

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON KRİYOBALON ABLASYON
TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA KALICI
İYATROJENİK ATRİYAL SEPTAL DEFEKT VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Görkem YILDIZ

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Başar CANDEMİR**

**ANKARA
2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON KRİYOBALON ABLASYON
TEDAVİSİ UYGULANAN HASTALARDA KALICI
İYATROJENİK ATRİYAL SEPTAL DEFEKT VARLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Görkem YILDIZ

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Başar CANDEMİR**

**ANKARA
2014**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Görkem Yıldız	Tarih: 02/ 07 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Başar Candemir	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: Atriyal Fibrilasyon Kriyobalan Ablasyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kalıcı İyatrojenik Atriyal Septal Defekt Varlığının Araştırılması		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

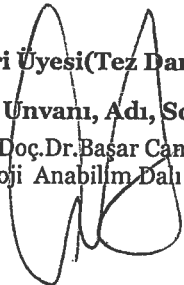
Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı



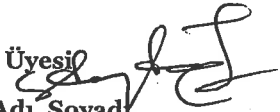
Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.Başar Candemir
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Sinan Aydoğdu
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
(Halen Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi'nde
Görevli)



ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜRLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen asistanlık dönemim boyunca bana hep destek olan değerli hocam Doç. Dr. Başar Candemir'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Menekşe Gerede' ye teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca zor günlerimde hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda ve hep destek olan eşim Nihan'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Atriyal Fibrilasyon	3
2.1.1 Atriyal Fibrilasyonun Tanım ve Sınıflaması	3
2.1.2 Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi ve Nedenleri	4
2.1.3 Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması	6
2.1.4 Atriyal Fibrilasyon Kliniği	9
2.2 Atriyal Fibrilasyon Tedavisi	9
2.2.1 Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riski ve Tedavisi	9
2.2.2 Atriyal Fibrilasyonun Akut Dönem Tedavisi ve Kardiyoversiyon	16
2.2.3 Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Tedavisi, Hız ve Ritim Kontrolü	24
2.2.4 Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyon Tedavisi	28
2.2.5 Atriyal Fibrilasyon Kriyoablasyon Tedavisi	35
2.2.6 Atriyal Fibrilasyon Cerrahi Tedavi Yöntemleri	37
2.3 Atriyal Septal Defekt	37
2.3.1 İyatrojenik Atriyal Septal Defekt	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. Çalışma Protokolü	45
3.1.1.Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri	45
3.1.2.Genel Değerlendirme ve Ölçümler	46
3.1.3 Ekokardiyografik Değerlendirme ve Ölçümler	46
3.1.4 Transseptal Ponksiyon ve Kriyobalon Ablasyon İşlemi	47
3.1.5 İstatistiksel Değerlendirme	48
4. BULGULAR	49

5.TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	59
7.ÖZET	60
8.SUMMARY	62
9. KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

AF	Atriyal Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
ASD	Atriyal Septal Defekt
AV	Atriyoventrikül
KFAE	Kompleks Fraksiyone Atriyal Elektrogram
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EKG	Elektrokardiyografi
INR	Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
iASD	İyatrojenik Atriyal Septal Defekt
KA	Kriyobalon Ablasyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OAK	Oral Anti-Koagulan
PAH	Periferik Arter Hastalıkları
PBMV	Perkütan Balon Mitral Valvuloplasti
PV	Pulmoner Ven
PVI	Pulmoner Ven İzolasyon
RF	Radyofrekans

SAA	Sol Atriyal Apendiks
SEK	Spontan Ekokontrastı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVO	Serebrovasküler Olay
TEE	Transezofageal Ekokardiyografi
GIA	Geçici İskemik Atak
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
UFH	Unfraksiyone Heparin
VKA	Vitamin K Antagonisti

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda İnme için Risk Faktörleri	11
Tablo 2.2 CHA2DS2-VASc Skoruna göre inme riski oranları	12
Tablo 2.3 HAS-BLED Kanama Riski Skoru	14
Tablo 2.4 AF İlişkili Semptomların EHRA Sınıflaması	17
Tablo 2.5 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti AF Çalışma Grubunun Farmakolojik Kardiyoversiyonunda Kullanılan Anti-aritmik İlaç Kullanım Önerileri	23
Tablo 2.6 Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü ve Hız Kontrolü Stratejilerini Karşılaştıran Randomize Klinik Çalışmaların Karşılaştırılması	24
Tablo 2.7 AF Kateter Ablasyon Komplikasyonları	33
Tablo 4.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	49
Tablo 4.2 Çalışma Grubunun Bazal Ekokardiyografik Özellikleri	50
Tablo 4.3 iASD Olan ve Olmayan Grupların Klinik ve TTE Özellikleri	51
Tablo 4.4 İşlem Özellikleri ve İşlem Sonrası TEE için Geçen Süre	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Atriyum Hücrelerin Aksiyon Potansiyeli Eğrisi	7
Şekil 2.2 Altta Yatan Kardiyak Patolojiye Göre Anti- Aritmik Seçimi	29
Şekil 2.3 Pulmoner Venlerin Etrafında Uygulanan Çevresel Ablasyona Ek Olarak Uygulanan Lineer Ablasyon Çizgileri	31
Şekil 2.4 Konjenital Atriyal Septal Defekt Tiplerinin Anatomik Yerleşimi	38
Şekil 2.5 İnteratriyal Septumun ve Sağ Atriyumun Önemli Anatomik Yapıları	41

1.GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon, elektrokardiyografik olarak düşük genlikli izoelektrik hat titreşimleri (fibrilasyon dalgaları ve f dalgaları) ve tamamen düzensiz ventriküler ritim ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Klinik pratikte tedavi edilen en sık aritmidir ve populasyonun yaşlanması ile beraber sıklığı yıllar geçtikçe artmaktadır (1). Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi içe içe geçmiş mekanizmalar nedeni ile oldukça karmaşıktır. Atriyumdaki yapısal ve elektriksel değişimler atriyal fibrilasyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. AF' yi başlatan elektriksel aktiviteler esas olarak pulmoner venlerden kaynaklanmakla beraber vena kava superior, Marshall ligamanı, krista terminalis, sol posterior serbest duvar ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar bulunmaktadır. Pulmoner venlerdeki odakların paroksizmal atriyal fibrilasyonda daha baskın rol oynadıkları bilinmektedir (2). AF bir hastada ilk defa görülüyorsa aritminin süresinden, belirtilerin varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak ilk kez tanı alan AF olarak adlandırılır. Eğer AF kendiliğinden yedi gün içerisinde sonlanırsa paroksizmal; yedi günden uzun sürerse veya kardiyoversiyon gerekirse ısrarcı (persistan) olarak kabul edilir. Bir ritim stratejisi benimsendiğinde 1 yıldan daha fazla devam edenler uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon olarak adlandırılır. AF'nin hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiği durumlarda kalıcı atriyal fibrilasyon olarak adlandırılır.

Atriyal fibrilasyonda atriyumun mekanik kontraksiyonun kaybı sonucunda sol atriyumda trombus oluşumu, artmış tromboemboli riski mevcuttur. Bu nedenle inme riski yüksek olan hastaların belirlenerek uygun anti-koagulan tedavinin uygulanması önerilmektedir (3). Atriyal fibrilasyonun akut ve uzun dönem tedavilerinde tromboembolinin engellenmesine ek olarak hız veya ritim kontrolü arasında seçim yapılarak belirtilerin giderilmesi ve ventrikül hızının kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Hız ve ritim kontrolünün karşılaştırıldığı çalışmalarda her iki tedavi arasında anlamlı fark tespit edilememiştir (4–10). Sinüs ritminin yaşam

beklentisini uzattığı göz önüne alındığında ritim kontrol grubundaki mortalite ve morbidite artışının anti-aritmik ilaçların yan etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Paroksizmal AF'li hastalarda yeni geliştirilen kateter ablasyon yöntemleri ile anti-aritmiklerin karşılaştırıldığı çalışmalarda kateter ablasyon yöntemi daha etkin tespit edilmiştir (11). Paroksizmal AF'de pulmoner ven izolasyonunun tek başına etkin bir tedavi olduğu bulunmuştur. Pulmoner ven izolasyonunda (PVI) diğer aritmilerin ablasyonunda olduğu gibi enerji kaynağı olarak en sık radyofrekans kullanılmaktadır. Deneyimlerin artması ile kriyoterapi son dönemde PVI için yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Kriyobalon ablasyon tekniğinde venöz yolla önce sağ atriyumuna sonra transeptal ponksiyon ile sol atriyumuna geçilir. Dış çapı 15F olan transseptal kateter içerisinden gönderilen balon ile pulmoner venler oklüde edilerek antral bölgede çevresel ablasyon oluşturulur. Değişik çaplardaki transseptal (TS) kateterler ile ponksiyon yapılan perkütan mitral balon valvuloplasti (14Fr TS kateter), diğer aritmilerin ablasyon (8F TS kateter) ve SAA kapama (14Fr TS kateter) işlemleri sonrasında yapılan takiplerde kalıcı iyatrojenik ASD insidansı % 0- 20 arasında değişmektedir (12-18). Bizim çalışmamızın amacı: Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon uygulanan hastalarda transözofageal ekokardiyografi ile kalıcı iyatrojenik ASD olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

2.1.1 Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Sınıflaması

Atriyal fibrilasyon, elektrokardiyografik olarak düşük genlikli izoelektrik hat titreşimleri (fibrilasyon dalgaları ve f dalgaları) ve tamamen düzensiz ventriküler ritim ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Bu kaotik elektriksel aktivite sonucu olarak atriyum kontraksiyonu gerçekleşemez. Atriyal fibrilasyonda (AF) f dalgalarının hızı 300- 600 atım/dk'dır ve amplitüd, şekil ve hızları farklıdır. Bazı hastalarda f dalgalarının amplitüdü çok düşük olduğu için seçilemez. Bu hastalarda atriyal fibrilasyon tanısı, p dalgasının seçilememesi ve ventriküler ritmin tamamen düzensiz tespit edilmesi ile konulur. Atriyal fibrilasyonda ventriküler hız negatif dromotropik ajanların yokluğunda 100- 160 atım/dk arasındadır.

İlk defa AF tespit edilen hasta, aritminin süresinden, belirtilerin varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak **ilk defa tanı alan AF** hastası olarak adlandırılır. Eğer AF kendiliğinden yedi gün içerisinde sonlanırsa **paroksismal**; yedi günden uzun sürerse veya kardiyoversiyon gerekirse **ısrarcı (persistan)** olarak kabul edilir. Bir ritim stratejisi benimsendiğinde 1 yıldan daha fazla devam edenler **uzun süreli ısrarcı (persistan) atriyal fibrilasyon** olarak adlandırılır. AF'nin hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiği durumlarda **kalıcı (permanant) atriyal fibrilasyon** olarak adlandırılır. Paroksismal atriyal fibrilasyonda arada persistan olan ataklar olabilir, tersi de mümkündür. Bu durumlarda baskın olan atriyal fibrilasyon türüne göre adlandırılır (3).

Lone AF, hipertansiyon veya herhangi bir yapısal kalp hastalığının olmadığı 60

yaş altında, genç hasta grubundaki atriyal fibrilasyon olgularını tanımlamak için kullanılır. Lone AF'li hasta grubunun trombotik komplikasyon riski çok düşüktür ve anti-koagülasyon gereksinimi yoktur.

Paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık % 25'inde vagal tonusun artması ile ataklar tetiklendiği için "vagotonik AF" olarak adlandırılır. En azından teorik olarak bu grupta vagotonik ajanlar (örn: digoksin) atriyal fibrilasyon ataklarını tetiklerken, vagolitik etkileri olan ajanlar (örneğin: disopiramid) profilaktik tedavide daha uygundur. Paroksizmal AF olgularının %10–15 ise "Adrenerjik AF" dir, ataklar yüksek sempatik aktivite ile tetiklenir. Adrenerjik AF'de beta blokerler sadece hız kontrolünü sağlamaz aynı zamanda atakları da önler. Hastaların çoğunda bu iki paroksizmal AF formu karışık olarak bulunmaktadır, belli bir başlama paterni gözlenmemektedir.

2.1.2 Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi ve Nedenleri

Atriyal fibrilasyon klinik pratikte tedavi edilen ve hastaneye yatırılan hastalarda görülen en sık aritmidir. Aritmi nedeniyle hastane yatışlarının %33'ünü atriyal fibrilasyon oluşturmaktadır. Atriyal fibrilasyonun inme riskini beş kat, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini de iki kat arttırdığı bilinmektedir(1).

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre sıklığı en az %1'dir. AF insidansı yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir, 40 yaş altında %0.1/yıl iken bu rakam 80 yaş üzeri kadınlarda %1.5/yıl, erkelerde %2'lere ulaşmaktadır (1). Framingham Çalışmasında 40 yaş üzerinde hayat boyu AF gelişme riski kadınlarda %23, erkeklerde ise %26 olarak tespit edilmiştir. Yaşa göre uyarlanmış erkek/kadın oranı ise 1.7'dir (19). AF prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupada benzerdir (20). Asemptomatik, tanısı konulmamış ve paroksizmal AF'li hastaların olabileceği göz önüne alındığında AF prevalansının tespit edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde 1980 yılında hesaplanan AF'li hasta sayısı 3.2 milyon iken bu sayı 2000 yılında 5.1 milyon olmuştur ve 2050 yılı için öngörülen rakamlar ise 12.1 ile 15.9 milyon arasındadır (1). Atriyal fibrilasyon prevalansındaki artış birçok etmene bağlıdır. Başlıca nedenler: toplumların beklenen yaşam süresinin uzaması, AF ile ilişkili hastalıkların insidansında artış ve sağkalımda iyileşmedir.

Ülkemizde AF'nin epidemiyolojisine yönelik en önemli veriler TEKHARF (Türk Halkının Kalp Sağlığı) çalışmasında elde edilmiştir (21). Türkiye'de genel AF sıklığı %1.25 bulunmuştur. Yaş gruplarına göre sıklık: 32- 59 yaş grubunda %0.46; 60-69 yaş grubunda %2.09 ve 75 yaş ve üzerindeki grupta ise %2.49 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki AF'li hastaların yaş ortalaması 67'dir. Tüm yaş grupları incelendiğinde AF sıklığı kadınlarda daha yüksektir (kadın/erkek oranı 1.69'dur). Ülkemizdeki AF prevalansı 310 bin ve insidansı 35 bin/yıl civarındadır. Ülkemizdeki ortalama yaşın daha düşük olması, 75 yaş üstü birey sayısının ve oranın daha düşük olması nedeni ile TEKHARF çalışmasının verileri ABD ve Avrupa'ya göre farklılıklar içermektedir.

Atriyal fibrilasyonlu hastaların çoğunda hipertansiyon (genellikle sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte) veya diğer yapısal kalp hastalıkları bulunmaktadır. Hipertansif kalp hastalığına ek olarak atriyal fibrilasyonlu hastalarda en sık rastlanan kardiyak anormallikler: iskemik kalp hastalığı, mitral kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomyopati ve dilate kardiyomyopatidir. Daha nadiren rastlananlar ise restriktif kardiyomyopatiler (amiloidoz gibi), konstriktif perikardit ve kardiyak tümörlerdir. Ciddi pulmoner hipertansiyon da atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkilidir.

Obstruktif uyku apnesi ve obezite birbiri ile yakın ilişkili olmakla beraber atriyal fibrilasyon gelişimi için bağımsız risk faktörleridir (22). Obezitede AF gelişiminden inflamatuvar faktörlerin artışı ve sol atriyum dilatasyonu sorumlu tutulmaktadır. Obstruktif uyku apnesinde ise AF gelişiminden hipoksinin, hipertansiyonun ve artan otonomik tonusun sorumlu olduğu düşünülmektedir.

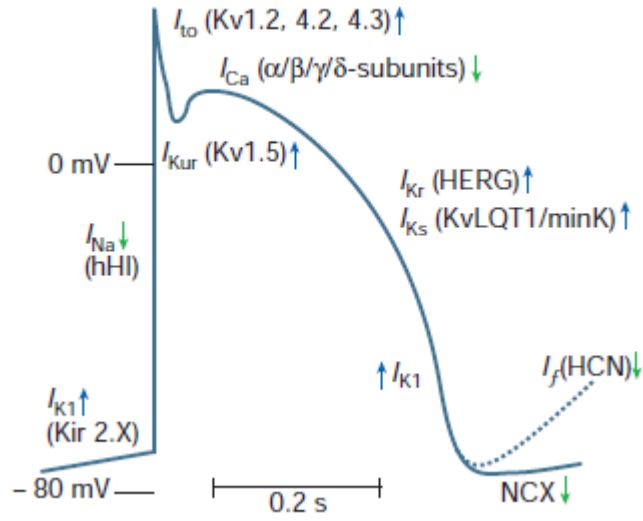
Atriyal fibrilasyonun bazı nedenleri geri dönüşümlü veya geçici olabilir. Bu

nedenlerden en sık karşılaşılanları: aşırı alkol alımı (tatil kalbi), açık kalp veya toraks cerrahisi, miyokard infarktüsü, perikardit, miyokardit, pulmoner embolizm. En sık düzeltilen AF nedeni ise hipertiroidizmdir.

2.1.3 Atriyal Fibrilasyonun Mekanizması

Atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi iç 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 atriyumda yapısal ve elektriksel değişimlere neden olarak AF'ye zemin hazırlamaktadırlar. AF'nin kendisi sık ataklarla ve yeterli süre devam ederek sürekliliğini sağlayacak değişikliklere yol açmaktadır.

Atriyal fibrilasyonun oluşumunda rol aldığına inanılan başlıca iki elektrofizyolojik mekanizma: hızlı, spontan uyarı çıkaran atriyal tek odak, tek küçük yeniden giriş (mikroreenteran) halkası ve birden fazla fonksiyonel mikroreenteran halkalardır. Birden çok re-enteran odaklardan kaynaklanan aritmide düzensizlik, uyarı çıkışının çok merkezli olmasına bağlanırken; tek odak hipotezinde ektopik odaktan hızlı çıkan uyarının atriyumları dolaşarak dalga oluşumunu engellemesine ve yeniden biçimlendirmesine bağlanmıştır. Moe ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmada AF'nin kalıcı olmasında birden çok re-enteran dalgacıkların önemini göstermişlerdir. Fakat sonrasında koyun kalbinde ve konjestif kalp yetmezliğinde yapılan deneysel çalışmalarda primer lokal tetikleyicinin AF'yi başlattığı gösterilmiştir (24,25). Bu çalışmalardan sonra AF oluşumu ve devamında her iki mekanizmanın da iç içe yer aldığı daha fazla kabul görmektedir (2). Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun, AF' nin devamlılığını sağlayan mekanizmanın çok sayıda halkacığın oluşturduğu re-enteri olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.1 Atriyum Hücrelerin Aksiyon Potansiyeli Eğrisi. Potasyum kanalları (I_{K1}), Sodyum kanalı (I_{Na}), Potasyum kanalı (I_{to}), L- tipi kalsiyum kanalları (I_{Ca}), çok hızlı potasyum kanalları (I_{Kur}), hızlı potasyum kanalları (I_{Kr}) ve yavaş potasyum kanalları (I_{Ks}), Na^+1/Ca^{+2} değişim transport kanalları (NCX), pacemaker hücrelerinde akım sağlayan kanal (I_f)

AF oluşumunda ve devamında oluşan elektrofizyolojik değişimler incelendiğinde atriyal elektriksel disfonksiyonun aritmiye zemin hazırladığı tespit edilmiştir. İnsan atriyum hücrelerinde gelişen aksiyon potansiyeli Şekil 1'de gösterilmiştir. Atriyumlarda üç tip potasyum kanalı bulunmaktadır: çok hızlı potasyum kanalları (I_{Kur}), hızlı potasyum kanalları (I_{Kr}) ve yavaş potasyum kanalları (I_{Ks}). Otomatisite kazanmış hücreler hücre içersine pacemaker kanalından (I_f) akım ile depolarize olur.

Aksiyon potansiyeli süresini hücre içersine giren ve hücreden çıkan iyonların dengesi belirler. Eğer dinlenme (diyastolik) fazında hücre içersine giren pozitif iyon baskın olur ve belli bir sınırı geçerse erken depolarizasyon ve sonuçta devamlı diyastolik depolarizasyon oluşur. Diyastolik faz depolarizasyon eğrisinin eğimi sinüs nodu dışında, ektopik bir bölgede, dikleşir ise (örnek: iskemik miyokard) hücre depolarizasyon sınırına erken ulaşır ve hızlı aksiyon potansiyeli oluşturmaya başlar. Ektopik odak gelişimine neden olan bir diğer mekanizmada Na^+1/Ca^{+2} değişim transport kanallarının artmış aktivitesidir. Artmış aktivite sonucu hücre içi pozitif iyon

yükünün sınıra ulaşması ile depolarizasyon sonrası (afterdepolarization) hücrede erken uyarı gerçekleşir. Atriyum aksiyon potansiyeli süresinde (APS), refrakter periyotta kısalma da AF oluşumuna zemin hazırlar. Bu nedenle APS'yi uzatan ilaçlar AF önlemede etkin olarak tespit edilmiştir. Bu ilaçlar aynı zamanda ventriküler repolarizasyona etkili oldukları için ventriküler aritmilere neden olmaktadır. Adrenerjik sistemin IKur ve IKs üzerine etkisi büyüktür, bu nedenle adrenerjik aktivitenin arttığı durumlar da AF gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. IKur insan atriyumda bulunurken ventriküllerde bulunmamaktadır. Bu nedenle IKur kanallarını inhibe eden ilaçlar AF önlemede başarılı iken proaritmik yan etkileri yoktur (26) .

Normal sinüs ritmindeki olgularla karşılaştırıldığında AF' li hastalarda hıza bağlı refrakterlik değişikliklerinin azaldığı, atriyumların refraktör periyotlarının kısaldığı ve aksiyon potansiyelindeki platonun kaybolduğu tespit edilmiştir(27). Ancak bu değişiklikler genişlemiş atriyumlarda da izlenmiştir(28). Bu elektrofizyolojik özelliklerin AF'nin hem nedeni hem de sonucu olabileceği akılda tutulmalıdır.

AF'yi başlatan fokal aktiviteler esas olarak pulmoner venlerden kaynaklanmakla beraber vena kava superior, Marshall ligamanı, krista terminalis, sol posterior serbest duvar ve koroner sinüs bölgelerinde de odaklar bulunmaktadır. Pulmoner venlerdeki odaklar paroksizmal atriyal fibrilasyonda daha baskın rol oynamaktadır. Bu durum paroksizmal atriyal fibrilasyonda pulmoner ven izolasyonunun neden etkin bir tedavi olduğunu açıklamaktadır. Persistan AF'de ise atriyal substrattaki değişiklikler ve intertisyel fibrozis yavaş, düzensiz ve anizotropik iletme neden olur ve bu durum kompleks fraksiyone atriyal elektrogramları ve reentriyi oluşturur. Bu nedenle persistan atriyal fibrilasyon tedavisinde pulmoner ven izolasyonu tek başına yeterli değildir, atriyal substrata ek ablasyon gereksinimi olmaktadır.

2.1.4 Atriyal Fibrilasyon Kliniği

Atriyal fibrilasyon kliniğinde ciddi hayatı kısıtlayıcı belirtiler görülebileceği gibi herhangi bir belirtiyeye rastlanmayabilir. AF’de en sık rastlanan belirtiler: çarpıntı, dispne, efor intoleransı ve baş dönmesidir. Poliüri, atriyal natriüretik peptit salgılanmasında artışa bağlı olarak görülebilir. AF olgularının yaklaşık %25’inin asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir (1). Asemptomik grubun çoğunu yaşı, persistan AF’li hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların egzersiz intoleransı ve yorgunluk gibi AF’ye bağlı belirtiler olmasına rağmen bunların özgül belirtiler olmaması nedeniyle AF ile ilişkilendirilmemektedir. Hasta sinüs sendromunda AF’nin sonlanması ile oluşan uzun sinüs duraklamasına veya yüksek ventrikül hızlı AF ani başlamasına bağlı senkop gelişebilir. Asemptomatik AF’li hastalarda tanı genellikle tromboembolik olay ile konulmaktadır. Yüksek ventrikül hızlı AF’nin uzun sürmesi sonucunda hastalarda takikardiyomiyopati gelişebilmektedir.

2.2 Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

2.2.1 Atriyal Fibrilasyonda Tromboemboli Riski ve Tedavisi

Atriyal fibrilasyonda atriyumun mekanik kontraksiyon kaybı sonucunda sol atriyumda thrombus oluşumu ve artmış tromboemboli riski mevcuttur. AF’de görülen tromboembolinin yaklaşık %90’ı inme, %10’u periferik emboli şeklinindedir (29).

AF’li hastalarda inme riski sinus ritmindeki bireylere göre 5 kat daha fazladır. Romatizmal kapak hastalığı ve AF birlikteliğinde ise inme riski 17 kat daha fazladır. Bu nedenle tromboemboli risk değerlendirmesi sırasında AF’nin “valvuler” ve “non-valvuler” olarak ayrılmıştır. Valvuler AF için kesin bir tanım olmasa da genel olarak romatizmal kapak hastaları (özellikle mitral darlığa) ve protez kapak zemininde varolan AF olarak kabul edilmiştir. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak

valvular AF'li hastalarda anti-koagulasyon önerilmektedir(3).

Diğer risk faktörlerinin varlığında paroksizmal atriyal fibrilasyondaki tromboemboli riski ısrarcı (persistan) ve kalıcı AF ile benzer olarak değerlendirilmelidir(3).

Non-valvuler atriyal fibrilasyonlu hastalarda inme için risk faktörleri Tablo 2.1'de özetlenmiştir. İnme riski kadın cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, karotis arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO)/ geçici iskemik atak (GIA) hikayesi varlığında daha yüksek saptanmış. Bunlara ek olarak yaş, inme için bir risk faktörü olarak tespit edilmiş. AF ile ilgili inmelerin yaklaşık yarısı 75 yaş üzerinde olurken, 80–89 yaş grubunda görülen inmelerin %36'sında AF mevcuttur (29).

Atriyal fibrilasyonda inmeden korunmada en etkili yöntem anti-koagulan tedavidir. Fakat antikoagulan tedavi sürecinde karşılan sorunlar (kanama, sık takip ve ilaç etkileşimi) anti-koagulan tedaviyi karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle AF'li hastalarda inme riskini hesaplamak için şema ve skorlamalar düzenlenmiştir. Bunlardan bazıları AFI (Atrial Fibrillation Investigators), CHADS₂ (Cardiac failure, Hipertension, Age (>75yaş), Diabetes, Stroke₂), SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators), ACCP (American College of Chest Physician)'dir (29). Bütün bu skorlamaların ortak özelliği AF'li hastalardan inme riski yüksek olanları tespit edilmesi, anti-kogulan tedaviden elde edilecek faydanın arttırılması, yan etki ve komplikasyonların azaltılmasını sağlamaktır. Bu skorlamalar içerisinde en sık kullanılan CHADS₂ skorlamasıdır. Bu skorlamada non-valvular AF'si olan hastalar kalp yetmezliği için 1; Hipertansiyon için 1, 75 yaş üzerinde ise 1; Diyabet için 1 ve geçirilmiş inme/TIA hikayesi olması durumunda 2 puan almaktadır.

Tablo 2.1 Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda İnme İçin Risk Faktörleri

Demografik

Yaş

Kadın cinsiyet

Klinik

Hipertansiyon

Diyabetes Mellitus

Geçirilmiş inme, GIA veya emboli

Tomografide asemptomatik inme

Romatizmal mitral kapak hastalığı

Koroner arter hastalığı

Karotis arter hastalığı

Kalp yetmezliği

Ekokardiyografik

Sol atriyum dilatasyonu

Mitral anuler kalsifikasyon

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu

Sol ventrikül hipertrofisi

Sol atriyal ekokontrast

Sol atriyal apendiks mekanik disfonksiyonu

Sol atriyal trombüs

Aortik aterom plağı

Avrupa Atriyal Fibrilasyon Çalışma Grubu 2010 yılında yayınladığı Atriyal fibrilasyona tedavi klavuzunda (3) yapılan yeni çalışmalar ışığında CHADS₂ skorlamasına göre orta riskli olarak değerlendirilen hastaların bir kısmının inme riskinin daha yüksek olduğunu ve anti-koagülan tedaviden fayda göreceğini açıklamıştır. Bu alt grupta inme risk faktörü olduğu kanıtlanan kadın cinsiyet, vasküler hastalıklar [periferik arter hastalığı (PAH), Miyokard infarktüsü (MI), Arkus aortada plak] bulunmaktadır. İnme riskinin 65 yaş ile başladığı ve 75 yaş üzerinde diğer risk faktörlerinden bağımsız ciddi arttığı vurgulanmıştır. Bunların ışığında CHA₂DS₂ VASc skorlaması ortaya çıkmıştır. Bu skorlamada: ‘C’ kalp yetmezliği (EF<40), ‘H’ hipertansiyon, ‘D’ diyabet, ‘V’ vasküler hastalıklar (PAH,

aortada plak, geçirilmiş Mİ), ‘Sc (Sex category)’ kadın cinsiyet, ‘A (Age)’ 65 yaş üzeri için birer puan; ‘A₂ (Age)’ 75 yaş üzerinde ve ‘S(Stroke)’ inme/TIA hikâyesi olması durumunda ikişer puan verilmektedir. 2 ve üzeri puan alan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilerek bu hastalara anti- koagulan başlanması önerilmektedir. Tablo 2.2’de CHA₂DS₂ VASc skoruna göre yıllık inme riski oranları gösterilmiştir.

Doz ayarlı vitamin K antagonisti (VKA) kullanımı iskemik inmede %67 azalma sağlamaktadır. Riskteki bu azalma primer ve sekonder korumada, kalıcı felce neden olan ve olmayan inmelerde izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VKA kullanımı bütün nedenlere bağlı mortalitede anlamlı (%26) azalmaya neden olmuştur. Bütün bu bilgiler işığında VKA kullanımı, AF’si olan hastalarda bir veya birden fazla risk faktörü varsa ve kontraendikasyon yoksa önerilmektedir (3,11).

Tablo 2.2 CHA₂DS₂ VASc Skoruna göre inme riski oranları

CHA ₂ DS ₂ VASc Skoru	Hastalar (n = 7329)	Beklenen inme oranları (%/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

AF’li hastalarda anti-platelet ajanların plasebo veya kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde anti-platelet kullanımının inme riskini %22 azalttığı tespit edilmiştir (30). Eğer aspirin kullanılacak ise etkin olduğu en düşük dozda kullanılması önerilmektedir (75–100 mg/gün). VKA’ların etkisi ile aspirinin direkt karşılaştırıldığı dokuz çalışmada gösterilmiştir ki 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 küçük çalışmada warfarinin daha etkin olduğu gösterilmiştir, aynı zaman bu çalışmada istenmeyen olayların aspirin grubunda (%33), warfarin grubuna göre (%6) anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulunmuştur (3).

Kanama riski

Anti-koagulan başlamadan önce hastanın değerlendirmesinin bir parçası da kanama riskinin değerlendirilmesidir. İntrakraniyal kanama, anti-koagulan kullanımında en korkulan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. İntrakraniyal kanama riski INR değeri 3.5- 4.0 üzerine çıktığı zaman başlamaktadır. INR değeri 2.0- 3.0 arasında iken intrakraniyal kanama riskinde artış olmamaktadır (11).

Atriyal fibrilasyonlu hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanama riski skorlamaları: HEMORRHAGES [Hepatik veya renal hastalık, Etanol kullanımı, Malinite, yaşlı (Older) (≥ 75 yaş), azalmış trombosit sayısı veya fonksiyonu, Tekrar kanama riski, Hipertansiyon (kontROLSÜZ), Anemi, Genetik faktörler, artmış düşme riski ve İnme], HAS-BLED [Hippertansiyon, Anormal renal/hepatik Fonksiyonlar, İnme, Kanama hikayesi veya diyatezi, Labil INR, Yaş (65 yaş üzeri), İlaç/alkol beraber kullanımı] ve ATRIA (atriyal fibrilasyonda AnTi-koagulasyon and Risk faktörleri).

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu AF Çalışma Grubunun 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 önerilmektedir. HAS-BLED skorunun üçün üzerinde çıkması durumunda hastanın yüksek riskli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu hastaların anti-trombotik tedavisi sırasında daha dikkatli olunması ve yakın takip edilmesi önerilmektedir. Aspirin veya VKA kullanımının, hastanın kanama riskini değiştirmedığı vurgulanmaktadır. Yüksek HAS-BLED skoru nedeni ile hastaya oral antikoagulan tedavi verilmemesi gibi bir yaklaşım önerilmemektedir (11).

Tablo 2.3 HAS-BLED Kanama Riski Skoru

Harf	Klinik karşılığı *	Puan
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal renal ve karaciğer fonksiyonları (herbiri için 1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR düzeyleri	1
E	Yaşlılar (örn: yaş >65)	1
D	İlaçlar 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 kreatinin seviyesinin ≥ 200 mmol/L (2.1mg/dL); Anormal karaciğer fonksiyonları: 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 yüksek olması); kanama: kanama hikayesi, kanama diyatezi, anemi gibi kanama riski olması; Labil INR seviyeleri: unstabil/yüksek INR seviyeleri veya INR seviyesinin terapötik aralıkta olduğu sürenin kısa olması (örn: <60); İlaç veya alkol kullanımı: beraber bazı ilaçların, örn: antiplatelet, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar veya aşırı alkol kullanımı gibi. INR: international normalized ratio (3).

Yeni oral anti- koagulanlar

AF'li hastalarda inmenin önlenmesinde yeni kullanılan anti-koagulan ajanlar iki gruba ayrılmaktadır: oral direkt trombin inhibitörleri (örn: dabigatran) ve oral direkt faktör Xa inhibitörleri (örn: rivoroksiban ve apiksaban gibi). VKA'lar vitamin K bağımlı birçok faktörün oluşumunu engellerken yeni antikoagulan ajanlar farklı olarak koagulasyon sisteminde sadece bir basamağı inhibe etmektedirler (11).

RE-LY (**dabigatran eteksilat** ile uzun dönem antikoagulan tedavinin randomize değerlendirmesi) (31) çalışmasının sonunda dabigatranın 2x150mg dozu, primer etkinlik sonlanım noktaları (inme ve periferik emboli) açısından warfarinden üstün bulunurken major kanama riski açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Dabigatran'ın 2x110mg dozu ise etkinlik açısından warfarin ile aynı bulunurken %20 daha az kanamaya neden olduğu tespit edilmiştir. Intrakraniyal kanama dabigatranın her iki dozunda warfarine göre daha az saptanırken, gastrointestinal system kanaması dabigatranın 2x150mg kullanımında artmıştır. Dabigatran ile toplam 300,000 hastada yapılan yedi çalışmanın (AF, venöz tromboembolizm, vb) meta-analizinde warfarine göre dabigatran kolunda miyokard enfarktüsünde %33 oranında artış, bütün nedenlere bağlı ölümlerde ise %11 oranında azalma tespit edilmiştir (11). RE-LY çalışması sonuçları ile dabigatran eteksilate, FDA (Food and Drug Administration) and EMA (the European Medicines Agency) tarafından onay almış, ülkemizde de kullanımı ve geri ödemesi onaylanmıştır.

Çift kör ROCKET-AF çalışmasında (32) non-valvular AF' li hastalara **rivaroksiban** 20 mg/gün (Kreatin klerensi 30-49mL/dk olanlarda 15mg/gün) veya warfarin tedavisi verilmiş. Rivaroksiban grubunda primer sonlanım noktalarının, inme ve periferik emboli, gerçekleşme oranı warfarin kolu ile benzer bulunmuş. Warfarin ile karşılaştırıldığında iskemik inme veya mortalitede ek azalma saptanmaz iken intrakraniyal kanama oranında anlamlı azalma tespit edilmiş. Rivaroksiban'ın non-valvular AF'de FDA, EMA ve ülkemiz tarafından kullanımı onaylanmıştır.

ARISTOTLE çalışmasında (33), non-valvular AF'li hastalarda **apiksaban** [2x5mg; 80 yaş üzeri, 60 kilonun altında veya serum kreatin düzeyi> 1.5mg/dL ise doz 2x2,5mg olarak ayarlanmış] ile INR 2.0- 3.0 olacak şekilde warfarin kullanımı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonunda apiksaban grubunda 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 anti-koagulanlar 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. Fakat yeni anti koagulanların hiçbirinin etkinliğini direkt ölçebilecek ve doz ayarı yapılmasını sağlayacak bir yöntem yoktur. Aynı zamanda yine hiçbirinin özgül antidotu yoktur.

Bu nedenle bu ilaçların kullanımının warfarin doz ayarının zor olduğu, değişken INR' si olan hastalara saklanması önerilmektedir (11).

Sol atriyal appendiks kapama

Sol atriyal apendiks (SAA), AF'de iskemik inmeden sorumlu trombüs oluşumunun en sık gerçekleştiği anatomik bölgedir. Açık kalp ameliyatları sırasında AF' si olan hastalarda SAA çıkarılması ve kapama işlemi uzun süredir yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda SAA kapama ya da çıkarma işlemlerinin sonuçları çelişkili olarak bulunmuştur. Uzun süredir uygulanmasına rağmen kesin sonuca varılması için yeterli bilgi yoktur (11).

LAA kapama işlemi için yeni perkütan yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan Avrupa'da kullanılan iki yöntem WATCHMAN (Boston Scientific, Natick, MA, USA) ve Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical, St Paul, MN, USA). Etkinliklerini değerlendirmek için yapılan PROTECT- AF (34) randomize kontrollü çalışmada WATCHMAN LAA sistemi ile SAA kapama işlemi yapılan hastalar karşılaştırılmış ve primer sonlanım noktası, inme, kardiyovasküler ölüm, periferik emboli her iki grupta benzer olarak tespit edilmiştir.

SAA kapamanın etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar, yetersiz veriler nedeniyle SAA kapama işleminin oral anti-koagulan (OAK) kullanıma alternatif olarak görülmemektedir. Ancak uzun dönem OAK kullanımı için kontraendikasyonu olan hastalarda bir seçenek olarak önerilmekte ve bu önerinin sadece uzman görüşüne dayandığını vurgulanmaktadır (11).

2.2.2 Atriyal Fibrilasyonda Akut Dönem Tedavisi ve Kardiyoversiyon

AF nedeni ile acil servise başvuran hastalar genellikle yüksek ventriküler hıza sahiptir, bu hastalarda ventrikül hız kontrolü en hızlı intravenöz esmolol veya diltiazem uygulaması ile sağlanır. Eğer hasta hemodinamik olarak stabil değil ise acil

elektriki kardiyoversiyon uygulanmalıdır. Eğer AF süresi 48 saatten uzun veya süre bilinmiyorsa ve hasta antikoagüle değil ise transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile sol atriyal apendikte trombüs olmadığı gösterildikten sonra kardiyoversiyon yapılmalıdır. Fakat kardiyoversiyonun TEE için ertelenmesi ciddi kardiyovasküler dekompanseasyon durumunda mümkün olmayabilir.

Tablo 2.4 AF İlişkili Semptomların EHRA Sınıflaması

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

AF: Atriyal Fibrilasyon; EHRA= Avrupa Kalp Ritmi Birliği

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 boyutu ve anti-aritmik ilaç kullanımınıdır. Semptomların hız kontrolü ile gerilemesi, ileri yaş, erken nüks hikâyesi, AF ataklarının anti-aritmik ilaç altında sık tekrarması ve artmış sol atriyum boyutu kardiyoversiyon için uygun olmayan özelliklerdir.

Eğer hemodinamik olarak stabil olan AF’li hastada kardiyoversiyon kararı verildiyse, bundan sonra iki konuda karar verilmelidir: erken veya geç dönem kardiyoversiyon, medikal veya elektriki kardiyoversiyon. Erken dönem kardiyoversiyonun yararları: belirtilerin hızlı gerilemesi, TEE veya 3- 4 hafta antikoagülasyona gerek kalmaması ve AF’nin kısa süresi nedeni ile nüks nedeni olan atriyal remodelling’in muhtemelen az olmasıdır (1).

Kardiyoversiyonu takiben tromboemboli riskinde artış olduğu bilinmektedir.

Bu nedenle 48 saatten daha uzun süreli veya süresi bilinmeyen AF ataklarında kardiyoversiyon öncesi antikoagülasyon şarttır. Bunun için elektriki veya medikal kardiyoversiyon öncesi üç hafta süre ile efektif dozlarda (warfarin için INR:2.0-3.0) anti-koagülasyon kullanımı önerilmektedir. AF süresinin 48 saatten kısa olduğu durumlarda iv unfraksiyone heparin (UFH) infüzyonu veya subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile kardiyoversiyon uygulanabilir. Hasta inme riski açısından değerlendirilerek eğer yüksek riskli ise işlem sonrası ömür boyu; eğer düşük riskli ise 4 hafta oral anti-koagulan kullanımı önerilmektedir (1,14).Eğer hasta hemodinamik olarak unstabil (angina, şok, miyokardiyal infarktüs veya pulmoner ödem) ise kardiyoversiyon UFH veya DMAH tedavisi ile en kısa zamanda uygulanmalıdır.

Hastanın üç hafta oral anti-koagulan kullanmak istemediği, kanama riskinin yüksek olduğu veya kardiyoversiyonun daha erken yapılması gerektiği durumlarda üç hafta oral anti-koagulan tedaviye alternatif transözofageal ekokardiyografi (TEE) kullanılabilir. TEE ile sol atriyum ve sol atriyal apendikte trombüse rastlanmadıysa, DMAH veya UFH tedavisi başlandıktan sonra kardiyoversiyon yapılabilir. Fakat TEE ile trombüs tespit edildiyse üç hafta etkin doz OAK tedavi sonrası tekrar TEE yapılmalıdır. Kontrol TEE’de trombüs yok olmuş ise kardiyoversiyon yapılabilir. Trombüs yok olmamış ise ritim kontrolü yerine hız kontrolü tedavisine geçilmesi gerekir. Eğer hastada bir kere trombüs tespit edilmiş ise inme riski yüksek olduğu için ömür boyu oral anti-koagulan tedavi verilmelidir (3).

Elektriki kardiyoversiyon

AF’de sinüs ritminin sağlanmasında etkili bir yöntemdir. Başarılı elektriki kardiyoversiyon tanımı iki veya daha fazla birbirini takip eden P dalgasının görülmesidir (3). Bifazik eksternal defibrilatör kullanımı, monofazik defibrilatörlere göre daha düşük enerji gerektirdiği ve daha başarılı olduğu için tercih edilmelidir. Elektrod yerleştirilmesinde bilinen iki farklı yöntem vardır. Bunlar antero-posterior ve antero-lateral elektrod yerleştirilmesidir. 108 persistan AF’li hastada yapılan çalışmada antero-posterior elektrod yerleştirilmesinde anterolateral yerleşime göre

kardiyoversiyon başarısının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (35). Eğer ilk şok uygulamasında başarı sağlanamamış ise elektrod yerleşimi değiştirilerek tekrar denenmelidir. Elektriki kardiyoversiyon öncesi başlanan amiodarone, ibutilide ve propafenone gibi anti-aritmik ilaçlar kardiyoversiyon başarısını arttırmaktadır (36-38).

Elektriki kardiyoversiyona bağlı komplikasyonlar tromboembolik olaylar, post-kardiyoversiyon aritmileri ve genel anesteziye bağlı riskler olarak sınıflanabilir. İşleme bağlı tromboemboli riski %1-2 oranındadır. Kardiyoversiyon öncesi antikoagulan kullanımı veya TEE ile trombüs olmadığının gösterilmesi; işlem sırasında ve sonrasında antikoagulan kullanımı ile bu risk azaltılabilir(3). Sinüs nod fonksiyonları bozulmuş ve/veya yapısal kalp hastalığı olan hastalarda işlem sonrasında kaçış ritminin ortaya çıkmadığı uzun duraklamalar; yetersiz senkronizasyon, digoksin intoksikasyonu ve elektrolit bozukluğuna bağlı ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gelişimi post-kardiyoversiyon aritmilerine örnektir. Kardiyoversiyona bağlı nadirde olsa pulmoner ödem, hipotansiyon gelişebilmektedir. İşlem sırasında uygulanan genel anesteziye bağlı hipoksi veya hipoventilasyon gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Elektriki kardiyoversiyon sonrası atriyal fibrilasyon tekrarlayabilmektedir. Elektriki kardiyoversiyondan AF'nin tekrarlamasına kadar geçen süreye göre üç faza ayrılır: birkaç dakika ise hızlı; 5 gün içerisinde ise erken; 5 günden sonra ise geç nüks olarak adlandırılmaktadır (3). AF nüks riskini arttıran faktörler: kardiyoversiyon öncesi AF süresinin uzun olması, ileri yaş, boyutu artmış ve/veya fonksiyonu bozulmuş sol atriyum, mitral kapak hastalığı, pulmoner kapak hastalığı ve koroner arter hastalığıdır.

Farmakolojik kardiyoversiyon

Elektriki kardiyoversiyon ile karşılaştırıldığında sinüs ritmine döndürme hızı düşüktür. Sedasyon veya anestezi ihtiyacı olmaması ve nüksleri engellemek için kullanılacak anti-aritmiğin belirlenmemiş olması avantajlarıdır. Hastalar ilaç

infüzyonu süresince ve sonrasında bir süre (genellikle ilacın yarı ömrünün yarısı sürede) ilaçların proaritmik yan etkileri açısından monitorize ve EKG ile takip edilmelidir. Bir anti-aritmik ile güvenilir ve başarılı kardiyoversiyon uygulandıktan sonra aynı ilaç ayaktan, oral kullanılabilir. Propafenon, Flekainid, Amiodaron, ibutulid ve vernakalant atriyal fibrilasyon kardiyoversiyonunda kullanılan anti-aritmik ilaçlardır.

Propafenon, Vaughan Williams sınıflaması sınıf IC anti-aritmiktir. Hızlı sodyum kanallarını bloke eder, güçlü membrane stabilize edici etkisi vardır ve QT intervalini etkilemeden PR ve QRS sürelerini uzatır (39). Propafenon ile yapılan randomize klinik çalışmalarda hem intravenöz hem de oral kullanımı yeni başlayan AF'yi sinüs ritmine çevirmede plaseboya göre etkin bulunmuştur. Intravenöz kullanımı (2mg/kg, 10 dakikada infüzyon) ile birkaç saat içerisinde beklenen konversiyon oranı %41-90'dır (3); oral kullanımında (600mg/gün) 2-6 saat arasında konversiyon oranı %56-83 olduğu bildirilmiştir (40,41). Propafenonun persistan AF veya atriyal flutter üzerine etkisi sınırlıdır (14). Yapısal kalp hastalığı (iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu) olan hastalarda kullanılmamalıdır (3).

Flekainid, sınıf IC anti-aritmiktir. Yeni başlayan AF (<24 saat)'de intravenöz uygulama (2mg/kg 10 dakikada inf.) sonrası konversiyon oranı altıncı saatte %67-92 arasında değişmektedir (3). Oral tedavi (300mg) sonrası sekizinci saatte %75-91 oranında başarılı olduğu tespit edilmiştir (42). Flekainidin atriyal flutter ve persistan AF etkinliği kısıtlıdır. Yapısal kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmamalıdır (3).

Amiodaron, büyük oranda sınıf III, güçlü sınıf I ve yardımcı sınıf II ve IV etki gösteren, geniş spektrumlu anti-aritmik ajandır. Sodyum, kalsiyum ve repolarizan potasyum kanallarını bloke etmektedir (39). Atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine döndürülmesinde oral ve intravenöz amiodaronun plasebo ve digoksine göre etkin olduğu gösterilmiştir (43). Konversiyon oranı, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 24 saatte yaklaşık %40-60 düzeyinde iken amiodaron tedavisi sonra bu oran %80-90'a yükselmiştir (3). Kullanımı dozu: intravenöz 5mg/kg 30- 60 dakikada infüzyonu takiben 50mg/sa 24 saat devamlı infüzyon, oral 10gr ulaşınca kadar bölünmüş oral

dozları takiben idame oral 200-400mg/gün. Yan etkileri fazladır. Bradikardi, QT uzaması, torsades des pointes, hepatik disfonksiyon, hipertiroidi, hipotiroidi, pulmoner toksisite, korneal depozitler, optik nöritis, fotosensitivite, güneş yanığına yatkınlık, ataksi, tremor, periferik polinöropati, insomnia, pulmoner toksisite gibi yan etkilere neden olabilir.

İbutilid, gecikmiş düzeltici potasyum akımının hızlı aktive olan komponentinin inhibisyonu ve yavaş sodyum akımını seçici olarak hızlandırma ile repolarizasyonu uzatan bir metansulfomid türevidir. Sınıf III anti-aritmik ajandır. Bilinen negatif inotropik etkisi yoktur (39). Yeni gelişen AF 'de bir veya 10 dakika ara ile tekrarlayan iv dozların (1mg, 10 dakika) 90 dakikadaki konversiyon başarısı %50 civarındadır. Atriyal flutter'da fibrilasyona göre daha başarılıdır (3). QT ve düzeltilmiş QT mesafesinde uzamaya neden olur, genellikle uygulamayı takiben 2- 4 saat içerisinde normale döner. QT mesafesi bazal seviyeye dönene kadar EKG takibi yapılmalıdır. En ciddi yan etkisi polimorfik VT (torsades des pointes)'dir.

Vernakalant, atriyumlar üzerine etkisi daha fazladır. Ventriküler repolarizasyon üzerindeki etkisi küçüktür. Etkisinin başlaması için gerekli süre kısadır. Ortalama yarılanma ömrü 3- 5 saattir (11). Faz III ve Faz IV çalışmalarında Vernakalant, 3mg/kg 10 dakikada iv infüzyon ve eğer 15 dakika sonra AF devam ediyorsa 2 mg/kg ikinci doz uygulanmıştır. vernakalantın 7 günden daha kısa süren AF ataklarının konversiyonunda plaseboya göre anlamlı olarak daha etkin olduğu tespit edilmiştir (vernakalant, %51,2; plasebo, %3,6) (44). Amiodaron ile karşılaştırma yapılan çalışmada vernakalantın ilk 90 dakikada kardiyoversiyon başarısı anlamlı olarak fazladır (45). Yapılan bir meta-analizde yeni gelişen AF kardiyoversiyonunda vernakalantın başarısı ve yan etkileri iskemik kalp hastalığı olan ve olmayan grupta benzer tespit edilmiştir (46). Kardiyak cerrahi sonrası AF olgularının konversiyonunda plaseboya göre anlamlı olarak daha etkin tespit edilmiştir (47). Vernakalant atriyal flutter ve uzun süreli AF (> 7 gün) olgularının konversiyonunda başarılı değildir (44, 47). Geçici hipotansiyon yan etkisi (%5-7), özellikle kalp yetmezliği olan vakalarda görülür. Vernakalant infüzyonu sonrası düzeltilmiş QT mesafesi (tipik olarak 20-25 msn) ve QRS süresi (8msn) uzadığı

tespit edilmiştir. Hipotansiyon (Sistolik kan basıncı <100mmHg), 30 gün içerisinde akut koroner sendrom (AKS) hikayesi olması, NYHA sınıf III ve IV kalp yetmezliği, ciddi aort stenozu ve uzun QT mesafesi (>440msn) vernakalant kullanımı için kontraendikasyonlardır. Yetersiz veri nedeni ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35 altında olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (11).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti AF Çalışma Grubunun 2010 ve 2012 yıllarında yayınladığı kılavuzlarda (3, 11) AF'nin farmakolojik kardiyoversiyonunda kullanılan anti-aritmik ilaçların karşılaştırılmalı çalışmalarında anlamlı sonuçlar elde edilmediğini ifade ediyor. Bu nedenle anti-aritmik seçiminin yan etkiler ve kontraendikasyonlara göre yapılmasını öneriliyor. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti AF Tedavi Kılavuzu'nda AF farmakolojik kardiyoversiyonunda kullanılan anti-aritmikler ile ilgili öneriler Tablo 2.5 özetlenmiştir.

Tablo 2.5 Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti AF Çalışma Grubunun Farmakolojik Kardiyoversiyonunda Kullanılan Anti-aritmik İlaç Kullanım Önerileri

ÖNERİ	Sınıf	Düze
Farmakolojik kardiyoversiyon seçildiği zaman eğer hastanın yapısal kalp hastalığı yoksa veya minimal ise flekainid, propafenon, ibutilid veya vernakalant kullanılmalıdır.	I	A
Yapısal kalp hastalığı olan yeni başlangıçlı AF hastalarında amiodaron kullanılmalıdır.	I	A
Seçilmiş hastalarda belirgin yapısal kalp hastalığı yoksa ve tedavi daha önce yakın takip ile güvenli bir şekilde uygulanmış ise oral yüksek tek doz (hap cepte yaklaşımı) flekainid veya propafenon verilebilir	IIa	B
Yakın zamanda başlayan AF'si ve yapısal kalp hastalığı varsa ciddi hipotansiyon veya aşikar kalp yetmezliği olmaması şartı ile ibutilid düşünülebilir. Serum elektrolitleri ve QTc aralığı normal aralık dahilinde olmalıdır ve hastalar proaritmik riski nedeniyle infüzyon boyunca ve infüzyondan sonra 4 saat boyunca yakından takip edilmelidirler.	IIb	B
Yeni başlangıçlı AF hastalarında orta düzey yapısal kalp hastalığı varsa (SKB<100mmHg, NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği, ciddi aort darlığı veya 30 gün içerisinde AKS hikâyesi olmaması şartı ile) vernakalant verilebilir. Vernakalant NYHA sınıf I-II kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır.	IIb	B
Intravenöz vernakalant kardiyak cerrahi sonrası gelişen ve süresi 3 gün veya daha az olan AF'si olan hastalarda kullanılabilir.	IIb	B
Digoksin, verapamil, sotalol, metoprolol, diğer betablokerler ve ajmalin AF kardiyoversiyonunda başarısızdırlar ve kullanılmaları önerilmez.	III	A B C

AKS= akut koroner sendrom; AF= atriyal fibrilasyon; NYHA= New York Heart Association (New York kalp cemiyeti)

Tablo 2.6 Atriyal Fibrilasyonda Ritim Kontrolü ve Hız Kontrolü Stratejilerini Karşılaştıran Randomize Klinik Çalışmaların Karşılaştırılması (4-10)

Çalışma	Hasta sayısı	Primer sonlanım	Primer sonlanımda olgu oranı % (hız kontrol grubu)	Primer sonlanımda olgu oranı % (ritim kontrol grubu)
PIAF (2000)(4)	252	Semptomatik düzelme	61	55
RACE (2002)(5)	522	Kardiyovasküler ölüm, kalp yetersizliği nedeni ile hospitalizasyon, tromboembolik komplikasyonlar, majör kanama	17	23
AFFIRM (2002)(6)	4060	Tüm ölümler	26	27
STAF(2003) (7)	200	Tüm nedenlere bağlı ölümler, serebrovasküler olaylar, kardiyopulmoner resüsitasyon, sistemik emboli	10	9
HOT CAFE (2004) (8)	205	Tüm ölümler, tromboembolik inme, egaersiz toleransı, rehabilitasyon, ilaçlara bağlı komplikasyonlar	1	4
AF-CHF (2008) (9)	1376	Kardiyovasküler ölüm	25	27
J-RHYTHM (2009) (10)	823	Tüm ölümler, semptomatik serebral enfarkt, sistemik embolizasyon, major kanama, kalp yetmezliği ve/veya fiziksel/psikolojik nedenle hospitalizasyon	22	15

AF:atriyal fibrilasyon; AFFIRM:Atriyal Fibrilasyon Ritim Tedavisi Takip Çalışması; CHF: Konjestif kalp yetmezliği; HOT CAFE= Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir; J-RHYTHM: Atriyal Fibrilasyon Ritim Kontrol Japon Çalışması; PIAF: Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Tedavi; RACE = Persistan Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrolü İle Elektrikli Kardiyoversiyon Karşılaştırması; STAF: Atriyal fibrilasyon tedavi stratejileri.

2.2.3 Atriyal Fibrilasyonun Uzun Dönem Tedavisi: Hız ve Ritim Kontrolü

Atriyal fibrilasyonun tedavi stratejileri genelde; inme riskinin azaltılmasını, atriyal ve ventriküler fonksiyonların korunmasını, rekürenslerin önlenmesini içermektedir. Ancak atriyal fibrilasyonun kronik hale geldiği durumlarda tedavinin en önemli hedeflerden biri ventriküler hızın kontrol altına alınmasıdır. Atriyal fibrilasyonu sinüs ritme döndürmede kullanılan ilaçlar ve kronik tedavi algoritmaları yararlı oldukları kadar beraberinde önemli sorunları da getirmektedir.

Hız ve ritim kontrol stratejileri arasındaki seçim hasta bazında yapılmalıdır. Doktor uzun dönem tedavide hız kontrolünü seçmeden önce permanent AF'nin hastayı ilerde nasıl etkileyeceğini ve ritim kontrolünde başarı oranını değerlendirmesi önerilmektedir. Seçimi etkileyen en önemli belirleyicilerden biri EHRA skorlaması ile değerlendirilen AF ilişkili semptomlardır. Bir diğeri de başarılı ritim kontrolünü etkileyen faktörlerdir (yaş, AF süresi, sol atriyum çapı, eşlik eden kardiyovasküler ve diğer hastalıklar).

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü ve hız kontrolü stratejilerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar Tablo 2.6'da özetlenmiştir. 4060 hasta ile yapılan randomize, çok merkezli Atriyal Fibrilasyon Ritim Tedavisi Takip Çalışmasında (AFFIRM) (6), hız ve ritim kontrol grubu arasında tüm nedenlere bağlı ölümlerde fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmayı takiben yapılan randomize çalışmalarda, Atriyal fibrilasyon tedavi stratejileri (STAF) (7), Kronik Atriyal Fibrilasyon Nasıl Tedavi Edilir (HOT CAFE) (8), Atriyal Fibrilasyon Ritim Kontrol Japon Çalışması (J-RHYTHM) (10); tüm nedenlere bağlı ölüm ve serebrovasküler olaylarda her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Atriyal Fibrilasyon ve Konjestif Kalp Yetmezliği (AF-CHF) (9) çalışmasında sol ventrikül EF \leq %35, kalp yetmezliği bulguları ve AF tanısı olanlarda hız kontrolü ve ritim kontrolü arasında kardiyovasküler mortalite (primer sonlanım) veya tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi gibi sekonder sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Atriyal Fibrilasyonda Farmakolojik Tedavi (PIAF) (4), Persistan Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrolü İle Elektiriki Kardiyoversiyon Karşılaştırması (RACE) (5), AFFIRM (6) ve STAF (7) çalışmalarında yaşam kalite indeksi bakımından incelendiğinde, hız ve ritim kontrolü grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sinüs ritminde olanlara göre atriyal fibrilasyonun hastalar üzerindeki bilinen kötü etkileri ile ritim ve hız kontrol tedavileri karşılaştıran çalışmalar arasında bir uyumsuzluk söz konusudur. ATHENA (48) çalışmasının sonucunda sinüs ritminin güvenli bir şekilde sağlanmasının AF'nin kötü etkilerini ortadan kaldırabileceğini işaret etti. Yapılan çalışmalarda sinüs ritminin sağlanması ve devam ettirilmesi için anti-aritmik ilaçlar kullanılmıştır. Anti-aritmik ilaçların yan etkilerinin sinüs ritminin sağladığı yararı ortadan kaldırdığı görüşü mevcuttur. Ritim kontrollü için non-farmakolojik yöntemler veya daha güvenilir yeni anti-aritmikler ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Atriyal fibrillasyonlu hastalarda ventriküler hızın kontrollü, ventrikül doluşu için yeterli süreyi sağlayarak ve takikardiyomiyopatiyi engelleyerek semptomların ve hemodinaminin iyileşmesini sağlar. AFFIRM (6) çalışmasına dayanarak AF'li hastalarda ventriküler hızın istirahatte <80 atım/dk ve orta düzey egzersiz sırasında 95- 110 atım/dk olacak şekilde tedavi edilmesi önerilmiştir. 2010 yılında yayınlanan RACE II çalışmasında (42) 614 permanent AF'li hasta randomize olarak istirahat hızları <80 atım/dk ve <110 atım/dk gruplarına ayrılmıştır. Primer sonlanım noktası (Kardiyovasküler ölüm, kalp yetmezliği nedeni ile hastane yatışı, inme, sistemik embolizm ve hayatı tehdit eden ölüm) gerçekleşme oranı (sırası ile %14.9 vs 12.9) her iki grupta benzer olarak tespit edilmiştir. Aynı zamanda hedef kalp hızı <110 atım/dk olan grupta başarı daha yüksektir. Bu çalışma sonrasında AF'li hastalarda hız kontrolü tedavisinin başlangıç hedefinin ventrikül hızın istirahatte <110 atım/dk olması; eğer hedefe ulaşılmasına rağmen semptomlar devam ediyor veya takikardiyomiyopati gelişmiş ise hedefin istirahatte <80 atım/dk, orta düzey egzersiz <110 atım/dk çekilmesi önerilmektedir (3).

AF'de ventriküler hızın belirleyicileri atriyoventriküler düğümün iletimi,

refraktör periyodu, semptomatik ve parasempatik tondur. Hız kontrolü için en sık kullanılan ilaçlar: **beta-blokerler**, **non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerler** (diltiazem ve verapamil) ve **digitalis** ve kombinasyonlardır. Non- dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri negatif inotropik etkileri nedeni ile sistolik disfonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Digitalis (digoksin, digitoksin) istirahat kalp hızını kontrol ederken egzersiz hızına etkisizdir ve bu nedenle diğer ilaçlarla kombinasyon olarak kullanılması önerilmektedir. Dijitaller, dar teröpatik aralığı nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. **Dronedaron** paroksizmal AF atakları sırasında etkili şekilde hız kontrolü sağlamaktadır, fakat permanent AF'de hız kontrolü için kullanım endikasyonu yoktur. **Amiodaron**, diğer tedavilere dirençli veya diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda önerilmektedir.

Atriyoventriküler nod ablasyonunda, AV düğümüne veya His bandına kateter ile hasar verilerek AV tam blok yatırılır. Genellikle enerji kaynağı olarak radyofrekans kullanılır. AV nod ablasyonu uygulanan hastalarının mortaliteleri sinüs ritmindeki hastalarla aynıdır. Başarılı, palyatif bir tedavidir; fakat geri-dönüşümsüzdür. Bu nedenle farmakolojik hız kontrolünün, ilaç kombinasyonları dâhil veya farmakolojik ritim kontrolünün ve/veya sol atriyum ablasyonun başarısız olduğu hastalarda önerilir (3). Hastaya implante edilecek pil (VVI, DDD, kardiyak resenkronizasyon; pacemaker ve/veya implantabl kardiyoverter defibrilator) kararı AF türüne, ek kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna, kalp yetmezliği varlığına ve şiddetine göre seçilmelidir.

Sinüs ritminin idamesinde etkinliği kanıtlanmış ilaçlar: sınıf Ia ilaç disopramid; sınıf Ic, propafenon ve flekainid; sınıf II, betablokerler; sınıf III, dofetilid, amiodarone ve sotalol ve yeni anti-aritmik olan dronedaron'dur. Sinüs ritmi idamesinde en sık kullanılan anti-aritmikler: flekainid, sotalol, amiodarone ve propafenondur. Disopramid ve kinidin proaritmik etkileri nedeni ile mortalite artışına neden olduğu için kullanımı büyük oranla terk edilmiştir.

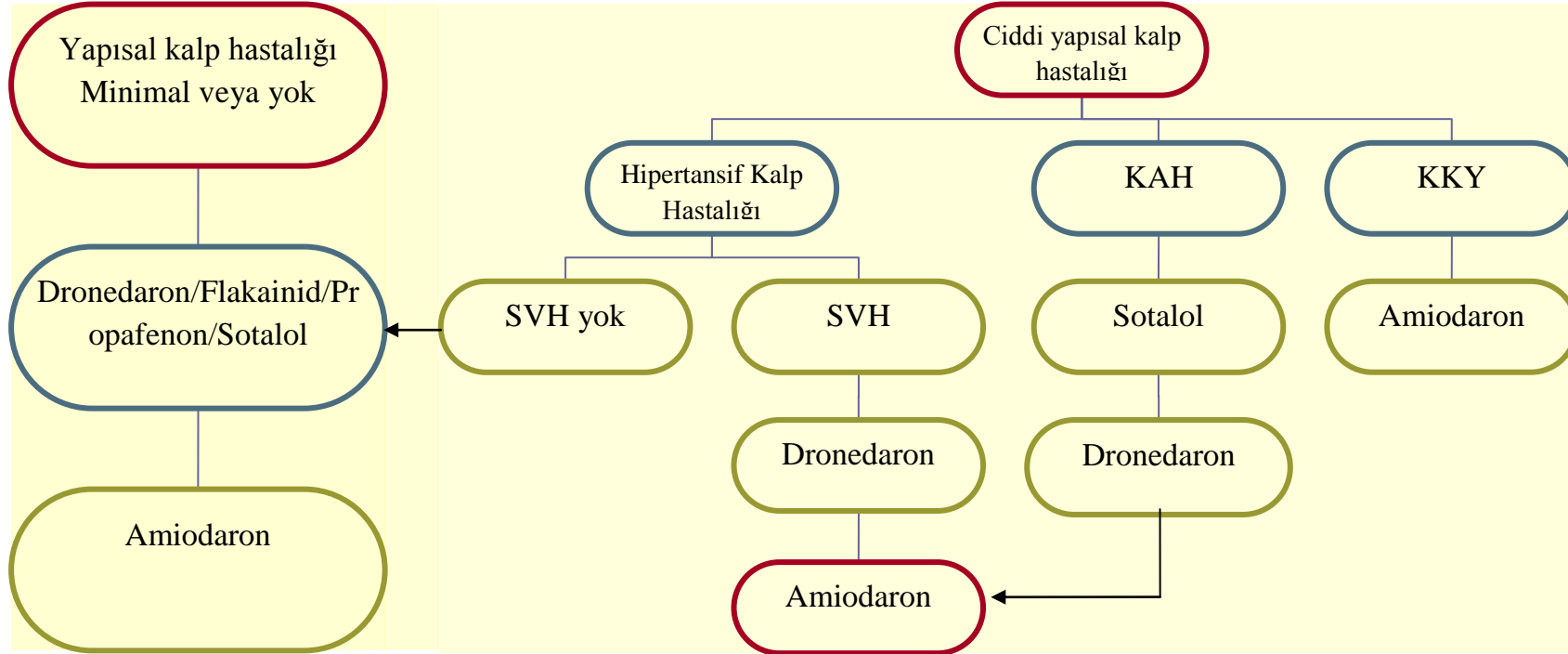
Dronedaron, benzofuran derivesi, yapısal olarak amiodarona benzeyen; sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibisyonu ile multi-kanal blokajı ve anti-adrenerjik etki gösteren bir ilaçtır. Dronedaronun plaseboya göre AF rekürensini

anlamli olarak engellediği ve AF rekürensini sırasında ventrikül hızını düşürdüğü tespit edilmiştir (50). Sinüs ritmi idamesindeki başarısı amiodarona göre daha düşükken toksisitesi daha azdır (51). ANDROMEDA (52) çalışmasında NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliğinde ve son bir ay içerisinde dekompanseasyon hikâyesi olan NYHA sınıf I-II kalp yetmezliğinde dronedaron kullanımının mortaliteyi arttırdığı tespit edilmiştir. Dronedaronun NYHA sınıf I-II kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY vakalarında etkileri üzerine yeterli bilgi bulunmamaktadır. ATHENA (53) çalışmasında persistan veya paroksizmal AF'si ve ek risk faktörü bulunan 4628 hastada dronedaronun kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler nedenli hastane yatışını ve tüm ölümleri azalttığı tespit edilmiştir. 2011 yılında kardiyovasküler hastalık yükü fazla olan kalıcı AF'si olan hastalarda dronedaron ile yapılan PALLAS çalışması (54) erken sonlandırıldı. Dronedaron kolunda kardiyovasküler olaylar ve kardiyovasküler nedenli hastane yatışları anlamli olarak daha fazla tespit edildi. Permanent (kalıcı) atriyal fibrilasyonu olan hastalarda dronedaron kullanımı önerilmemektedir. Torsades des pointes ve/veya ventriküler taşikardi bildirimini düşük olduğu için sol ventrikül hipertrofinde bir seçenek olarak önerilmektedir.

Eşlik eden hastalık veya kardiyak duruma göre sinüs ritminin idamesinde seçilecek ilaç önerileri Şekil 2.2'de (11) gösterilmiştir.

2.2.4 Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyon Tedavisi

Atriyal fibrilasyonun oluşumunda tetikleyici uyarıların ve aritminin kalıcı olmasını sağlayan substratların rol oynadığı bilinmektedir. Bu sebeple AF ablasyonunda uygulanan işlemler AF'nin başlamasını ve/veya devam etmesini sağlayan aritmojenik substratı hedef almaktadır.

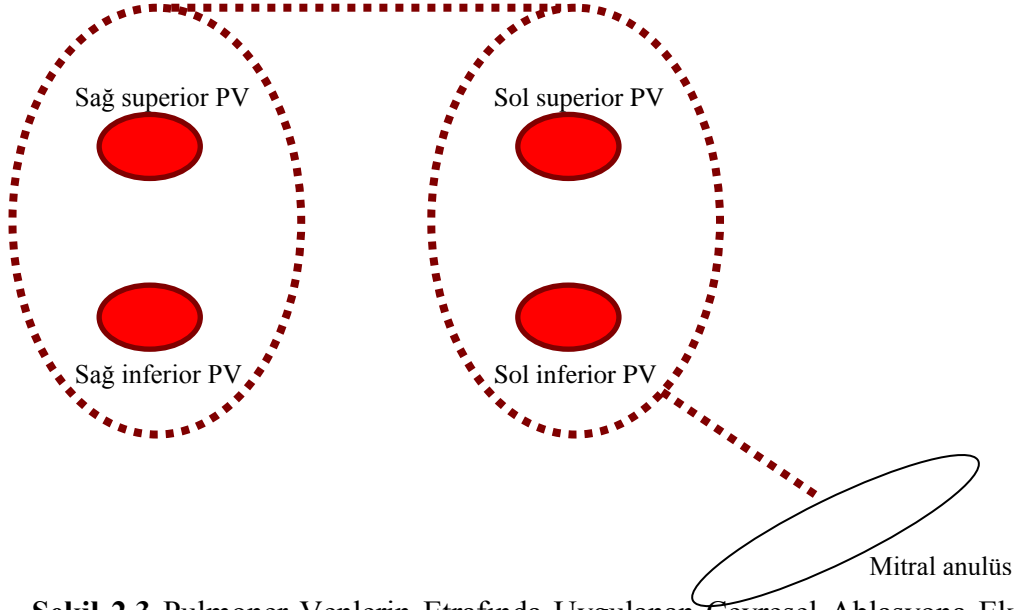


Şekil 2.2 Altta Yatan Kardiyak Patolojiye Göre Anti- Aritmik Seçimi. HT= Hipertansiyon; KAH= Koroner arter hastalığı; KKY= konjestif kalp yetmezliği; SVH=sol ventrikül hipertrofisi; NYHA= New York Kalp Cemiyeti; Unstabil= son 4 hafta içerisinde dekompanseasyon hikayesi olan (11)

Tetikleyici uyarılar sıklıkla pulmoner venlerden kaynaklanmaktadır (55). Bu nedenle AF ablasyonunda pulmoner venlerin elektriksel olarak sol atriyumdan izole edilmesi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Atriyal fibrilasyonun kateter ile ablasyon tedavisinde ilk yaygın kullanılan yöntem segmental pulmoner ven izolasyonudur. Bu yöntemde pulmoner ven (PV) ostium bölgesinde, ven aktivasyonunun ilk olarak gözlemlendiği segmentler belirlenir ve radyofrekans (RF) enerji uygulaması ile PV'ler elektriksel olarak izole edilir. PVI için genellikle ostium çevresinin %30-80'ine ablasyon uygulamak gerekir. Pulmoner venler içerisinde uygulanan ablasyonun pulmoner ven stenozuna yol açabileceği anlaşıldıktan sonra pulmoner ven izolasyon (PVI) stratejileri değişmiş ve PV yerine öncelikli PV'lerin antral bölgelerindeki atriyal doku hedef alınmıştır. Antral bölgedeki ablasyon PV ostiumuna yerleştirilen sirküler kateterlerin (Lasso) yardımı ile gerçekleştirilmektedir. Pappone ve ark. ilk olarak elektroanatomik mapping eşliğinde PV'lerin etrafında çevresel ablasyon uygulamışlardır (56). Bu yöntemde ablasyon yapılan bölgelerin içinde PV potansiyellerinin yok edilmesi ve atriyum ile ilişkisinin kesilmesi hedeflenmektedir. Çevresel ablasyon mapping teknolojilerinin yardımı ile yapılabileceği gibi intrakardiyak ekokardiyografi veya floroskopi eşliğinde de uygulanabilir.

AF tetikleyicileri aynı zamanda torasik venler (superior vena cava gibi), koroner sinüs ve Marshall ligamentinden kaynaklanabilir. PVI, paroksizmal atriyal fibrilasyon için genellikle yeterli olurken persistan AF'de yeterli olmamaktadır. Bu nedenle persistan AF hastalarında uygulanan ek ablasyon stratejileri: linear ablasyon, kompleks fraksiyona atriyal elektrogram (KFAE), ganglionik pleksus, sağ atriyum ve koroner sinüsün ablasyonudur.

Persistan AF'da pulmoner ven izolasyonuna ek olarak uygulanan **linear ablasyon** bölgeleri: sol inferior PV ile mitral anulus arasındaki mitral isthmus, sol atriyum posterior duvarında veya çatısında PV'lerin arası, superior ve inferior PV'lerin arasında kalan karina bölgesi (Şekil 2.3) ve özellikle atriyal flutter vakalarında kavotriküspid istmusdur.



Şekil 2.3 Pulmoner Venlerin Etrafında Uygulanan Çevresel Ablasyona Ek Olarak İsthmus ve Sol Atriyum Çevresinde Uygulanan Ablasyon Çizgileri

Kompleks fraksiyone atriyal elektrogram (KFAE), potansiyelleri yüksek frekanslardan, kısa aritmi aralıklarından ve düşük voltajlı sinyallerden (0.06–0.25mV) oluşmaktadır. KFAE’ların AF oluşumunda substrat olabileceği gösterilmiştir. İlk defa Nademanee ve arkadaşları (57) tarafından uygulanmıştır. KFAE ablasyonu özellikle persistan AF’de kullanılan ek ablasyon yöntemidir.

PV izolasyonu dışında kullanılan diğer bir ablasyon yöntemi de **ganglionik pleksus ablasyonu**dur (55,58). Ganglionik pleksuslar PV antrum bölgesine komşu epikardiyal yağ bezlerinde bulunmaktadır. İşlem sırasında endokardiyal yüksek frekanslı stimülasyona pozitif vagal yanıt veren bölgelere ablasyon uygulanır. Ganglionik pleksus ablasyonunun amacı vagal yanıtın bir daha ortaya çıkmamasını sağlamaktır.

Hasta Seçimi:

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu için uygun AF türünün paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) olduğu gösterilmiştir. Randomize MANTRA-PAF çalışmasının (59)sonucunda: kateter ablasyon yapılan hasta grubunda anti-aritmik tedavi grubuna

göre 24 aylık takip süresinde AF veya semptomatik AF oranının daha az ve yaşam kalitesinin anlamlı olarak daha iyi olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kümülatif AF yükü açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. RAAFT II çalışmasının (60) sonuçları da MANTRA-PAF çalışmasının sonuçları ile benzerdir. Yapılan küçük popülasyonlu ve tek merkezli çalışmalarda kateter ablasyonun, yapısal kalp hastalığı olmayan ve düşük CHADS₂ VA₂Sc skoruna sahip paroksizmal AF hastalarında anti-aritmik tedaviye göre başarı oranı daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmalar ışığında Avrupa Kalp Cemiyeti AF çalışma grubu AF ablasyon tedavisini, anti-aritmik ilaç altında semptomatik AF atakları devam eden hastalarda sınıf I ve semptomatik AF atakları olan hastalarda ilk seçenek olarak sınıf IIa önermektedir. Her iki öneride de hastanın tercihinin ablasyon tedavisi olması ve işlemin deneyimli merkezlerde yapılması şartı konulmuştur (11). Ablasyon sonrası geç AF reküransının sık olduğu ve bu durumun uygun hasta seçiminden ve işlemin deneyimli merkezlerde yapılmasından bağımsız olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (61,62). Geç reküransın en iyi belirleyicisinin erken dönemde olan rekürans gösterilmiştir (63).

Atriyal fibrilasyon hasta seçiminde diğer dikkate alınması gereken hususlar: yaş, sol atriyum çapı ve AF süresidir. Çok ileri yaşlardaki hastalarda miyokard perforasyon riskinin ve tromboembolik yan etki sıklığının yüksek olduğu unutulmamalıdır. Sol atriyum çapının çok büyük olması ablasyon başarısını azaltan önemli bir risk faktörüdür. Atriyal fibrilasyon ablasyon tedavisi öncesi kesin kontraendikasyon oluşturan tek durum sol atriyumda trombüstür.

Komplikasyonlar:

Atriyal fibrilasyon ablasyonu karmaşık bir elektrofizyolojik girişim olduğundan komplikasyon riski yüksektir. AF kateter ablasyonla ilgili ciddi komplikasyonlar Tablo 2.7'de açıklanmıştır. Major komplikasyonlar: kalıcı yaralanma, ölüm, uzamış hastane yatışı, tedavi veya hastane yatışı gerektiren durumlar olarak tanımlanmaktadır (3). Avrupa'da deneyimli merkezlerde yapılan 1000'den fazla ablasyon işleminin sonuçları incelenmiş ve akut ciddi komplikasyonlar: inme (%0.6), tamponad (%1.3), periferik vasküler komplikasyonlar

(%1.3) ve perikardit (%2) tespit edilmiştir (64). Bu sonuçlar deneyimli merkezler tarafından gönüllü olarak yapılan bildirimlere dayanmaktadır. Bu nedenle bias olasılığı göz önünde bulundurularak gerçek komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu öngörülmektedir. Avrupa medikal veri tabanı taranması ile elde edilen yeni verilerde, yapılan 4156 kateter ablasyon işleminde komplikasyon oranı %5 ve kateter ablasyon sonrası tüm nedenlere bağlı hastane yatış oranı %38.5 tespit edilmiştir (65). Yapılan çalışmalarda kateter ablasyona bağlı olarak serebral manyetik rezonans ile sessiz serebral iskemiler saptanmıştır. Serebral iskemi insidansları, kullanılan kateter ablasyon tekniğine göre % 5.6- 38 arasında değişkenlik göstermektedir (66,67).

Tablo 2.7 AF Kateter Ablasyon Komplikasyonları (3)

Komplikasyon	Tipik semptomlar	İnsidans
Tromboemboli Geçici iskemik atak İnme	Embolinin yerine göre nörolojik defisit	%0.93 %0.2 (%0.6) %0.3 (%0.28)
PV'lerin daralması/ oklüzyonu	Öksürük, efor dispnesi, dirençli pnömoni, hemoptizi	PV ostiumlarda ablasyon yapılan yere bağlı olarak: *Fokal PV ablasyonlarında %10 kadar; **Segmental PV izolasyonlarında <%5
Atrio-özofageal fistül	Açıklanamayan ateş, disfaji, nöbet	<% 1
Tamponad Erken dönemde Geç dönemde (işlemden günler sonra)	Hipotansiyon, kardiyak arrest	%0.8 Bütün işlemlerde %6'ya kadar Bilinmiyor
Frenik sinir hasarı (genellikle sağ taraf)	Diafragma paralizisi, efor veya istirahat dispnesi	Geçici olabilir

Tablo 2.7 AF Kateter Ablasyon Komplikasyonları (3) (devam)

Komplikasyon	Tipik semptomlar	İnsidans
Periözofageal hasar	İntestinal semptomlar (şişkinlik gibi)	Geçici olabilir. İşlemden saatler veya günler sonra gelişir. 367 hastalık bir kohort çalışmasında sıklığı %1 saptanmıştır.
Arteriovenöz fistül	Giriş yerinde ağrı	%0.43
Anevrizma oluşumu	Giriş yerinde ağrı	% 0.5–0.53
Radyasyon hasarı	Radyasyon maruziyeti olan yerlerde kızarıklık ve ağrı	Takiplerde geç dönemde ortaya çıkar. Akut radyasyon hasarı çok nadirdir.
Mitral kapak hasarı	Fazla ablasyona bağlı kapaçıklarda geniş skar oluşumu	Çok nadir
Akut koroner hasarı	Göğüs ağrısı, ST elevasyonu, Hipotansiyon	Çok nadir 356 hastada 1
Hava embolisi	Akut iskemi, Hipotansiyon Atriyoventriküler blok, Kardiyak arest	
Ponksiyon yerinde hematom	Ağrı, şişlik, renk değişimi	Sık
Ölüm		%0.7

PV: pulmoner ven

İşlemin OAK tedavisi altında yapılması inme riski yüksek ve düşük olan her iki grupta da tromboembolik komplikasyonları azaltmaktadır. İşlem öncesi OAK kullanan hastalarda kateter ablasyon işlemi sırasında tedaviye devam edilmesi güvenilir olarak bulunmuştur. Kateter ablasyon işlemi yapılacak hastalarda anti-koagulan tedavinin kesilmemesi, INR'nin 2,0 düzeyine yakın olması önerilmektedir (11).

2.2.5 Atriyal Fibrilasyon Kriyoablasyon Tedavisi

Diğer aritmilerin girişimsel tedavisinde olduğu gibi AF ablasyonunda da radiofrekans (RF) en sık kullanılan enerji kaynağı olmuştur. Bununla birlikte son yıllarda gerek kateter aracılı gerek cerrahi yaklaşım ile ablasyonda kullanılacak alternatif enerji kaynakları geliştirilmiştir. Mikrodalga, ultrason, kriyotermi ve lazer ablasyonları bunlar arasındadır. Yeni ablasyon teknolojileri, pulmoner ven antrum bölgesine uygun bir şekilde oturmak ve az sayıda enerji uygulaması ile çevresel ablasyon yaratmak için üretilmiştir. Bu yeni teknikler arasında en fazla deneyim kriyoablasyon kateteriyledir (1).

Kriyoablasyon tekniği elektrofizyolojide ilk olarak Guiraudon and Klein tarafından Wolf Parkinson White Sendromu'nun tedavisinde kullanılmıştır (68). Kriyoablasyon sırasında kateter ile doku arasında -30°C ile -90°C 'lik ortam oluşturularak dondurma işlemi sağlanır. Miyokardı bu derecelere kadar soğutmak birçok mekanizma ile etkili ablasyon sağlar. -40°C 'de organellerin donması ile sitopatik etki sağlanırken daha düşük sıcaklık değerlerinde çevre doku ve vasküler hasar sağlanır. Geri ısıtma evresi (thaw) ile hiperemik cevap ve vasküler leak oluşur. Miyokard hasarı geri dönüşümlü, kalıcı veya ilerleyici olabilir, bu durum dondurma işlemi sırasında düşülen minimum sıcaklık derecesine ve uygulanan süreye bağlıdır (69).

Kriyoablasyon tedavisinin avantajları: optimal kateter stabilitesi sağlanması ve sedasyon ihtiyacında, trombüs oluşumunda (70), emboli ve inme riskinde azalmadır. Kriyoablasyon tedavisinin teorik olarak RF ablasyona göre daha az miyokard ruptürü ve tamponada neden olacağı düşünülmüştür. Fakat yakın zamanda yapılan bir çalışmada RF ablasyon ile benzer perikardiyal effüzyon oranları tespit edilmiştir (64). Yapılan çalışmalarda frenik sinir, vagus siniri ve özofagus gibi çevre doku hasarının RF ablasyona göre daha az olduğu tespit edilmiş (72).

Fokal pulmoner ven izolasyonunda kriyoablasyon tekniğini ilk olarak Tse ve

arkadaşları kullanmıştır. 52 hastada CryoCor™ kriyoablasyon sistemini (6 mm, 10 Fr katater) kullanarak segmental pulmoner ven izolasyonunu gerçekleştirdiler(72). Akut başarı oranı %94;12 aylık takiplerde başarı oranı %56'dır. Amerika CryoCath çalışmasında(73), 6 aylık takiplerde rekürens oranı %24 tespit edilmiş ve hastalara tekrar işlem uygulanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda fokal pulmoner ven izolasyonunda akut işlem başarısının yüksek olduğu, fakat sık rekürens nedeni ile tekrar ablasyon ihtiyacı gerektiği sonucuna varılmıştır.

Arctic Front® kriyobalon ablasyon sistemi (Medtronic, Inc.) etkin pulmoner ven kriyoizolasyon işlemi gerçekleştirmek için geliştirilmiştir. Sol atriyuma giriş modifiye Brockenborough iğnesi ve 2 uzun kılıf (SR0 sheath, St. Jude Medical, St Paul, MN) yardımıyla 1 veya 2 ayrı trans-septal (TS) ponksiyon ile gerçekleştirilir. Bu sırada uygulanan heparin bolus ile ACT 300sn üzerinde tutulmalıdır. Sonrasında kılıflardan birisi 300cm, 0.035inch J-uçlu guidewire ile değiştirilir, sol superior pulmoner vene yerleştirilir ve dış çapı 15Fr, iç çapı 12Fr olan transseptal kateter (Flexcath, Medtronic, Minneapolis, MN) kılavuz tel üzerinden sol atriyuma ilerletilir. Bu kılıf içerisinden Arctic Front balonu sol atriyuma gönderilir. Sonrasında balon şişirilir ve doku ile temas edene kadar ilerletilir. Amaç pulmoner venin tamamen oklude olmasıdır, kontrast madde verilerek oklüzyonun tam olup olmadığı kontrol edilir. Kontrast enjeksiyonu sonrasında, ablasyon işlemi öncesi arctic front içerisinden salin verilmelidir. Sonrasında balon içerisine dondurucu (N₂O) pompalanarak soğutma işlemi gerçekleştirilir. Soğutma işlemi sonrasında sırası ile tekrar ısıtma (thaw), balonun indirilmesi ve sistemin çekilmesi ile işlem tamamlanır. Eğer çift trans-septal ponksiyon yapılmış ise arctic front balon sol atriyumda iken; eğer tek transseptal ponksiyon yapılmış ise arctic front balon sistemden çıkarıldıktan sonra yerine siküler mapping kateter gönderilerek pulmoner ven izolasyonun başarılı olup olmadığı kontrol edilmelidir (74).

2008 yılında Neumann ve arkadaşları 346 semptomatik, ilaç refraktör AF'si olan hastada (paroksizmal n=293, persistan n=53) yaptıkları kriyobalon ablasyon çalışmasının sonuçlarını yayınladılar (75). Birinci yılın sonunda anti-aritmik kullanmadan başarı oranları paroksizmal AF'li hastalarda %74, persistan AF'li

hastalarda ise %42 olarak tespit edilmiştir. Takibinde kriyobaloon ablasyon ile anti-aritmiklerin karşılaştırıldığı ilk randomize çalışma olan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonun Sürekli Tedavisi (STOP-AF), ACC 2010 bilimsel sezonunda yayınlandı (76). STOP-AF çalışmasında özet olarak: AF kriyobalon ablasyonun anti-aritmik tedaviye oranla daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Fakat güvenlik açısından bakıldığında göreceli olarak yüksek inme, frenik sinir hasarı ve pulmoner ven stenozu oranları ile mevcuttur. Alman Ablasyon Kayıt sisteminden bu zamana kadar olan en fazla işlem sayısına sahip çalışma yapılmıştır(77). Bu kayıtlarda akut başarı oranı %96,8'dir. Bütün hastalar içerisinde sadece bir tanesinde hastane içi inme (%0.1) tespit edilmiştir. Hastane içi tüm komplikasyonların sıklığı %1.4 (n=11/776). Bu hastaların bir yıllık takiplerinde sinüs ritminde olan hasta oranı %53 (n=166/316) tespit edilmiştir.

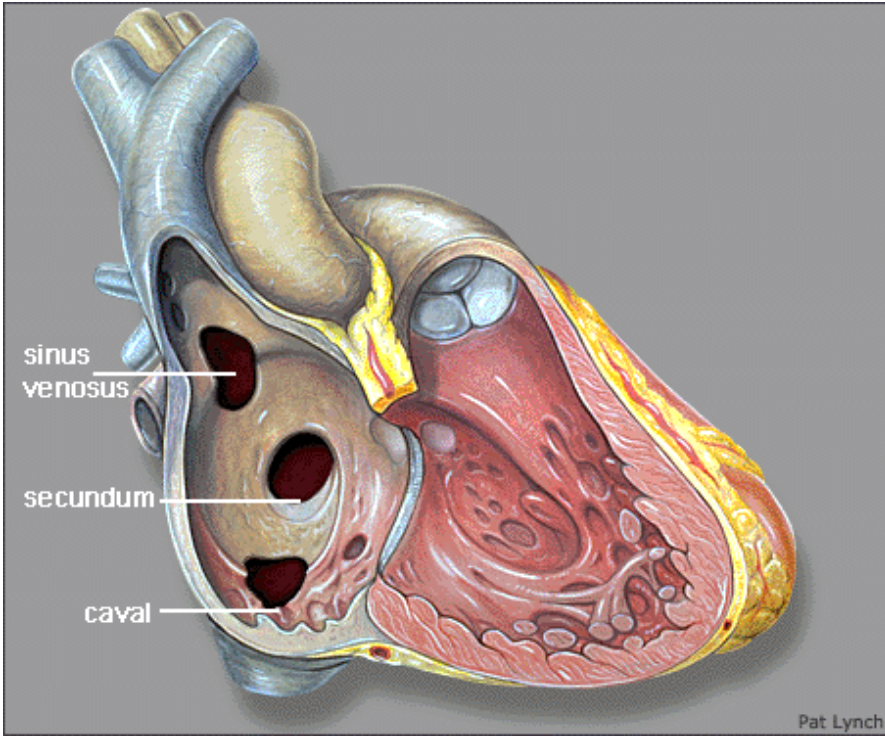
2.2.6 Atriyal Fibrilasyon Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Atriyal fibrilasyon, özellikle LVEF >%40 olan hastalarda kardiyak cerrahi için bağımsız kötü prognoz ve yüksek perioperatif mortalite göstergesidir (3). Kateter ablasyona göre cerrahi ablasyonda izolasyon, transmural lezyon ile daha kolay olmaktadır. Cerrahi ablasyon, aynı seansta sol atriyal appendiks kapama/tıkama işleminin yapılmasına olanak vermektedir.

Cerrahi “kes ve dik” tekniği ile pulmoner venlerin izolasyonu, mitral anulüse kadar uzanan sağ atriyum, sol atriyal appendiks ve koroner sinüs izolasyonu için kullanılmaktadır. 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 (3).

2.3 Atriyal Septal Defekt (ASD)

Dört tip **konjenital ASD** veya interatriyal bağlantı vardır. Bunlar ostium primum (Atriyo-ventriküler defekt), ostium sekundum, sinüs venozus ve koroner sinüs defektleridir. Şekil 2-4'te atriyal septal defektlerin anatomik yerleri şematize edilmiştir. **Ostium sekundum** defektler septum primumun fazla resorpsiyonu veya septum sekundumun oluşum eksikliğine bağlı gelişir ve genellikle pulmoner venöz bağlantı anomalileri ile birlikte görülür (<%10). **Superior vena kava tipi sinüs venozus ASD**'ler süperior vena kavanın kalbe bağlantı yerinde görülür ve süperior vena kavanın her iki atriyum ile bağlantı kurması ile sonuçlanır. Bu ASD tipi hemen her zaman pulmoner venöz bağlantı anomalileri ile birliktelik gösterir (sağdan sola şant). **İnferior vena kava tipi sinüs venöz ASD** nadir olarak görülür, inferior vena kavanın kalbe bağlantı yerinin etrafında, fossa ovalisin altında yer alır. **Koroner sinüs septal defektler** nadirdir ve koroner sinüsün sol atriyuma açıldığı yerde görülür, soldan sağa şanta neden olur (78).



Şekil 2.4 Konjenital Atriyal Septal Defekt Tiplerinin Anatomik Yerleşimi

Bütün ASD türlerinde soldan sağa olan şantın miktarını defektin büyüklüğü ve her iki ventrikülün diyastolik basınçlarındaki göreceli değişiklik belirler. Sol ventrikülün kompliansını azaltan durumlar (örn: sistemik hipertansiyon, miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati) veya sol atriyal basıncı arttıran durumlar (mitral darlık veya yetmezlik) mevcut ise soldan sağa şantın miktarı artmaktadır. Eğer benzer güçler kalbin sağ tarafında var ise bu soldan sağa olan şantı durdurabilir veya şantın sağdan sola terse dönmesine (Eisenmenger Sendromu) neden olabilir.

Geniş ASD'ler (pulmoner kan akımının sistemik kan akımına oranı $[Qp/Qs]>2.0:1.0$) konjestif kalp yetmezliği ve çocuk veya bebekte gelişme geriliğine neden olmaktadır. Tespit edilmemiş ciddi şanta sahip ($Qp/Qs>1.5:1.0$) ASD'ler zamanla adolosan çağda veya erişkinlik döneminde semptomla neden olur. Erişkin çağda en sık belirtiler: egzersiz intolaransı (efor dispnesi ve yorgunluk) ve çarpıntı (tipik olarak atriyal fibrilasyon, flutter veya hasta sinüs sendromu nedeni ile olur). Sağ kalp yetmezliği bulguları tedavi edilmeyen yaşlı hastalarda gelişir. Şantın ters dönmesi (Eisenmenger Sendromunu); belirgin eustachian kapağın inferior vena kavadan gelen kanı sekundum ASD aracılığı ile direkt sol atriya ilemesi durumlarında veya sinüs venozus inferior vena kava tip ASD varlığında siyanoz görülmektedir (78).

Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile atriyal septal defekt tipi, defektin boyutları, şantın yönü ve bazen eşlik eden pulmoner venöz dönüş anomalisi tespit edilebilmektedir. Defektin fonksiyonel önemi sağ ventrikül boyutu, sağ ventrikül volüm yüklenme bulgularının (paradoksik septal hareket) olup olmaması ve Qp/Qs oranı ile anlaşılmaktadır. TEE, interatriyal septumun daha iyi görüntülenmesini sağlar ve genellikle cihaz ile kapama uygunluğunun ve pulmoner venöz drenajın normal olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

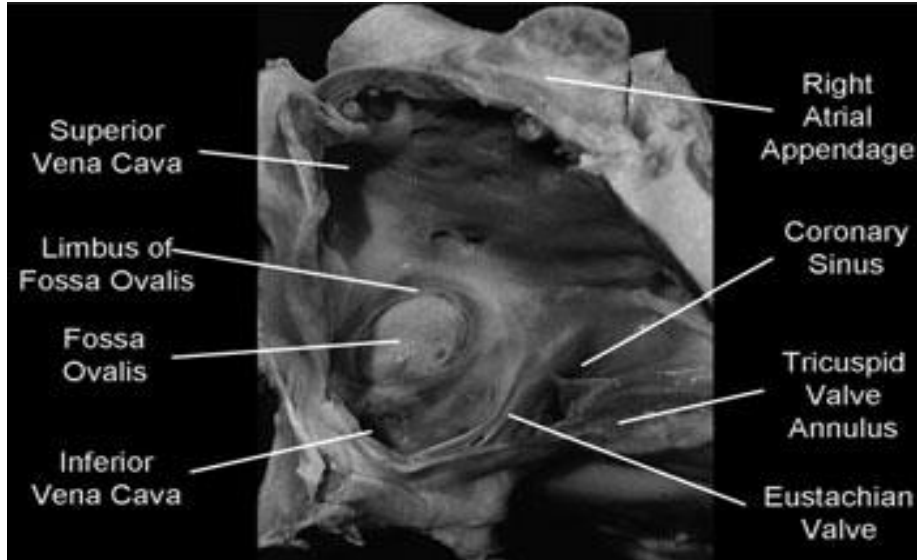
Asemptomatik çocuklarda, sağ kalp boşluklarının dilatasyonu ve spontan kapanma göstermeyen geniş ASD ($>5\text{mm}$) varlığı durumunda girişim planlanmalıdır. Şant oranlarının ölçümü, sınırda olan hastalarda kullanılmalıdır. Hemodinamik olarak önemsiz ASD'ler ($Qp/Qs<1.5:1.0$) kapatılmamalıdır. Hemodinamik olarak

anlamsız ASD'ler ancak yaşlı hastalarda geçici iskemik atak veya inme sonrası paradoksik emboli varsa kapatılmalıdır. "Ciddi" ASD'ler ($Q_p/Q_s > 1.5$ veya sağ ventrikül volüm yüklenmesi) kapatılmalıdır ve cihaz ile perkütan kapama işlemine uygunsa öncelikle tercih edilmelidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu [pulmoner arter basıncı $> 2/3$ (sistemik arteriyel basıncın) veya pulmoner arteriyel rezistans $> 2/3$ (sistemik arteriyel rezistans)] olan hastalarda eğer net soldan sağa şant en az 1.5:1.0 ve pulmoner arter vazoreaktivite testi pozitif ise kapama işlemi düşünülebilir. Kapama işlemi, uygun sekundum tip ASD'lerde perkütan yapılabilirken cihaz ile perkütan kapama işlemine uygun olmayan sekundum ASD, sinus venozus ve ostium primum ASD'lerde ancak cerrahi olarak yapılabilir.

2.3.1 İyatrojenik Atriyal Septal Defekt

Transseptal ponksiyon, iğne ve kılıfın sağ atriyumdan fossa ovalis seviyesinde sol atriyuma ilerletilmesi ile gerçekleştirilir, böylece yaratılmış olan iyatrojenik atriyal septal defekt (iASD) işleminden hemen sonra ekokardiyografi ile tespit edilebilmektedir. İnteratriyal septum embriyolojik olarak septum primum ve sekundumun füzyonu ile erken gestasyonel dönemde oluşur. Septum, foramen ovale dışında intaktır. Plesantadan sağ atriyuma gelen oksijenize kan foramen ovale yardımı ile sol atriyuma oradan sol ventriküle ve sistemik dolaşıma geçer. Doğum ile beraber solunumun başlaması, pulmoner yataktaki direncin azalması ve sol atriyumda artan basınç septum primumu sert olan septum sekundum üzerine doğru iterek foramen ovalenin kapanmasını sağlar. Toplumun ortalama %25'inde patent olarak kalır. Fossa ovalis kapanan foramen ovalenin kalıntısıdır, fossa ovalis kenarında ince septum primum ile kalın, muskuler septum sekundumun kaynaması ile limbus oluşur. Fossa ovalis genellikle posterior interatriyal septumda, aortanın arkasında, koroner sinüs ve triküspit anulusun üzerinde yer alır (Şekil 2- 5). Fossa ovalis lokalizasyonu floskopik olarak anteroposterior, lateral ve sağ anterior oblik anjiyografik görüntülerin kombinasyonu ile yapılır. Aynı zamanda TEE veya intrakardiyak ekokardiyografi kullanılarak fossa ovalis yer tespiti ve kateter

yerleştirilmesi yapılabilmektedir. Ponsiyon ekipmanı iğne (Brockenbrough needle [Medtronic, Santa Rosa, CA, USA]), dilatör ve kateterden oluşmaktadır. Yapılacak işleme ve hasta boyutlarına uygun değişik uzunluk ve boyutta transseptal kateterler ve iğneler mevcuttur. Kateter ve iğne sistemi ilk önce superior vena kavaya yerleştirilir sonrasında yavaşça çekilerek, limbusa ve fossa ovalisin içine düşmesi sağlanır. Sistem yavaşça ilerletilerek fossanın (septum primumun) tente oluşturduğu görülerek yerin doğru olduğundan emin olunmalıdır. Sonrasında sistem anteriora doğru rotasyon ile (ponsiyon sonrasında posterior duvar hasarını engellemek için) sol atriyuma ilerletilir. Ponsiyonun başarılı olup olmadığı kontrol edilmelidir(79).



Şekil 2.5 İnteratriyal Septumun Ve Sağ Atriyumun Önemli Anatomik Yapıları

iASD tespitinde kullanılan invaziv ve non-invaziv birçok yöntem bulunmaktadır. Kardiyak kateterizasyon sırasında oksimetrik ölçümler ve İndikatör-dilüsyon metodu ile ASD tespit edilebilmektedir. Fakat bu işlemler invaziv manipulasyon gerektirmektedir. İndikatör-dilüsyon metodu, şantların tespitinde daha duyarlı iken oksimetrik çalışma şantın düzeyini belirlemede daha başarılıdır (80). İki-boyutlu (2-D) transtorasik ekokardiyografi (TTE), ASD tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip non-invaziv bir methodur (81). Duyarlılığı, harmonik görüntüleme ve uygun kontrast madde (genellikle ajite salin), renkli doppler ve provokatif manevraların kullanımı ile arttırabilir (82). Görüntülerin yetersiz olduğu

veya küçük defektlerde (<5mm) TEE daha üstündür(83). İki veya üç-boyutlu (3-D) TEE, artan görüntü kalitesi nedeni ile septal yapıları veya defekt boyutlarını daha iyi göstermektedir. TEE'nin dezavantajı ise invaziv bir metod olmasıdır. Yeni geliştirilen görüntüleme modaliteleri; multi-detektör bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemedir. Bu yöntemlerle ASD'ler yüksek duyarlılık ile tespit edilebilmektedir.

Transseptal yaklaşım ile yapısal ve elektrofizyolojik kalp hastalıklarının tedavisi son 20 yılda artmıştır. TS ponksiyon, olguların çoğunda güvenilir olarak uygulansada major veya minor komplikasyonlara neden olabilmektedir. TS ponksiyonun kullanımında artış, komplikasyonlarından biri olan iASD prevalansında artış olacağı endişesini de beraberinde doğurmuştur. Serilerde rezidüel iASD'nin genellikle ciddi klinik olaylara neden olmadığı gösterilse de vaka sunumlarında parodoksik emboli, akut sağ kalp yetmezliği ve siyanotik kalp hastalığı bildirilmiştir (12, 13, 14). Bu nedenle farklı işlemlerde, farklı boyutlarda TS kılıfların kullanımı sonrasında farklı tanı yöntemleri ile iASD sıklığının araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır.

Perkütan balon mitral valvuloplasti (PBMV) işleminde TS ponksiyonu takiben balon-kateter sistemi ile mitral kapak komussirotoni uygulanmaktadır. Yoshida ve ark'nın çalışmasında (15), 14Fr balon-kateter sistemi ile yapılan 15 PBMV işleminden 1 hafta, 1 ay ve 6 ay sonra yapılan renkli doppler TEE kontrollerinde iASD sıklığı sırası ile %73, %47 ve %20 olarak tespit edilmiştir. İshikura ve arkadaşlarının çalışmasında (16) ise PBMV işlemi sonrası renkli doppler TTE incelemelerinde iASD sıklığı 3. ay ve 12. ayda sırası ile %6.5 ve % 4.3'tür. Bu çalışmada iASD tespit edilen grupta işlem süresinin anlamlı olarak daha uzun olduğu bulunmuştur (iASD olan grupta, 51.0 ± 34.0 dakika; iASD olmayan grupta, 24.6 ± 16.2 dakika; p < 0.01). 8Fr TS kılıf ile TS ponksiyonu takiben interatriyal septumun 8mm balon kateter sistemi ile dilate edildiği Casale ve arkadaşlarının çalışmasında (17), 150 PBMV işleminden hemen sonra oksimetri yöntemi ile iASD sıklığı %19 (n=28) tespit edilmiştir. 10+1 ay takip sonunda iASD olan grubun (n=22) %31'inde iASD (n= 9) varlığının devam ettiği tespit edilmiştir. 2011 yılında yayınlanan bir

çalışmada, 14Fr TS dilatör takiben 12Fr Inoue balloon ile yapılan 63 PBMV işleminden ortalama 6.4 ± 1.6 yıl sonra TTE ile iASD sıklığı %23 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada kalıcı iASD ile hastaların demografik özellikleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(18).

Elektrofizyoloji alanındaki ilk seri çalışması, Fitchet ve arkadaşları tarafından 8Fr TS kılıf kullanıldığı 25 hastada yapılmıştır. Bu çalışmada kontrast madde ve renkli doppler TEE ile 3 haftayı geçen kalıcı iASD tespit edilmemiştir (84). Hammerstingl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (85) 8Fr transeptal kılıflar kullanılarak 42 hastaya RF ablasyonla PVI uygulanmıştır. Hastalar iki RF kateterinin iki ayrı TS ponksiyondan (n=15) ve tek TS ponksiyondan (n=27) sol atriya ilerletildiği iki ayrı gruba ayrılmıştır. Ortalama 320 ± 45 gün sonra yapılan kontrastlı TEE'lerde tek TS ponksiyon yapılan grupta iASD sıklığı %29.6 (n=8) saptanır iken iki ayrı TS ponksiyon uygulanan grupta iASD tespit edilmemiştir. iASD tespit edilen 8 hastanın 6'sında sağ-sol şant izlenmiştir. iASD'ler arasında sağ sol şant izlenen hastaların işlem öncesi PAB'ları anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (p=0.048). Fagundes ve arkadaşlarının çalışmasında (86), tek 8Fr TS kılıf (iki 8Fr kateterin tek TS ponksiyondan sol atriya ilerletilerek) kullanarak uygulanan 1150 PVI işleminden ortalama 14 ± 2 ay sonra yapılan doppler TTE'lerde iASD veya septal bütünlükte bozulma tespit edilmemiştir. Rillig ve ark.'larının serisinde (87) 2 ayrı TS ponksiyon (iki ayrı 8-Fr TS kılıf) ile PVI uygulanan 31 hastaya işlem öncesi, sonrası üçüncü, altıncı ve on ikinci aylarda kontrast ve doppler TEE uygulanmıştır. İşlemden hemen sonra iASD oranı %87 (n=27) iken 12 ayın üzerinde kalıcı iASD oranı %3.7 (n=1) tespit edilmiştir. İşlemden hemen sonra tespit edilen iASD %96.3'ünün 3. ayda spontan olarak kapandığı tespit edilmiştir. Uzaktan robotik navigasyon sistemi kullanılarak yapılan PVI işleminde 8.5 Fr +14 Fr TS kılıf tek interatriyal ponksiyonu yerinden sol atriya ilerletilmektedir. Rillig ve ark. uzaktan robotik navigasyon sistemi kullanılarak PVI uygulanan 40 hastada yaptığı bu çalışmada 1. gün ve 6. ay TEE takiplerinde iASD oranları sırası ile %95 (n=38) ve %21.1 tespit edilmiştir. 6. ay TEE kontrollerinde iASD kapanma oranı %78.9'dur (88).

Perkütan sol atriyum apendiks kapama işlemi sırasında interatriyal septum ponksiyonu gerekmektedir. Omran ve arkadaşları, PLAATO (ApprivaMedical Inc., Sunnyvale, CA, USA) cihazı ile SAA kapama işlemi yapılan 9 hastada işlem sonrası iASD varlığı araştırmıştır (89). Bu işlem 14Fr TS kılıf ile ortalama 82 ± 21 dakikada uygulanmıştır. iASD insidansı hemen işlem sonrası TEE ile %22, 1 ay sonrasında %11 iken 3 ay ve sonrasında iASD'ye rastlanmamıştır. 14Fr transseptal kılıf kullanılarak WATCHMAN cihazı ile SAA kapama işleminin gerçekleştirildiği bir çalışmada iASD sıklığı hemen işlem sonrası, 6. ay ve 12. ayda yapılan TEE'lerde sırası ile %87 (183/257), %11 ve %7 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada işlem sonrası iASD'si olan hastalarda işlem sırasındaki SA basıncının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş (90).

İnteratriyal septum ponksiyonu ile yapılan diğer bir işlem ise mitral kapak yetmezliği tedavisinde kullanılan mitral kapak klip yerleştirilme işlemidir. MitraClip cihazı (Abbott Vascular, Menlo Park, CA), atriyal septumda 22Fr klavuz kateter ile uygulanmaktadır. Yayınlanan 30 hastalık seride 12 ay sonunda TTE ile tespit edilen iASD oranı %27'dir. iASD çapı ortalama 6.0 ± 2.3 mm'dir. Bu çalışmada 12. ay TTE'lerde iASD izlenen grupta rezidüel mitral yetmezliğinin iASD izlenmeyen gruba göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (91).

Yapılan çalışmalarda; farklı işlemlerde değişken TS kılıf boyutları, takip süreleri, iASD tanı yöntemleri ile farklı oranlarda iASD tespit edilmiştir. Mevcut çalışmalardaki hasta sayılarının ve takip sürelerinin az olması yeni çalışma ihtiyacı doğurmaktadır. Bu ihtiyaçtan yola çıkarak planladığımız çalışmamızın amacı; 15Fr TS kılıf kullanılarak yapılan kriyobalon ablasyon işlemi sonrası TEE ile kalıcı iASD olup olmadığını ve klinik önemini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1.Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulunun onayı alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde Aralık 2011 ile Kasım 2013 tarihleri arasında AF kriyobalon ablasyon uygulanan 45 hastanın bilgileri taranmıştır.

Aşağıda çalışmadan dışlama kriterleri gösterilmiştir:

- İşlem sırasında birden fazla transseptal ponksiyon yapılması
- Kriyobalon ablasyon işlemi sonrasında TEE'ye kadar geçen sürede herhangi bir nedenle tekrar transseptal ponksiyon yapılması
- İşlem öncesi transtorasik veya transozefageal ekokardiyografisinin bulunmaması
- İşlem öncesi yapılan transtorasik ve transozefageal ekokardiyografide atriyal septal defekt tespit edilmesi
- Hastanın kriyobalon ablasyon işleminden 3 ay veya daha sonrasında transozefageal ekokardiyografisi olmaması

İşlemden 3 ay ve/veya daha sonrasında transozefageal ekokardiyografisi olmayan 15 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. Transozefageal ekokardiyografisi olan 30 hastadan 1'i TEE öncesi herhangi bir nedenle tekrar TS ponksiyon uygulaması, 1'i kriyobalon ablasyon işlemi öncesinde yapılan TTE'de ASD tespit edilmesi nedeni ile çalışmadan çıkarılmıştır.

3.1.2.Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın, Ankara Üniversitesi Kardiyoloji kliniği yatışı sırasında alınan anemnez ve fizik muayene formlarından tıbbi öyküleri, medikal tedavileri ve laboratuvar parametrelerine ulaşılmıştır. Kriyobalon ablasyon işlemi ile ilgili veriler işlem raporlarından elde edilmiştir. Hastaların işlem öncesi ve sonrası yapılan transtorasik/transözefageal ekokardiyografilerinde varolan kapak hastalıkları, sol ve sağ ventrikül fonksiyonları, sol atriyum boyutları, kardiyomiyopati varlığı, sistolik pulmoner arter basıncı, atriyal septal defekt varlığı ve varsa boyutları ilgili bilgiler toplanmıştır. Hastaların işlem sonrası süreçte iskemik SVO/geçici iskemik atak tanısı alıp almadığı ve iskemik serebral emboli bulguları olup olmadığı telefon ile görüşmeleri ile ve klinik kayıtlarımızdan sorgulanmıştır.

3.1.3 Ekokardiyografik Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışma grubunda ekokardiyografi uygulaması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kalp Merkezi Ekokardiyografi Laboratuvarında mevcut ekokardiyografi cihazı (Vivid S5, GE Medical System, Milwaukee, MI, USA) ile yapılmıştır. Hastaların hepsine kriyobalon ablasyon işlemi öncesinde transtorasik ve transözefageal ekokardiyografi yapılmıştır. Yapılan transtorasik ekokardiyografilerde sol ventrikül boyutları, diyastolik ve sistolik fonksiyonları, sol atriyum boyutu, pulmoner arter basıncı, kapakların anatomisi ve fonksiyonları, ASD varlığı incelenmiştir. Transözefageal ekokardiyografi ile sol atriyal trombüs varlığı, sol atriyum, kapakların anatomisi ve fonksiyonları, 2D ve renkli doppler ile birçok düzlemde interatriyal septum anatomisi incelenmiştir. İnteratriyal septumda defekt izlenmesi durumunda renkli doppler ile transseptal geçiş yönü, defekt boyutları tespit edilmiştir. İyatrojenik interatriyal septal defekt, TEE'de foramen ovale yakınlarında renkli doppler ile PFO kriterlerini karşılayamayan şant olarak tanımlanmıştır (83). Sağ -sol şant, üst ekstremitte venlerinden verilen ajite salin ile sağ atriyum dolduktan

sonra üç kardiyak siklus boyunca sağdan sola geçiş izlenmesi olarak tanımlanmıştır.

3.1.4 Transseptal Ponksiyon ve Kriyobalon Ablasyon İşlemi

Çalışmaya dahil edilen 28 hastada Arctic Front® kriyobalon ablasyon sistemi (Medtronic, Inc.) kullanılmıştır. Sol atriya giriş modifiye Brockenborough iğnesi ve 8F kılıf (Mullins transseptal guiding introducer, St Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) yardımıyla tek transseptal ponksiyon ile gerçekleştirilmiştir. Transseptal ponksiyon TEE eşliğinde yapılmıştır. Bu sırada uygulanan heparin bolus ile ACT 300sn üzerinde tutulmuştur. Sonrasında kılıflardan birisi 300cm 0.035inch J uçlu kılavuz tel ile değiştirilerek, guidewire sol superior pulmoner vene yerleştirilmiş ve dış çapı 15-Fr, iç çapı 12Fr olan transseptal kateter (Flexcath, Medtronic, Minneapolis, MN) kılavuz tel üzerinden sol atriya ilerletilmiştir. Bu kılıf içerisinden Arctic Front balonu sol atriya gönderilip balon şişirildikten sonra doku ile temas edene kadar ilerletilmiştir. Kontrast madde verilerek pulmoner venlerin oklüzyonunun tam olup olmadığı kontrol edilmiş ve ablasyon işlemi öncesi arctic front içerisinden salin verilmiştir. Sonrasında balon içerisine dondurucu (N₂O) pompalanarak soğutma işlemi gerçekleştirilmiştir. Soğutma işlemi sonrasında sırası ile tekrar ısıtma (thaw), balonun indirilmesi ve sistemin çekilmesi ile işlem tamamlanmıştır. Tek transseptal ponksiyon yapıldığı için arctic front balon sistemden çıkarıldıktan sonra yerine sirküler mapping kateter gönderilerek pulmoner ven izolasyonunun başarılı olup olmadığı kontrol edilmiştir. İşlem sonrası bütün hastalarda sinüs ritmi elde edilmiştir. Akut dönemde ve hastane yatışı sırasında herhangi bir komplikasyona rastlanılmamıştır.

Kriyobalon ablasyon işleminden bir gün sonra TTE ile perikardiyal efüzyon ekarte edildikten sonra hastalar tabucu edilmiştir. OAK ve DMAH tedavisi işlem günü başlanıp, taburculuk sonrasında INR seviyesi 2–3 aralığına ulaşana kadar devam edilmiştir. Takiplerinde INR seviyesi 2–3 aralığına ulaşan hastaların DMAH kesilerek OAK tedavisi ile devam edilmiştir. OAK tedavisine kriyobalon ablasyon

işleminde sonra en az 3 ay devam edilmiş ve sonrasında CHA₂DS₂ VASc risk değerlendirmesi ile hastaların anti-trombotik tedavisi düzenlenmiştir. Hastalara işlem sonrası en az 3 ay anti-aritmik tedavi verildikten sonra takiplerinde relaps izlenmemesi durumunda kesilmiştir

3.1.5 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 11.5 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenlerin sunumunda sayı ve yüzde sıklıkları, sayısal verilerin sunumunda ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum) değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenler “bağımsız örneklemlerde t-testi” kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda iki grup arasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmamıza 15'i kadın (% 53.6) ve 13'ü erkek (%46.4) olmak üzere toplam 28 hasta dahil edilmiştir. Kriyobalon ablasyon işlemi uygulanan hastaların 4'ü persistan (%14.3), 24'ü paroksizmal (%85.7) atriyal fibrilasyondur. Çalışma grubunda ortalama yaş 55.8 ± 15.5 yıl, beden kitle indeksi 29.9 ± 4.6 kg/m², Cockroft-Gault formüllüne göre hesaplanan tahmini kreatinin klirensi ortalama 106.6 ± 40.4 mL/dk. Hastaların demografik özellikleri tablo 4-1 özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Çalışma Grubunun Demografik Ve Klinik Özellikleri

Hasta sayısı	28
Kadın, n (%)	15 (%53.6)
Yaş, yıl	55.8 ± 15.5
VKI, kg/m ²	29.9 ± 4.6
Kreatinin klirensi*, mL/dk	106.5 ± 40.4
HT, n (%)	13 (%46.4)
DM, n (%)	5 (%17.9)
HL, n (%)	5 (%17.9)
CHA ₂ DS ₂ VASc skoru	1.0 (0-5)
Paroksizmal AF, n (%)	24 (%85.7)
TEE sırasında OAK kullanımı, n(%)	10 (%35.7)

VKI, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; AF, atriyal fibrilasyon; TEE, transezofageal ekokardiyografi; OAK, oral antikoagulan

* Cockroft-Gault formüllüne $[(140-\text{yaş}) \times \text{kilo}/73 \times \text{serum kreatinin}] \times \text{kadınsa } 0.85]$ göre hesaplanan tahmini kreatinin klirensidir.

İşlem öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografiler incelendiğinde sol veya sağ ventrikül dilatasyon veya disfonksiyon bulguları saptanmamıştır. Sistolik

pulmoner arter basıncı ortancası: 30 (20–55) mmHg olup ortalama sol atriyum çapının vücut yüzey alanına oranı 2.22 ± 0.24 cm/m²; E/E' oranı 7.6 ± 2.2 tespit edilmiştir. E/E' değeri, 5 (%33.3) hastada 8 ile 15 arasında, 10 (%67.7) hastada ise <8 tespit edilmiştir. Çalışma grubunda E/E' değeri 15 üzerinde olan hasta bulunmamaktadır. İşlem öncesi transtorasik ekokardiyografilerde ciddi kalp kapak hastalığına rastlanmamıştır. Çalışma grubunun kriyobalon ablasyon öncesi transtorasik ekokardiyografi verileri Tablo 4-2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Çalışma Grubunun Bazal Ekokardiyografik Özellikleri

SA çapı/VYA, cm/m ²	2.22 ± 0.24
sPAB, mmHg	30 (20–55)
E/E' oranı	7.6 ± 2.2
Mitral Yetmezliği	
Yok, n(%)	1 (%3.6)
Hafif, n(%)	21 (%75)
Orta, n(%)	6 (%21.4)

SA, sol atriyum; sPAB, sistolik pulmoner arter basıncı; VYA, vücut yüzey alanı

Çalışma grubunda kriyobalon ablasyondan ortalama 17.3 ± 6.2 ay sonra yapılan transozefageal ekokardiyografilerde 11 (%39.3) hastada iyatrojenik ASD tespit edilmiştir. Çalışmamızda kriyobalon ablasyon işlemi ile TEE arasındaki süre en az 6, en fazla 26 aydır. iASD tespit edilen hastaların hepsinde renkli doppler ile soldan sağa spontan geçiş izlenirken, buna ek olarak 4 hastada (%33.3) sağ-sol geçiş de izlenmiştir. Sağdan sola geçiş iki hastada valsava manevrası sonrası geç kardiyak siklularda (>4 atım), diğer 2 hastada ise spontan ve intermitan izlenmiştir.

iASD tespit edilen ve edilmeyen hastaların klinik ve transtorasik ekokardiyografik özelliklerinin dağılımı Tablo 4-3'te gösterilmiştir. Değerlendirilen parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmemekle birlikte iASD tespit edilen

grup biraz daha genç (p=0.138) ve bu grupta bazal TTE’de sPAB değerleri biraz daha düşüktür (p=0.077).

Tablo 4.3 iASD Olan ve Olmayan Grupların Klinik ve TTE Özellikleri

	iASD olan	iASD olmayan	p
Cinsiyet, Kadın, n (%)	5 (45.5)	10 (58.8)	0.488
Yaş, yıl	50.4 ± 15.8	59.3 ± 14.7	0.138
VKI, kg/m ²	29.4 ± 4.2	30.2 ± 4.9	0.647
Kreatinin klirensi, mL/dk	92.6 (54–216)	93 (71–194)	0.746
HT, n (%)	5 (45.5)	8 (47.1)	0.934
DM, n (%)	1 (9.1)	4 (23.5)	0.619
HL, n (%)	1 (9.1)	4 (23.5)	0.619
CHA ₂ DS ₂ VASc skoru	1.0 (0–2)	1.0 (0–5)	0.285
Paroksizmal AF, n (%)	10 (90.9)	14(82.4)	1.00
TEE sırasında OAK kullanımı, n(%)	3 (27.3)	7(41.2)	0.689
Bazal TTE özellikleri :			
SA çapı /VYA, cm/m ²	2.24 (1.65–2.32)	2.21 (1.81–2.88)	0.639
sPAB, mmHg	27.5 (20–35)	30 (25–55)	0.077
E/E'	6.96 ± 1.75	8.19 ± 2.57	0.304
İşlem sonrası TTE:			
sPAB, mmHg	30 (25–50)	30 (25–35)	0.383

iASD, iyatrojenik atriyal septal defekt; VKI, vücut kitle indeksi; HT, hipertansiyon; DM, diyabetes mellitus; HL, hiperlipidemi; AF, atriyal fibrilasyon; TTE, transtorasik ekokardiyografi; TEE, transözefageal ekokardiyografi; OAK, oral antikoagulan; SA, sol atriyum; sPAB, sistolik pulmoner arter basıncı; VYA, vücut yüzey alanı

İşlem sonrası TTE’de sol ventrikül veya sağ ventrikül disfonksiyonuna rastlanmamıştır. Bir hastada aort ve mitral yetmezliği ciddiyetinde artış dışında kalp kapak patolojilerinde bazal TTE verilerine göre anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir. İşlem sonrası yapılan TTE incelemelerindeki sPAB değerlerinin ortalaması ile iASD varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0.383). Çalışma grubunda, sPAB’daki bazale göre değişiklikler ile iASD arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0.805).

Çalışma grubumuzda kriyobalon ablasyon işleminin ortalama süresi 106.9 ± 20.1 ve işlem sırasında ortalama skopi süresi 45 ± 8.6 dakika tespit edilmiştir. Ablasyon işlemi ile kontrol TEE arasında geçen süre ise ortalama 17.3 ± 6.2 aydır. Bu sürelerin iASD tespit edilen ve edilmeyen grupta dağılımı Tablo 4.4 gösterilmiştir.

Tablo 4.4 İşlem Özellikleri ve İşlem Sonrası TEE için Geçen Süre

	Kriyobalon ablasyon süresi, dk	P	Skopi süresi, dk	P	TEE için geçen süre, dk	P
iASD var	119.0 ± 8.8	0.010	46.6 ± 14.1	0.804	15 (6.0–24.5)	0.134
Yok	92.9 ± 21.0		44.8 ± 21.9		21 (6.0–26.0)	

iASD, iyatrojenik atriyal septal defekt ;TEE, transozefageal ekokardiyografi; dk, dakika

Kriyobalon ablasyon işleminin ortalama süresi iASD tespit edilen ve edilmeyen gruplarda sırası ile 119.0 ± 8.8 ve 92.9 ± 21.0 dakikadır. Kriyobalon ablasyon işlem süresi iASD tespit edilen grupta iASD olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzundur (p=0.010). Öğrenme eğrisini değerlendirmek amacı ile çalışma grubu, kriyobalon ablasyon işleminin tarihine göre ilk 3 ayda (n=14) ve sonrasında (n=14) işlem uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. İlk 3 ayda kriyobalon ablasyon uygulanan grupta iASD sıklığı % 35.7 (n=5) ve işlemin ortalama süresi 99 ± 25.3 dakika tespit edilirken diğer grupta ise iASD sıklığı %42.9 (n=6) ve işlem süresi 112.9 ± 25.3 dakika tespit edilmiştir. iASD sıklığı ve işlem süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.699 ve p=0.220) . Kriyobalon

ablasyon işlemi sırasındaki skopi süresi ile iASD arasında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.804$). Kriyobalon ablasyon ile TEE arasında geçen süre ortancası iASD tespit edilen grupta biraz daha az olmakla birlikte anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.134$).

Çalışma grubunda kriyobalon ablasyon işlemi sonrasında serebrovasküler olay veya geçici iskemik atak tespit edilmemiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, 15Fr transseptal kılıf kullanılarak yapılan kriyobalon ablasyon işleminden ortalama 17.3 ± 6.2 ay sonra yapılan transözefageal ekokardiyografilerde iASD, hastaların 11'inde (%39.3) tespit edilmiştir. Hastaların demografik ve bazal ekokardiyografik özellikleri ile iASD arasında anlamlı ilişki tespit edilmezken işlem süresi iASD tespit edilen grupta iASD olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (119 ± 8.8 ve 92.9 ± 21.0 dakika, $p= 0.010$).

Kriyobalon kateter, pulmoner ven izolasyon (PVI) işleminin süresini kısaltmak ve işlemi kolaylaştırmak için AF tedavisinde kullanılan bir cihazdır İlk klinik çalışmalarda kriyobalon ablasyon ile yapılan pulmoner ven izolasyonun AF tedavisinde güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu bulunmuştur (75,76). Büyük çaplı 15Fr (4.95mm) transseptal kılıf kullanılması nedeni ile iASD riski taşımaktadır.

Cronin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (92); 42 kriyobalon ablasyon ve eşleşen 42 RF ablasyon hastasına ortalama 118.2 ± 40.7 gün sonra TTE yapılmıştır. iASD oranları kriyobalon ablasyon grubunda %17.6 ve RF ablasyon grubunda %2.4 tespit edilmiştir. Bu çalışmada kalıcı iASD ile hastaların demografik özellikleri, bazal ekokardiyografik parametreleri, işlem ve skopi süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. iASD tespitinde kullanılan invaziv ve non-invaziv birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar: oksimetrik ölçüm, indikatör-dilüsyon metodu, iki- boyutlu (2-D) transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve transözefageal ekokardiyografidir (TEE). TTE, ASD tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip non-invaziv bir metoddur (81). TTE'nin duyarlılığı, harmonik görüntüleme, uygun kontrast madde (genellikle ajite salin), renkli doppler, provokatif manevraların kullanımı ile artırılabilir (82). Görüntülerin yetersiz olduğu durumlarda ve küçük defektlerde (<5 mm) TEE'nin ASD tespitinde daha üstün olduğu gösterilmiştir(83). Bizim çalışmamızda iASD boyutu iki hastada 2mm, üç hastada 4.5mm ve bir hastada 5mm olarak tespit edilmiştir. Cronin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre

çalışmamızda iASD sıklığının daha fazla olmasının nedeni tanıda küçük septal defektlere daha duyarlı bir yöntem olan TEE'yi kullanmış olmamız olabilir.

Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası iASD'nin araştırıldığı ilk çalışma Chan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (93). Bu çalışmada hastalara kriyobalon ablasyon işleminden 1 gün önce, 6 ve 9 ay sonra TEE yapılmıştır. 9. ay TEE kontrollerinde iASD oranı %30 tespit edilmiştir. Sonrasında Sieira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (94), 39 kriyobalon ablasyon işleminden ortalama 11.7 ± 8.2 ay sonra yapılan kontrol TEE'lerde iASD oranı %20.5 tespit edilmiştir. iASD ile ilgili yapılan çalışmalarda, interatriyal septumdaki defektin zamanla belli oranlarda spontan kapandığı gösterilmiştir (15–17, 87–90). Bu durum Sieira ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada iASD oranının Chan ve arkadaşlarının tespit etmiş olduğu iASD oranından düşük olmasını açıklayabilir. Fakat bizim çalışmamızda daha uzun takip süresine karşın iASD oranı daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durumu açıklayabilecek bariz bir neden tespit edilmemekle beraber iASD tanımındaki değişiklikler, iASD sıklıklarında farklılığa neden olmuş olabilir.

Fitchet ve arkadaşları tarafından iASD ile ilgili elektrofizyoloji alanında yapılan çalışmada, 8Fr kateter ile yapılan RF ablasyon işlemi sonrası 3 haftayı geçen kalıcı iASD tespit edilmemiştir (84). Hammerstingl ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (85) 42 hastaya, 8Fr kateterler kullanarak RF ablasyonla PVI uygulanmıştır. Hastalar iki RF katetelerinin iki ayrı TS ponksiyondan (n=15) ve tek TS ponksiyondan (n=27) sol atriya ileletildiği iki ayrı gruba ayrılmıştır. Ortalama 320 ± 45 gün sonra yapılan kontrastlı TEE'lerde tek TS ponksiyon yapılan grupta iASD sıklığı %29.6 saptanır iken iki ayrı TS ponksiyon uygulanan grupta iASD tespit edilmemiştir. Sonrasında Rillig ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (87) 2 ayrı TS ponksiyon kullanılarak yapılan PVI sonrası iASD oranları düşük (%3.7, n=1) tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda küçük transseptal geçişlerin, birden çok olsa dahi büyük tek geçişlere göre kapanma eğiliminin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Hammerstingl ve arkadaşlarının bulguları ile paralellik göstermektedir. Çalışmamızda iASD'nin daha küçük çaplı TS kılıf kullanılarak yapılan işlemlere göre daha sık olmasının nedeni: büyük (15Fr) TS

kılıfın septumda daha fazla hasara neden olmasına ve iyileşmedeki gecikmeye bağlı olduğu düşünülmüştür.

Perkutan balon mitral valvuloplasti (PBMV) işleminde 14Fr septal dilatör ve 12 Fr inoue balon-kateter sistemi ile mitral kapak komissurotomi uygulanmaktadır. PBMV işlemi sonrası iASD sıklığı farklı tanı yöntemleri ile yapılan çalışmalarda %4–23 arasında değişmektedir (15–18). PBMV işlemi sonrası iASD'yi araştıran çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde bizim çalışmamızdakine benzer boyutlarda TS kılıflar kullanılmıştır; fakat iASD oranları daha düşüktür. PBMV'de 14 Fr kılıf septal dilatör olarak kullanılırken; dış çapı daha küçük olan 12Fr kateter-balon sistemi ile manevralar yapılmıştır. PBMV sırasında manevralarda kullanılan TS kılıfın çapının çalışmamızda kullanılanlara göre daha küçük olması daha az interatriyal septum hasarına neden olmuş ve böylece bu çalışmalarda daha az rezidüel iASD ile sonuçlanmış olabilir.

Kriyobalon ablasyon işleminde kullanılan 15 Fr TS kılıf boyutlarına yakın 14Fr TS kılıf, SAA kapama işleminde kullanılmaktadır. SAA kapama işlemi sonrası iASD'nin araştırıldığı çalışmalarda iASD sıklığı % 0-7'dir. Bizim çalışma grubumuzda ise iASD oranı %39.3 tespit edilmiştir. Benzer boyutlarda kılıflar kullanılan iki farklı işlem sonrasındaki iASD gelişme oranları arasındaki fark çarpıcıdır. Bu durumun en olası açıklaması PVI işlemi sırasında PV antrumlarına ulaşmak için TS kılıfın birçok yöne döndürme ve bükme manevralarının SAA kapama işlemi için yapılan manevralardan daha fazla olmasıdır. Bu manevralar interatriyal septumda stres ve hasarı arttırmaktır. Sonuç olarak iki çalışma arasındaki bu fark, TS kılıfın çapının yanında interatriyal septum içerisindeki manevraların da hasarın boyutunu etkilediğini düşündürmektedir.

22Fr TS kılıf kullanılarak yapılan MitraClip cihazı yerleştirme işleminden 12 ay sonra TTE ile tespit edilen iASD oranı %27'dir (91). Tek interatriyal ponksiyon yerinden 8.5 Fr +14 Fr TS kılıfın sol atriya ileletildiği uzaktan robotik navigasyon sistemi kullanılarak yapılan PVI işleminden sonra TEE ile iASD sıklığını %21.1 tespit edilmiştir (88). Her iki çalışmada da kriyobalon ablasyon işleminde

kullanılan 15Fr TS kılıftan daha büyük çapa sahip TS kılıflar kullanılmıştır. MitraClip cihazı ile yapılan çalışmada iASD sıklığı, çalışmamızdaki iASD sıklığından daha düşüktür. Bunun en olası nedeni; iASD tanısında TEE'ye göre duyarlılığı daha düşük olan TTE kullanımımızdır. Uzaktan robotik navigasyon sistemi ile yapılan PVI işleminde ise kullanılan kılıf ve kateter stabilizasyonu manuel ablasyona göre daha iyidir. Kriyobalon ablasyon işleminde TS kılıf ve kriyobalon manuel olarak birçok yöne daha sık hareket ettirilmekte ve muhtemelen buna bağlı septumdaki hasar daha fazla olmaktadır. Bu durum iASD sıklığının çalışmamızda daha fazla olmasının en olası açıklaması olabilir.

Araştırmamızda önceki çalışmaları destekleyecek şekilde hastaların demografik ve işlem öncesi ekokardiyografik bulguları ile iASD varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Önceki kriyobalon ablasyon sonrası iASD çalışmalarından farklı olarak işlem süresi iASD tespit edilen grupta, iASD olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (119 ± 8.8 ve 92.9 ± 21.0 dakika, $p= 0.010$). Bazı hastalarda sol atriyum ve pulmoner ven anatomisinden kaynaklı, özellikle sağ inferior, PV antrumlarının kanülasyonu zorlaşmaktadır. Bu hastalarda işlem süresi uzamakta; TS kılıf ve kriyobalon ile yapılan manevra sayısı artmaktadır. Artan manevra sayısının interatriyal septumda daha fazla hasarla sonuçlanması, iASD'nin işlem süresi uzun olan hastalarda daha sık olmasının en olası açıklaması olarak düşünülmüştür. Operatörün işlem tecrübesinin az olması işlem süresini ve manevra sayısını arttıran diğer bir etkidir. Ancak bu etkeni değerlendirmek için çalışma grubumuzda yapılan analizlerde ilk 14 vaka ile son 14 vaka arasında iASD sıklığı veya işlem süresi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Yapılan çalışmalarda rezidüel iASD'nin genellikle ciddi klinik olaylara neden olmadığı gösterilmiştir (18, 88, 91, 93, 94). Fakat vaka sunumlarında paradoksik emboli, akut sağ kalp yetmezliği ve siyanotik kalp hastalığı bildirilmiştir (12–14, 92). İstirahatte sağ-sol şant olması, geniş sağ-sol şant, anevrizmatik septum, geniş defekt gibi özelliklerin PFO'da tekrarlayan kriptojenik emboli için risk oluşturduğu bilinmektedir (95). Çalışmamızda iASD tespit edilen hastaların 4'ünde (%33.3) intermitan sağ-sol geçiş izlenmiştir. Sağdan sola geçiş iki hastada valsalva manevrası

sonrası geç kardiyak sikluslarda (>4 atım), diğer 2 hastada ise spontan ve intermitan olarak izlenmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalar (92–94) ile paralel olarak klinik serebral emboli, pulmoner basınçta artış veya sağ kalp yetmezliğine rastlanmamıştır. iASD tespit edilen grupta kriptojenik emboli için risk oluşturacak özelliklerin az olması; hastaların hepsinin işlemden sonra en az 3 ay oral antikoagulan kullanması ve sonrasında OAK veya antiplatelet kullanımına devam edilmesi klinik olarak serebral emboli görülmemesinin nedenleri olabilir.

Kısıtlamalar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarında Aralık 2011 ile Kasım 2013 tarihleri arasında yapılan 45 adet AF kriyobalon ablasyon işlemi bulunmaktadır. Bu hastalardan çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun 28 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azalığı ve sınırlı takip süresi çalışmamızdaki en büyük kısıtlamaları oluşturmaktadır.

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için transözefageal ekokardiyografi sırasında ASD tespiti duyarlılığını arttıracak kontrast madde bütün hastalarda kullanılmamış ve iASD boyutlarının ölçümleri bütün hastalarda yapılmamıştır. Hastalara işlem sonrası ve ara dönemde TEE uygulanmadığı için takipler sırasında iASD boyutunda ve sıklığında olan değişiklikler tespit edilememiştir. Bütün hastalarda kriyobalon ablasyon işlemi sonrası 3 ay oral antikoagulan tedavi ve sonrasında antiplatelet veya antikoagulan tedavi verilmiştir. Bu durum iskemik olayları azaltmış olabilir. İskemik serebrovasküler olay gelişim sıklığı hasta beyanlarına göre belirlenmiştir. Serebral embolilerin sessiz olabileceği ve görüntüleme yöntemleri ile sessiz serebral embolilerin tanınabildiği bilinmektedir (96). Çalışmamızda sessiz serebral iskemi tanısı için görüntüleme yöntemi kullanılmamıştır.

6. SONUÇ

Bizim çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde AF kriyobalon ablasyon uygulanan hastalarda ekokardiyografik olarak kalıcı iyatrojenik ASD varlığı araştırılmıştır. Kriyobalon ablasyon işleminden ortalama 17.3 ± 6.2 ay sonra yapılan transözefageal incelemelerde hastaların %39.3'nde (n=11) iASD tespit edilmiştir. Çalışmamızda, iASD'ye bağlı gelişebilecek sistolik pulmoner arter basıncında artış veya serebral emboli tespit edilmemiştir. Önceki çalışmalardan farklı olarak kriyobalon ablasyon işleminin süresi, iASD olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (ortalama 119.0 ± 8.8 , $p=0.010$). Bu durum işlem sırasında septumda oluşan stres ve hasarda artışın rezidüel iASD gelişimine neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Bu durumu netleştirmek için klinik takipli daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Atriyal Fibrilasyon Kriyobalon Ablasyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kalıcı İyatrojenik Atriyal Septal Defekt Varlığının Araştırılması

Amaç: Atriyal Fibrilasyon (AF) en sık tedavi edilen kardiyak aritmidir. Paroksizmal atriyal fibrilasyon tedavisinde pulmoner ven izolasyonu (PVI) yöntemlerinden olan kriyobalon ablasyon yönteminin güvenilir ve etkin olduğu bilinmektedir. Kriyobalon ablasyonu (KA) yöntemi, perikardiyal tamponad, perikardit, pulmoner ven stenozu, çevre doku hasarı gibi komplikasyonlar açısından araştırılmıştır. KA işlemi, büyük çaplı 15Fr (4.95mm) transseptal kılıf kullanılması nedeniyle iyatrojenik atriyal septal defekt (iASD) riski taşımaktadır. Çalışmamızın amacı kriyobalon ablasyonu tekniği ile PVI işlemi uygulanan atriyal fibrilasyon hastalarında ekokardiyografik olarak kalıcı iASD varlığının incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde Arctic Front® kriyobalon ablasyonu sistemi kullanılarak pulmoner ven izolasyonu uygulanan hastalarda yapılmıştır. Kriyobalon ablasyonu işlemi öncesinde ve işlemden 3 ay veya daha sonrasında transözefageal ve transtorasik ekokardiyografisi yapılmış olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların hepsinde tek ponksiyon yapılmış ve 15Fr transseptal kılıf (Flexcath, Medtronic, Minneapolis, MN) kullanılmıştır. Hastaların işlem sonrası transözefageal ekokardiyografilerinde iASD olup olmadığı incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 15'i kadın (% 54) ve 13'ü erkek (%46) toplam 28 hasta alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların 4'ünde persistan (%14), 24'ünde paroksizmal (%86) atriyal fibrilasyon mevcuttur. Çalışma grubunun yaş ortalaması 55.8 ± 15.5 yıldır. Ortalama 17.3 ± 6.2 ay sonra yapılan transözefageal ekokardiyografilerde iASD 11 (%39.3) hastada tespit edilmiştir. KA işleminin ortalama süresi, iASD tespit edilen grupta (119.0 ± 8.8 dk), iASD olmayan gruptakine (92.9 ± 21.0 dk) göre anlamlı

olarak daha uzun tespit edilmiştir (p=0.01). Takip süresinde iASD'ye bağı gelişebilecek serebral iskemik olay veya pulmoner arter basıncıda anlamlı artış izlenmemiştir.

Sonuç: Kriyobalon ablasyon işleminden ortalama 17.3 ± 6.2 ay sonra yapılan transözefageal incelemelerde yüksek oranlarda (%39.3) iASD tespit edilmiştir. Önceki çalışmalarını destekleyecek şekilde takip süresinde iASD'ye bağı gelişebilecek komplikasyonlar izlenmemiştir. Çalışmamızda KA işlem süresinde uzamanın iASD'yi öngördüren tek faktör olduğı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İyatrojenik atriyal septal defekt; kriyobalon ablasyon; pulmoner ven izolasyonu; atriyal fibrilasyon

8. SUMMARY

Persistent Iatrogenic Atrial Septal Defect after Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation

Aim: Atrial fibrillation (AF) is the most common encountered cardiac arrhythmia in clinical practise. Pulmonary vein isolation (PVI) by cryoballoon ablation (CA) technology is effective and safe treatment option for atrial fibrillation. Pericardial tamponade, pericarditis, pulmonary vein stenosis, injury to adjacent tissue are the best known complication of CA. CA is performed by large diameter, 15Fr (4.95mm) transseptal sheath that may lead to creation of iatrogenic atrial septal defect (iASD). The objective of this study was to assess the incidence of iASD in patients who had undergone CA.

Methods: Patients with atrial fibrillation who were treated by Arctic Front® CA and had a subsequent transesophageal echocardiography (TEE) examination in Ankara University Cardiology Department during post-ablation follow up were consecutively enrolled. In all patients, preprocedural TEE was performed to exclude ASD and thrombus. During CA, single transseptal puncture was performed and 15-Fr transseptal sheath (Flexcath, Medtronic, Minneapolis, MN) was utilized in all patients. TEE examinations during follow-up period were searched for iASD.

Results: Twenty eight patients (15 females, mean age 55.8 ± 15.5) with paroxysmal (n=24) or persistent (n=4) AF formed study group. iASD was present 11 (%39.3) of them after mean follow-up time of 17.3 ± 6.2 months. Mean CA procedural time was 119.0 ± 8.8 minutes in patients with iASD and 92.9 ± 21.0 minutes in patients without iASD. The procedural time is significantly longer in patient with iASD (p=0.01). No patients died or suffered from any clinically significant cerebral ischemic event. There were no signs of increase in systolic pulmonary arterial pressure (sPAP).

Conclusion: iASD after CA for AF was found to be present in up to 39.3% of patient during a mean follow-up time of 17.3 ± 6.2 months. No adverse clinic events that might be related to iASD during follow-up period was observed. The prolonged CA procedural time was the only factor that predicted iASD in our study.

Keywords: Iatrogenic atrial septal defect; pulmonary vein isolation; cryoballoon ablation; atrial fibrillation

9. KAYNAKLAR

1. Bonow Robert O., Mann Douglas L., Zipes Douglas P., Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine, Atrial fibrillation: Clinical features, Mechanisms, and Management. 2012; 9:825-844.
2. Stanley Nattel, New ideas about atrial fibrillation 50 years on, *Nature* 2002;415:219-226
3. Guidelines for management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* 2010;31: 2369–2429
4. 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.
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834–1840.
6. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–1833.
7. Carlsson J, Miketic S, Windeler J and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–1696.
8. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA. 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.
9. Roy D, Talajic M, Nattel S. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667–2677.
10. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;73:242–248
11. A. John Camm (Chairperson) (UK), Gregory Y.H. Lip (UK), Raffaele De Caterina (Italy), 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, *European Heart Journal* 2012;33:2719–2747
12. Harikrishnan S, Titus T, Tharakan JM. Septal defects after percutaneous mitral valvotomy—all are not innocent. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(2):183–184
13. Nakao M, Ch'ng JK, Sin YK, et al. Acquired right-to-left shunt through an atrial septal perforation with cyanosis after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(3):690–69
14. L'Epine Y, Drobinski G, Sotirov Y, et al. Right heart failure due to an interatrial shunt after percutaneous mitral balloon dilatation. *Eur Heart J* 1989;10(3):285–287
15. Yoshida K, Yoshikawa J, Akasaka T, et al. Assessment of left to- right atrial shunting after percutaneous mitral valvuloplasty by transesophageal color Doppler flow-mapping. *Circulation* 1989;80(6):1521–1526.
16. Ishikura F, Nagata S, Yasuda S, et al. Residual atrial septal perforation after percutaneous transvenous mitral commissurotomy with Inoue balloon catheter. *Am Heart J* 1990;120(4):873–878

17. Casale P, Block PC, O'Shea JP, et al. Atrial septal defect after percutaneous mitral balloon valvuloplasty: Immediate results and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(6):1300–1304.
18. Korkmaz, S., Demirkan, B., Guray, Y., Yilmaz, M. B., & Sasmaz, H. Long-Term Follow-Up of Iatrogenic Atrial Septal Defect after Percutaneous Mitral Balloon Valvuloplasty. *Texas Heart Institute Journal* 2011; 38(5): 523.
19. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al: Life time risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 110:1042, 2004.
20. Lip GY, Bawden L, Hodson R. Atrial fibrillation amongst the Indo-Asian general practice population. The West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Int. J Cardiol* 1998;65:187-92
21. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G. Incidence, prevalence and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36:214-22
22. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al: Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114:119.
23. Moe, G. K., Rheinboldt, W. C. & Abildskov, J. A. A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1964; 67: 200–220.
24. Mandapati, R., Skanes, A., Chen, J., Berenfeld, O. & Jalife, J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101:194–199.
25. Mansour, M. et al. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2001;103:2631–2636
26. Wang, Z., Fermini, B. & Nattel, S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes: evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ. Res.* 1993;73:1061–1076.
27. Wijffels MC, Vander Zee L, Dorland R. Atrial fibrillation shortens the duration and inverses the physiological rate adaptation of monophasic action potential duration in the goat. *Circulation* 1996;94:556.
28. Le Grand B, Hatem S, Deroubaix E. Depressed transient outward and calcium current in dilated human atria. *Cardiovasc Res* 1994;28:548-56
29. Bülent Görenek, Mehmet Melek, Sinan Dağdelen ve ark.; Atriyum fibrlasyonu klinik önemi, nedenleri, ilaçlı tedavi yöntemleri, kateter ablasyon ve cerrahi tedavi; *Aritmiler, Nedenleri, Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri.* 2010; 21-25: 227-294.
30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.

33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ,; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992
34. David R Holmes, Vivek Y Reddy, Zoltan G Turi. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fi brillation: a randomised non-inferiority trial, *Lancet* 2009;374:534–42
35. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P. Anterior–posterior versus anterior–lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1275–1279.
36. Oral H, Souza JJ, Michaud GF. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999;340:1849–1854.
37. A. Capucci, G. Q. Villani, D. Aschieri. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation, *European Heart Journal* 2000;21:66–73.
38. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–706.
39. Linoel H., Opie Bernard J. Gersh; *Drugs for the heart*; Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2009; 235-292
40. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:542-7
41. Idriz B., Elizana P., Anesti K., Pharmacological conversion of recent atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled study of three antiarrhythmic drugs. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011; 11: 600-6
42. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Cardioversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drugs protocols. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998; 21:2470-4
43. Letelier LM, Udol K, Ena J. Effectiveness of amiodarone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 14;163:777-85.
44. Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C; 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
45. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH; A Randomized Active Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. 2011;12:313–21
46. Torp-Pedersen C, Camm AJ, Butterfield NN, Dickinson G, Beatch GN. Vernakalant: conversion of atrial fibrillation in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2013;166:147-51.
47. Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB; Atrial Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:652–59.
48. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678.

49. Isabelle C. Van Gelder, Hessel F. Groenveld, Harry J.G.M. Crijns, Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation, *N Engl J Med* 2010;362:1363-73.
50. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987–99.
51. Le Heuzey J, De Ferrari GM, Radzik D, A short term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21: 597–605
52. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ; Dronedaron Study Group. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678–2687
53. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M; ATHENA Investigators. Effect of dronedaron on cardiovascularevents in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668–678.
54. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL; PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268–2276
55. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
56. Pappone C, Rosanio S, Augello G. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled non-randomized long term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 185-197
57. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, A New Approach for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Mapping of the Electrophysiologic Substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53
58. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM. Electrical Stimulation to Identify Neural Elementson the Heart: Their Role in Atrial Fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2005;13:37–42,
59. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87
60. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as firstline treatment of symptomatic atrial fibrillation: A randomized trial. *JAMA* 2012;293:2634–2640
61. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J,. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol* 2011;57:160–166.
62. Ouyang F, Tilz R, Köktürk B. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow up. *Circulation* 2010;122:2368–2377
63. Oral H, Knight BP, Ozaydin M. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100–104.
64. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G; on behalf of the Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study Investigators. ESC-EURObservational research programme: the

- atrial fibrillation ablation pilot study, conducted by the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1094–1100
65. Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:143–149.
 66. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265–270.
 67. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 961–968.
 68. Guiraudon, G. M., Klein, G. J., Gulamhusein, S. Surgical repair of Wolff–Parkinson–White syndrome: a new closed heart technique. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1984;37(1):67–71.
 69. Piccini J, Daubert JP. Cryoablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* (2011) 32:233–242
 70. Khairy, P., Chauvet, P., Lehmann, J. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 2003;107(15):2045–50.
 71. Chierchia, G. B., Capulzini, L., Droogmans, S. Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*, 2010;12(3):337–341.
 72. Tse, H. F., Reek, S., Timmermans, C., Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003;42(4):752–758.
 73. Hoyt, R. H., Wood, M., Daoud, E. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation: results of a feasibility study. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2005;28:78–S82.
 74. Kojodjojo P, Davies WD. How to perform antral pulmonary venous isolation using the cryoballoon. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1452–1456
 75. Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008;52(4):273–278
 76. Packer DL, Kowal R, Wheelan R, et al.. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (Stop-AF) Pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61: 1713–23.
 77. Halbfass P, Dorwarth U, Horack M, et al. Cryoballoon ablation for patients with atrial fibrillation: long term results of the German Ablation Registry. *Europace* 2012;12:i17
 78. Bonow Robert O., Mann Douglas L., Zipes Douglas P., Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine, Congenital Heart Disease, 2012;65:1411-1428

79. McGinty P, Smith TW, Rogers JH. Transseptal Left Heart Catheterization and the Incidence of Persistent Iatrogenic Atrial Septal Defects. *Journal of Interventional Cardiology* 2011;24(3): 254–263.
80. Bonow Robert O., Mann Douglas L., Zipes Douglas P., Braunwald's Heart Disease, a textbook of Cardiovascular Medicine, Cardiac Catheterization 2012; 20:400-401.
81. Fraker TD, Harris PJ, Behar VS, et al. Detection and exclusion of interatrial shunts by two-dimensional echocardiography and peripheral venous injection. *Circulation* 1979;59(2):379–384.
82. Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr* 2007;8(3):S2–S1
83. Hausmann D, Daniel WG, Mgege A, et al. Value of transesophageal color Doppler echocardiography for detection of different types of atrial septal defect in adults. *J Am Soc. Echocardiogr* 1992;5(5):481–488
84. Fitchet A, Turkie W, Fitzpatrick AP. Transeptal approach to ablation of left-sided arrhythmias does not lead to persisting interatrial shunt: A transesophageal echocardiographic study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21(11):2070–2072.
85. Hammerstingl C, Lickfett L, Jeong K, et al. Persistence of iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation—an underestimated risk?. *Am Heart J* 2006;152(2):362–365
86. Fagundes RL, Mantica M, De Luca L, et al. Safety of single transseptal puncture for ablation of atrial fibrillation: Retrospective study from a large cohort of patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1277–1281
87. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, et al. Persistent iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation: Incidence and clinical implications. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22(3):177–181.
88. Rillig A, Meyerfeldt U, Kunze M, Birkemeyer R, Miljak T, Jaeckle S et al. Persistent iatrogenic atrial septal defect after a single puncture, double-transseptal approach for pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system: results from a prospective study. *Europace* 2010;12:331–6.
89. Omran H, Hardung D, Schmidt H, et al. Mechanical occlusion of the left atrial appendage. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:S56–S59.
90. Sheldon M. Singh, Pamela S. Douglas and Vivek Y. Reddy. The Incidence and Long-Term Clinical Outcome of Iatrogenic Atrial Septal Defects Secondary to Transseptal Catheterization With a 12F Transseptal Sheath. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:166-171
91. Smith T, McGinty P, Bommer W. Prevalence and Echocardiographic Features of Iatrogenic Atrial Septal Defect After Catheter-Based Mitral Valve Repair With the Mitraclip System. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2012; 80:678–685
92. Cronin E., Collier P., Wazni O.M., Griffin BP . Persistence of Atrial Septal Defect After Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.*2013;62(16):1491-1492.
93. Chan N, Choy C., Lau C. Persistent iatrogenic atrial septal defect after pulmonary vein isolation by cryoballoon:an under-recognized complication. *Europace* 2011;13:1406–1410

94. Sierra J., Chierchia, G.B., Giovanni G., One Year Incidence of Iatrogenic Atrial Septal Defect After Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013;11:1-5
95. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Current understanding and management options. *Arch Intern Med* 2004;164:950-956.
96. Herrera Siklódy C, Deneke T, Hocini M., 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