleri başarılı sinüs ritmi idamesinin mortalite azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{1,2,3} Sinüs ritmi idamesinde antiaritmik ilaçlar kullanılabilirdiği gibi, kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir diğer seçenek ise AF ablasyonu işlemidir. Sol atriyal kateter ablasyonu olarak da adlandırılan bu işlem, birkaç farklı yöntemle yapılabildiği gibi hepsinde temel nokta pulmoner ven izolasyonu (PVI) dir.⁴ Pulmoner ven izolasyonunda da diğer aritmilerin ablasyonunda olduğu gibi enerji kaynağı olarak en sık radyofrekans kullanılmaktadır. Radyofrekans ablasyonun (RFA), antiaritmik ilaçlarla karşılaştırıldığında sinüs ritmini idame ettirmede daha etkin olduğu yakın zamanda ortaya konmuştur.⁵ Deneyimlerin artması ile kriyotermi yöntemi de son dönemde PVI için yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu işlemi, ilaca dirençli semptomatik AF'si olan hastalarda önerilmektedir. Yayınlanmış son kılavuzlarda bu hasta grubunda

paroksizmal AF varlığında kullanımı hem Avrupa'da hem Amerika Birleşik Devletleri'nde sınıf 1 öneri (kanıt düzeyi A) düzeyindedir.^{6,7}

Her girişimsel işlemde olduğu gibi, AF ablasyonunda da gelişebilecek komplikasyonlar vardır. Bu işlemle ilgili gelişebilecek nadir ama en korkulan komplikasyon olan iskemik inme ve geçici iskemik atakların sol atriyal kateter ablasyonu yapılan hastaların %1'inde geliştiği söylene de⁸; yakın zamanda elde edilen veriler, difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle saptanan subklinik serebral emboli sıklığının; değişken olmakla beraber %41'e varan oranlarda görülebildiğini ortaya koymuştur.^{9,10}

Nöronal hasarın bir belirteci olan nöron spesifik enolaz (NSE), klinik çalışmalarda nörolojik sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilen bir serum belirteçidir. Nöron spesifik enolaz temel olarak nöron ve nöroendokrin hücre sitoplazmalarında bulunan bir enzimdir. Kardiyak arrest, inme ve kalp cerrahisi sonrası oluşabilecek nörobilişsel hasar veya nörolojik sonlanımlarla ilişkili yüksek prediktif değere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^{11,12,13,14}

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada AF ablasyonu yapılan hastalarda; nöron hücresi içerisinde yer alan S100B isimli belirtecinin serumdaki seviyelerinin subklinik nörolojik hasarı belirlemede difüzyon manyetik rezonans görüntüleme daha sensitif olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ancak daha önce serum NSE düzeylerinin, AF ablasyonu sırasındaki değişimini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır

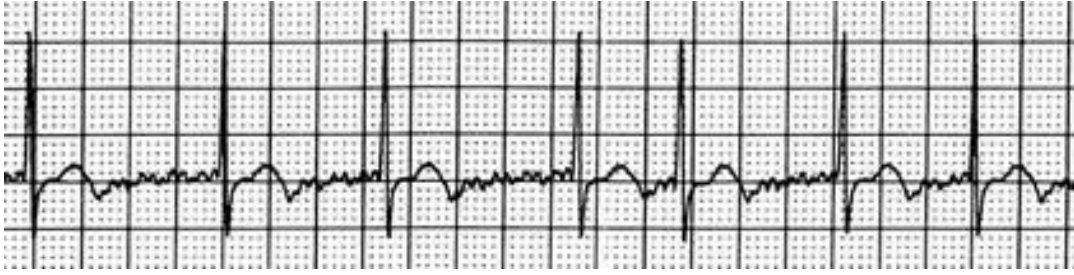
Biz, bu çalışmada AF ablasyonu yapılan hastalarda subklinik nöronal hasarı öngörmeye yönelik serum NSE düzeylerinin değişimini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.1.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Sınıflaması

Atriyal fibrilasyon, düzensiz ve hızlı atriyal depolarizasyonların oluşturduğu, değişik yönlere yayılım gösteren dalgacıklarla karakterize bir ritm bozukluğu olup atriyal kontraksiyon gerçekleşmez. Elektrokardiyografide (EKG) küçük, düzensiz, izoelektrik hat titreşimleri gösteren, morfolojisi ve amplitüdü değişken, 300-600 /dk hızında atriyal aktivasyon dalgaları (f dalgaları) görülür (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Atriyal fibrilasyondaki “f” dalgaları

Atriyal fibrilasyon eğer kendiliğinden veya müdahaleyle yedi gün içerisinde sonlanırsa **paroksismal** olarak adlandırılır. Epizodlar daha sonra değişen sıklıkta tekrarlayabilir. Eğer yedi gün içinde sonlanmazsa **persistan (ısrarcı)** olarak kabul edilir. Bir yıldan daha fazla devam etmesi durumunda ise **uzun süreli AF olarak** adlandırılır. Eğer aritminin varlığı hasta ve doktor tarafından kabul edilip, sinüs ritmini sağlama girişimlerinden vazgeçilirse **kalıcı/permanent atriyal fibrilasyon** olarak adlandırılır.⁷

Lone AF; paroksismal, persistant veya permanent AF'si olup yapısal kalp hastalığı olmayan grubu tanımlamak için kullanılır. Genelde 60 yaşın altında ve AF ilişkili komplikasyonlar açısından düşük riskli hastaları içerir. Yapılan çalışmalarda permanent AF'li hastaların %15-30'u^{16,17} ve paroksismal AF'li hastaların %25-45'i^{18,19} bu gruba dahil edilmiştir.

Subklinik AF tanımı; daha önce tanı konmamış, asemptomatik, herhangi bir monitorizasyon tekniğiyle AF'nin saptandığı durumlar için kullanılmaktadır.

Non valvüler AF terimi, romatizmal mitral darlık, prostetik kalp kapağı veya mitral kapak tamiri öyküsü olmaması durumunda kullanılabilir.

2.1.2. Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi ve Nedenleri

Atriyal fibrilasyon, en sık görülen sürekli aritmidir.²⁰ Genel popülasyonda tahmini AF prevalansı %0,4-1,0 arasındadır ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır.^{21,22} Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ortalama yaş 75 olup, hastaların yaklaşık %70'inin 65-85 yaş arasında olduğu belirlenmiştir.¹⁷ Framingham çalışması verilerine göre erkeklerde kadınlara nazaran 1,7 kat daha fazla görülmektedir.²³

Amerika Birleşik Devletlerinde 2000 yılında AF'li hasta sayısı 5,1 milyon olarak bulunmuştur ve 2050 yılı için öngörülen rakamlar ise 12,1 ile 15,9 milyon arasındadır.²⁴

Ülkemizde AF'nin epidemiyolojisine yönelik en önemli veriler TEKHARF (Türk Halkının Kalp Sağlığı) çalışmasında elde edilmiştir.²⁵ Türkiye'de genel AF prevalansı %1,25 olup, AF'li hastaların yaş ortalaması 67'dir. Tüm yaş grupları dahil edildiğinde AF prevalansı kadınlarda daha yüksektir (kadın/erkek oranı 1,69).

Atriyal dokuyu etkileyen volüm ve basınç yükü, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşumu, dejenerasyon, hormonal, metabolik ve nöral hastalıklar gibi birçok patolojik süreç AF gelişimine sebep olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %80'inde yapısal kalp hastalığı bulunmaktadır. İskemik kalp hastalığı, kapak hastalıkları, hipertansiyon (HT) ve kalp yetmezliği en sık AF nedenlerindedir.²⁵ Sol ventrikül hipertrofisi ve diyabetes mellitus (DM) varlığı da diğer nedenler arasında sayılabilir.

Atriyal fibrilasyon nedenleri geri dönüşümlü veya geçici olabilir. Bu nedenlerden en sık karşılaşılanlar: tirotoksikoz, aşırı alkol alımı (tatil kalbi), açık

kalp veya toraks cerrahisi, miyokardiyal infarktüs, perikardit, miyokardit, pulmoner embolidir.

2.1.3. Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması

Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi içe içe geçmiş mekanizmalar nedeni ile oldukça karmaşıktır. Atriyumdaki yapısal ve elektriksel değişimler atriyal fibrilasyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Yaşlanma, atriyal dilatasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, otonom sinir sistemi ve inflamasyon bu yolla AF' ye zemin hazırlamaktadır. AF' nin kendisi de sık ataklarla ve yeterli süre devam etmesi durumunda sürekliliğini sağlayacak değişikliklere yol açmaktadır.

Atriyal fibrilasyonun başlamasında otomatisite ya da çoğul yeniden giriş (reentran) dalgacıklarının söz konusu olduğu fokal tetikleyici mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir.²⁰ Yüksek hızda elektriksel uyarılar çıkaran otomatik bir odakla ilişkili mekanizmanın AF'li hastaların bir kısmından sorumlu olduğu gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyonu başlattığı ya da tetiklediği gösterilen hızlı aktiviteler esas olarak pulmoner venlerden (PV) kaynaklanmakla birlikte, vena cava superior, Marshall ligamanı, krista terminalis, sol posterior serbest duvar ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar saptanmıştır.^{26,27} Atriyal fibrilasyon patogenezini açıklayan diğer temel mekanizma ise çoğul yeniden giriş dalgacıkları hipotezidir. Bu hipotez, birbirinden bağımsız, çok sayıda ve sürekli kendini yeniden üreten yavru dalgacıkları öngörmektedir.²⁸ Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun, AF'nin devamlılığını sağlayan mekanizmanın, çok sayıda halkacığın oluşturduğu yeniden giriş olduğu düşünülmektedir.

Sinüs ritmindeki olgularla karşılaştırıldığında AF' li hastalarda hıza bağlı refrakterlik değişikliklerinin azaldığı, atriyumların refrakter periyotlarının kısaldığı ve aksiyon potansiyelindeki platonun kaybolduğu tespit edilmiştir.²⁹ Ancak bu değişiklikler genişlemiş atriyumlarda da izlenmiştir.³⁰ Bu elektrofizyolojik özelliklerin AF'nin hem nedeni hem de sonucu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Pulmoner venlerdeki odaklar paroksizmal AF'de daha baskın rol oynarlar. Bu durum paroksizmal AF'de PVI'nin neden etkin bir tedavi yöntemi olduğunu açıklamaktadır. Persistan AF'de ise atriyal substrattaki değişiklikler, interstisyel fibroze, yavaş, düzensiz ve anizotropik iletme neden olur ve bu durum kompleks fraksiyone atriyal elektrogramları ve reentriyi oluşturur. Bu nedenle persistan AF tedavisinde PVI tek başına yeterli olmamakta, çoğunlukla atriyal substrata da ek ablasyon gerekmektedir.

Atriyal fibrilasyonda aritmogenez mekanizması temelinde yatan reentri, bir uyarının anormal bir halka etrafında tekrarlayıcı şekilde döndüğü zaman oluşur. İki farklı doku alanı ele alacak olursak, bir depolarizasyon dalgası tarafından A alanındaki hücreler bir kez uyarıldıklarında, hücre membranları repolarize oluncaya kadar ve hücre tekrar istirahat haline gelinceye kadar uyarılamaz. Yani, depolarizasyon dalgası A alanındaki hücreleri farklı bir uyarıya refrakter kılar. B alanını aktive eden bir erken vuru, alanları birleştiren dokular halen refrakter olduğu esnada oluşursa A alanını uyaramaz. Bununla beraber, depolarizasyon dalgaları A alanına bir alternatif yolla ulaşırsa, A alanındaki dokular recovery için yeterli zaman bulduğu için tekrar uyarılır. Bu durumda A ve B alanları daha sonra birbirlerini tekrar uyararak sürekli bir reentri oluşturur. Bundan dolayı reentride depolarizasyon dalgalarının asla refrakter dokuya rastlamadığı bir halka vardır.³¹

2.1.4. Atriyal Fibrilasyonlu Hastaların Kliniği

Atriyal fibrilasyonlu hastaların önemli bir kısmı asemptomatiktir. Persistan ve permanent AF'lerin yaklaşık %25-30'unun asemptomatik olduğu düşünülmektedir.

Atriyal fibrilasyonda semptomlar atriyal kontraksiyon kaybı, ritmdeki düzensizlik ve ventrikül hızındaki artış nedeniyle meydana gelmektedir. Klinik prezentasyon altta yatan kardiyovasküler hastalık ve AF süresi gibi hastayla ilişkili bireysel özelliklere göre farklılık gösterebilir. Semptomatik AF herhangi bir komplikasyon yaratmasa bile, yaşam kalitesini bozmakta ve fonksiyonel kapasiteyi düşürmektedir.

Semptomlar sıklıkla çarpıntı, göğüste huzursuzluk hissi, atipik göğüs ağrısı, eforla nefes darlığı, halsizlik, dengesizlik hissi, baş dönmesi ya da bayılma şeklinde olabilir. Özellikle AF atakları başlarken ya da biterken atriyal natriüretik peptid salınımına bağlı poliüri gelişebilir. Atriyal fibrilasyonun ilk başlangıcı embolik bir komplikasyon ya da kalp yetmezliği alevlenmesi şeklinde olabilir. Hızlı ventrikül yanıtı AF, koroner arter hastalığı zemininde tipik anginaya sebep olabilirken, mitral darlığı ve aort darlığı gibi mekanik obstruksiyonların varlığında akut akciğer ödemi ile komplike olabilir.

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ

Atriyal fibrilasyon tedavisinin temel amacı, semptomları azaltmak, tromboemboliyi önlemek, morbidite ve mortaliteyi engellemektir. AF tedavisinde üç önemli yaklaşım bulunmaktadır.

- Antitrombotik tedavi
- Hız/ritm kontrolü

2.2.1. Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riski ve Tedavisi

Atriyal fibrilasyon, atriyumun mekanik kontraksiyon kaybı sonucunda sol atriyumda trombüs oluşumu ve tromboemboli riskinde artışa yol açar. Atriyal fibrilasyonda görülen tromboembolinin yaklaşık %90'ı inme, %10'u periferik emboli şeklindedir.³²

Valvüler olmayan AF'li hastalarda inme riski sinüs ritmindeki bireylere göre beş kat daha fazladır.³³ Romatizmal kapak hastalığı ve AF birlikteliğinde ise risk 17 kat artış göstermektedir.³⁴ Bu nedenle tromboemboli risk değerlendirmesi sırasında AF öncelikle “valvüler” ve “non-valvüler” olarak sınıflandırılmaktadır. Valvüler AF için kesin bir tanım olmasa da, genel olarak romatizmal kapak hastalığı (özellikle mitral darlık) veya protez kapak varlığında ortaya çıkan AF olarak kabul edilir. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm valvüler AF'li hastalarda antikoagülasyon önerilmektedir.

Non-valvüler AF'li hastalarda inme riski ileri yaş, kadın cinsiyet, HT, DM, konjestif kalp yetmezliği (KKY), geçirilmiş miyokart infarktüsü (Mİ), geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) / geçici iskemik atak (GİA) hikayesi varlığında daha yüksek saptanmıştır.²² Diğer risk faktörlerinin varlığında paroksizmal AF'deki tromboemboli riski permanent veya persistan AF ile benzer olarak değerlendirilmelidir.³⁵

Atriyal fibrilasyonda tromboemboliden korunmada en etkili yöntem antikoagülan tedavidir. Fakat antikoagülan tedavi sürecinde karşılaşılan sorunlar (kanama, sık takip ve ilaç etkileşimi) antikoagülan tedaviyi karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle AF'li hastalarda inme riskini hesaplamak ve antikoagülasyon kullanmanın gerekli olduğu hastaları daha iyi belirlemek için şema ve skorlamalar düzenlenmiştir. Bunlardan bazıları AFI (Atriyal Fibrilasyon Investigators), CHADS₂ (Cardiac failure, Hipertansiyon, Age (>75yaş), Diabetes, Stroke₂), SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators), ACCP (American College of Chest Physician)'dir. Bütün bu skorlamaların ortak özelliği AF'li hastalardan inme riski yüksek olanları tespit etmek ve antikoagülan tedaviden elde edilecek faydanın artırılması, yan etki ve komplikasyonların azaltılmasını sağlamaktır. Bu skorlamalar içerisinde en sık kullanılan CHADS₂ skorlamasıdır. Bu skorlamada non-valvüler AF olan hastalar 'C' kalp yetmezliği için 1, 'H' Hipertansiyon için 1, 'A' yaşı 75 üzerinde ise 1, 'D' Diyabet var ise 1 ve 'S' geçirilmiş inme/GİA hikayesi olması durumunda 2 puan almaktadır. CHADS₂ skoru arttıkça inme riski belirgin olarak artmaktadır.³⁶

Avrupa Atriyal Fibrilasyon Çalışma Grubu 2010 yılında yayınladığı "Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu"nda yapılan yeni çalışmalar ışığında CHADS₂ skorlamasına göre orta riskli olarak değerlendirilen hastaların bir kısmının inme riskinin tahmin edilenden daha yüksek olduğunu ve antikoagülan tedaviden fayda göreceklarını açıklamıştır. Bu alt grupta inme risk faktörü olduğu kanıtlanan kadın cinsiyet, vasküler hastalıklar [periferik arter hastalığı, Mİ, arkus aortada plak] bulunmaktadır. İnme riskinin 65 yaş ile başladığı ve 75 yaş üzerinde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ciddi şekilde arttığı da aynı kılavuzda vurgulanmıştır. Bunların ışığında CHA₂DS₂ VASc skorlaması ortaya çıkmıştır. Bu skorlamada: 'C'

kalp yetmezliği (EF<%40), ‘H’ hipertansiyon, ‘D’ diyabet, ‘V’ vasküler hastalıklar (periferik arter hastalığı aortada plak, geçirilmiş Mİ), ‘Sc’ kadın cinsiyet, ‘A’ 65 yaş üzeri için birer puan; ‘A₂’ 75 yaş üzerine ve ‘S’ inme/GİA hikayesi olmasına ikişer puan verilmektedir (Tablo 2.1). Bu skarlama sonucu 1 puan alanlar orta riskli kabul edilip; iki ve üzeri puan alan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmekte, her 2 gruba da antikoagulan tedavi başlanması önerilmektedir.³⁵

Tablo 2.1. CHA₂DS₂ VASc skarlama³⁵

Majör Risk Faktörleri	Skor
Konjestif kalp yetmezliği/LV işlev bozukluğu	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/Geçici iskemik atak /tromboembolizm	2
Damar hastalığı	1
Yaş 65-74	1
Cinsiyet kategorisi (kadın cinsiyet)	1
Maksimum skor	9

Artan CHA₂DS₂ VASc skorunun inme riskindeki artışla ilişkisi tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. CHA₂DS₂ VASc skoruna göre düzeltilmiş inme oranı³⁷

CHA₂DS₂ VASc skoruna göre düzeltilmiş inme oranı		
CHA₂DS₂ VASc skoru	Hastalar (n=7329)	Düzeltilmiş inme oranı (%/yıl)
0	1	%0
1	422	%1,3
2	1230	%2,2
3	1730	%3,2
4	1718	%4,0
5	1159	%6,7
6	679	%9,8
7	294	%9,6
8	82	%6,7
9	14	%15,2

Tüm valvüler AF'li hastalarda kontrendike olmadığı sürece, 2,5'lik (aralık 2,0-3,0) bir uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) hedefine ulaşmak için vitamin K antagonisti (VKA) ile antikoagülasyon önerilmektedir. CHA₂DS₂ VASc \geq 1 olan non-valvüler AF'li hastalarda ise antikoagülan tedavi olarak VKA ya da yeni oral antikoagülanlardan (YOAK) biri seçilebilmektedir. Bir meta-analizde, VKA ile tüm inmelerde %2,7 oranında bir mutlak yıllık risk azalması ve %64 oranında rölatif risk (RR) azalması sağlandığı gösterilmiştir. Yalnızca iskemik inmeler değerlendirildiğinde, ayarlanmış dozda VKA kullanımını %67'lik bir RR azalması ile ilişkili bulunmuştur. Bu azalma hem birincil ve ikincil korunma için hem de özürülülüğe yol açan ve açmayan inmeler için benzerdi. Belirtmek gerekir ki, VKA ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen birçok inme hastalar tedavi almıyorken veya subterapötik olarak antikoagüle olduklarında meydana gelmiştir.³³

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda antiplatelet ajanların plasebo veya kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inme riskini %22 azalttığı tespit edilmiştir.³³ Ancak VKA'lar inmeden korumada önemli oranda aspirinden daha üstündür. Warfarin versus Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians with AF (WASPO), 80'li yaşlardaki hastalarda yapılan bu çalışmada warfarinin inmeyi önlemede daha etkin olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda istenmeyen olayların aspirin grubunda (%33), warfarin grubuna göre (%6) anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur.³⁸ Ayrıca aspirin ile intrakraniyal kanama riski diğer oral antikoagülanlardan daha az değildir.

2.2.1.1. Yeni Oral Antikoagülanlar

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda inmenin önlenmesinde yeni kullanılan antikoagülan ajanlar iki gruba ayrılmaktadır: oral direkt trombin inhibitörleri (örn: dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri (örn: rivaroxaban ve apixaban gibi). Vitamin K antagonistleri, vitamin K bağımlı birçok faktörün oluşumunu engellerken, YOAK'lar koagülasyon sistemindeki sadece bir basamağı inhibe etmektedir. Bir diğer fark ise YOAK'ların sadece non-valvüler AF'li hastalarda kullanılabilmesidir.

RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate)³⁹ çalışmasının sonunda, **dabigatranın** 2x150 mg dozu primer etkinlik sonlanım noktaları, inme ve periferik emboli açısından warfarinden üstün bulunurken; major kanama riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Dabigatranın 2x110 mg dozu ise etkinlik açısından warfarin ile aynı bulunurken %20 daha az kanamaya neden olduğu tespit edilmiştir.

Çift kör ROCKET-AF⁴⁰ çalışmasında non-valvüler AF'li hastalara **rivaroxaban** 20 mg/gün (Kreatin klerensi 30-49mL/dk olanlarda 15mg/gün) veya warfarin tedavisi verilmiştir. Rivaroxaban grubunda primer sonlanım noktaları olan inme ve periferik emboli gerçekleşme oranı warfarin kolu ile benzer bulunmuştur. Warfarin ile karşılaştırıldığında iskemik inme veya mortalitede ek azalma saptanmaz iken intrakraniyal kanama oranında anlamlı azalma tespit edilmiştir.

ARISTOTLE⁴¹ çalışmasında non-valvüler AF'li hastalarda **apixaban** [2x5 mg; 80 yaş üzeri, 60 kilonun altında veya serum kreatin düzeyi > 1.5mg/dL (133mmol/L) ise doz 2x2,5 mg olarak ayarlanmış] ile INR 2,0-3,0 olacak şekilde warfarin kullanımı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda apixaban grubunda warfarin grubuna göre inme ve sistemik embolide %21 azalma; major kanama sıklığında %31 azalma ve bütün nedenlere bağlı ölümlerde (fakat kardiyovasküler ölümlerde değil) %11 azalma tespit edilmiştir.

Yeni oral antikoagülanlar ile yapılan çalışmalar sonucunda hepsinin en az warfarin kadar etkin ve kanama yan etkisi açısından daha güvenilir oldukları tespit edilmiştir. Kullanım kolaylığı ve etkinin kısa sürede başlaması ve bırakıldıktan sonra da kısa sürede yok olması yeni oral anti koagulanların ek avantajlarıdır.

2.2.1.2. Kanama Riski

Antikoagülan tedaviye başlamadan önce mutlaka kanama riskinin değerlendirilmesi gerekir. İntrakraniyal kanama, antikoagülan kullanımında en korkulan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. İntrakraniyal kanama riski, VKA kullanan hastalarda INR değeri 3,5- 4,0 üzerine çıktığı zaman başlamaktadır. INR değeri 2,0- 3,0 arasında iken intrakraniyal kanama riskinde artış olmamaktadır.³⁶

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanama riski skorlamaları: HEMORRHAGES [Karaciğer veya böbrek hastalığı, Etanol kullanımı, Malignite, Yaşlılık (≥ 75 yaş), Azalmış trombosit sayısı veya fonksiyonu, Tekrar kanama riski, Hipertansiyon (kontrolsüz), Anemi, Genetik faktörler, Artmış düşme riski ve İnme], HAS-BLED [Hipertansiyon, Anormal renal/hepatik fonksiyonlar, İnme, Kanama hikayesi veya diyatezi, Labil INR, Yaş (65 yaş üzeri), İlaç/alkol beraber kullanımı] ve ATRIA (atriyal fibrilasyonda AnTi-koagülasyon ve Risk faktörleri). Avrupa Kardiyoloji Topluluğu AF Çalışma Grubu 2010 yılında yayınladığı kılavuzda diğer kanama riski skorlamalarına göre daha kolay, güvenilir ve intrakraniyal kanama öngörü başarısı yüksek olduğu için HAS-BLED skorlamasının (Tablo 2.3) kullanımını önermektedir.

HAS-BLED skorlamasına göre, skorun ≥ 3 çıkması durumunda hastanın kanama riskinin yüksek olarak değerlendirilmesi ve bu hastaların antitrombotik tedavi sırasında daha dikkatli takip edilmesi önerilmektedir. Aspirin veya VKA kullanımının, hastanın kanama riskini değiştirmediği vurgulanmaktadır. Yüksek HAS-BLED skoru nedeni ile hastaya oral antikoagölan tedavi verilmemesi gibi bir yaklaşım önerilmemektedir.³⁶

Tablo 2.3. HAS-BLED kanama riski skoru³⁶

Harf	Klinik karşılığı *	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer fonksiyonları	(herbiri 1 puan) 1 veya 2
S	Stroke(inme)	1
B	Bleeding (Kanama)	1
L	Labil (değişken) INR düzeyleri	1
E	Elderly (yaşlılar) (örn: yaş >65)	1
D	Drugs (ilaç) veya alkol	(herbiri için 1 puan) 1 veya 2
		Maksimum 9 puan

- Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 160 mmHg üzeri olması; Anormal renal fonksiyonlar, kronik diyaliz veya serum kreatin seviyesinin ≥ 200 mmol/L; Anormal karaciğer fonksiyonu: kronik hepatik hastalık (örn: siroz) veya ciddi hepatik hasarı gösteren biyokimyasal belirteçlerin olması (bilirubin seviyesinin normalin üst limitin 2 katı ve AST/ALT/ALP seviyelerinin normalin üst sınırının 3 katından fazla olması); Kanama: kanama hikayesi olması veya kanama diyatezi, anemi gibi kanama riski olması; Labil INR stabil olmayan/yüksek INR seviyeleri veya INR seviyesinin teröpatik aralıkta olduğu sürenin kısa olması (örn:%60); İlaç veya alkol kullanımı: beraberinde bazı ilaçların kullanımı, örn: antiplatelet, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar veya aşırı alkol kullanımı gibi. INR: international normalized ratio.

2.2.1.3. Sol Atriyal Appendiks Kapatılması

Sol atriyal apendiks (SAA) AF'de iskemik inmeden sorumlu trombüs oluşumunun en sık gerçekleştiği anatomik bölgedir.⁴² Atriyal fibrilasyonu olan

hastalarda tromboemboliyi azaltma amacıyla SAA'nın cerrahi olarak çıkarılması veya perkütan cihazlar yardımıyla kapatılması işlemi gerçekleştirilmektedir.

Sol atriyal appendiksin perkütan kapama işlemi için 2 farklı strateji geliştirilmiştir. Bunlardan birincisinde SAA'ya kadar ulaşıp SAA'nın ağzı bir tıkaçla kapatılmaktadır. Bu işlemde WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) veya Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA) cihazlarından biri kullanılmaktadır. Etkinliklerini değerlendirmek için yapılan PROTECT- AF randomize kontrollü çalışmada WATCHMAN SAA sistemi ile SAA kapama işlemi yapılan hastalar; sadece uzun dönem warfarin tedavisi alan hastalarla karşılaştırılmış ve primer sonlanım noktası, inme, kardiyovasküler ölüm, periferik emboli açısından değerlendirildiğinde bu cihazın warfarine non-inferior olduğu gösterilmiştir.⁴³ Diğer cihaz, Amplatzer Cardiac Plug ile ilgili Avrupa'da yapılan bir çalışmada bu cihazın implantasyon başarı oranının %96 olduğunu göstermiş ancak ciddi komplikasyon insidansının %7'lere ulaştığını ortaya koymuştur.⁴⁴ İkinci metotta SAA'nın ağzı, epikardiyal bir kısıkaç kullanılarak bağlanır. Bu işlem sırasında kullanılan LARIAT (SentreHEART, Redwood City, CA) cihazı ile SAA kapatılmasında kabul edilebilir bir güvenlik profili beraberinde %97'ye ulaşan başarı oranı bildirilmiştir.⁴⁵ Ancak inme riski üzerindeki etkisini araştırarak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Perkütan SAA kapatılması, inme açısından yüksek riskli ve uzun dönem OAK kullanımı için kontraendikasyonu olan hastalarda Sınıf 2b (Kanıt düzeyi B) bir seçenek olarak önerilmektedir.⁶

2.2.2. Atriyal Fibrilasyonda Akut Dönem Tedavisi ve Kardiyoversiyon

Atriyal fibrilasyon nedeni ile acil servise başvuran hastalarda genellikle ventrikül hızı yüksektir ve ventrikül hızının hemen kontrolüne ihtiyaç duyulmaktadır. Stabil hastalarda bu kontrol, beta blokerlerin veya non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilirken, ciddi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda atriyoventriküler düğüm iletiminin yavaşlatılmasında bu

ilaçların intravenöz (iv) formları tercih edilmektedir. Eğer hastanın hemodinamisi stabil değilse acil direkt akım kardiyoversiyon uygulanmalıdır.

Eğer hasta hemodinamik olarak stabil ise, hastayı sinüs ritmine döndürme kararı birçok faktör değerlendirildikten sonra verilmelidir. Bunlar semptomlar (EHRA sınıflaması Tablo 2.4'te gösterilmiştir), önceki AF atakları, yaş, sol atriyum (SA) boyutu ve antiaritmik ilaç kullanımınıdır. Semptomların hız kontrolü ile gerilemesi, ileri yaş, erken nüks hikayesi, AF ataklarının antiaritmik ilaç altında sık tekrarlama ve artmış SA boyutu kardiyoversiyonun tercih edilmediği durumlardır.

Tablo 2.4. Atriyal fibrilasyon ilişkili semptomların EHRA sınıflaması³⁶

EHRA Sınıf	Açıklama
EHRA I	‘Semptom yok’
EHRA II	‘Hafif semptomlar’; günlük yaşamı etkilemeyen semptomlar
EHRA III	‘Ciddi semptomlar’; günlük yaşamı etkileyen semptomlar
EHRA IV	‘Çok ciddi semptomlar’; semptomlar nedeni ile günlük yaşamın sürdürülemediği durumlar

EHRA= European Heart Rhythm Association

Kardiyoversiyonu takiben tromboemboli riskinde artış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 48 saatten daha uzun süreli veya süresi bilinmeyen AF ataklarında, kardiyoversiyon öncesi 3 hafta süre ile efektif dozlarda (warfarin için INR: 2,0-3.0) antikoagülasyon önerilmektedir. AF süresinin 48 saatten kısa olduğu durumlarda, iv unfraksiyone heparin (UFH) veya subkütan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) eşliğinde kardiyoversiyon uygulanabilir. Sonrasında; inme riski yüksek ise ömür boyu; düşük ise atriyal stunning nedeni ile sadece 4 hafta oral antikoagülan tedavi kullanımı önerilmektedir.³⁶

Eğer hasta hemodinamik olarak unstabil (angina, şok, miyokart infarktüsü veya pulmoner ödem) ise kardiyoversiyon UFH veya DMAH tedavisi ile en kısa zamanda uygulanmalıdır.

Eğer hasta 3 hafta oral antikoagülan ilaç kullanmak istemezse veya kanama riski yüksekse ya da kardiyoversiyonun daha erken yapılması gerekli ise 3 hafta oral antikoagülan tedavisine alternatif olarak transözofageal ekokardiyografi (TÖE) kullanılabilir. Eğer TÖE ile SA ve SAA'da trombüse rastlanmadıysa, DMAH veya UFH tedavisi başladıktan sonra kardiyoversiyon yapılabilir. Fakat TÖE ile trombüs tespit edildiye 3 hafta efektif doz OAK tedavisi sonrası tekrar TÖE yapılmalıdır. Eğer trombüs yok olmuş ise kardiyoversiyon yapılabilir. Eğer yok olmamış ise ritm kontrolü yerine hız kontrolü tedavisine geçilmesi gerekir.³⁶

Elektriksel kardiyoversiyon, AF'de sinüs ritminin sağlanmasında etkili bir yöntemdir. Bifazik eksternal defibrilatör kullanımı monofazik defibrilatörlere göre daha düşük enerji gereksinimi ve daha yüksek başarı oranı nedeniyle tercih edilmelidir.

Elektriksel kardiyoversiyon ilişkili tromboemboli riski %1-2 oranındadır ve bu risk antikoagülan kullanımı ya da işlem öncesi TÖE ile trombüs olmadığına gösterilmesiyle azaltılabilir.

Elektriksel kardiyoversiyon öncesi başlanan amiodaron, ibutilid ve propafenon gibi antiaritmik ilaçlar işlem başarısını arttırmaktadır.^{46,47}

Farmakolojik kardiyoversiyonun etki hızı elektriksel kardiyoversiyondan daha düşüktür, ancak sedasyon veya anestezi gerektirmemesi avantajdır. Özellikle yeni başlayan AF'lerde başarı oranı yüksektir. Bir antiaritmik ile başarılı kardiyoversiyon uygulandıktan sonra aynı ilaç oral idame tedavide kullanılabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon için çeşitli ajanlar mevcuttur:

Propafenon, Vaughan Williams sınıflamasında sınıf IC ajandır ve hızlı sodyum kanallarını bloke etmektedir. Propafenon ile yapılan birçok randomize klinik çalışmada hem iv hem de oral kullanımı yeni başlayan AF'yi sinüs ritmine çevirmede plaseboya göre anlamlı ölçüde etkin bulunmuştur.⁴⁸ İntravenöz kullanımda birkaç saat içerisinde beklenen başarı oranı %41-90 arasındadır.³⁶ Altta yatan kardiyak hastalığı (iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu) olanlarda artmış proaritmik etkileri ve negatif inotropik özelliklerinden dolayı kullanılmamalıdır.⁴⁹

Flekainid, medikal kardiyoversiyonda kullanılan bir diğer sınıf IC antiaritmik ilaçtır ve diğer sınıf IC ajanlar gibi yapısal kalp hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.³⁶

Amiodaron, büyük oranda sınıf III etkisi olan ama güçlü sınıf I etkisi ve yardımcı sınıf II ve IV etkisi olan eşsiz, geniş spektrumlu antiaritmik ajandır. Sodyum, kalsiyum ve repolarizan potasyum kanallarını bloke eder. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte gözlenen konversiyon oranı %40-60 düzeyinde iken, amiodaron tedavisinden sonra bu oran %80-90'a yükselmiştir.³⁶

İbutilid, gecikmiş düzeltici potasyum akımının hızlı aktive olan komponentinin inhibisyonu ve yavaş sodyum akımını seçici olarak hızlandırma ile repolarizasyonu uzatan bir sınıf III antiaritmik ajandır. Bilinen negatif inotropik etkisi yoktur. Yeni gelişen AF'yi sinüs ritmine döndürmede 90. dakikadaki başarısı yaklaşık %50 civarındadır.³⁶

Vernakalant, atriyumlar üzerine daha fazla etki gösterirken ventrikül repolarizasyonu üzerindeki etkisi azdır. Vernakalantın yedi günden daha kısa süren AF ataklarının kardiyoversiyonunda plaseboya göre anlamlı olarak daha etkin olduğu tespit edilmiştir (vernakalant %51,2; plasebo %3,6).⁵⁰ Hipotansiyon (sistolik kan basıncı<100 mmHg), 30 gün içerisinde akut koroner sendrom (AKS) hikayesi olması, New York Heart Association (NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği, ciddi aort stenozu ve uzun QT mesafesi (>440 msn) vernakalant kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Yetersiz veri nedeni ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35'in altında olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.⁶

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) AF Çalışma Grubunun 2010 ve 2012 yıllarında yayınladığı kılavuzlarda AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonunda kullanılan antiaritmik ilaçların karşılaştırmalı çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edilmediği belirtilmiştir. Bu nedenle antiaritmik ilaç seçiminin yan etkiler ve kontrendikasyonlar göz önüne alınarak yapılması önerilmektedir.

2.2.3. Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Tedavisi, Hız ve Ritm Kontrolü

Atriyal fibrilasyonun tedavi stratejileri genelde; inme riskinin azaltılmasını, atriyal ve ventriküler fonksiyonların korunmasını, nükslerin önlenmesini içermektedir. Ancak AF'nin kronikleştiği durumlarda tedavinin en önemli hedeflerinden birisi ventrikül hızının kontrol altına alınmasıdır. Atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürmede kullanılan ilaçlar ve kronik tedavi algoritmaları yararlı oldukları kadar beraberinde önemli sorunları da getirmektedir.

Hız ve ritm kontrol stratejileri arasındaki seçim hasta bazında yapılmalıdır. Doktor uzun dönem tedavide hız kontrolünü seçmeden önce permanent AF'nin hastayı ilerde nasıl etkileyeceğini ve ritm kontrolünde başarı oranını değerlendirmelidir. Seçimi etkileyen en önemli belirleyiciler; EHRA skorlaması ile değerlendirilen AF ilişkili semptomlar ve başarılı ritm kontrolünü etkileyen faktörlerdir (yaş, AF süresi, SA çapı, eşlik eden kardiyovasküler ve diğer hastalıklar).

Atriyal fibrilasyonda ritm kontrolü ve hız kontrolü stratejilerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar mevcuttur. Dört bin altmış hasta ile yapılan randomize, çok merkezli Atriyal Fibrilasyon Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) çalışmasında hız ve ritm kontrol grubu arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde fark saptanmamıştır.⁵¹ Bu çalışmayı takiben yapılan randomize klinik çalışmalardan olan Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation(STAF)⁵², How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE)⁵³, Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM)⁵⁴ analizlerinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve serebrovasküler olaylarda her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. The Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) çalışmasında sol ventrikül EF \leq 35, kalp yetmezliği bulguları ve AF tanısı olanlarda hız kontrolü ve ritm kontrolü grubu arasında primer sonlanım olan kardiyovasküler mortalite veya sekonder sonlanım noktaları olan tüm nedenlere bağlı ölüm ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.⁵⁵

Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF),⁵⁶ RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE),⁵⁷

AFFIRM⁵¹ ve STAF⁵² çalışmaları yaşam kalite indeksi bakımından incelendiğinde, hız ve ritm kontrolü grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Diğer çalışmaların sonuçlarından farklı olarak ATHENA çalışması, sinüs ritminin güvenli bir şekilde sağlanmasının AF'nin kötü etkilerini ortadan kaldırdığını işaret etmiştir.⁵⁸ Ritm kontrolü tedavisi semptomların iyileştirilmesi için makuldur, ancak antitrombotik, hız kontrolü veya altta yatan kalp hastalığına yönelik tedavilerin kesilmesi ile sonuçlanmamalıdır. Ancak, sinüs ritminin sağlanması ve devam ettirilmesi için kullanılan antiaritmik ilaçların yan etkilerinin sinüs ritminin sağladığı yararı ortadan kaldırdığı görüşleri de mevcuttur. Ritm kontrolü için non-farmakolojik yöntemler ve daha güvenilir yeni antiaritmiklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. The European Society of Cardiology (ESC) 2010 AF kılavuzunda hangi hastalarda ritm, hasta hastalarda hız kontrolüne öncelik verileceğine dair önerilerde bulunulmuştur (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Atriyal fibrilasyonda hız veya ritm kontrolü tercihi için öneriler³⁶

Öneriler	Sınıf ^a	Düzye ^b
Hız kontrolü, AF'si ve minör semptomları (EHRA skoru 1) olan yaşlı hastalarda ilk yaklaşım olmalıdır.	I	A
Atriyal fibrilasyon nöksleri sırasında yeterli ventriküler hız kontrolünün sağlanması için ritm kontrolü yaklaşımı boyunca hız kontrolüne devam edilmelidir.	I	A
Yeterli hız kontrolüne rağmen semptomatik olan (EHRA skoru ≥ 2) hastalarda ritm kontrolü önerilmektedir.	I	B
Atriyal fibrilasyonu ve AF ile ilgili kalp yetmezliği olan hastalarda ritm kontrolü, semptom iyileşmesi için düşünülmelidir.	IIa	B
Kateter ablasyonu tedavisinin dışlanmadığı genç semptomatik hastalarda bir ilk yaklaşım olarak ritm kontrolü düşünülmelidir.	IIa	C
Düzeltilmiş bir tetikleyiciye veya substrata (ör: iskemi, hipertiroidizm) ikincil AF'si olan hastalarda ritm kontrolü düşünülmelidir.	IIa	C

a: öneri sınıfı b: kanıt düzeyi

AF: atriyal fibrilasyon EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Derneği

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hızının kontrolü, ventrikül doluşu için yeterli süreyi sağlayarak ve taşikardiyomiyopati oluşmasını engelleyerek semptomların ve hemodinaminin iyileşmesini sağlar. Önceki kılavuzlarda, AFFIRM çalışmasına dayanarak AF'li hastalarda ventriküler hızın istirahatte <80 atım/dk ve orta düzey egzersiz sırasında 95-110 atım/dk olacak şekilde tedavi edilmesi önerilirdi. İki bin on yılında yayınlanan RACE II çalışmasında 614 permanent AF'li hasta randomize olarak istirahat hızları <80 atım/dk ve <110 atım/dk gruplarına ayrılmıştır. Semptomlar, olumsuz olaylar ve yaşam kalitesi her iki grupta da benzer bulunmuştur. Bu çalışma sonrasında AF'li hastalarda hız kontrolü tedavisinin başlangıç hedef ventrikül hızının istirahatte <110 atım/dk olması; eğer hedefe ulaşılmasına rağmen semptomlar devam ediyor veya taşikardiyomiyopati gelişmiş ise hedefin istirahatte <80 atım/dk, orta düzey egzersizde <110 atım/dk altına çekilmesi önerilmektedir.⁵⁹

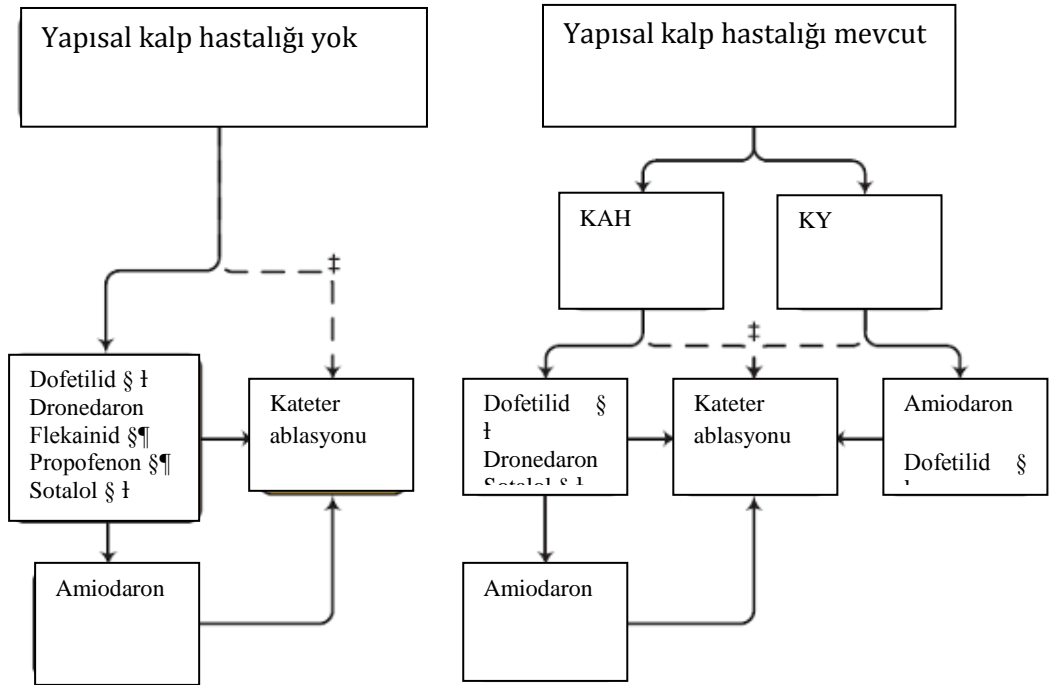
Atriyal fibrilasyonda ventrikül hızının belirleyicileri atriyoventriküler düğümün (AVD) iletimi, refrakter periyodu, sempatik ve parasempatik tonustur. Hız kontrolü için yaygın olarak kullanılan ilaçlar beta blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitaldir. İlaç kombinasyonları gerekli olabilir. Dronedaron da AF nöksleri sırasında kalp hızının düşürülmesinde etkilidir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir.

Hız kontrol stratejisi seçilen ve medikal tedavi ile hız kontrolü sağlanamayan hastalarda AVD ablasyonu uygun bir tedavi yöntemidir. **Atriyoventriküler düğüm ablasyonunda**, AVD veya His bandına kateter ile hasar verilerek AV tam blok oluşturulur. Başarılı, palyatif bir tedavidir; fakat geri dönüşümsüzdür. Bu nedenle sadece farmakolojik hız ve ritm kontrolünün ve/veya sol atriyum ablasyonun başarısız olduğu hastalarda önerilir.³⁶ Hastaya bu işlem öncesinde mutlaka kalıcı pil implantasyonu yapılmalıdır.

Ritm kontrol stratejisi seçilen hastalarda; sinüs ritminin idame ettirilmesinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlar: sınıf Ia, disopramid; sınıf Ic, propafenon ve flekainid; sınıf II, beta blokerler; sınıf III, dofetilid amiodarone sotalol ve dronedaron'dur. Sinüs ritmi idamesinde en sık kullanılan antiaritmikler: flekainid, sotalol, amiodaron ve propafenondur. Proaritmik etkileri nedeni ile mortalite artışına

neden olduğu için disopramid ve kinidin kullanımı büyük oranda terk edilmiştir. Ritm kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) antiaritmik ilaçlar almamalıdır. Çünkü bu ilaçların proaritmik ve ekstrakardiyak yan etkileri sıktır.

Altta yatan yapısal kalp hastalığı olup olmaması da antiaritmik ilaç seçiminde etkilidir. Eşlik eden hastalık veya kardiyak duruma göre sinüs ritminin idamesinde seçilecek ilaç önerileri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.⁷



Şekil 2.2. Paroksizmal ve persistan AF’li hastalarda ritm kontrol stratejileri gösterilmiştir.

* Kateter ablasyonu, sadece paroksizmal AF’li hastalarda birinci basamak tedavi olarak seçilebilir (Sınıf 2a öneri). † Hastanın tercihine bağlı olarak deneyimli merkezlerce gerçekleştirilebilir. § Ciddi sol ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı >1.5 mm) olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. † Torsades de pointes riski altındaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ¶Atriyoventriküler nodu bloke eden ajanlarla kombine olarak kullanılmalıdır. AF: atriyal fibrilasyon, KAH: koroner arter hastalığı, KY: kalp yetmezliği

2.2.4. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Tedavisi

Ritm kontrolü stratejisinde bir diğer metod da AF ablasyonudur. Hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmamasına dair karar alırken, şunlar hesaba katılmaktadır:

- (1) Atriyal hastalık evresi (yani AF tipi, SA boyutu, AF öyküsü).
- (2) Altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti.
- (3) Potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü).
- (4) Hasta tercihi.

Atriyal fibrilasyonun oluşumunda tetikleyici uyarıların yanı sıra sol atriyumda aritminin kalıcı olmasını sağlayan bir substrata ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, AF ablasyonunda uygulanan işlemler AF'nin başlamasını ve/veya devam etmesini sağlayan aritmojenik substratı hedef alır. Tetikleyici uyarıların sıklıkla PV'lerden geldiği bilindiği için AF ablasyonunda özellikle bu venlerin elektriksel olarak sol atriyumdan izole edilmesi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Pulmoner venlerin çevresinde uygulanan ablasyon lezyonları, aynı zamanda tetikleyici olabileceği bilinen Marshall ven ve ligamenti ile birlikte SA'nın posterior duvarının bir kısmını da içerisine alır. Atriyum-pulmoner ven kesişim bölgesi aynı zamanda reentri oluşturarak AF'nin devam etmesini sağlayan substrat vazifesi de yapabileceği için bu bölgede oluşan lezyonlar kısmi olarak substrat modifikasyonu görevini de yaparlar. Aynı zamanda AF oluşumunda uyarıcı bir rol oynayabileceği bilinen sempatik ve parasempatik gangliyonların ablasyonu da uygulanan alternatif bir yöntemdir.

Atriyal fibrilasyonun kateter ile ablasyonu tedavisinde, ilk defa Haissaguerre ve ark. tarafından tarif edilen **segmenter PVİ yöntemi** yaygın olarak kullanılmıştır.²⁶ Bu yöntemde PV ostiyum bölgesinde ven aktivasyonunun ilk olarak gözleendiği segmentler belirlenir ve radyofrekans (RF) enerji uygulaması ile PV'ler SA'dan elektriksel olarak izole edilir. Pulmoner ven izolasyonu için genellikle ostiyum

çevresinin %30 ila %80'ine ablasyon uygulamak gerekir. Pulmoner venler içerisinde uygulanan ablasyonun PV stenozuna yol açabileceği anlaşıldıktan sonra ablasyon stratejileri değişmiş ve PV yerine öncelikle PV'lerin antral bölgelerindeki atriyal doku hedef alınmıştır. Antral bölgedeki ablasyon PV ostiyumuna yerleştirilen sirküler kateterlerin (Lasso) yardımı ile PV aktivasyonunun ilk görüldüğü segmentlere uygulanır. Pappone ve ark.⁶⁰ elektroanatomik haritalama eşliğinde ilk olarak PV'lerin etrafında çevresel ablasyon uygulamışlardır. Bu yöntemle ablasyon yapılan bölgelerin içinde PV potansiyellerin yok edilmesi veya atriyum potansiyelleri ile ilişkisinin kesilmesi hedeflenmiştir. Çevresel ablasyon, haritalama teknolojilerinin yardımı ile yapılabildiği gibi intrakardiyak ekokardiyografi veya floroskopi eşliğinde de uygulanabilir.

Atriyal fibrilasyon tetikleyicileri aynı zamanda torasik venler (superior vena cava gibi), koroner sinüs ve Marshall veninden kaynaklanabilir. Pulmoner ven izolasyonu paroksizmal AF (PAF) için genellikle yeterli olurken persistan AF'de yeterli olmamaktadır. Bu nedenle persistan AF hastalarında PV'ler elektriksel olarak izole edildikten sonra kullanılan ablasyon stratejileri arasında; sol inferior PV ile mitral anulus arasındaki mitral istmusa, sol atriyum posterior duvarında veya çatısında yer alan superior ve inferior PV'lerin arasında kalan karina bölgesine veya özellikle eşlik eden atriyal flutter vakalarında kavotriküspid istmusa yapılan lineer ablasyon; kompleks fraksiyona atriyal elektrogram (CFAE), ganglionik pleksus, sağ atriyum ve koroner sinüsün ablasyonu gibi yöntemler yer almaktadır.

Kompleks fraksiyone atriyal elektrogram olarak bilinen bölgeler yüksek frekanslı, kısa aritmi aralıklı ve düşük voltajlı sinyallerden (0.06-0.25mV) oluşur ve AF oluşumunda substrat olabileceği gösterilmiştir. İlk defa Nademanee ve ark.⁶¹ tarafından uygulanan CFAE ablasyonu özellikle persistan AF ablasyonunda kullanılan ek bir ablasyon yöntemidir.

Pulmoner ven izolasyonu dışında kullanılan diğer bir ablasyon yöntemi de **ganglionik pleksus ablasyonudur**.⁶² Ganglionik pleksuslar PV antrum bölgesine komşu epikardiyal yağ bezlerinde bulunurlar. Ablasyon sırasında endokardiyal

yüksek frekanslı stimülasyon yapılırken pozitif vagal yanıtı neden olan bölgelere ablasyon uygulanır, amaç vagal yanıtın bir daha ortaya çıkmamasıdır.

2.2.4.1. Hasta Seçimi

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun antiaritmik ilaçlara karşı etkinliği birkaç meta analizde gösterilmiştir.^{63,64,65} Mevcut veriler kateter ablasyonunun, yapısal kalp hastalığı olmayan genç PAF'lı hastalarda daha etkili olduğunu göstermektedir. Ancak persistan AF'si olan, yaşlı, kalp yetmezliği mevcut hastalardaki etkinliğine dair yeterli kanıt yoktur. Birinci basamak ritm kontrol stratejisi olarak kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaçların karşılaştırıldığı RAAFT (Radiofrequency Ablation Versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation Treatment) çalışmasında; ablasyon uygulanan hastalarda, antiaritmik grubuyla karşılaştırıldığında 1 yıllık AF ataksız dönem görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (%45'e karşın %28 p=0,02).⁶⁶ Randomize MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) çalışmasının sonucunda; 24 ay takipte kateter ablasyon yapılan hasta grubunda antiaritmik tedavi grubuna göre AF veya semptomatik AF oranının daha az ve yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilirken, kümülatif AF yükü açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.⁶⁷ Bu çalışmalar ışığında The American College of Cardiology (ACC)/The American Heart Association (AHA) 2014 AF kılavuzunda: En az bir antiaritmik ilaç tedavisi altında olan veya antiaritmik tedaviyi tolere edemeyen semptomatik PAF atakları mevcut hastalarda kateter ablasyonu sınıf 1 öneri (Kanıt düzeyi A) olarak tavsiye edilirken; semptomatik PAF atakları olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılması sınıf 2a (Kanıt düzeyi B) düzeyinde önerilmektedir. Yine, antiaritmik ilaçlara direnç veya intoleransın gözlemlendiği semptomatik persistan AF hastalarında da kateter ablasyonu sınıf 2a (Kanıt düzeyi A) olarak tavsiye edilmektedir.⁷ Tıbbi tedavi halen AF için temel tedavi olmasına rağmen, kateter ablasyonun önemi her geçen gün artmaktadır. Yeni bir meta analiz, antiaritmik ilaç tedavisi için %52'lik bir başarı

oranına karşın kateter ablasyonu stratejileri için %77'lik bir başarı oranı saptamıştır.⁶³ Yakın zamanlı çeşitli bildirimler, kateter ablasyonu 'lone' veya 'almost lone' AF'li uygun hastalarda deneyimli merkezlerde yapılmış dahi olsa, AF'de geç nükslerin yaygın olduğunu göstermiştir.^{68,69} Ablasyon işlemi sonrası bu tip geç nükslerin en önemli öngördürücüsünün ise erken AF nüksü olduğu bulunmuştur.^{70,71}

Atriyal fibrilasyon ablasyonu için hasta seçiminde diğer dikkate alınması gereken hususlar: yaş, sol atriyum çapı ve AF süresidir. Çok ileri yaşlardaki hastalarda miyokart perforasyon riskinin ve tromboembolik komplikasyon sıklığının yüksek olduğu dikkate alınmalıdır. Sol atriyum çapının çok büyük olması ablasyon başarısını azaltan önemli bir risk faktörüdür. Atriyal fibrilasyon ablasyon tedavisi öncesi kesin kontrendikasyon oluşturan tek durum ise sol atriyal trombüstür.

2.2.4.2 Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yöntemleri

Diğer aritmilerin girişimsel tedavisinde olduğu gibi AF ablasyonunda da RF en sık kullanılan enerji kaynağı olmuştur. Bununla birlikte son yıllarda gerek kateter aracılı veya cerrahi yaklaşım ile ablasyonda kullanılacak alternatif enerji kaynakları geliştirilmiştir. Mikrodalga, ultrason, kriyotermi ve lazer ablasyonları bunlar arasındadır.

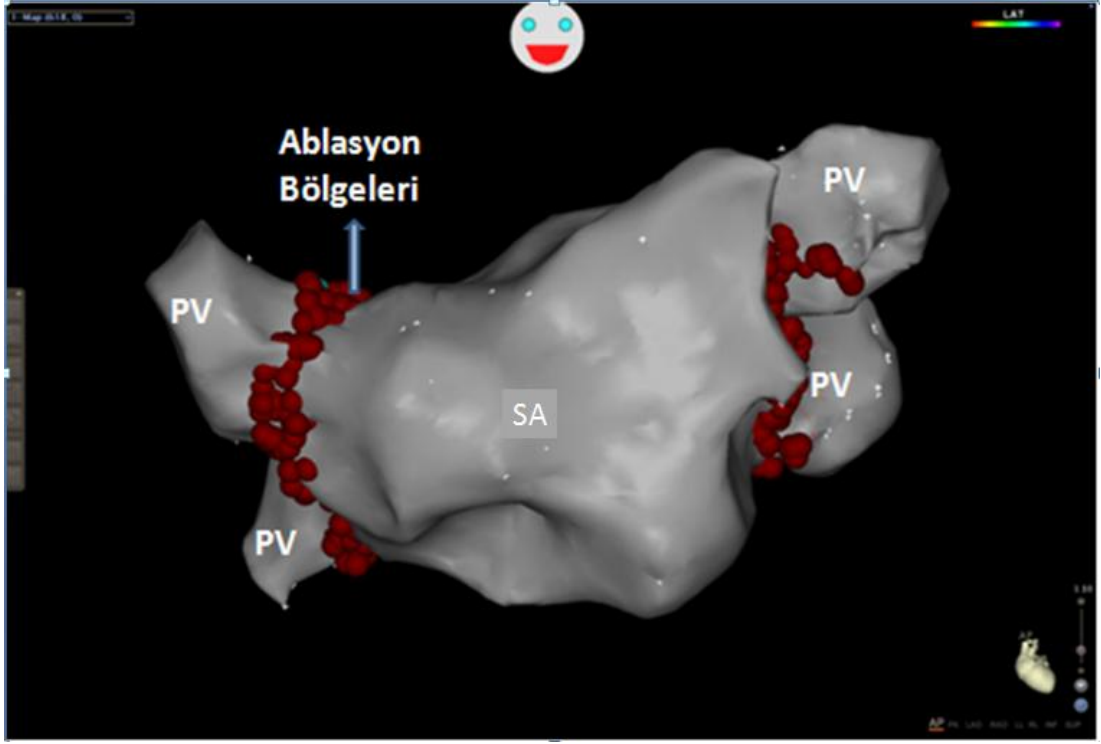
Atriyal fibrilasyonun kateter ile tedavisinde yaygın olarak, ilk defa Haissaguerre ve ark.⁷² tarafından tarif edilen segmenter PVI yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde PV ostium bölgesinde ven aktivasyonunun ilk olarak gözleendiği segmentler belirlenir ve bu bölgelere radyofrekans (RF) enerji uygulanması suretiyle PV'ler sol atriyumdan elektriksel olarak izole edilir. PV izolasyonu için genellikle ostium çevresinin %30-80'ine ablasyon uygulamak gerekir.

Pulmoner venler içinde uygulanan ablasyonun PV stenozuna yol açtığı anlaşıldığından beri ablasyon stratejileri değişmiş ve PV yerine, öncelikle PV'lerin antral bölgesindeki atriyal doku hedef alınmıştır. Bunun yanında, AF hastalarının yaklaşık üçte birinde aritmeyi tetikleyen odaklar PV dışı odaklardan kaynaklanır.^{73,74}

Sol atriyumun posterior duvarı, superior vena cava, krista terminalis, fossa ovalis, koroner sinüs, östakian kapak, Marshall ligamenti ve kapak anuluslarının komşuluğundaki bölgeler bunlar arasındadır.⁷⁵ Bazı hastalarda sadece bu odakların ablasyonu başarılı sonuç verebilir.

Günümüzde birçok elektrofizyolog hastanın klinik özelliklerine, AF tipi ve süresine bağlı olarak uygulanacak ablasyon yöntemini kişisel olarak belirler. Amaç, mümkün olduğunca az ablasyon uygulamak suretiyle en başarılı klinik sonuca ulaşmaktır.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu, haritalama teknolojilerinin yardımı ile yapılabildiği gibi floroskopi ya da intrakardiyak ekokardiyografi eşliğinde de uygulanabilir, ancak bugün birçok elektrofizyoloji merkezinde elektroanatomik haritalama sistemleri tercih edilmektedir. Bu sistemler floroskopiye ihtiyaç duymadan kateter ile navigasyona olanak sağlamakta, kalp boşluklarının üç boyutlu anatomisini göstermek suretiyle, ablasyon işlemi uygulanırken elektrofizyologlara büyük kolaylık sağlamaktadır. Ayrıca PV ve kalp boşluklarının anatomik olarak gösterilmesi, ablasyon bölgelerinin belirlenmesi ve etiketlenmesi, bununla birlikte elektriksel aktivasyon, voltaj, impedans haritalama gibi değişik amaçlı haritaların oluşturulmasına imkan vermektedir (Şekil 2.3). Son yıllarda elektroanatomik haritalama sistemlerine bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG görüntülerinin entegre edilmesi, SA ve PV'lerin kompleks anatomisinin daha detaylı görülmesine olanak sağlamıştır.



Şekil 2.3. Carto sistemi ile elektroanatomik haritalama eşliğinde pulmoner venlerin çevresel ablasyonu (PV:pulmoner ven, SA: sol atriyum)

Günümüzde en sık kullanılan elektroanatomik haritalama sistemleri CARTO (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, ABD) ve Navx (Endocardial Solutions, Inc., Minneapolis, MN, ABD) sistemleridir. Bunlar ve benzeri sistemlerin kullanılması AF gibi kompleks aritmilerin girişimsel tedavilerinde floroskopi sürelerinin azaltılmasına olanak sağlamıştır.^{76,77}

2.2.4.3. Komplikasyonlar

Atriyal fibrilasyon ablasyonu kompleks bir elektrofizyolojik girişim olduğundan, komplikasyon riski de diğer aritmilerdeki ablasyona göre yüksektir. Cappato ve ark.in⁷⁸ yaptığı çalışmaya göre AF ablasyonu sonrası en az 1 majör komplikasyon görülme sıklığı %6 bulunmuştur. Bu çalışmada 8745 ablasyon sonrasında 4 vakada ölüm rapor edilmiştir. Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu ile ilgili ciddi komplikasyonlar Tablo 2.6'da açıklanmıştır. Major komplikasyonlar:

kalıcı yaralanma veya ölüm, tedavi gerektiren durumlar, hospitalizasyon veya uzamış hastane yatışı olarak tanımlanmaktadır.³⁶ İki bin on yılında yapılan uluslararası bir araştırmada radyofrekans kateter ablasyonunun %1,3 sıklıkta kardiyak tamponat, %0,94 sıklıkta inme veya GİA, %0,04 sıklıkta atriyoözofageal fistül ve %0,15 sıklıkta ölüm ile komplike olduğu bulunmuştur.⁸

Tablo 2.6. Atrial fibrilasyon kateter ablasyonu ilişkili komplikasyonlar³⁶

Komplikasyon	Tipik semptomlar
Tromboemboli Geçici iskemik atak İnme	Embolinin yerine göre nörolojik defisit
PV stenozu/oklüzyonu	Öksürük, efor dispnesi, dirençli pnömoni, hemoptizi
Atriyoözofageal fistül oluşumu	Açıklanamayan ateş, disfaji, nöbet
Tamponat Erken dönemde Geç dönemde (işlemden günler sonra)	Hipotansiyon, kardiyak arrest
Frenik sinir hasarı (genellikle sağ taraf)	Diyafram paralizisi, efor dispnesi veya istirahat dispnesi
Periözofageal hasar	İntestinal semptomlar (şişkinlik gibi)
Arteriyovenöz fistül	Giriş yerinde ağrı
Anevrizma oluşumu	Giriş yerinde ağrı
Radyasyon hasarı	Radyasyon maruziyeti olan yerlerde kızarıklık ve ağrı
Mitral kapak hasarı	Fazla ablasyona bağlı kapaçıklarda geniş skar oluşumu
Akut koroner hasar	Göğüs ağrısı ST elevasyonu Hipotansiyon
Hava embolisi	Akut iskemi Hipotansiyon Atriyoventriküler blok Kardiyak arrest
Ponksiyon yerinde hematoma	Ağrı, şişlik, renk değişimi
Ölüm	

2.2.4.4. Prosedür ile İlişkili Embolik Olaylar ve Antikoagülasyon

Atriyal fibrilasyon ablasyonu işlemi ile ilgili komplikasyonların en korkulanlarından birisi tromboembolik komplikasyonlardır. Radyofrekans ablasyon işlemi yapılan hastalar, işlem öncesi, işlem sırası ve sonrasında çeşitli sebeplerden dolayı embolik olay riski altındadır. İşlem öncesi antikoagülan tedavinin kesilmesi, içinde belki de trombüs olan SA'nın kateterle manipülasyonu, SA endotelinin kateterle travmatize edilmesi sonucu artan trombüs oluşma riski, ablasyon kateterleri veya sol atriyal kılavuz kılıfı üzerinde trombüs oluşumu ve bazı hastalarda işlem sırasında sinüs ritmine dönülmesi bu sebepler arasında sayılabilir. Periprocedürel inme veya GİA riski RFA hastalarında %0.4-2 arasında raporlanmıştır.^{79,80,81}

Embolik olaylardaki artmış risk, periprocedürel periyotta antikoagülasyona devam edilmesine gereksinim doğurmuştur. Radyofrekans ablasyonun uygulanmaya başlandığı ilk yıllarda standart antikoagülasyon şeması olarak, oral antikoagülasyon periyotlarının arasındaki süre heparin ile köprüleniyordu; bu yaklaşım kesin kanıtlara değil uzman görüşüne dayalı olarak yapılmaktaydı. Ancak kanıtların büyük bir kısmı, oral antikoagülasyon altında yapılan ablasyonların sonuçlarının daha iyi olduğuna işaret etmektedir.

İki bin on iki'de yapılan ve 9 çalışmanın dahil edildiği 27.402 hastayı kapsayan bir meta analizde warfarin tedavisi almaya devam eden hasta grubuyla, warfarin kesilip heparin köprülemesi yapılan hasta grubu karşılaştırılmıştır. Warfarin tedavisine devam edilen grupta tromboembolik komplikasyon riskinin (iskemik inme veya GİA) ve minör kanamaların daha düşük olduğu bulunurken; majör kanama veya kardiyak tamponatta artışa neden olmadığı gösterilmiştir.⁸²

Üç bin iki yüz seksen hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada hastalar warfarin tedavisine devam edilen ve warfarinin kesilip heparin ile köprüleme yapılan olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Semptomatik inme veya GİA, warfarin tedavisine devam eden grupta daha az gözlenmiştir. Terapötik INR'si olan hastalarda tromboembolik olay gözlenmemiştir. Hemorajik komplikasyonlara ise her 2 grupta benzer oranda rastlanmıştır.⁸³

Ancak oral antikoagülasyona devam edilmesi ile warfarinin kesilip heparin ile köprüleme yapılmasını karşılaştıran randomize klinik çalışma olmadığı için, her 2 yaklaşım da günümüzde kullanılmaktadır.

Warfarinle antikoagülasyona devam edilmesinin seçildiği hastalarda periprocedürel optimal INR düzeyi bilinmemektedir. Atriyal fibrilasyon için RFA işlemine giden 1113 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada kanama ve vasküler komplikasyonların INR 2-3 (%5) arasında olduğu hastalarda $INR \leq 2$ (%10) ve $INR \geq 3$ (%12) olduğu hastalarla karşılaştırıldığında daha nadir ortaya çıktığı görülmüştür.⁸⁴ Ancak perikardiyal tamponat prevelansı tüm INR düzeylerinde benzer çıkmıştır. Optimal INR düzeyinin ise 2,1-2,5 arası olduğu hesaplanmıştır.

Dabigatran kullanan hastalarda, ilacın işlemden 12-24 saat önce kesilip, hemostaz sağlandıktan 3-4 saat sonra başladığında etkinlik ve güvenlik profiline warfarine benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{85,86,87,88,}

Oral antikoagülasyona devam edilip edilmediğinden bağımsız olarak tüm hastalara işlem öncesi TÖE yapılarak trombüs ekarte edilmelidir.⁸⁹

Radyofrekans ablasyon prosedürüne başlamadan 100 Ü/kg heparin yükleme dozu olarak septal ponksiyondan önce verilmeli; sonrasında devamlı infüzyon veya aralıklı boluslarla Activated Clotting Time (ACT) düzeyi hedef aralıkta (250-300 sn) tutulmalıdır. Terapötik oral antikoagülasyon tedavisi, işlem sırasındaki iv heparin ihtiyacını değiştirmemektedir.

Başarılı RFA ile PVİ sonrasında kronik antikoagülasyonun yeri net değildir.The Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society 2012 yılındaki konsensus bildirisinde⁸⁹ ve 2014 yılındaki ACC/AHA AF kılavuzunda⁷ sistemik antikoagülasyona, RFA'yı takip eden iki ay boyunca bütün hastalarda devam edilmesi önerilmektedir. İkinci aydan sonra ise oral antikoagülasyona devam edilip edilmeyeceği kararının hastanın inme risk faktörlerine, kanama riskine ve hastanın tercihinine dayandırılarak verilmesi önerilmektedir.

2.2.4.4.1 Sessiz Serebral Emboliler

Gaita ve arkadaşlarının⁸¹ warfarin-heparin köprülemesi altında yürüttükleri çalışmada periprocedürel semptomatik inme sıklığı %0.4 bulunurken prosedür sonrası çekilen MRG'ler değerlendirildiğinde RFA işlemine giden hastaların %14'ünde yeni embolik lezyonlara rastlanmıştır. Schrickel ve arkadaşlarının⁹⁰ 53 hasta üzerinde phenprocoumon-enoksaparin köprülemesi ile gerçekleştirdikleri çalışmada ise difüzyon MRG tetkiği ile PVI sonrası %11'e ulaşan subklinik mikroemboli tespit edilmiştir. Herm J ve ark.¹⁰ tarafından 37 hasta alınarak yapılmış olan çalışmada ise phenprocoumon-düşük molekül ağırlıklı heparin köprülemesi yapılmış, periprocedürel subklinik emboli sıklığı ise MRG tetkiği kullanıldığında %41 olarak bulunmuştur. Bu lezyonların emboliye sekonder olarak geliştiği öngörülmüştür.⁹¹

Pugsley ve arkadaşları⁹² işlem sırasında arteriyel filtre kullanılan gruba randomize ettikleri hastalarda, anlamlı derecede daha düşük sayıda serebral mikroembolik olay gözlemlemişlerdir ve 8 haftalık takipte postoperatif kognitif disfonksiyonun anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

2.2.5. Atriyal Fibrilasyon Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Atriyal fibrilasyon, kardiyak cerrahi için kötü prognozu gösteren bağımsız bir risk faktörüdür ve yüksek perioperatif mortalite işaretidir, özellikle LVEF < %40 olan hastalarda³⁶. Kateter ablasyonuna göre cerrahi ablasyonda izolasyon transmural lezyon ile daha kolay oluşturulur ve aynı zamanda prosedür, sol atriyal appendiks kapama/tıkama işlemine olanak verir.

Cerrahi "kes ve dik" tekniği, pulmoner venlerin izolasyonu, mitral anulüse kadar uzanan, sağ atriyum, SAA ve koroner sinüs izolasyonu için kullanılır. Bu teknik **Maze prosedürü** olarak adlandırılır. Sinüs ritmini sağlama başarısı 15 yıl için %75-95'dir. İşlemin kompleks olması, mortalite riski ve ciddi komplikasyonları nedeni ile genel olarak terk edilmiştir.³⁶

2.3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Nöron spesifik enolaz, intrastoplazmik glikolitik bir enzim olan enolazın nöronal formudur. Nöronlarda ve nöroektodermal hücrelerde lokalize olduğu gösterilmiştir.^{93,94} İki adet γ ünitesinden oluşan dimerik bir enzimdir, 72 kDa moleküler ağırlığa sahiptir ve biyolojik yarı ömrü yaklaşık 24 saattir. Nöronal hasar ve kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda NSE'nin serebrospinal sıvıya ve sonrasında kana karıştığı tespit edilebilir. İnme, beyin hasarı veya kardiyak arrest durumlarında serebrospinal sıvı ve serum NSE düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir.^{95,96,97}

Baranyi ve ark.⁹⁸ kardiyopulmoner bypass yapılan 34 hastayı dahil ettikleri ve NSE düzeyi ile kognitif performans arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; NSE düzeylerinin tüm hastalarda peri- ve postoperatif dönemde artış gösterdiğini ve maksimum seviyesine postoperatif ikinci günde çıktığını bulmuşlardır. Aynı zamanda, kognitif hasar meydana gelen hastalarda NSE düzeylerinin, kognitif değişiklik gözlenmeyenlerle karşılaştırıldığında daha uzun süre yüksek düzeyde seyrettiğini göstermişlerdir.

Tiainen ve ark.⁹⁹ 70 kardiyak arrest hastasını dahil ederek yaptıkları çalışmada hipotermi uygulanması grubuna randomize ettikleri hastalarda, normotermi grubuna randomize edilmiş hastalarla karşılaştırıldığında olay sonrası 24-48 saatler arasında serum NSE seviyelerinde hipotermi grubunun %88'inde normotermi grubunun ise %50'sinde düşme eğilimine girdiğini görmüşlerdir.

Nörobilişsel sonlanımlarla NSE düzeyi ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada major abdominal veya ortopedik cerrahi uygulanan 60 yaşın üzerinde 68 hasta alınmış ve bu hastaların global bilişsel fonksiyonları preoperatif dönemde ve postoperatif 52. haftada değerlendirilmiştir. NSE örnekleri ise işlemden önce ve işlemden 24 saat sonra alınmıştır. NSE seviyesindeki minimum 1.28 ng/ml değerindeki değişiklik, 52. haftadaki global bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁰

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; Sramko ve ark.¹⁵ oral antikoagülasyon altında kateter ablasyonu uygulanan 58 AF hastasını ele almış ve bu hastalarda işlem

sonrası semptomatik nörolojik defisit gözlemlenmezken difüzyon MRG ile araştırıldığında hastaların %1,7'sinde yeni gelişen serebral iskemik lezyona rastlanmıştır. Nörolojik hasarı belirlemede MRG ile serum belirteci temelli yaklaşımı karşılaştırmayı hedefleyen bu çalışmada işlemden önce ve işlemden 24 saat sonra alınan serum örneklerinde nöronal hücrelerin hasarı durumunda seruma salındığı bilinen S100B proteini çalışılmış ve referans olarak kabul edilen normalin üst sınırını aşan değerler patolojik olarak kabul edildiğinde subklinik nörolojik hasarın hastaların %5'inde meydana geldiği öngörülmüştür. Bunun üzerine serum belirteci temelli yaklaşımın daha kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olduğu, subklinik nöronal hasarı belirlemede daha sensitif olabileceği, önerilmiştir. Ancak difüzyon MRG'nin yerini almaktan çok, onu tamamlayıcı olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.

Literatürde, daha önce AF ablasyonu yapılan hastalardaki nörolojik sonuçlarıyla serum NSE düzeylerindeki değişim ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz, bu çalışmada AF ablasyonu yapılan hastalarda karşılaştırmalı nörolojik muayene ile yeni gelişimli nörolojik defisit olup olmadığını ve işlemden sonraki 48 saat içerisinde takip edilen NSE düzeylerinin subklinik nörolojik hasarı öngörmedeki yerini araştırdık. Yapılan çalışmalarda serum NSE düzeylerindeki değişimin nörolojik prognozu belirlerkenki kesim değeri farklı çalışmalarda farklı değerlerde bulunmuştur.¹⁰¹ Bu çalışmamızda serum NSE düzeylerinde bazale göre %50 artışı klinik olarak anlamlı kabul ettik. Belirlenen hasta sayısı istatistiklerin anlamlı olmasına yetmesine rağmen, genel olarak örneklemin büyük olmaması nedeniyle preliminer bir çalışma olarak yapılması planlanmıştır.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. HASTALAR

Ocak 2014 ve Kasım 2014 tarihleri arasında mevcut kılavuzlara göre^{6,7} AF ablasyonu endikasyonu konan PAF'ı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nce takipli 43 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak da <20 ve >80 yaş, ciddi valvüler kalp hastalığı, SA veya SAA'da trombus bulunması, kullanılmıştır. Bütün hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Bu klinik çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüş ve Ankara Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hastaneye kabulü sırasında hastalara ayrıntılı bir kardiyolojik değerlendirme yapılmıştır (demografik bilgiler, tıbbi özgeçmiş, fizik muayene, EKG). Kardiyak hastalık varlığı, komorbid durumlar sorgulanmış ve CHA₂DS₂ VASc skoru hesaplanmıştır. Hipertansiyon varlığı KB değerinin >140/90 mmHg olması olarak tanımlanmıştır.¹⁰² Diabetes mellitus tanısı HbA1c \geq %6,5 olarak tanımlanmıştır.¹⁰³ Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile sol ventrikül duvar hareketleri, kapaklar, kalp boşluk boyutları değerlendirilmiş; TÖE ile sol atriyal trombus varlığı araştırılmıştır. Kanda INR, rutin biyokimyasal tetkikler ve hemogram parametrelerinin yanısıra tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri de ölçülmüştür.

3.2. HASTALARIN İŞLEM ÖNCESİ ANTİKOAGÜLASYON ŞEMASI

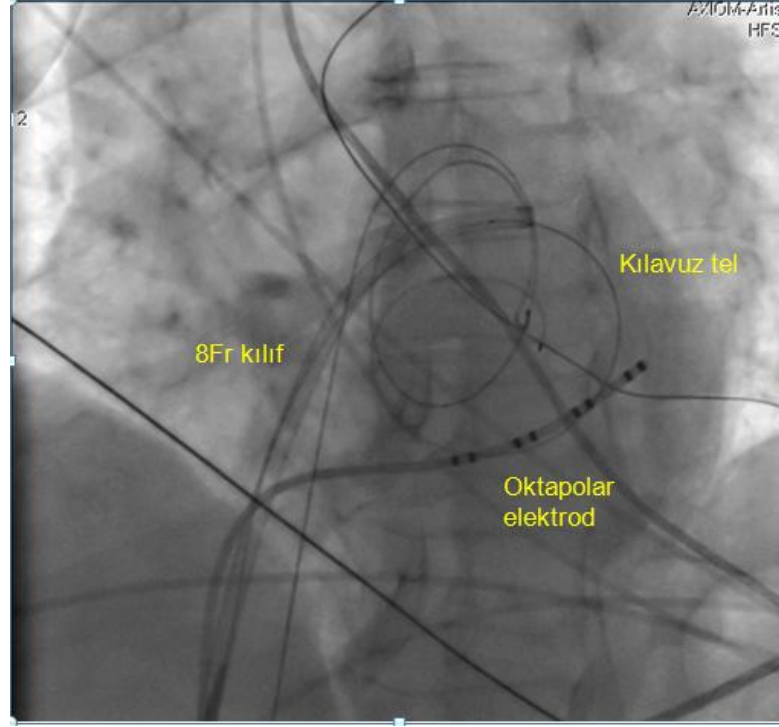
Warfarin kullanmakta olan hastalarda warfarin tedavisine devam edilmiştir. Eğer INR hedef aralıktaysa (INR: 2-3) hastalar sadece warfarin tedavisi altında işleme alınmış; eğer INR değeri <2 ise warfarin tedavisine ek olarak, son dozu işlemden 12 saat önce yapılmış olması şartıyla DMAH (kiloya göre ayarlanmış dozda) de verilmiştir. Eğer hasta YOAK kullanıyorsa işlemden 12-24 saat önce kesilmiştir ve heparin veya türevleri ile köprüleme yapılmamıştır. Sonuç olarak tüm

hastalar efektif antikoagülasyon altında işleme alınmıştır. İşlemden önceki 24 saat içerisinde TÖE yapılarak sol atriyal trombüs varlığı araştırılmıştır.

3.3. RADYOFREKANS ABLASYON İŞLEMİ

Sol atriyum ve PV ostiyumlarının 3 boyutlu rekonstrüksiyonları pulmoner BT Angio ile işlem öncesinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar genel anestezi altında (fentanil, propofol, midazolam, esmeron, sevofluran) işleme alınmıştır. İşlem boyunca EKG, pulse oksimetre, invaziv kan basıncı monitorizasyonu yapılmıştır. Hastanın sistolik ve diyastolik kan basınçlarının en düşük ve en yüksek değerleri kaydedilmiştir. Toplam işlem süresi, ponksiyon-septostomi süresi ve septostomi-ablasyon bitiş süreleri hesaplanmıştır. İşlem süresince ölçülen ACT değerleri ve yapılan heparin miktarları kaydedilmiştir.

Öncelikle sağ femoral vene 1 adet, sol femoral vene 2 adet ve sol femoral artere 1 adet hemostazlı kılıf Seldinger tekniğiyle yerleştirilmiştir. Bir oktapolar elektrod kayıt ve gerektiğinde pacing için koroner sinüse yerleştirilmiştir. Sol atriyuma geçiş, transseptal ponksiyon veya varsa patent foramen ovale aracılığıyla yapılmıştır. Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough (BRK) transseptal iğnesiyle (St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) floroskopi altında ve TÖE eşliğinde yapılmıştır. Sol anterior oblik pozisyonda kılıf/dilatatör ve iğne superior vena kavadan fossa ovalise düşecek şekilde çekilerek iğnenin fossa ovalise takıldığı yerden sol atriyuma geçilip iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla sağ femoral venden 1 adet 8 Fr uzun kılıf sol atriyuma yerleştirilmiştir. Aynı işlem tekrarlanıp bir adet daha transseptal ponksiyon yapılmış ve sol femoral venden 1 adet 8Fr uzun kılıf sol atriyuma ilerletilmiştir (Şekil 3.1).

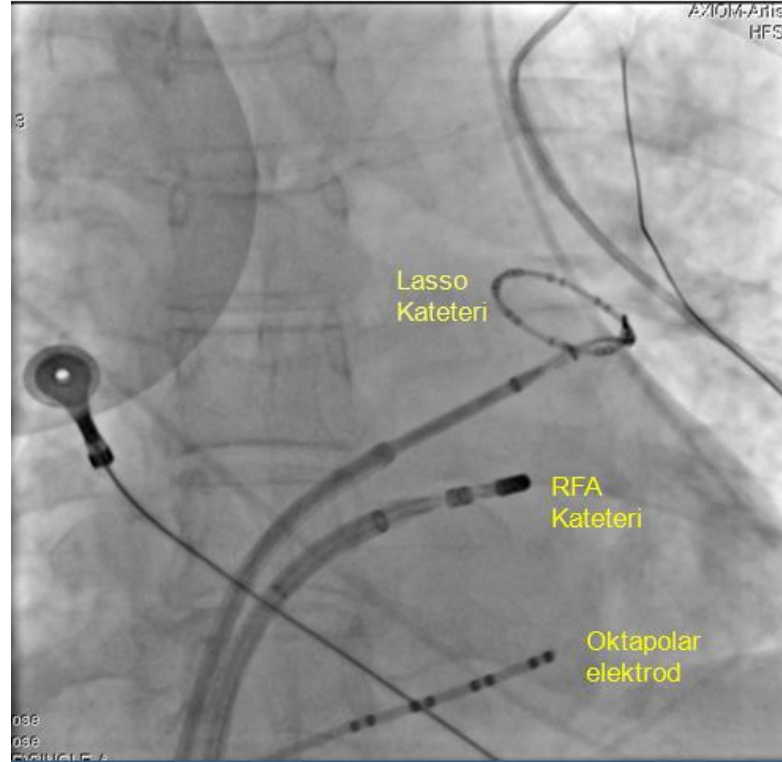


Şekil 3.1. Kılavuz tel aracılığıyla 8 Fr uzun kılıfın sol atriyuma yerleştirilmesi.

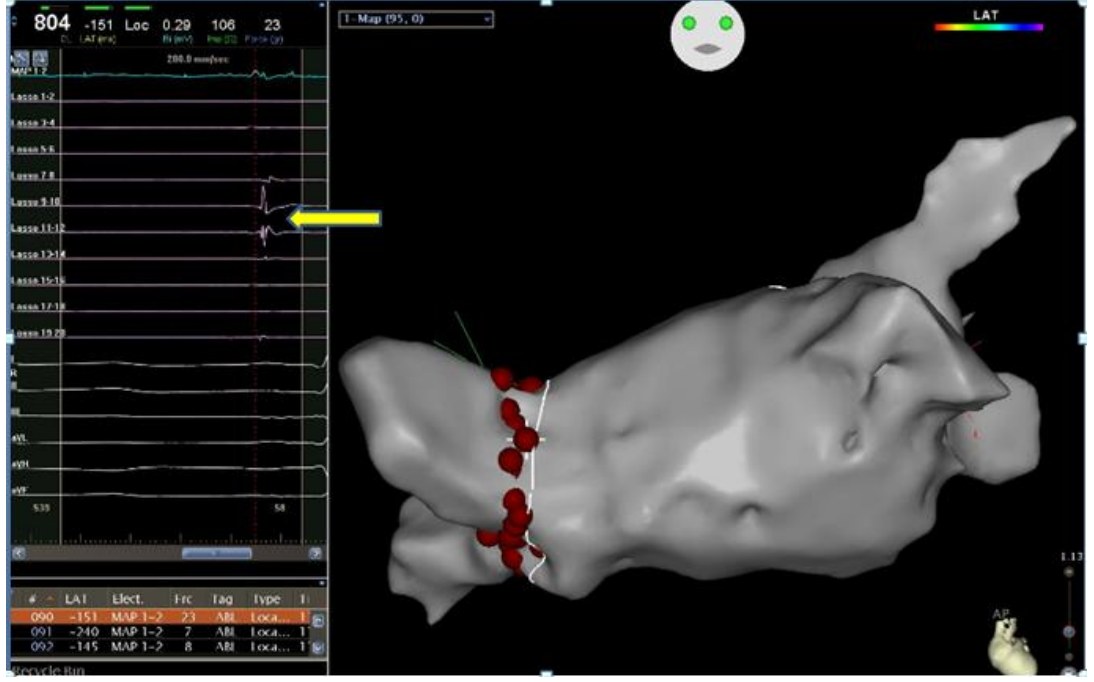
Transseptal ponksiyon öncesi 100IU/kg iv UFH yapılmış; sonrasında ACT düzeyine göre infüzyon ve gerekirse ek bolus dozlarla ACT>250-300 sn sağlanmaya çalışılmıştır.⁴ ACT değeri transseptal ponksiyondan 30 dakika sonra ölçülmeye başlanmış ve sonrasında her 30 dakikada bir ölçülmüştür. Oluşturulan 2 farklı septal defektten her birine birer adet uzun 8F kılıf (Biosense Webster, CA, USA) ilerletilmiştir. İşlem boyunca her 2 transseptal kılıf heparinli salinle (3000 IU heparin 500 ml %0.9 NaCl solüsyonu içine konup 180 ml/saatt'ten infüzyon) devamlı yıkanarak trombüs ve hava embolisi önlenmeye çalışılmıştır.

Sol atriyum ve PV ostiyumlarının üç boyutlu rekonstrüksiyonu, işlem sırasında elektroanatomik haritalama sistemi (Carto 3, Biosense Webster) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bir sirküler kateter (7F Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) 8F uzun transseptal kılıf aracılığıyla pulmoner ven ostiyumlarının elektriksel aktivitesini haritalamak için ilerletilmiştir. Açık irrigasyon tipi bir ablasyon kateteri (Thermocool, 7.5F, Johnson&Johnson, USA), diğer uzun transseptal kılıfın içinden sol atriyuma ilerletilmiştir (Şekil 3.2). Venöz kılıflar heparinize %0.9 NaCl solüsyonu kullanılarak sürekli perfüze edilmiştir.

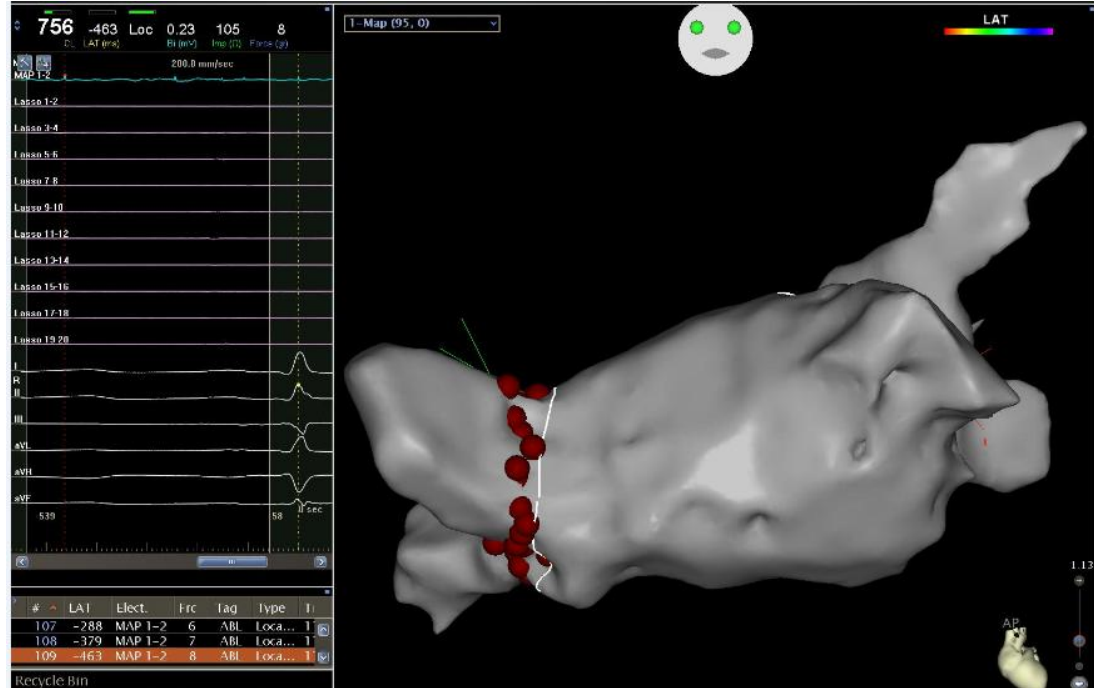
Radyofrekans enerji; güç çıktısı arka duvar için 25 W, diğer duvarlar için 30 W, irrigasyon hızı 20-35 mL/dk (%0.9 salin soğuk akım pompası [Biosense Webster] ile infüze edilirken ve kateter uç sıcaklığı 45 C'nin altında olacak şekilde nokta nokta uygulanmıştır. Son nokta olarak multipolar kateter kayıtlarında PV'lerin tamamıyla elektriksel izolasyonunun sağlandığını gösterilmesi kabul edilmiştir (Şekil 3.3 ve şekil 3.4). İşlemden sonra sinüs ritmi sağlanamayan hastalara sinüs ritmi sağlanana kadar elektriksel kardiyoversiyon uygulanmıştır. İşlem sonlandırıldığında heparin infüzyonu kesilmiş ve kılıflar prosedürden sonra ACT<200 sn olunca çekilmiştir. İşlem sırasında ve hemen sonra gerçekleştirilen TTE ile perikardiyal sıvı kontrolü yapılmış ve sonucuna göre antikoagulan tedavisi yönlendirilmiştir.



Şekil 3.2. Sol üst pulmoner ven ostiyumuna ilerletilmiş lasso kateteri, ablasyon (RFA) kateteri ve koroner sinüse yerleştirilmiş oktapolar elektrod.



Şekil 3.3. Sol pulmoner venlerin ablasyonu yapılırken lasso katater ile pulmoner venlerden kaydedilen potansiyeller ok işaretiyle gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Sol pulmoner venlerin ablasyonu tamamlandıktan sonra lasso kateterden kaydedilen pulmoner ven potansiyellerinin kaybolduğu görülmektedir.

3.4. İŞLEM SONRASI ANTİKOAGÜLASYON ŞEMASI

Warfarin almakta olan ve INR si ≥ 2 olan hastalarda warfarin tedavisine devam edilmiş, warfarin almasına rağmen INR <2 olan hastalarda INR düzeyi ≥ 2 olana kadar kiloya göre ayarlanmış DMAH de tedaviye eklenmiştir. Yeni oral antikoagülan kullanan hastalarda ise hemostaz sağlandıktan 6 saat sonra YOAK tedavisine tekrar başlanmıştır.

3.5. NÖROLOJİK MUAYENE

Bir nöroloji doktoru tarafından işlemden önce hastaların nörolojik muayeneleri (kraniyal sinirler, derin tendon refleksleri, serebellar testler, kas gücü, dokunma duyusu, lisan değerlendirmeleri) yapılmış ve işlem sonrası 48 saat içerisinde bu muayeneler tekrarlanarak bazal değerleriyle karşılaştırılmıştır.

3.6. SERUM BELİRTECİ NSE

NSE düzeyi çalışılması planlanan kanlar venöz ponksiyonla alınmış ve oda ısısında 20 dakika pıhtılaşmalarına izin verildikten sonra 800-1000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Ayrılan serumlar -20 C'de saklanmış ve sonrasında çalışılmıştır. NSE düzeyleri; işlemden önce (NSE 1), işlemden sonra 0. Saat (NSE 2), işlemden sonra 2. Saat (NSE 3), işlemden sonra 24. Saat (NSE 4) ve işlemden sonra 48. Saat (NSE 5) olarak gruplandırılmıştır. NSE düzeyleri; NSE immünoлюминомetric assay test kiti (Roche, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür. Üretici; ölçülebilir NSE konsantrasyonlarını 0.05-370 ng/ml arasında ve 95 percentil normal serum konsantrasyonlarını 0-17 ng/ml olarak belirtmiştir. Görünür şekilde hemoliz gözlenen serum örnekleri analize dahil edilmemiştir.

3.7. ETİK

Çalışmamız, Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar no:12-545-14). Çalışmaya katılan her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS for Windows 16 (Inc; Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler değişkenlerin dağılımı normal olmadığı için medyan (interquartile range [IQR]) şeklinde verilirken; nominal değişkenler ise vaka sayısı (n) ve (%) olarak gösterildi.

NSE değerinin bazale göre %50 veya daha fazla artışı pozitif kabul edildi. Buna göre NSE değeri artan ve artmayanlarda sayısal değişkenlerin farklı olup olmadığı Mann-Whitney U veya t testi, kategorik değişkenlerin farklı olup olmadığı ise ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Benzer karşılaştırmalar NSE değerinin normalin üst sınırını (NÜS) aşımaması kriter olarak alınarak da yapıldı.

İşlem öncesi ve sonrası nörolojik muayene bulguları, yeni gelişen anlamlı nörolojik defisit olup olmamasına göre kategorize edildi.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 43 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri incelendiğinde; 15 (%34,9)'i erkek, 28'i (%65,1) kadındı. Yaşlarının medyan değeri 64 (15) yıl idi. Hastaların 24'ünde (%55,8) HT, 8'inde (%18,6) DM, 7'sinde (%16,3) KAH ve 2'sinde (%4,7) geçirilmiş SVO hikayesi vardı. Üç hastada (%7) protez kalp kapağı mevcuttu. Hastalardan 1 tanesi skleroderma tanılı, bir diğeri ise idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz tanılıydı. Hastaların 3'ünde (%7) ekokardiyografik olarak segmenter duvar hareket kusuru saptanmasına karşın, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan yoktu. İşlem öncesi, hastalardan 9'u (%20,9) OAK kullanmıyor; 31'i (%72,1) warfarin kullanıyor ve 3'ü (%7) YOAK kullanıyordu. Oral antikoagülan kullanmayan hastalardan 4 tanesi aspirin kullanmaktaydı. Warfarin kullanmakta olan hastalardan 1 tanesi koroner stent implantasyonu nedeniyle aspirin+klopidoğrel tedavisi altındaydı. Komorbid durumları nedeniyle hastaların 13'ü (%30) statin tedavisi, 8'i (%18) tiroid replasman tedavisi ve 4'ü (%9) inhaler tedavi almaktaydı (Tablo 4.1).

Transtorasik ekokardiyografi ile bakılan SA çapı medyan değeri 4,3 (0,7) cm bulunurken; TÖE ile hastaların sadece 33'ünde ölçülebilen SAA hızı medyan değeri 39 (34,45) cm/sn idi.

CHA₂DS₂ VASc skoru: Hastaların 7'sinde (%16,3) sıfır; 10'unda (%23,3) bir; 26'sında (%60,5) iki ve üzerindeydi. Skorlamadan bir puan alan hastalardan 7'si (%16) 65 yaşın altında olup sadece kadın cinsiyet nedeniyle bir puan almışlardı.

Hastaların tamamı PAF tanılıydı, ancak sadece 6'sının (%14) işlem öncesi EKG'si AF ritmindeydi.

Gerçekleştirilen RFA prosedürlerinde toplam işlem süresinin medyan değeri 150 (60) dakika (dk); femoral arter ponksiyonundan interatriyal septostomiye kadar geçen medyan süre 20 (10) dk; septostomi yapılmasından ablasyona başlanmasına kadar geçen sürenin medyan değeri 25 (15) dk idi.

İşlem süresince 30 dk aralıklarla izlenen ACT düzeyinin saptanan minimal değeri hastaların 27'sinde (%62,8) 250 sn ve üzerindeydi. En düşük ACT seviyelerinin medyan değeri ise 261 (64) sn idi.

İşlem sırasındaki hemodinamik takip sırasında kaydedilen en düşük sistolik kan basıncı (SKB) ölçümlerinin medyan değeri 80 (20) mmHg iken en düşük diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümlerinin medyan değeri 50 (5) mmHg idi. İşlem sırasında kaydedilen en yüksek SKB ölçümlerinin medyan değeri 140 (40) mmHg ve en yüksek DKB ölçümlerinin medyan değeri 80 (10) mmHg idi.

Radyofrekans ablasyon sonrası sinüs ritmini sağlamak için hastaların 11'inde (%25,6) DCCV uygulandı.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n
Yaş*	64 (15)
Erkek/Kadın	15/28
HT	24
DM	8
KKY	0
SVO hikayesi	2
KAH	7
Protez kalp kapağı	3
İşlem öncesi OAK kullanımı	
Kullanmıyor	9
Warfarin	31
YOAK	3
Aspirin	5
Statin	13
Tiroid replasman tedavisi	8
Bronkodilatör tedavi	4

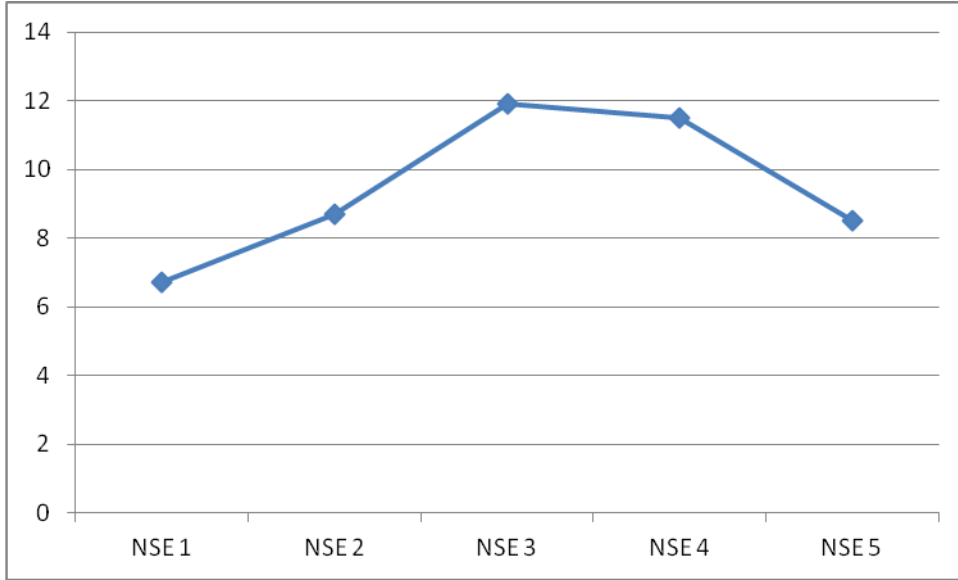
* Medyan (IQR) şeklinde verilmiştir.

n= hasta sayısı

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, KAH: Koroner arter hastalığı, OAK: Oral antikoagülan, YOAK: yeni oral antikoagülan

Hastaların işlem öncesi ve sonrasındaki NSE düzeylerinin medyan (IQR) değerleri işlem öncesi bakılan NSE düzeyleri için 6,7 (3,87); işlemden hemen sonra

bakılan NSE düzeyleri için 8,73 (5,76); işlemden 2, 24 ve 48 saat sonra bakılan NSE düzeyleri içinse sırasıyla 11,88 (4,33); 11,48 (5,3) ve 8,53 (5,18) olarak hesaplanmış ve medyan değerler grafikte gösterilmiştir. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Kırk üç hastanın işlemden önceki bazal NSE düzeyleri ile işlemden sonra 48. saate kadar yapılan takipte elde edilen NSE düzeylerinin medyan değerleri grafikte gösterilmiştir.

NSE 1 işlemden önceki bazal seviyeyi; NSE 2 işlemin bitiminden hemen sonra bakılan düzeyi; NSE 3 işlem bitiminden 2 saat sonra bakılan; NSE 4 işlem bitiminden 24 saat sonra bakılan ve NSE 5 işlem bitiminden 48 saat sonra bakılan NSE düzeylerini temsil etmektedir.

İşlemden sonraki 48 saat içerisinde yapılan nörolojik muayenede hastaların hiçbirinde yeni gelişimli nörolojik defisit saptanmadı.

Yapılan serum NSE düzeyi takibinde, bazale göre %50 artış 33 hastada (%76,7) izlendi. Artış gözlenen ve gözlenmeyen hastalar; cinsiyet, HT, DM, SVO öyküsü, KAH, CHA₂DS₂VASc skoru, SA çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) ve SAA hızı gibi klinik ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05), (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve ekokardiyografik ölçümleri

	Bazale göre %50 NSE artışı		p değeri
	Yok	Var	
Kadın cinsiyet	6 (%21,4)	22 (%78,6)	0,72
HT	5 (%20,8)	19 (%79,2)	0,73
DM	2 (%25)	6 (%75)	1,0
SVO öyküsü	-	2 (%100)	1,0
KAH	-	7 (%100)	0,17
CHA₂DS₂VASc_≥2	5 (%19,2)	21 (%80,8)	0,49
SA çapı (cm)	4,1 (0,75)	4,4 (0,7)	0,15
SVDSÇ (cm)	5 (0,45)	5 (0,5)	0,99
SVSSÇ (cm)	2,9 (0,37)	2,9 (0,45)	0,75
sPAB (mmHg)	35 (10)	30 (10)	0,45
SAA hızı (cm/sn)	58,1 (26,1)	35,5 (33,12)	0,16

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Nümerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SA: Sol atriyum, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı SAA: Sol atriyal appendiks

Rutin kan tetkikleri arasında değerlendirilmiş olup istatistiksel analize dahil edilen serum TSH ve Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW) değerleri açısından bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (p>0,05)

İşlem sırasında monitörize edilen ve işlem ilişkili parametrelerden minimal (min.) ACT düzeyi, en düşük DKB, en yüksek DKB, en yüksek SKB değerleri, toplam işlem süresi, ponksiyondan septostomiye kadar geçen süre, septostomiden ablasyona başlanmasına kadar geçen süre, işlem öncesi ritmin AF olup olmaması, işlem sırasında DCCV uygulanıp uygulanmaması, min. ACT değerinin 250 sn'nin altına düşüp düşmemesi açısından değerlendirildiğinde bazale göre %50 artış olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05);

kaydedilen en düşük SKB değeri NSE artışı olan grupta anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan hastalarda işlem sırasında kaydedilen parametreler

	Bazale göre %50 NSE artışı		p değeri
	Yok	Var	
min. ACT (sn)	263,5 (104,5)	255 (73)	0,69
min.DKB (mmHg)	50 (12,5)	50 (7,5)	0,15
min. SKB (mmHg)	90 (17,5)	80 (20)	0,048
maks.DKB(mmHg)	80 (21,25)	80 (10)	0,58
maks.SK B(mmHg)	125 (43,75)	140 (40)	0,35
Toplam işlem süresi (dk)	150 (80)	150 (50)	0,74
Ponksiyon-septostomi süresi (dk)	22,5 (15)	20 (10)	0,2
Septostomi-Ablasyon süresi (dk)	27,5 (11,25)	25 (17,5)	0,51
İşlem öncesi AF ritmi	1 (%16,7)	5 (%83,3)	1,0
min. ACT<250 sn	4 (%25)	12 (%75)	1,0
DCCV gereği	1 (%9,1)	10 (%90,9)	0,41

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

ACT:activated clotting time (aktive pıhtılaşma zamanı), min: minimal (en düşük), maks: Maksimal (en yüksek), DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, AF: Atriyal fibrilasyon, DCCV: Direkt akım kardiyoversiyon

Serum NSE düzeyi takibinde NÜS'ü aşan artış 43 hastanın 14'ünde (%32,6) izlendi. Artış gözlenen ve gözlenmeyen hastalar; cinsiyet, HT, SVO öyküsü, KAH, CHA₂DS₂VASc skoru, SVDSÇ, SVSSÇ, sPAB ve SAA hızı gibi klinik ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, ölçülen SA çapı değerleri NSE artışı olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Diabetes mellitus mevcudiyetinde NÜS'ü aşan artış

görülmemesi istatistiksel olarak anlamlı gözükse de ($p<0,05$) vaka sayısının azlığı nedeniyle bu bulgunun güvenilirliği kısıtlıdır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Serum NSE düzeylerinde NÜS'ü geçen artış olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri ve ekokardiyografik ölçümleri

	NÜS'ü aşan NSE artışı		p değeri
	Yok	Var	
Kadın cinsiyet	21 (%75)	7 (%25)	0,18
HT	17 (%70,8)	7(%29,2)	0,59
DM	8 (%100)	-	0,04
SVO öyküsü	-	2 (%100)	0,10
KAH	5 (%71,4)	2 (%28,6)	1,0
CHA₂DS₂VASc_≥2	18 (%69,2)	8 (%30,8)	0,76
SA çapı (cm)	4,1 (0,62)	4,5 (0,55)	0,02
SVDSÇ (cm)	4,95 (0,37)	5 (0,6)	0,75
SVSSÇ (cm)	2,9 (0,65)	3 (0,2)	0,32
sPAB (mmHg)	30 (8,75)	35 (20)	0,19
SAA hızı (cm/sn)	39,2 (33,32)	32 (44)	0,86

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SA: Sol atriyum, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı SAA: Sol atriyal appendiks

Rutin kan tetkikleri arasında değerlendirilmiş olup istatistiksel analize dahil edilen serum TSH ve RDW değerleri açısından NÜS'ü aşan NSE artışı olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

İşlem sırasında monitörize edilen ve işlem ilişkili parametrelerden min. ACT düzeyi, en düşük DKB, en yüksek DKB, en yüksek SKB, en düşük SKB değerleri, toplam işlem süresi, ponksiyondan septostomiye kadar geçen süre, septostomiden

ablasyona başlanmasına kadar geçen süre, işlem öncesi ritmin AF olup olmaması, işlem sırasında DCCV uygulanıp uygulanmaması, min. ACT değerinin 250 sn'nin altına düşüp düşmemesi açısından değerlendirildiğinde NÜS'ü aşan NSE artışı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Serum NSE düzeylerinde NÜS'ü geçen artış olan ve olmayan hastalarda işlem sırasında kaydedilen parametreler

	NÜS'ü aşan NSE artışı		p değeri
	Yok	Var	
min. ACT (sn)	251 (68,5)	269 (53,75)	0,16
min. DKB (mmHg)	50 (7,5)	50 (15)	0,41
min. SKB (mmHg)	80 (12,5)	80 (31,25)	0,85
maks. DKB(mmHg)	80 (17,5)	80 (1,25)	0,64
maks. SKB(mmHg)	140 (40)	130 (37,5)	0,57
Toplam işlem süresi (dk)	150 (57,5)	150 (65)	0,68
Ponksiyon-septostomi süresi (dk)	20 (12,5)	15 (7,5)	0,16
Septostomi-Ablasyon süresi (dk)	25 (12,5)	30 (20)	0,43
İşlem öncesi AF ritmi	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0,64
min. ACT<250 sn	13 (%81,3)	3 (%18,7)	0,14
DCCV gereği	5 (%45,5)	6 (%54,5)	0,13

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

ACT:activated clotting time (aktive pıhtılaşma zamanı), min: minimal (en düşük), maks: Maksimal (en yüksek), DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, AF: Atriyal fibrilasyon, DCCV: Direkt akım kardiyoversiyon

5. TARTIŞMA

Artmış serum NSE düzeylerinin nöronal hasarın bir göstergesi olduğunu gösteren çok sayıda veri mevcuttur.^{104,105,106,107,108} Kardiyopulmoner bypass⁹⁸ ve kardiyak arrest⁹⁹ gibi kardiyolojik patolojilerde de nörolojik sonuçlarla serum NSE düzeylerinin ilişkisini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. Bunun yanı sıra NSE düzeyinin invaziv kardiyak işlemlerdeki seyrini ve nörolojik sonlanımları araştıran çalışmalar da mevcuttur.

Dworschak M. ve ark.¹⁰⁹ implante kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu ve sonrasında defibrilasyon testi yapılan 45 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında hastalardan hiçbirinde klinik SVO gözlemlenirken NSE düzeylerinin postoperatif dönemde anlamlı artış gösterdiğini saptamışlardır. İmplantasyon sırasında defibrilasyon ihtiyacı göstermeyen 11 hastadan oluşan kalp pili implantasyonu yapılan kontrol grubunda ise NSE değerlerinde bazale göre anlamlı artış izlenmemişlerdir. Bu çalışmada NSE seviyeleri işlemden önce, işlemden hemen sonra, işlemden 2, 6 ve 12 saat sonra olmak üzere toplamda 5 kez ölçülmüştür. Bu çalışmanın ardından yapılan bir diğer çalışmada Weigl M. ve ark.¹¹⁰ ICD implantasyonu yapılan 21 hasta ve kalp pili implantasyonu yapılan 21 hastayı ele almış ve bu hastaların NSE düzeylerini yine benzer şekilde işlemden önce, işlemden hemen sonra, işlemden 2, 6 ve 12 saat sonra ölçüp karşılaştırmıştır. Farklı olarak nörobilişsel testler yapılmış ve implantasyondan sonra tekrarlanarak değişimi değerlendirilmiştir. İmplantate kardiyoverter defibrilatör implante edilen grupta serum NSE düzeyleri bazale göre anlamlı artış gösterirken kalp pili implante edilen grupta NSE seviyeleri bazal değerlerden anlamlı farklılık göstermemiştir. Nörobilişsel fonksiyonlar açısından değerlendirildiğinde ICD hastalarında bilişsel fonksiyonlarda (başlıca hafıza, öğrenme, dikkat) gerileme gözlenirken; kalp pili hastalarında implantasyondan sonra kognitif fonksiyonlarda iyileşme kaydedilmiştir. Her iki çalışmada da NSE'nin pik düzeyi 2-24. saatler arasında ulaştığı görülmüştür.

Diğer taraftan Karaoguz R. ve ark.¹¹¹ ICD implante edilen 16 hastayı dahil ettikleri ve nörolojik sonlanımları nörolojik muayene, nörobilişsel değerlendirme ve serum NSE seviyeleri üzerinden araştırdıkları çalışmada hastaların hiçbirinde yeni

gelişimli nörolojik ya da nörobilişsel defisit izlenmemiş ve serum NSE düzeyleri bazale göre anlamlı artış göstermemiştir; ancak bu çalışmadaki hasta sayısı diğer iki çalışmaya nazaran daha azdır.

Daha önce, klinik ve subklinik embolilere sebep olduğu gösterilmiş AF ablasyonu işlemi yapılan hastalarda nörolojik sonuçlar ile serum NSE düzeylerindeki değişimi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yakın zamanda yayınlanan benzer amaçlı bir araştırmada yine nöronal hasar durumunda salındığı bilinen serum S100B düzeyleri incelenmiştir. Sramko M. ve ark.¹⁵ yaptıkları bu çalışmada AF RFA yapılan 58 hastayı çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalarda işlemden 1 gün önce serum S100B örneği alınıp difüzyon MRG çektilmiş; işlemden 1 gün sonra da bu tetkikler tekrarlanarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Difüzyon MRG’de yeni gelişimli iskemik lezyon araştırılırken serum S100B seviyelerinde NÜS’ü geçen artış anlamlı kabul edilmiştir. Bir (%1,7) hastada difüzyon MRG’de yeni gelişmiş iskemik lezyon saptanırken, 3 (%5) hastada serum S100B seviyesinin işlemden sonra NÜS’ü aştığı görülmüştür. Yapılan nörolojik muayenelerde ise yeni gelişimli nörolojik defisit saptanmamıştır. Bunun üzerine; serum S100B düzeylerinin ölçümünün RFA yapılan AF hastalarında asemptomatik akut nöronal hasarı saptamada katkı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. Difüzyon MRG’ye göre daha kolay ulaşılabilir ve daha düşük maliyetli olması nedeniyle daha geniş kullanım alanı bulabileceğinin belirtilmesiyle birlikte tamamen difüzyon MRG’nin yerini alamayacağı da vurgulanmıştır. Difüzyon MRG’ye ulaşımın kısıtlı olduğu durumlarda ya da MRG tetkik sonuçlarını değerlendirmede tamamlayıcı olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür.

Yapılmış çalışmalarda AF ablasyonu yapılan hastalarda iskemik inmenin klinik olarak %1 ve daha az sıklıkta ortaya çıktığı saptanırken MRG ile saptanan subklinik emboli sıklığının %50’lere ulaştığı bildirilmektedir.^{10,112,113,114,115} Çalışmaya aldığımız 43 hastanın 33’ünde (%76,7) işlem sonrası bazale göre NSE düzeyinde %50 artış kaydedilirken sadece 14 hastada (%32,6) NÜS’ü aşan düzeylere ulaşmıştır. Özellikle NÜS’ü aşan NSE düzeyine sahip hastaların oranını (%32,6) ele aldığımızda önceki çalışmalardaki işlem ile ilişkili subklinik emboli sıklığına benzerlik göstermektedir. Ancak hastalarımıza işlem öncesi ve sonrası difüzyon

MRG çekilmemiş olduğu için NSE'nin subklinik nörolojik hasar gözlenen grupta artış gösterdiğine dair kesin bir kaniya varılamaz. Diğer taraftan NSE'nin kanda artış göstermesine sebep olabilecek hemoliz veya tümoral durumlar ekarte edilmiş olduğundan bu artışın nöronal hasara sekonder gelişmiş olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda, AF ablasyonu sırasında meydana gelen subklinik nöronal hasarın bir belirteci olarak kabul ettiğimiz serum NSE düzeylerindeki değişimi, AF ablasyonu sırasında kötü nörolojik sonlanımlarla ilişkili olduğu bildirilmiş parametrelerle karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

Scaglione ve ark.¹¹⁶ RFA ablasyonu yapılan 80 hastayı dahil ettikleri ve işlem öncesi warfarini kesip DMAH köprülemesi yaptıkları çalışmada 320 sn'nin altında ölçülen ACT değerinin sessiz serebral iskeminin tek prediktörü olduğunu göstermiştir. Biase ve ark.¹¹⁷ tarafından yapılan bir diğer çalışma da bu veriyi destekler niteliktedir. İşlem sırasında 300 sn'in altında saptanan tek bir ACT değerinin bile sessiz serebral iskemik olaylarda üç kat artışla ilişkili olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan Martinek ve ark.¹¹⁸ yaptığı çalışmada warfarin tedavisi altındayken heparin köprülemesi yapılmadan RFA uygulanan 131 AF hastasında ölçülen minimum ve ortalama ACT değerleriyle sessiz serebral emboliler arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır. Bununla birlikte Kuwahara ve ark.⁸³ heparin köprülemesi altında ablasyon yapılan 1953 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada ACT düzeyi 250-300 sn hedef alınanlarla; ACT düzeyi 300-350 sn hedef alınanlar arasında inme gelişimi açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Biz de çalışmamızda kaydedilen minimal ACT değerlerini "250 sn'nin altı" ve "250 sn ve üzeri" şeklinde kategorize edip bazale göre %50 artış gösteren ve göstermeyen ya da NÜS'ü aşan artış gösteren ve göstermeyen gruplar arasında değerlendirdiğimizde ACT düzeylerinin düşüklüğü ile NSE artışları arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Gaita ve ark.⁸¹ RFA yaptıkları 232 AF hastasını dahil ettikleri çalışmalarında işlem sırasında sinüs ritmini idame ettirmek için DCCV gereği gösteren hastalarda sinüs ritminde stabil seyreden hastalarla karşılaştırıldığında subklinik SVO açısından riskin 2,75 kat artmış olduğunu göstermiştir. Ancak işlem sırasında uygulanan DCCV ile sessiz serebral emboliler arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.^{10,117,119,120} Çalışmamızda 11 hastaya işlem sırasında sinüs

ritmini sağlamak için DCCV uygulanmıştır. Ancak hem bazale göre %50 artış hem de NÜS'ü aşan artış açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde DCCV'nin NSE düzeylerine etkisi bulunmamıştır.

Kosiuk J. ve ark.¹²¹ RFA uygulanan 3360 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada tromboemboli riskinin daha önce geçirilmiş inme varlığıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Srivatsa U. ve ark.¹²² 6207 AF ablasyonu hastasının kayıtlarını inceleyerek yaptıkları analizlerde geçirilmiş SVO/GIA hikayesinin işlem ile ilişkili inmenin tek bağımsız prediktörü olduğu sonucuna varmıştır. Bizim hasta popülasyonumuzda sadece 2 hastada geçirilmiş SVO öyküsü mevcuttu. Her 2 hastada da işlem sonrasında serum NSE düzeyleri bazale göre %50 artış göstermesinin yanısıra NÜS'ü geçen değerlere ulaşmıştır; ancak hasta sayısı az olduğu için bu konuda yorum yapmak doğru olmayacaktır.

Biase L. ve ark.¹²³ AF ablasyonu yaptıkları 1584 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında kadın cinsiyetin, DM varlığının tromboemboli insidansını arttırdığını ortaya koymuştur. Hasta popülasyonumuzda DM öyküsü olan 8 hasta vardı. Bunlardan 6'sında serum NSE düzeylerinde bazale göre %50 artış izlenmiş ancak hiçbirinde NÜS'ü aşan seviyelere ulaşmamıştır. Diabetes mellitus mevcudiyetinde NÜS'ü aşan artış görülmemesi istatistiksel olarak anlamlı gözükse de vaka sayısının azlığı nedeniyle bu bulgunun güvenilirliği kısıtlıdır. Hem bazale göre %50 artış gösteren hem de NÜS'ü aşan artış gösteren hasta grupları ayrı ayrı ele alındığında kadın cinsiyet ile serum NSE düzeylerindeki artış arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CHADS₂ / CHA₂DS₂ VASc skorlarının işlem ile ilişkili serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğunu gösteren verilerin yanısıra^{119,123} bu skorlarla işlem ilişkili tromboembolilerin arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur.^{10,116,117,120, 118} Çalışmamızda CHA₂DS₂ VASc skorlamalarını "2'nin altı" ve "2 ve üzeri" olarak kategorize edip değerlendirdiğimizde; gerek bazale göre %50 artış gösteren ve göstermeyen gruplar arasında, gerekse NÜS'ü aşan NSE düzeylerine ulaşan ve ulaşmayan gruplar arasında CHA₂DS₂ VASc skoru açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmalar, AF ablasyonu öncesinde warfarin-heparin köprülemesi yapılmayıp warfarin tedavisi altında işleme alınan hastalarda işlem ile ilişkili klinik ve subklinik inme/GİA sıklığının anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir.^{117,123} Stephen P. ve ark.¹²⁴ 1813 hastanın verilerini retrospektif olarak analiz ettikleri çalışmada warfarin heparin köprülemesi yapılan hastalar ile warfarin tedavisi altında AF ablasyonu işlemine alınan hastaları işlem ilişkili SVO açısından karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada da warfarin tedavisi altında işleme alınan hastalarda inme riskinin azalmış olduğu sonucuna varılmasının yanısıra; terapötik INR'ye sahip hastalarda, ACT düzeyi 300 sn'in üzerinde seyreden hastalarda ve CHADS₂ skoru 0 olan hastalarda dahi işlem ile ilişkili inmeye rastlandığına dikkat çekilmiştir. Dabigatranın da AF ablasyonu yapılan hastalarda etkinlik ve güvenilirliğinin warfarine benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{85,86,87,88} Çalışma popülasyonumuzdaki hastaların, işlem öncesi antikoagülasyon şemaları heterojen dağılımda olduğu için kullanılan antikoagülasyon metodu ile serum NSE düzeylerindeki artış arasında bir istatistik yapılmamıştır.

Bazı çalışmalarda AF ablasyonu yapılan hastalarda işlem süresinin serebral emboli insidansını etkilemediği bulunmuştur.^{81,125,126} Farklı olarak Sramko ve ark. çalışmasında¹⁵ toplam işlem süresinin emboli gelişen hastalarda anlamlı olarak daha uzun olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; bazale göre %50 ya da NÜS'ü aşan NSE artışı gösteren hastalarla, NSE seviyelerinde bu artışların gözlenmediği hastalar arasında toplam işlem süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalardaki serebral embolik olaylar araştırılırken yaş ile tromboemboli arasında korelasyon bulunmamıştır.^{10,81,126} Benzer şekilde, hasta popülasyonumuzda NSE'de bazale göre %50 artış olan ve olmayan ya da NÜS'ü aşan NSE artışı gösteren ve göstermeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı saptanmadı.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu ilişkili çalışmalarda SA çapının, işlem ilişkili serebral emboliler üzerindeki etkisiyle ilgili veriler çelişkilidir. Sramko ve ark.¹⁵ S100B ile RFA ilişkili serebral emboliler arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında TTE'de ölçülen SA çapının emboli gelişen hastalarda anlamlı olarak

daha büyük olduğunu göstermişlerdir. Ancak AF ablasyonu işlemi ilişkili olarak inme gelişen hastalarda SA çapının inme gelişmeyen hastalarla benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{90,117,123,125} Bizim hastalarımızda bazale göre %50 NSE artışı gösteren ve göstermeyen hastalar arasında SA çapları arasında belirgin fark gözlenmezken; Sramko ve ark. çalışmasına benzer şekilde NÜS'ü aşan NSE artışı gösteren hastalarda SA çapı; NÜS'ü aşan NSE artışı gözlenmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha büyüktü.

Radyofrekans ablasyon işlemine başlarken ritmin sinüs veya AF olmasının emboli insidansı ile ilişkisiz olduğunu gösteren çalışmayı destekler şekilde¹⁵ bizim hastalarımızda da işlem öncesi ritmin tipi, NSE artışı ile ilişkili bulunmadı.

Schrickel ve ark.⁹⁰ AF kateter ablasyonu ile ilişkili sessiz embolilerin insidans ve prediktörlerini araştırdıkları çalışmalarında serebral emboli gelişen hastalarda KAH'ın anlamlı olarak daha sık görüldüğünü bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise bazale göre %50 NSE artışı olan ve olmayan ya da NÜS'ü aşan NSE artışı olan ve olmayan gruplar arasında KAH varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Daha önce RFA ilişkili serebral emboliyi konu alan çalışmalarda işlem sırasındaki kan basıncı takibi ile SVO arasındaki ilişkiye değinilmemiştir. Hastalarımızdan bazale göre %50 NSE artışı olan grupta işlem sırasında kaydedilen en düşük SKB değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Serebral kan basıncının bir otopregulasyon sistemi dahilinde düzenlendiği ve bu sebeple sistemik kan basıncındaki düşüklüğün serebral disfonksiyona sebep olmayacağı düşüncesi yaygındır.¹²⁷ Ancak yaşlı hastalar başta olmak üzere özellikle kronik hipotansiyon veya düşük kardiyak debi durumlarında bu otopregulatuvar sistemin beyni koruyamadığı ve serebral perfüzyon yetmezliğiyle sonuçlandığını gösteren veriler de mevcuttur.^{128,129} Lucas ve ark.¹³⁰ 11 sağlıklı gönüllü üzerinde iv sodyum nitroprussid veya fenilefrin enjeksiyonu sonrası oluşturdukları sistemik kan basıncı değişiklikleriyle serebral kan akımı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında serebral kan akımı ve oksijenasyonun sistemik kan basıncından bağımsız olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu veriler ışığında hastalarımızdaki SKB düşüklüğünün serebral hipoperfüzyon ile ilişkili olarak NSE düzeylerini arttırdığı düşünülebilir. Diğer taraftan anestezi maddelerinin de hipotansiyona ve nöronal

hasara sebep olabileceği bilinmekle beraber; genel anestezi altında majör abdominal veya ortopedik cerrahiye giden 68 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalarda gözlenen postoperatif bilişsel disfonksiyonun (POBD) serum NSE düzeyindeki artışla korele olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁰ Ancak çelişkili olarak yine genel anestezi altında histereskopi ve sistoskopi işlemine alınan 30 hastanın dahil edildiği çalışmada gelişen POBD'un kullanılan anestezi madde türünden bağımsız olduğu ve serum NSE seviyelerinde postoperatif dönemde anlamlı artış olmadığı görülmüştür.¹³¹ Hastalarımızın hepsinde RFA işlemi genel anestezi altında yapılmış olduğundan ve genel anestezi almayan bir kontrol grubu olmadığından anestezinin serum NSE düzeylerine olan etkisi değerlendirilememiştir. Her iki çalışmada da operasyon sırasındaki kan basıncı seyrine dair veriye rastlanmamıştır.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu ile ilişkili tromboembolik olaylara zemin hazırlayan risk faktörlerinin bilinmesi ve embolik komplikasyonlar meydana geldiğinde hızlı ve doğru şekilde tanı konması önemlidir. Bu çalışmada işlem sırasında ölçülen en düşük SKB değerinin ve TTE'de ölçülen SA çapının nöronal hasarın biyobelirteci olan serum NSE düzeylerinde artışla ilişkili olduğunu bulduk. Bulgularımızın AF ablasyonu ile ilişkili sessiz inmeleri konu alan daha geniş hasta popülasyonlarının ele alındığı daha büyük çalışmalara katkı sağlayacağı kanısındayız.

5.1. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Hastalarda klinik olarak açığa çıkan nörolojik hasar olup olmadığı sadece nörolojik muayene ile araştırılmış, bilişsel fonksiyonlar ise hastaların düşük eğitim düzeyleri nedeniyle değerlendirilememiştir. Subklinik embolileri objektif olarak gösterebilecek işlem öncesi ve sonrası difüzyon MRG çekimleri gerçekleştirilmemiştir. Hastalarda benzer anestezi protokolleri uygulanmış olsa da; genel anestezinin tek başına meydana getirebileceği nöronal hasar ile RFA ilişkili nöronal hasar ayırımı yapılamamıştır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da kontrol grubunun olmamasıdır.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak; biz bu preliminere çalışmada n6ronal hasarın bir g6stergesi olan serum NSE d6zeylerinin AF ablasyonu s6recinde artış g6sterdiğini saptadık. Bazale g6re olan %50 ve 6zeri artış ele alındığında bu hastalarda işlem sırasındaki minimal SKB değerlerinin daha d6ř6k olduğu saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak işlem sırasındaki yakın kan basıncı takibinin olası tromboembolik olayları azaltmada faydalı olacağı d6ř6n6lebilir. Normalin 6st sınırını geçen NSE artışı ele alındığında ise bu hastalarda SA çapının daha b6y6k olduğu g6zlenmiştir. Ancak serum NSE d6zeylerindeki değişim ile AF ablasyonu sırasındaki klinik-subklinik emboliler arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için hasta sayısının daha çok olduğu ve serebral emboli tanısının dif6zyon MRG ile desteklendiği çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

Giriş: Atriyal fibrilasyon (AF) kateter ablasyonu, antiaritmik ilaçlara rağmen semptomları devam eden hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu işlem başta inme olmak üzere tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Sessiz serebral emboliler klinik olarak açığa çıkan serebral embolilerden daha siktir. Biz, nöronal hasarın biyobelirteci olduğu bilinen serum nöron spesifik enolaz (NSE) düzeylerinin ablasyon ile ilişkili olarak nasıl değişim gösterdiğini incelemeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Paroksizmal AF'si olan 43 hastaya radyofrekans ablasyon ile pulmoner ven izolasyonu uygulanmıştır. Hastaların hem ablasyon öncesinde hem de sonrasında nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Serum NSE düzeyleri ablasyondan önce, ablasyondan hemen sonra, ablasyondan 2, 24 ve 48 saat sonra olmak üzere toplamda 5 kez ölçülmüştür.

Sonuçlar: Hastaların hiçbirinde yeni nörolojik defisit izlenmedi. Ancak serum NSE seviyeleri hastaların 17'sinde işlemden sonra normalin üst sınırı (NÜS) olan 17 ng/ml'yi aşarken; hastaların 33'ünde işlem sonrasında bazal seviyeye göre %50 ve üzerinde artış gösterdi. Yaş, hipertansiyon, inme öyküsü, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı varlığı veya CHA₂DS₂ VASc skoru gibi klinik özelliklerin ve aktive pıhtılaşma zamanı, toplam işlem süresi, elektriksel kardiyoversiyon yapıp yapılmaması gibi işlemle ilişkili parametrelerin serum NSE artışı üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır. Diğer taraftan NSE düzeyi NÜS'ü aşan hastalarda sol atriyum boyutunun anlamlı olarak daha büyük olduğu saptanırken; NSE düzeyi bazale göre %50 artış gösteren hastalarda işlem sırasında kaydedilen en düşük sistolik kan basıncı değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Serum NSE düzeylerinin seri ölçümleri AF ablasyonu ile ilişkili akut nöronal hasarı öngörmede yardımcı olabilecek düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olabilir. Ancak sessiz serebral embolileri saptamada biyobelirteç temelli yaklaşımı desteklemek için difüzyon manyetik rezonans görüntüleme veya diğer objektif tetkiklerle karşılaştırmalı değerlendirildiği daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Atriyal fibrilasyon, pulmoner ven izolasyonu, radyofrekans ablasyon, serum nöron spesifik enolaz

ABSTRACT

Introduction: Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is a favourable therapeutic option for the treatment of patients, who are symptomatic despite antiarrhythmic medication. However, this procedure may lead to thromboembolic complications, especially stroke. Silent cerebral embolism is more frequent than clinically apparent stroke. We aimed to measure periprocedural serum neuron-specific enolase (NSE) levels, which is known as biomarker of neuronal injury.

Methods: Forty three patients with paroxysmal AF underwent pulmonary vein isolation performed by radiofrequency ablation. A neurological examination was performed pre- and postprocedural period. Serum NSE levels were determined before and at the end of the procedure, at 2, 24 and 48 hours after the procedure.

Results: None of the patients developed new neurological deficits. But NSE levels increased after ablation above the upper reference limit of 17 ng/ml in 14 patients; and also 50% increase was observed compared to baseline in 33 patients. No clinical parameters such as age, hypertension, previous history of stroke, diabetes mellitus, CHA₂DS₂ VASc score, atherosclerotic heart disease and no procedural parameters such as activated clotting time value, total procedure time, electrical cardioversion were associated with an increased level of NSE. On the other hand, patients with increased NSE levels above the upper reference limit had larger left atrium and patients with 50% increase in NSE level had lower minimum SBP measurement during the procedure.

Conclusion: Serial assessment of serum NSE level may help to predict acute brain injury related to AF ablation in a low price and readily available manner. However, further research, in which magnetic resonance imaging or other laboratory methods are used, needed to support biomarker based approach in detecting silent cerebral embolism.

Key words: Atrial fibrillation, pulmonary vein isolation, radiofrequency ablation, serum neuron-specific enolase

7. KAYNAKLAR

- 1 Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36:122–133.
- 2 Al-Khatib, SM.; Allen Lapointe, N.; Chatterjee, R.; Crowley, MJ.; Dupre, ME.; Kong, DF.; Lopes, RD.; Povsic, TJ.; Raju, SS.; Shah, BR.; Kosinski, A.; McBroom, AJ.; Chobot, MM.; Gray, R.; Sanders, GD. Comparative Effectiveness Review #119. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013. Treatment of Atrial Fibrillation. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10066-I). AHRQ Publication No.13-EHC095-EF
- 3 Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, Richard H, Pilote L. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2012; 172:997–1004.
- 4 Natale A, Raviele A, Arentz T, Calkins H, Chen SA, Haïssaguerre M, Hindricks G, Ho Y, Kuck KH, Marchlinski F, Napolitano C, Packer D, Pappone C, Prystowsky EN, Schilling R, Shah D, Themistoclakis S, Verma A. Venice chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560–80.
- 5 Contractor T, Levin V, Desai R, Marchlinski FE. Addressing the controversy of rate-versus-rhythm control in atrial fibrillation. *Postgrad Med.* 2013;125 (5):7-18.
- 6 Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33 (21):2719-47.
- 7 January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014; 130 (23):e199-267.

-
- ⁸ Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–8.
- ⁹ Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left Atrial Catheter Ablation and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2012;43:265-270.
- ¹⁰ Haeusler KG, Koch L, Herm J, Kopp UA, Heuschmann PU, Endres M, Schultheiss HP, Schirdewan A, Fiebach JB. 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24 (1):14-21.
- ¹¹ Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-5.
- ¹² Rosén H, Sunnerhagen KS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 49: 183-91.
- ¹³ Rech TH, Vieira SR, Nagel F, Brauner JS, Scalco R. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R 133.
- ¹⁴ Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645-50.
- ¹⁵ Sramko M, Peichl P, Wichterle D, Tintera J, Maxian R, Weichet J, Knesplova L, Franekova J, Pansisinova S, Kautzner J. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014; 25 (4):349-54.
- ¹⁶ Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317:669.

-
- ¹⁷ Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985; 254:3449.
- ¹⁸ Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99:3028.
- ¹⁹ Takahashi N, Seki A, Imataka K, Fujii J. Clinical features of paroxysmal atrial fibrillation. An observation of 94 patients. *Jpn Heart J* 1981; 22:143.
- ²⁰ Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114:e257.
- ²¹ Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285 (18):2370-5.
- ²² Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995; 155 (5):469-73.
- ²³ Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994; 271 (11):840-4.

-
- ²⁴ Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114 (2):119-25.
- ²⁵ Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008; 36 (4):214-22.
- ²⁶ Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339 (10):659-66.
- ²⁷ Chen SA, Tai CT, Yu WC, Chen YJ, Tsai CF, Hsieh MH, Chen CC, Prakash VS, Ding YA, Chang MS. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10 (3):328-35.
- ²⁸ Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58 (1):59-70.
- ²⁹ Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol*. 1982;2 (2):179-97.
- ³⁰ Le Grand BL, Hatem S, Deroubaix E, Couétil JP, Coraboeuf E. Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc Res*. 1994; 28 (4):548-56.
- ³¹ Veenhuyzen GD, Simpson CS, Abdollah H. Atrial fibrillation. *CMAJ*. 2004;171 (7):755-60.
- ³² Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112 (12):1687-91.
- ³³ Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999;131 (7):492-501.

-
- ³⁴ Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22 (8):983-8.
- ³⁵ Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
- ³⁶ Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31 (19):2369-429.
- ³⁷ Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke*. 2010; 41 (12):2731-8.
- ³⁸ Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2007; 36 (2):151-6.
- ³⁹ Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Nehmiz G, Wang S, Wallentin L; RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (4):321-8.
- ⁴⁰ Capucci A, Prisco D. The ROCKET AF study. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012; 13 (9):553-6.
- ⁴¹ Di Pasquale G, De Caterina R. The ARISTOTLE study. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012; 13 (9):557-62.
- ⁴² Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755-9.

-
- ⁴³ Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3 year follow-up of the PROTECT AF Trial (Watchman left atrial appendage system for embolic protection in patients with atrial fibrillation) trial. *Circulation*. 2013;127:720–9.
- ⁴⁴ Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, Lopez-Minquez JR, Meerkin D, Valdés M, Ormerod O, Leithäuser B. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77:700–6.
- ⁴⁵ Bartus K, Han FT, Bednarek J, Myc J, Kapelak B, Sadowski J, Lelakowski J, Bartus S, Yakubov SJ, Lee RJ. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:108–18.
- ⁴⁶ Manios EG, Mavrakis HE, Kanoupakis EM, Kallergis EM, Dermitzaki DN, Kambouraki DC, Vardas PE. Effects of amiodarone and diltiazem on persistent atrial fibrillation conversion and recurrence rates: a randomized controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:31–39.
- ⁴⁷ Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Castro A, Chieffi M, Santini M. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.
- ⁴⁸ Fresco C, Proclemer A, Pavan A, Buia G, Vicentini A, Pavan D, Morgera T. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol*. 1996; 19 (5):409-12.
- ⁴⁹ Ruskin JN. The cardiac arrhythmia suppression trial. (CAST) *N Engl J Med*. 1989;321 (6):386-8.
- ⁵⁰ Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Retyk E, Drenning DH; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;106:1277-1283.

-
- ⁵¹ Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
- ⁵² Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythmcontrol in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–1696.
- ⁵³ Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, Achremczyk P. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest* 2004;126:476–486.
- ⁵⁴ Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73:242–248.
- ⁵⁵ Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
- ⁵⁶ Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–1794.
- ⁵⁷ Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma H, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermanns AJM, Tijssen JGP, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
- ⁵⁸ Opolski G. Dronedarone - its place in treatment of atrial fibrillation after the ATHENA study *Kardiol Pol.* 2009; 67 (4):457-8.

-
- ⁵⁹ Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363–1373.
- ⁶⁰ Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P, Gulletta S, Gugliotta F, Pappone A, Santinelli V, Tortoriello V, Sala S, Zangrillo A, Crescenzi G, Benussi S, Alfieri O. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (2):185-97.
- ⁶¹ Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (11):2044-53.
- ⁶² Nakagawa H, Scherlag BJ, Patterson E, Ikeda A, Lockwood D, Jackman WM. Pathophysiologic basis of autonomic ganglionated plexus ablation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6 (12 Suppl):S26-34.
- ⁶³ Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:349–61.
- ⁶⁴ Terasawa T, Balk EM, Chung M, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Lau J, Ip S. Systematic review: comparative effectiveness of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:191–202.
- ⁶⁵ Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L, Ometto R, Fontanelli A. 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.
- ⁶⁶ Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT 2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311:692–700.

-
- ⁶⁷ Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2012;367 (17):1587-95.
- ⁶⁸ Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, Lellouche N, Knecht S, Wright M, Nault I, Miyazaki S, Scavee C, Clementy J, Haïssaguerre M, Jais P. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160-166.
- ⁶⁹ Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year followup. *Circulation* 2010;122:2368-2377.
- ⁷⁰ Lellouche N, Jais P, Nault I, Wright M, Bevilacqua M, Knecht S, Matsuo S, Lim KT, Sacher F, Deplagne A, Bordachar P, Hocini M, Haïssaguerre M. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:599-605.
- ⁷¹ Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Bairamova S, Losik D, Turov A, Shirokova N, Karaskov A, Mittal S, Steinberg JS. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? *Heart Rhythm.* 2012;9 (9):1375-9
- ⁷² Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000;101 (12):1409-17.
- ⁷³ Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16 (2):229-32.
- ⁷⁴ Shah D, Haïssaguerre M, Jais P, Hocini M. Non pulmonary veni foci: Do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003;26 (7 Pt 2):1631-5.

-
- ⁷⁵ Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Huang JL, Lee KT, Chen YJ, Cheng JJ, Chen SA. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46 (6):1054-9.
- ⁷⁶ Estner HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, von Bary C, Zrenner B, Schmitt C. Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace.* 2006;8 (8):583-7.
- ⁷⁷ Sporton SC, Earley MJ, Nathan AW, Schilling RJ. Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15 (3):310-5.
- ⁷⁸ Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111 (9):1100-5.
- ⁷⁹ Spragg DD, Dalal D, Cheema A, Scherr D, Chilukuri K, Cheng A, Henrikson CA, Marine JE, Berger RD, Dong J, Calkins H. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation: incidence and predictors. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19 (6):627-31.
- ⁸⁰ Michaud GF. Silent cerebral embolism during catheter ablation of atrial fibrillation: how concerned should we be? *Circulation.* 2010;122 (17):1662-3.
- ⁸¹ Gaita F, Caponi D, Pianelli M, Scaglione M, Toso E, Cesarani F, Boffano C, Gandini G, Valentini MC, De Ponti R, Halimi F, Leclercq JF. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010;122 (17):1667-73.
- ⁸² Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hongo R, Beheiry S, Bai R, Mohanty P, Lewis WR, Natale A. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications: evidence from a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5 (2):302-11.

-
- ⁸³ Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, Kobori A, Miyazaki S, Takei A, Fujino T, Okubo K, Takagi K, Fujii A, Takigawa M, Watari Y, Hikita H, Sato A, Aonuma K. Prevention of periprocedural ischemic stroke and management of hemorrhagic complications in atrial fibrillation ablation under continuous warfarin administration. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24 (5):510-5.
- ⁸⁴ Kim JS, Jongnarangsin K, Latchamsetty R, Chugh A, Ghanbari H, Crawford T, Yokokawa M, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F, Oral H. The optimal range of international normalized ratio for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation during therapeutic anticoagulation with warfarin. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6 (2):302-9.
- ⁸⁵ Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, Shao M, Sey A, Diab M, Martin DO, Hussein A, Khoury M, Abi-Saleh B, Alam S, Sengupta J, Borek PP, Baranowski B, Niebauer M, Callahan T, Varma N, Chung M, Tchou PJ, Kanj M, Dresing T, Lindsay BD, Wazni O. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:460–6.
- ⁸⁶ Kim JS, She F, Jongnarangsin K, Chugh A, Latchamsetty R, Ghanbari H, Crawford T, Suwanagool A, Sinno M, Carrigan T, Kennedy R, Saint-Phard W, Yokokawa M, Good E, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F, Oral H. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10:483–9.
- ⁸⁷ Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vanga SR, Santangeli P, Swarup V, Pimentel R, Mansour MC, D'Avila A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Chalhoub F, Mohanty P, Coffey J, Shaik N, Monir G, Reddy VY, Ruskin J, Natale A. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1168–74.
- ⁸⁸ Imamura K, Yoshida A, Takei A, Fukuzawa K, Kiuchi K, Takami K, Takami M, Itoh M, Fujiwara R, Suzuki A, Nakanishi T, Yamashita S, Matsumoto A, Hirata K. Dabigatran in the peri-procedural period for radiofrequency ablation of atrial fibrillation: efficacy, safety, and impact on duration of hospital stay. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;37 (3):223-31.
- ⁸⁹ Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C,

-
- Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 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. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;33 (2):171-257.
- ⁹⁰ Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, Mittman-Braun E, Selbach S, Strach K, Nähle CP, Schwab JO, Linhart M, Andrié R, Nickenig G, Sommer T. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2010;12 (1):52-7.
- ⁹¹ Haines DE. ERACEing the risk of cerebral embolism from atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6 (5):827-9. doi: 10.1161.
- ⁹² Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* 1994;25 (7):1393-9.
- ⁹³ Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature.* 1978;276 (5690):834-6.
- ⁹⁴ Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, Brightman M, Goodwin FK. Brain endolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science.* 1978;199 (4326):313-5.
- ⁹⁵ Cunningham RT¹, Young IS, Winder J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan OM, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest.* 1991;21 (5):497-500.
- ⁹⁶ Skogseid IM, Nordby HK, Urdal P, Paus E, Lilleaas F. Increased serum creatine kinase BB and neuron specific enolase following head injury indicates brain damage. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;115 (3-4):106-11.
- ⁹⁷ Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol.* 1989;46 (7):753-6.
- ⁹⁸ Baranyi A, Rothenhäusler HB. The impact of S100b and persistent high levels of neuron-specific enolase on cognitive performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass.

Brain Inj. 2013;27 (4):417-24.

- ⁹⁹ Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke*. 2003;34 (12):2881-6.
- ¹⁰⁰ Jones EL, Gauge N, Nilsen OB, Lowery D, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amoako D, Prophet N, Purushothaman B, Green D, Ballard C. Analysis of neuron-specific enolase and S100B as biomarkers of cognitive decline following surgery in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34 (5-6):307-11.
- ¹⁰¹ Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, Tateishi Y, Hattori N, Shimada T, Hirasawa H. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13 (4):R121.
- ¹⁰² James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311 (5).
- ¹⁰³ Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28 (1):88-136.
- ¹⁰⁴ Horn M, Seger F, Schlote W: Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 290–297.

-
- ¹⁰⁵ Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190–1195.
- ¹⁰⁶ Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2363–2366.
- ¹⁰⁷ Matsumoto M, Yamamoto K, Homburger HA, Yanagihara T. Early detection of cerebral ischemic damage and repair process in the gerbil by use of an immunohistochemical technique. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:460–472.
- ¹⁰⁸ Herrmann M, Curio N, Jost S, Grubich C, Ebert AD, Fork ML, Synowitz H. Release of biochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue is associated with short and long term neuropsychological outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:95–100.
- ¹⁰⁹ Dworschak M, Franz M, Czerny M, Grolitzer M, Blaschek M, Grubhofer G, Haider W. Release of neuron-specific enolase and S100 after implantation of cardioverters/defibrillators. *Crit Care Med.* 2003;31 (8):2085-9.
- ¹¹⁰ Weigl M, Moritz A, Steinlechner B, Schmatzer I, Mora B, Fakin R, Zimpfer D, Ankersmit HJ, Khazen C, Dworschak M. Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function. *Anesth Analg.* 2006;103 (2):403-9,
- ¹¹¹ Karaoguz R, Altın T, Atbasoglu EC, Isikay C, Güraslan B, Akyürek O, Beton O, Vurgun K, Yücecan N, Soylu K, Güldal M. Defibrillation testing and early neurologic outcome. *Int Heart J.* 2008;49 (5):553-63.
- ¹¹² Deneke T, Jais P, Scaglione M, Schmitt R, Di Biase L, Christopoulos G, Schade A, Mügge A, Bansmann M, Nentwich K, Müller P, Krug J, Roos M, Halbfass P, Natale A, Gaita F, Haines D. Silent Cerebral Events/Lesions Related to Atrial Fibrillation Ablation: A Clinical Review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015 Jan 3. doi: 10.1111.
- ¹¹³ Deneke T, Shin DI, Balta O, Bünz K, Fassbender F, Mügge A, Anders H, Horlitz M, Päsler M, Postablation asymptomatic cerebral lesions: long-term follow-up using magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm.* 2011;8 (11):1705-11.

-
- ¹¹⁴ Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M, Lehrmann H, Shin DI, Miyazaki S, Henschke S, Fluegel P, Schiebeling-Römer J, Bansmann PM, Bourdias T, Dousset V, Haïssaguerre M, Arentz T. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58 (7):681-8.
- ¹¹⁵ Sun X, Lindsay J, Monsein LH, Hill PC, Corso PJ. Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60 (9):791-7.
- ¹¹⁶ Scaglione M, Blandino A, Raimondo C, Caponi D, Di Donna P, Toso E, Ebrille E, Cesarani F, Ferrarese E, Gaita F. Impact of ablation catheter irrigation design on silent cerebral embolism after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: results from a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23 (8):801-5.
- ¹¹⁷ Di Biase L, Gaita F, Toso E, Santangeli P, Mohanty P, Rutledge N, Yan X, Mohanty S, Trivedi C, Bai R, Price J, Horton R, Gallinghouse GJ, Beheiry S, Zagrodzky J, Canby R, Leclercq JF, Halimi F, Scaglione M, Cesarani F, Faletti R, Sanchez J, Burkhardt JD, Natale A. Does periprocedural anticoagulation management of atrial fibrillation affect the prevalence of silent thromboembolic lesion detected by diffusion cerebral magnetic resonance imaging in patients undergoing radiofrequency atrial fibrillation ablation with open irrigated catheters? Results from a prospective multicenter study. *Heart Rhythm.* 2014;11 (5):791-8.
- ¹¹⁸ Martinek M, Sigmund E, Lemes C, Derndorfer M, Aichinger J, Winter S, Jauker W, Gschwendtner M, Nesser HJ, Pürerfellner H. Asymptomatic cerebral lesions during pulmonary vein isolation under uninterrupted oral anticoagulation. *Europace.* 2013;15 (3):325-31.
- ¹¹⁹ Wissner E, Metzner A, Neuzil P, Petru J, Skoda J, Sediva L, Kivelitz D, Wohlmuth P, Weichet J, Schoonderwoerd B, Rausch P, Bardyszewski A, Tilz RR, Ouyang F, Reddy VY, Kuck KH. Asymptomatic brain lesions following laserballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace.* 2014;16 (2):214-9.
- ¹²⁰ Rillig A, Meyerfeldt U, Tilz RR, Talazko J, Arya A, Zvereva V, Birkemeyer R, Miljak T, Hajredini B, Wohlmuth P, Fink U, Jung W. Incidence and long-term follow-up of silent cerebral lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system as compared with manual ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5 (1):15-21.
- ¹²¹ Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, Piorkowski C, Myrda K, Arya A, Sommer P, Richter S, Rolf S,

-
- Husser D, Gaspar T, Lip GY, Hindricks G. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm*. 2014;11 (11):1934-40.
- ¹²² Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, Amsterdam E, Pezeshkian N, Yang Y, White RH. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm*. 2014;11 (11):1898-903.
- ¹²³ Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129 (25):2638-44.
- ¹²⁴ Page SP, Herring N, Hunter RJ, Withycombe E, Lovell M, Wali G, Betts TR, Bashir Y, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton SC, Rajappan K, Schilling RJ. Periprocedural stroke risk in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25 (6):585-90.
- ¹²⁵ Scherr D, Sharma K, Dalal D, Spragg D, Chilukuri K, Cheng A, Dong J, Henrikson CA, Nazarian S, Berger RD, Calkins H, Marine JE. Incidence and predictors of periprocedural cerebrovascular accident in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20 (12):1357-63.
- ¹²⁶ Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, Selbach S, Schwab JO, Yang A, Balta O, Schrickel J, Bitzen A, Lüderitz B, Sommer T. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17 (1):1-7.
- ¹²⁷ Duschek S, Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension. *Clin Auton Res*. 2007;17 (2):69-76.
- ¹²⁸ Kennelly S, Collins O. Walking the cognitive “minefield” between high and low blood pressure. *J Alzheimers Dis*. 2012;32 (3):609-21.

-
- ¹²⁹ Nilsson SE, Read S, Berg S, Johansson B, Melander A, Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res.* 2007;19 (1):41-7.
- ¹³⁰ Lucas SJ, Tzeng YC, Galvin SD, Thomas KN, Ogoh S, Ainslie PN. Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation. *Hypertension.* 2010;55 (3):698-705.
- ¹³¹ Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth.* 2005;52 (2):137-42.