

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

**ATRİYAL FİBRİLASYON KATETER ABLASYONU BAŞARISI VE
REKÜRRENSİN STRAİN EKOKARDİYOĞRAFI VE KARDİYAK MRG
T1 HARİTALAMA İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Cem ÇÖTELİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2018

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

**ATRİYAL FİBRİLASYON KATETER ABLASYONU BAŞARISI
VE REKÜRRENSİN STRAIN EKOKARDİYOĞRAFİ VE
KARDİYAK MRG T1 HARİTALAMA İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Cem ÇÖTELİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. Necla ÖZER
ANKARA**

2018

TEŞEKKÜR

Tezimin hiçbir aşamasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve sayın hocam Prof. Dr. Necla ÖZER'e mesleğime ve kardiyoloji uzmanlık tezime yaptığı katkılar nedeniyle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Resmi tez hocam olmamalarına karşın uzmanlık tezimin her sürecinde aktif olarak yer alan, tezimin zenginleşmesi ve bilimsel açıdan değerlendirilmesi için kişisel bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen hocalarım Prof. Dr. Kudret AYTEMİR ve Doc. Dr. Uğur CANPOLAT'a,

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki ve de kişisel gelişimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Serdar AKSÖYEK, Prof. Dr. Kenan ÖVÜNÇ, Prof. Dr. M. Giray KABAKCI, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU ve Prof. Dr. Enver ATALAR'a,

Beş yıl süresince herhangi bir problemim olduğunda yardımına koşan, uzmanlık eğitimime değer katan hem ağabeyim hem hocam Prof. Dr. Ergün Barış KAYA, Doc. Dr. Levent ŞAHİNER, Doc. Dr. Hikmet YORGUN 'a

Lise'den beri aynı sınırlardan gelmiş olduğum en zor dönemlerimde dahi beni dinleyen, anlayan ve yol gösteren hocam ve ablam Doc. Dr. Banu EVRANOS'a,

Tezimin hazırlık aşamasında kardiyak MRG görüntülerinin alınmasında ve yorumlanmasında elinden gelen tüm özveriye gösteren Prof. Dr. Tuncay Hazırolan ve Dr. Ahmet Gürkan ERDEMİR'e,

Tezimin hazırlık aşamasında biyokimyasal belirteçlerin okunmasında elinden gelen tüm özveriye gösteren Prof. Dr. Günnur DİKMEN ve Dr. Emine Nilay BAKIR'a

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım ve ağabeylerime,

Bu uzmanlık tezinin hazırlanmasında maddi desteği sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu Birimine,

Sonsuz saygı ve minnetimi sunarım.

Beni Atatürk ilkelerine ve Atatürk'ün Türkiye'sine gönülden bağlı bir birey olarak yetiştiren, yeri geldiğinde kendi refahlarından kısararak bana sundukları imkanları ve manevi destekleri için annem Emine ÇÖTELİ ve babam Mehmet ÇÖTELİ'ye,

Hayatımın hiçbir aşamasında yanımdan ayrılmayan ağabeyim Mert Burcak ÇÖTELİ'ye,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca anlayışını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Sinem Ayşe DURU ÇÖTELİ'ye,

Ve burada tek tek isimlerine değinemediğim ilkökul ve lise öğretmenlerime,

Sonsuz saygı, sevgi ve minnetlerimi sunarım.

ÖZET

ÇÖTELİ, C., Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu başarısı ve rekürrens strain ekokardiyografi ve kardiyak MRG T1 haritalama ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2018. Atriyal fibrilasyon, atriyal fibrozis ile karakterize ve toplumda en sık gözlenen aritmilerden birisidir. Atriyal fibrilasyonun düzeltilmesi için verilen tedavilerin atriyal fibrozisin fazla olduğu hastalardaki başarısı düşüktür. Bu çalışmada bazı klinik belirteçler ile atriyal fibrozis miktarı saptanmaya çalışılmıştır. Hesaplanan atriyal fibrozis göstergeleri ile atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarısı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Mayıs 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında kriyobalon ile kateter ablasyon işlemi planlanmış 30 hasta dahil edilmiştir. Hastalar rutin klinik değerlendirmenin dışında kardiyak MRG ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Hastalardan işlemleri sırasında sol atriyum içerisinden ve periferik damarlardan kan serum örneği alınmıştır. Hastaların işlem öncesi atriyal hastalık durumunun kardiyak MRG T1 relaksasyon zaman ölçümleri; ekokardiyografik olarak hesaplanan atriyal volüm ve boşalma fraksiyonları, sol atriyum global longitudinal strain ölçümleri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve global longitudinal strain ölçümleri; fibrozis biyobelirteci olan FGF-21 ve FGF-23 seviyeleri ile saptanması amaçlanmıştır. Hastalar işlem sonrası 1 yıl süre ile takip edilmiştir. 30 hastanın 4'ünde takip süresince atriyal fibrilasyon rekürrensi izlenmiştir. Posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast ortalama T1 süresinin rekürrens izlendiği hasta grubunda işlemin başarılı olduğu gruba göre belirgin olarak daha kısa olduğu gözlenmiştir (325,75±27,11 msn; 431,41±52,59 msn; p=0,004). FGF-21 değerlerinin periferik ve santral kan değerleri için işlemin başarılı olduğu grup ile işlemin başarısız olduğu grup arasında anlamlı olarak farklı olmadığı izlenmiştir (Başarılı santral: 230,15±147,35 pg/ml, perifer: 196,50±114,60 pg/ml; başarısız santral:182,00±96,73 pg/ml, perifer:128,25±76,36 pg/ml; p=0,625; p=0,300). FGF-23 değerlerinin atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarılı olduğu grupta, işlemin başarısız olduğu gruba göre belirgin olarak daha düşük olduğu izlenmiştir (başarılı perifer: 1946,54±302,95 pg/ml, santral:1848,20±286,05 pg/ml; başarısız perifer: 2392,53±199,00 pg/ml, santral:2367,93±162,86 pg/ml; p=0,009; p=0,002). LAVI değerlerinin işlemin başarısız olduğu grupta daha yüksek olduğu (56,00±13,04ml² - 27,31±11,41ml/m²; p=0,003), sol atriyal pasif boşalma fraksiyonunun işlemin başarısız olduğu grupta daha yüksek olduğu (%23,75±5,85 - %13,69±9,51; p=0,025), sol atriyal aktif boşalma fraksiyonunun işlemin başarısız olduğu grupta daha düşük olduğu (%14,50±4,20 - %29,65±11,46 p=0,008), pik atriyal rezervuar strainin işlemin başarısız olduğu grupta daha düşük olduğu (%14,00±4,51 - %21,64±7,02; p=0,019), sol atriyal kontraksiyon strain indeksinin işlemin başarısız olduğu grupta daha yüksek olduğu (%70,75±5,38 - %56,15±11,51 p=0,024) izlenmiştir. Sonuç olarak, çalışmada atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi başarısının kardiyak MRG T1 relaksasyon süresi, serum FGF-23 değerleri, sol atriyum volüm durumu ve boşalma fraksiyonları, sol atriyal strain değerleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Daha kesin sonuçların ortaya koyulması ve bu parametrelerin klinikte rutin kullanıma girebilmesi için daha geniş katılımlı randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

ÇÖTELİ, C., Relationship between success of atrial fibrillation catheter ablation and left atrial strain echocardiography and cardiac MRI left atrial T1 mapping, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology, Ankara, 2018.

Atrial fibrillation is a common arrhythmia which is characterized with atrial fibrosis in all aged population. Success rate of atrial fibrillation treatment is lower in patients have high atrial fibrosis. In this trial, we aimed to evaluate atrial fibrosis burden with some clinical parameters. In this prospective clinical study, 30 patients which are planned for atrial fibrillation catheter ablation with cryo-energy in Hacettepe University Adult Hospital Cardiology Clinic were enrolled. In addition to routine clinical examination, patients were examined with cardiac MRI and transthoracic echocardiography. Blood sampling was done from left atrial cavity and peripheral vessels during the procedure. It was aimed that atrial disease level of patients were evaluated with cardiac MRI T1 relaxation time and transthoracic echocardiography parameters and blood levels of FGF-21 and FGF-23 which are fibrosis biomarkers. After the procedure, patients were followed for 12 months. Four of 30 patients had recurrences of atrial fibrillation during follow-up. We aimed to examine relationship between atrial fibrosis markers and the success of atrial fibrillation catheter ablation. Post contrast T1 relaxation time which was calculated in posterior left atrium was shorter in patients which had recurrences (325,75±27,11 ms; 431,41±52,59 ms; p=0,004). Blood levels of FGF-21 were not different neither santral nor peripheral between groups (patients without recurrences santral: 230,15±147,35 pg/ml, peripheral: 196,50±114,60 pg/ml; patients with recurrences santral:182,00±96,73 pg/ml, peripheral:128,25±76,36 pg/ml; p=0,625; p=0,300). Blood levels of FGF-23 were lower in patients without recurrences than patients with recurrences (patients without recurrences peripheral: 1946,54±302,95 pg/ml, santral:1848,20±286,05 pg/ml; patients with recurrences peripheral: 2392,53±199,00 pg/ml, santral:2367,93±162,86 pg/ml; p=0,009; p=0,002). Left atrial volume index (56,00±13,04ml² - 27,31±11,41ml/m²; p=0,003) and left atrial passive empty fraction (%23,75±5,85 - %13,69±9,51; p=0,025) were higher in patients with recurrences. Left atrial active empty fraction (%14,50±4,20 - %29,65±11,46 p=0,008) and peak atrial reservoir strain (%14,00±4,51 - %21,64±7,02; p=0,019) were lower in patients with recurrences. Left atrial contraction strain index (%70,75±5,38 - %56,15±11,51 p=0,024) was higher in patients with recurrences. In conclusion, this study showed that cardiac MRI left atrial T1 relaxation time, blood levels of FGF-23, volumes of left atrium and left atrial strain could predict the success possibility of atrial fibrillation catheter ablation procedure. Large scaled, prospective, randomized trials and long-term outcome data are essential to understand the role of these parameters about atrial fibrillation catheter ablation success prediction and to use routinely in clinic approach.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Atriyal Fibrilasyon	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	6
2.1.2. Atriyal Fibrilasyon İlişkili Morbiditeler.....	7
2.1.3. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi ve Hipotezler.....	8
2.1.4. Tanı	19
2.1.5. Klinik.....	21
2.1.6. Tedavi.....	27
2.2. Atriyal Fibrozis Belirteçleri	47
2.2.1. Atriyal Fibrozisin Tespitinde Ekokardiyografinin Rolü	48
2.2.2. Atriyal Fibrozisin Tespitinde Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü.....	54
2.2.3 Atriyal Fibrozisin Tespitinde Biyokimyasal Parametreler ve Biyobelirteçler	55
3. Hastalar ve Yöntem	57
3.1. Hastalar.....	57
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	57
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	57
3.2. Yöntem.....	58
3.2.1. Elektrokardiyografi ve Ritim Monitorizasyonu.....	59
3.2.2. Ekokardiyografi	59
3.2.3. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyon İşlemi ve İşlem Başarısı	62
3.2.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	64
3.2.5. Serum Örneğinden FGF-21 ve FGF-23 Çalışılması	65

3.3. Etik Kurul Onayı	66
3.4. Çalışmanın Finansmanı.....	66
3.5. İstatistiksel Analiz	66
4. Bulgular	67
4.1. Bazal Özellikler	67
4.2. Atriyal Fibrilasyon Ablasyon İşlem Başarısı	71
4.2.1. İşlem Başarısı ile Kardiyak MRG Sonuçlarının İlişkisi	72
4.2.2. İşlem Başarısı ile Biyokimya Sonuçlarının İlişkisi	76
4.2.3. İşlem Başarısı ile Ekokardiyografi Parametrelerinin İlişkisi	78
4.3. Biyokimya Sonuçlarının Kendi Arasındaki İlişkisi	85
4.4. MRG Ölçümlerinin Kendi Arasındaki İlişkisi	86
4.5. İncelenen Atriyal Hasar Belirteçlerinin Birbirleri ile İlişkisi	89
4.5.1. Biyokimya Sonuçları ile Kardiyak MRG T1 Süreleri Arasındaki İlişki	89
4.5.2. Biyokimya Sonuçları ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki	90
4.5.3. Kardiyak MRG T1 Süreleri ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki	92
4.6. Transtorasik Ekokardiyografi Parametrelerinin İşlem Sonrası Değişimi	95
5. Tartışma	97
6. Sonuç	110
7. Kaynakça.....	112

SİMGELER ve KISALTMALAR

AF: Atriyal Fibrilasyon

AFFIRM: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation

AHA: American Heart Association

APD: Aksiyon Potansiyel Zamanı

ARGP: Sağ Anterior Ganglion Pleksusu,

ATRIA: Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

AV: Atriyoventriküler

BNP: Brain Natriüretik Peptid

CFAEs: Kompleks Fraksiyone Atriyal Elektrogramlar

CHS: Cardiovascular Health Study

COMPARE: Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Catheter Ablation

CSI: Sol Atriyum Kontraksiyon Strain İndeksi

DAD: Gecikmiş After Depolarizasyon

DM: Diyabetes Mellitus

ECAS: European Cardiac Arrhythmia Society

ECM: Ekstrasellüler matriks

EHRA: European Heart Rhythm Association

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology

F1+2: Protrombin fragmanı 1+2,

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

FIRM: Lokal Uyarı Ve Rotor Modülasyonu

GP: Ganglion Pleksusu

HRS: Heart Rhythm Society

HT: Hipertansiyon

I: Akım

ICaL: L-tipi Kalsiyum kanal akımı

ICANS: İntrinsik Kardiyak Otonom Sinir Sistemini

IKACHC: Asetil Kolin Bağımlı K Kanal Akımı
ILGP: Sol Alt Ganglion Pleksusu,
IRGP: Sağ İ inferior Ganglion Pleksusu,
IVC: İ inferior Vena Kava
KAH: Koroner arter hastalığı
KBH: Kronik Bobrek Hastalığı
KY: Kalp yetersizliği
LV: Sol Ventrikül
LA: Sol Atriyum
LGE: Geç Gadolinyum Tutulumu
LIPV: Sol Alt Pulmoner Ven
LOM: Marshal Ligamenti
LPA: Sol Ana Pulmoner Arter
LSPV: Sol Üst Pulmoner Ven
MANTRA-PAF: Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation
MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NOS: Nitrik Oksit Sentaz
OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PACS: Atriyal Kontraksiyonun Pik Strain Değeri
PALS: Atriyal Longitudinal Strainin Pik Değeri
Pvs: Pulmoner venler
RA: Sağ Atriyum
RAAFT-2: Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation
RACE: Rate Control Versus Electrical Cardioversion Study
RIPV: Sağ Alt Pulmoner Ven
Rocket-AF: Rivarokxaban Once – Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation
RP: Refrakter Periyot

RSPV: Sağ Üst Pulmoner Ven
RV: Sağ Ventrikül
RyR2: Ryanodin reseptör-2
SLGP: Sol Üst Ganglion Pleksusu
STOP AF: Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front pivotal trial
SVC: Süperior Vena Kava
SVO: Serebrovasküler Olay
TAT: Trombin/Antitrombin Kompleksi
TF: Doku Faktörü
TFPI: Doku Faktör Yolu İnhibitörü
TGF- β 1: Transforme Edici Büyüme Faktörü- β 1
TIA: Geçici İskemik Atak
TM: Trombomodulin
TNF α : Tümör Nekroz Faktörü- α
tPA-Ag: Doku Tipi Plazminojen Aktivatör-Antijeni
tPA-PAI: Doku Tipi Plazminojen Aktivatör-Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
TTOP-AF: Tailored Treatment of Persistent Atrial Fibrillation
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKA: Vitamin K Antagonisti
Vmax: Maksimal LA volümü
Vmin: Minimal LA volümü
VpreA: Preatriyal Kontraksiyon Volümü
vWF: von Willebrand Faktör
 β -TG: β -tromboglobulin

ŞEKİLLER

1. Atriyal Fibrilasyon Süreğenleşmesinin Mekanizmaları
2. Atriyal Fibrilasyon Bağımlı Elektriksel Remodeling
3. Fibrozisin Atriyal Fibrilasyonu Tetikleyen Atriyal Aritmogenez Neden Olma Mekanizması
4. Kalbin Nöral Kontrolünün Şematik Gösterimi
5. ESC'nin Pil Kontrolünde Ahre Saptanan Hastalar İçin Önerdiği Tromboemboli Risk Değerlendirme Algoritması
6. 82 Yaşındaki Atriyal Fibrilasyonlu Bir Kadının Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi Taraması Ve Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemesi
7. Atriyal Fibrilasyon İlişkili Tromboembolinin Altında Yatan Mekanizmalar
8. Yeni Başlangıçlı Atriyal Fibrilasyonda Tedavi Stratejisi
9. Semptomatik Atriyal Fibrilasyon Hastasında Uzun Dönemli Tedavi Stratejisinin Başlangıcı
10. Tedavi Başarısızlığı Sonrası Seçilecek Ritim Kontrol Tedavi Seçeneği
11. Sol Atriyumun Hacimsel Değişimleri
12. Sol Atriyal Duvarındaki Longitudinal Deformasyonu Gösteren Strain
13. Atriyal Longitudinal Strainin Pik Değeri (Peak Atrial Longitudinal Strain – Pals) Rezervuar Fazının Sonunda Ve Atriyal Kontraksiyonun Pik Strain Değeri (Peak Atriyal Contraction Strain – Pacs) Aktif Atriyal Kontraksiyon Başlamadan Hemen Önce
14. Ge Echopac Clinical Workstation Software Aracılığı İle Sol Atriyal Pik Longitudinal Strain Ve Sol Atriyal Pik Kontraksiyon Strain Ölçümleri
15. Aynı Hastanın Posterior Duvardan ve Posterosuperior Duvardan T1 Haritalama Analizinin Yapılması

TABLULAR

1. Atriyal Fibrilasyonun Başlangıç Zamanına Göre Sınıflandırılması
2. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Tipleri
3. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Morbidite ve Mortalite
4. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Atriyal Dokuda Oluşan Patofizyolojik Değişiklikler ve Bu Değişikliklerin Ortaya Çıkabileceği Klinik Durumlar
5. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Tipleri ve Olası Patofizyolojik Nedenleri
6. Modifiye Avrupa Kalp Ritim Cemiyeti Semptom Skalası
7. Atriyal Fibrilasyon Risk Faktörleri ve Olası Mekanizmalar
8. Kardiyovasküler ve Bağımsız Olarak Atriyal Fibrilasyon İle İlişkili Diğer Durumlar
9. Skorlama Modellerine Dahil Edilen İnme Risk Faktörleri
10. Farklı skorlama modellerine göre inme/tromboembolik olay insidansı
11. Oral Antikoagülan Tedavi Kullanan Hastalarda Kanama Riskini Etkileyen Faktörler
12. HEMORR₂HAGES Kanama Riski Skorlama Sistemi
13. HAS-BLED Kanama Riski Skorlama Sistemi
14. ATRIA Kanama Riski Skorlama Sistemi
15. Atrial Fibrilasyon Tedavisinde Kardiyoversiyon Sonrası Sinüs Ritminin Korunması İçin Kullanılabilecek Antiaritmik İlaçlar ve Dozları
16. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonunun Olası Komplikasyonları
17. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu ve Atriyal Fibrilasyon Cerrahisi Hakkında ESC 2016 Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu Önerileri
18. Hastalarda Ritim Kontrolü veya Hız Kontrolü Lehine Özellikler

19. Sol Atriyum Global Longitudinal Strain ve Strain Ratein Normal Bireylerdeki Değerleri
20. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı
21. Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu İşlem Başarısı
22. AF Ablasyon Başarısına Göre MRG Sonuçlarının Değerlendirilmesi
23. AF Ablasyon Başarısına Göre Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi
24. AF Ablasyon Başarısına Göre İşlem öncesi Transtorasik Ekokardiyografi Parametrelerinin Değerlendirilmesi
25. Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi
26. FGF-23 (pg/ml) ile FGF-21 (pg/ml) İlişkisi
27. MRG Sonuçlarının Değerlendirilmesi
28. Posterior ve Posterosuperior Atriyumdan Ölçülen MRG T1 Süreleri
29. Biyokimya ile Kardiyak MRG T1 Süreleri Arasındaki İlişkisi
30. Biyokimya ile EKO Sonuçlarının İlişkisi
31. Kardiyak MRG T1 Süreleri ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki
32. İşlem Sonrası Ekokardiyografik Parametrelerdeki Değişiklikler

1. Giriş ve Amaç

Atriyal fibrilasyon, atriyumun mekanik fonksiyonunu yitirmesine neden olan koordinasyon kaybı ile karakterize bir supraventriküler aritmidir. Atriyal fibrilasyon; elektrokardiyografide (EKG) P dalgalarının yokluğu, fibrilasyon dalgalarının görülmesi ve R-R aralıklarının düzensizliği ile kendisini göstermektedir [1]. Bu ritim bozukluğu tüm yaş gruplarında en sık görülen kardiyak aritmi türlerinden biridir [2, 3]. Atriyal fibrilasyonun sebep olduğu mortalite ve morbidite artışı nedeniyle, hastalığın patofizyolojisi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir[4, 5].

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu; atriyal fibrilasyonun tetikleyici noktalarını ("trigger point") izole etmeyi hedefleyen, pulmoner ven izolasyonunu temel alan, son yıllarda popülaritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir [6, 7]. Atriyal fibrilasyon ablasyon işlemi girişimsel bir işlem olup medikal tedaviye ek riskler taşımaktadır [7]. Yine atriyal fibrilasyon ablasyonu kompleks bir işlem olup ülkemizde her merkezde uygulanamamaktadır. Hastalar için faydalı ve başarılı bir yöntem olmak ile birlikte pahalı bir tedavi seçeneğidir.

Atriyal fibrilasyon tanılı bir hastanın tedavi sürecinde hastanın EKG'sinde (fibrilasyon dalgalarının varlığı gibi), bazı ekokardiyografik parametrelerinde (sol atriyum hacmi gibi) ve spesifik biyobelirteçlerde (BNP gibi) izlenen değişimler, hastalığın hangi evresinde bulunduğu ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Hastalığın hangi evrede bulunduğu tespitini ise hastalığa yaklaşımın nasıl olması gerektiği hakkında klinisyenlere yol gösterici olmaktadır. Bu değerlendirmeler doğrultusunda "hangi hastaya hangi tedavi yöntemi?" sorusuna cevap bulunabilmektedir. Bu sebeple tedavi öncesi hastaların atriyal fizyolojisinin tespiti ve seçilen tedavinin atriyum fizyolojisi üzerindeki etkileri hastalık ile mücadelede hangi noktada bulunduğu açısından klinisyen için değerlidir [8].

Yapılan çalışmalarda atriyal fibrilasyon ile atriyal fibrozis arasındaki ilişki büyük ölçüde ortaya koyulmuştur. Bazı klinik durumlar nedeniyle oluşan atriyal dokuda fibrotik değişiklikler oluşmaktadır. Bu fibrotik değişikliklerin ise atriyal

fibrilasyonun tetiklenmesine ve süregelenleşmesine neden olduğu bilinmektedir [9]. Öte yandan atriyal fibrilasyon gelişimi ile de atriyal dokuda gerçekleşen patofizyolojik değişikliklerin fibrozis sürecini arttırdığı bilinmektedir [10]. Oluşan bu döngü de günümüzde atriyal fibrilasyon patofizyolojisinin temel taşlarından birini oluşturmaktadır [7, 11, 12]. Günümüzde atriyal fibrozis çeşitli yöntemler ile gösterilebilmektedir. Atriyal dokunun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerin başında gelenlerdir [13-16]. Yine görüntüleme yöntemlerinin dışında atriyal fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiş biyomarkerlar mevcuttur. Bu biyomarkerlardan olan FGF-21 ve FGF-23'deki değişim birçok farklı çalışmada atriyal fibrilasyon gelişim ihtimali açısından anlamlı bulunmuştur [17, 18].

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu planlanmış paroksizmal atriyal fibrilasyon tanılı hastaların işlem öncesi atriyal fibrozis durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. İşlem öncesi değerlendirilen atriyal fibrozis belirteçleri ile atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu işlem başarısı ve işlem sonrası atriyal fibrilasyon rekürrensi arasındaki ilişki incelenecektir. Çalışmada atriyal fibrozis seviyesinin tespiti için kardiyak MRG T1 haritalama, serumdaki FGF-21 ve FGF-23 değerleri ve transtorasik ekokardiyografik parametreler kullanılacaktır. Bu yöntemler yoluyla belirlenen atriyal fibrozis seviyesi ile atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu başarısı arasındaki ilişki sorgulanacaktır.

Çalışma için hastaların izlem süresi minimum 12 ay olarak belirlenmiştir. Başarılı atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu HRS/ EHRA/ ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society) atriyal fibrilasyon ablasyonu hakkında konsensüs dokümanına göre "semptomatik veya asemptomatik olan 30 sn'den uzun süren atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi veya atriyal flutterın ablasyondan sonraki 12 aylık takipte izlenmemesi" olarak tanımlanmıştır [7].

Çalışma klinik prospektif bir çalışmadır ve daha önce klinik ve subklinik çalışmalarda atriyal fibrilasyon ile ilişkisi ispatlanmış atriyal fibrozis

belirteçlerinden bazılarının klinikte ne oranda kullanılabilir olduğu araştırılacaktır.



2. Genel Bilgiler

2.1. Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon koordinasyonunu kaybetmiş atriyal aktivite nedenli efektif olmayan atriyal kasılmaların olduğu bir supraventriküler aritmidir. Toplumda sık izlenen bu ritim bozukluğunun ilerleyen yaş ile birlikte sıklığı artmaktadır. Yaklaşık olarak atriyal fibrilasyon hastalarının %1'i 60 yaşının altında iken 3'te 1'inden fazlası 80 yaşının üzerindedir [8]. Atriyal fibrilasyonun karakteristik EKG bulguları düzensiz R-R aralıkları (Atriyoventriküler ileti olduğu takdirde), P dalgalarının yokluğu ve düzensiz atriyal aktivitedir[8].

Atriyal fibrilasyon ritim bozukluğunun ne zaman başladığına ve ne kadar süredir mevcut olduğuna göre sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırmada atriyal fibrilasyon temel olarak 3 ayrı grupta incelenebilir. Bunlar; paroksizmal atriyal fibrilasyon, persistan atriyal fibrilasyon ve uzun süreli persistan atriyal fibrilasyondur. Atriyal fibrilasyonun 7 gün içerisinde başladığı bilinmekte ise ve ritim bozukluğu 7 gün içerisinde kendiliğinden veya dışarıdan bir müdahale, elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyon vb., ile sonlanmış ise "*paroksizmal atriyal fibrilasyon*" olarak isimlendirilmektedir. Atriyal fibrilasyon 7 günden daha uzun süredir devam etmekte bununla birlikte başlangıç zamanının 12 aydan daha kısa olduğu biliniyor ise "*persistan atriyal fibrilasyon*" olarak isimlendirilmektedir. Son grup ise atriyal fibrilasyonun başlangıç zamanının 12 aydan daha eski olduğu bilinen, "*uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon*"dur (Tablo-1) [8, 19, 20]. "*Kalıcı atriyal fibrilasyon*" tanımı ise atriyal fibrilasyonun başlangıç zamanından bağımsız olarak, hastanın ve doktorun ortak kararı doğrultusunda sinüs ritminin sağlanması için bir girişimde bulunmaktan vazgeçtiği atriyal fibrilasyon için kullanılmaktadır [8].

Tablo – 1 Atriyal Fibrilasyonun Başlangıç Zamanına Göre Sınıflandırılması [8]

Sınıf	Açıklama
Paroksizmal AF	7 gün içerisinde kendiliğinden veya dışarıdan bir müdahale ile sonlanan AF
Persistan AF	7 günden daha uzun süre devam eden AF
Long-standing Persistan AF	12 aydan daha uzun süre devam eden AF
Kalıcı AF	Hasta ve doktorun ortak olarak sinüs ritminin sağlanması için yeni bir işlem yapmaktan vazgeçmeye karar verdiği durumdur.

Atriyal fibrilasyon başlama zamanına göre sınıflandırılabilirdiği gibi, atriyal fibrilasyona yol açan nedenlere göre de sınıflandırılabilmektedir. Amerika Kalp Cemiyetinin (American Heart Association-AHA) güncel atriyal fibrilasyon kılavuzunda atriyal fibrilasyon nedenine göre valvuler ve non-valvuler AF olarak iki ana gruba ayrılmıştır. AHA 2014 kılavuzunda valvuler AF'yi romatizmal mitral darlığının, mekanik veya biyoprotez kalp kapağının ve mitral kapak tamirinin bulunduğu hastalardaki atriyal fibrilasyon olarak tanımlanmıştır [8]. Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology-ESC) ise atriyal fibrilasyon için son kılavuzunu 2016 yılında yayınlamıştır. Bu kılavuzdan bir önceki atriyal fibrilasyon kılavuzu ise 2010 yılında yayınlanmış ve bu kılavuz için 2012 yılında yine ESC tarafından bir güncelleme yayınlanmıştır. ESC'nin yayınladığı 2010 kılavuzu ve 2012 güncellemesi ile 2016 yılındaki kılavuzlarda atriyal fibrilasyon sınıflamalarına bakıldığında farklılıklar göze çarpmaktadır. ESC'nin 2010 kılavuzu ve 2012 güncellemesinde atriyal fibrilasyonun nedenine yönelik sınıflama, AHA'nın mevcut sınıflaması ile benzerlik göstermektedir [8, 21, 22]. ESC son kılavuzunda ise atriyal fibrilasyonun nedenine göre yapılan sınıflandırmayı detaylandırmıştır [8, 19, 21, 22]. ESC 2016 atriyal fibrilasyon kılavuzunda atriyal fibrilasyonun nedenlerine göre yaptığı sınıflamayı atriyal fibrilasyonun klinik tipleri olarak ayrı bir başlıkta belirtmiştir (Tablo – 2). Atriyal fibrilasyonun klinik tiplerini de yapısal kalp hastalığına ikincil atriyal fibrilasyon, fokal atriyal fibrilasyon, poligenik atriyal fibrilasyon, post-operatif atriyal fibrilasyon, mitral darlığı veya protez kalp kapağı bulunan hastada atriyal fibrilasyon, atletlerde atriyal fibrilasyon ve monogenik atriyal fibrilasyon olmak üzere 7 ayrı başlık altında incelemiştir [19].

Güncel bilimsel çalışmalar ile birlikte atriyal fibrilasyonun patofizyolojisi hakkındaki bilgiler artmakta, bilgiler arttıkça da ortaya sürülen hipotezler çeşitlenmektedir [23]. ESC'nin atriyal fibrilasyon klinik tiplerini detaylandırmasının nedeni, bu klinik tiplerin hepsinde gelişen klinik durum atriyal fibrilasyon olsa da atriyal fibrilasyonun oluşumuna neden olan patofizyolojinin farklılık gösterebilecek olmasıdır. Tüm bu uğraşının nedeni

farklı patofizyolojiye sahip hastaların klinikte farklı stratejiler ile tedavi edilebilmesidir [19, 24].

Tablo – 2. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Tipleri [19]

Yapısal Kalp Hastalığına İkincil Atriyal Fibrilasyon	Sol ventrikül sistolik veya diyastolik disfonksiyonu bulunan, sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş uzun süreli hipertansiyonu bulunan ve/veya diğer yapısal kalp hastalığı bulunan hastalardaki atriyal fibrilasyondur. Bu hastalarda atriyal fibrilasyonun başlangıcı hastane yatışlarının sık bir nedeni olmakla birlikte kötü sonuçlanım için bir prediktördür.
Fokal Atriyal Fibrilasyon	Tekrarlayıcı atriyal run ile sık ve kısa atriyal fibrilasyon epizodları yaşarlar. Sıklıkla semptomatik olan ayırt edilebilir atriyal dalgaların olduğu (Coarse-Kaba AF) genç hastalardır. Atriyal ektopiler ve/veya atriyal taşikardiler AF'ye dönüşebilir.
Poligenik Atriyal Fibrilasyon	Erken başlangıç ile ilişkisi olduğu gösterilmiş sık gen varyantlarını taşıyan hastalarda izlenir.
Post-Operatif Atriyal Fibrilasyon	Yeni başlayan (genellikle kendiliğinden sonlanan), majör cerrahi (tipik olarak kardiyak cerrahi) sonrası gelişen, cerrahi işlem öncesi sinüs ritminde olan ve daha önce AF öyküsü bulunmayan hastalardaki atriyal fibrilasyondur.
Mitral Darlığı Veya Protez Kalp Kapağı Bulunan Hastada Atriyal Fibrilasyon	Mitral darlığı olan, mitral kapak cerrahisi geçirmiş olan veya bazı vakalarda başka kapak hastalığı bulunan hastalardaki atriyal fibrilasyondur.
Atletlerde Atriyal Fibrilasyon	Genellikle paroksizmal izlenen, antrenmanın süresi ve ağırlığı ile ilişkili atriyal fibrilasyon tipidir.
Monogenik Atriyal Fibrilasyon	Kanalopatiler dahil kalıtsal kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda gelişen atriyal fibrilasyondur.

2.1.1. Epidemiyoloji

2010 yılı verilerine göre tüm dünya üzerinde atriyal fibrilasyonu bulunan 20,9 milyon erkek ve 12,6 milyon kadın mevcuttur. İnsidans ve prevalans gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Mevcut verilere göre Avrupa ve Amerika'da yaşayan her 4 orta yaş erişkinden birisinde yaşamı sırasında atriyal fibrilasyon gelişmektedir [19]. Bireysel risk hesabına göre, Avrupalı 40 yaşındaki bir erkeğin tüm yaşamı süresince atriyal fibrilasyon geliştirme riski %26, 40 yaşındaki bir kadının %23'tür [8]. 2030 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde 14 ila 17 milyon atriyal fibrilasyon hastasının bulunacağı ve her yıl 120.000 ila 215.000 hastada atriyal fibrilasyon gelişeceği düşünülmektedir. Hesaplanan

tahminlere göre 20 yaş ve üzeri bireylerde atriyal fibrilasyon prevalansı %3'tür. Bu prevalans oranı yaş, hipertansiyon [25], kalp yetersizliği (KY), koroner arter hastalığı [26], kalp kapak hastalıkları, obezite, diyabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ile birlikte artış göstermektedir [19]. Atriyal fibrilasyonun gerçek prevalansı sessiz atriyal fibrilasyonun tanınması ile daha doğru bir şekilde saptanabilir.

2010 yılı verilerine göre, Amerika'da tıbbi bakım hizmetlerinin 65 yaş altında %2'si, 65 yaş üzerinde ise %9'u atriyal fibrilasyonu olan hastaların harcamaları olarak rapor edilmiştir. Amerika'daki atriyal fibrilasyonu bulunan hastaların hastane yatışında ilk kez tanı alan birey sayısı yıllık 467.000'in üzerindedir. Bununla birlikte atriyal fibrilasyonun yıllık 99.000'in üzerinde ölüm ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Atriyal fibrilasyon tanılı hastaların atriyal fibrilasyonu olmayan hastalara göre 2 kat daha fazla hastaneye yatışının yapıldığı, 3 kat daha fazla başvurunun olduğu gözlenmiştir [8].

2004'ten 2006'ya kadar Amerika'daki sağlık harcamaları incelendiğinde atriyal fibrilasyon tanılı her bir hastaya atriyal fibrilasyonu olmayan bir hastadan 8.700\$ daha fazla harcama yapıldığı izlenmiştir. Atriyal fibrilasyonlu hastaların tedavisinin Amerika sağlık sistemi harcamalarına yıllık 26 milyon dolar yük getirdiği tahmin edilmektedir. Atriyal fibrilasyon tanılı hastaların 25 yıl içerisinde 2 katına çıkacağı düşünülecek olursa, atriyal fibrilasyonun sağlık hizmet harcamalarına getirdiği yükün de benzer oranda artacağı tahmin edilebilir [8].

2.1.2. Atriyal Fibrilasyon İlişkili Morbiditeler

Atriyal fibrilasyon ile ilişkili sık hastane yatışları, hemodinamik anormallikler ve tromboembolik olaylar önemli morbiditeler ve mortalite ile sonuçlanmaktadır (Tablo – 3). Atriyal fibrilasyon 5 kat artmış inme riski ile ilişkilidir ve bu risk yaş ile birlikte artmaktadır. Atriyal fibrilasyon ilişkili inme de atriyal fibrilasyon ilişkili olmayan inmelere göre daha ciddi seyir göstermektedir. Atriyal fibrilasyon ayrıca 3 kat artmış kalp yetersizliği ve 2 kat artmış demans ile ilişkilidir [8]. Tüm bu atriyal fibrilasyon ilişkili morbiditeler, bu morbiditelere sahip hasta sayıları ve bu hastalara harcanan sağlık giderleri

hesaplandığında ortaya çıkan sonuç atriyal fibrilasyonun önemini çok daha fazla arttırmaktadır.

Tablo - 3 Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Morbidite ve Mortalite [19]

Olay	Atriyal Fibrilasyon ile İlişkisi
Ölüm	Özellikle ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği veya inme nedenli artmış kardiyovasküler inme ile ilişkilidir.
İnme	Tüm inmelerin %20 ila 30'u atriyal fibrilasyon nedenlidir. Sessiz ve paroksizmal AF hastalardan inme nedenli tanı alan sayısı artmaktadır.
Hastane Yatışı	Atriyal fibrilasyon hastalarının %10 ila 40'ı her yıl en az 1 defa hastaneye yatırılmaktadır.
Yaşam Kalitesi	Atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda diğer kardiyovasküler olaylardan bağımsız olarak yaşam kalitesi düşmüştür.
Sol Ventrikül Disfonksiyonu ve Kalp Yetersizliği	Tüm atriyal fibrilasyon hastalarının %20 ila 30'unda sol ventrikül disfonksiyonu mevcuttur. Atriyal fibrilasyon sol ventrikül disfonksiyonunun nedeni veya tetikleyicisi olabilir.
Kognitif Çekilme ve Vasküler Demans	Kognitif çekilme ve vasküler demans atriyal fibrilasyon hastası antikoagüle olsa dahi gelişebilir. Beyindeki beyaz cevher lezyonları atriyal fibrilasyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla izlenir.

2.1.3. Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi ve Hipotezler

Atriyal fibrilasyon ritim bozukluğunun sürekli bir ritim bozukluğu haline gelebilmesi için öncelikle ritim bozukluğunun tetiklenmesi ve devamlılığını sağlayan uygun bir anatomik substratın bulunması gerekmektedir. Atriyal fibrilasyonun başlaması ve devam etmesi hakkında bazı hipotezler ortaya atılmışsa da bu yöndeki çalışmalar halen devam etmektedir [8].

2.1.3.1. Atriyal Fibrilasyonun Tetiklenmesi

Ektopik fokal uyarılar bazen atriyal fibrilasyonu tetikleyebilir. Bu tetiklenme ektopik uyarılar ile olabildiği gibi reentry mekanizması ile de gelişebilmektedir [8, 19]. Pulmoner venlerin ve atriypulmoner bileşke noktalarının anatomik ve elektrofizyolojik özellikleri nedeniyle bu bölgeler paroksizmal atriyal fibrilasyondaki tetikleyici noktanın en sık lokalizasyonudur. Bu yüzden de atriyal fibrilasyon kateter ablasyon stratejisinin köşe taşı pulmoner ven izolasyon stratejisi oluşturmaktadır [8]. Ek olarak bazı intertisyel hücreler ve melanositler potansiyel anormal aktivite kaynağı olabilir. Posterior sol atriyum, Marshall ligamenti, koroner sinüs, vena cava, septum ve

appendiksler de tetikleyici anormal elektriksel aktiviteyi barındıran atriyum yapıları olabilir [8].

2.1.3.2. Atriyal Fibrilasyonun Süreğenleşmesi

Atriyal fibrilasyonun süreğen bir ritim bozukluğu haline gelebilmesi için gerekli olan patofizyoloji hakkında öne sürülmüş bazı hipotezler mevcuttur. Bunlardan bazıları;

- Heterojen ileti ve refraktörlük ile ilişkili çoklu bağımsız reentran dalgacıklar,
- Kardiyak ganglion plexusunun aktivitesine yanıt verebilen birden fazla hızlı firing yapan odak,
- Birden fazla rotor ve spiral dalga reentran halkaları,

olarak sıralanabilir [8].

2.1.3.3. Atriyal Fibrilasyonun Kaynağı Olarak Çoklu Dalgacıklar ve Rotor Hipotezi

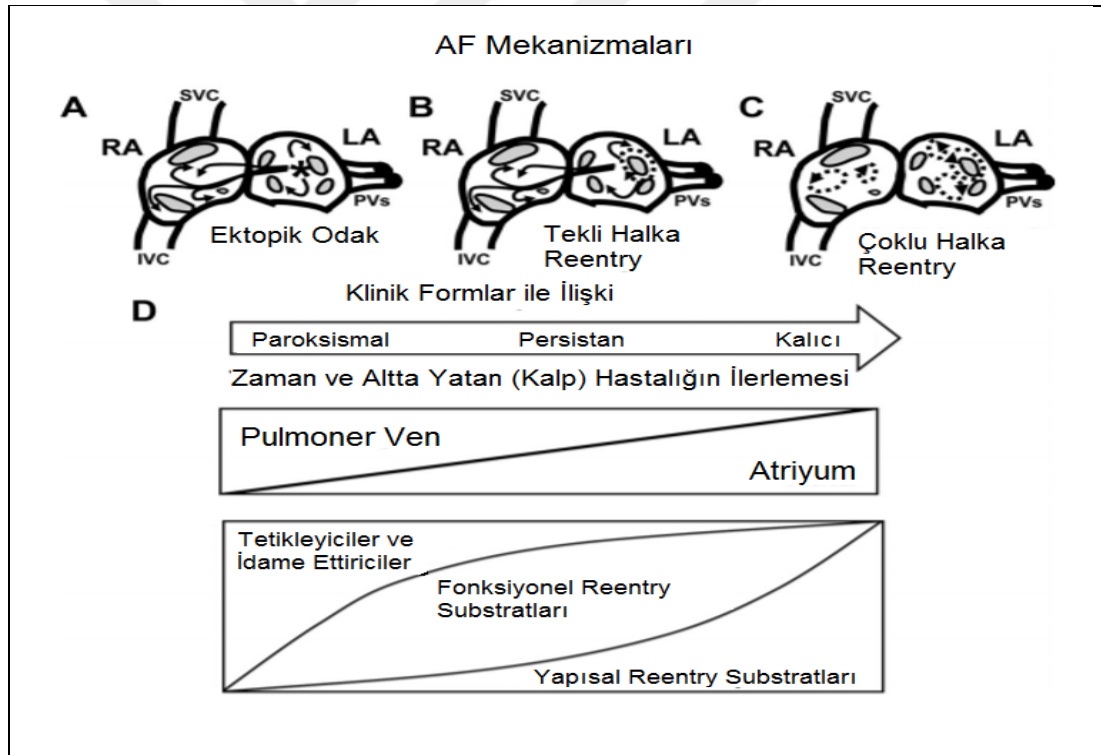
Atriyal fibrilasyonun tekrarlayan çok sayıda bağımsız dalgacığın atriyal kas dokusu içerisinde yayılmasının sonucu kaotik bir yapının oluşması ile açıklanabileceğini öne sürülmüştür. Oluşan dalgaların sayısı kritik seviyenin altına düşmediği sürece aritmi süreğenliğinin devam edeceği düşünülmüştür. Çok sayıda klinik gözlem ve deneysel çalışma çoklu dalgacıklar hipotezi ile uyumluluk göstermiştir. Bununla birlikte atriyal fibrilasyonun tüm lokalize kaynakları (“ektopik fokus”, “rotorlar” veya “diğer stabil reentry halkaları”) kendisinden uzakta fibrilatuar dalga oluşturabilmektedir. Oluşan bu dalgaların, çoklu dalgacıklar nedeni oluşan süreğen atriyal fibrilasyondan yüzel eklerde ayrımı zordur. Buna karşın bu rotorların aktivasyonu intrakardiyak veya vücut yüzeyinden gösterilebilmektedir [19].

2.1.3.4. Atriyal Fibrilasyonun Doğal Süreci

Atriyal fibrilasyon reentry ve/veya hızlı fokal ektopik ardışık uyarılar ile devamlılığını sağlayabilir. Atriyal fibrilasyondaki düzensiz atriyal uyarılar, farklı bölgelerden düzenli olarak çıkan ektopik ardışık uyarıların (Şekil-1A) veya tek bir lokalize reentry halkasının (Şekil-1B) sonucu olabilir. Alternatif olarak

fibrilatuar aktivite, çoklu reentry varyant fonksiyonlarının zamansal ve lokalizasyon açısından farklılık göstermesi (Şekil-1C) sonucu oluşabilir [27].

Paroksizmal atriyal fibrilasyonun devamlılığı genellikle bir veya daha fazla pulmoner venin atriyal kas dokusu ile bileşke bölgesinde bulunan hızlı fokal aktivite veya lokal reentry tarafından sağlanır. Bununla birlikte atriyal fibrilasyonun paroksismalden persistana doğru ilerlemesinin, ritim bozukluğu veya yapısal kalp hastalığının ilerlemesi sonucu oluşan atriyal remodelling nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle paroksizmal atriyal fibrilasyon için yapılan ablasyon işlemlerinde pulmoner venleri hedefleyen stratejiler yeterli olmaktadır, persistan atriyal fibrilasyonda atriyal substratların hedeflenmesi de gerekmektedir ve ablasyon işlemi daha kompleks bir prosedür haline gelmektedir [27].



Şekil – 1. Atriyal Fibrilasyon Süreğenleşmesinin Mekanizmaları [27]

- A. Lokal Ektopik Ardışık Uyarılar
- B. Tekli Halka Reentry
- C. Çoklu Halka Reentry
- D. Klinik AF Formları İle Mekanizmalar Arası İlişki

Paroksizmal Formlarda Daha Çok Lokal, Özellikle de Pulmoner Ven Kaynaklı, Tetikleyiciler ve İdame Ettiriciler Rol Oynamakta. Reentry Substratları Daha Fazla Rol Oynamaya Başladıkça, Başlangıçta Fonksiyonel Takiben Yapısal, AF Daha Persistan Forma İlerlemekte ve Sonuç Olarak da Kalıcı Hale Gelmekte.

RA: Sağ Atriyum, **LA:** Sol Atriyum, **SVC:** Superiyor Vena Kava, **IVC:** İnferiyor Vena Kava, **Pvs:** Pulmoner Venler.

2.1.3.5. Atriyal Fibrilasyonda Anatomik Faktörlerin Rolü

Hem sol atriyum (LA) hem sağ atriyum (RA) atriyal fibrilasyon patogenezinde rol oynayan yapısal özelliklere sahiptir. Daha önce belirtildiği üzere pulmoner venler atriyal fibrilasyonun başlangıcında ve devamında kritik role sahiptir. Hem reentran hem de reentran dışı mekanizmaların pulmoner ven aktivasyonundaki rolü araştırılmaktadır. Reentran pulmoner ven aktivitesi; azalmış istirahat potansiyelleri (Na kanallarını inaktive eder ve iletimi yavaşlatır), kısa aksiyon potansiyeli süresi (action potential duration-APD) ve yavaş ileti ile tek yönlü blokları destekleyen lif yönlenmelerindeki ani değişiklikler tarafından oluşturulmaktadır [27].

Kardiyak otonomik iletiler epikardiyal gangliyon pleksusları aracılığı ile oluşturulmaktadır. Gangliyon pleksusları pulmoner ven ostiumlarına yakın bölgelerde bulunmaktadır. Hem sempatik hem de parasempatik içeriklere sahip olan gangliyon pleksusları intrinsik aktiviteye sahiptir ve ekstrinsik nöral uyarılardan bağımsız çalışabilmektedir. Bu özellikler de atriyal fibrilasyonun başlangıcında ve devamlılığında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Marshall ligamenti gibi özelleşmiş sol atriyum yapıları da otonomik gangliyonları barındırmaktadır ve öncü fibrilatuar ektopik aktivite oluşturabilmektedir [27].

Sağ atriyumdaki vena kaval ve kista terminalis de fokal tetikleyici olarak rol oynayabilir. Pektinat kaslar iletilerin kesilmesine ve fibrilatuar aktiviteye katkı sağlar ve reentry noktası için bir dayanak noktası oluşturabilir [27].

2.1.3.5. Atriyal Remodelling

Aritmojenik remodeling, atriyal dokuda aritmilerin tetiklenmesine neden olan yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin tümünü kapsamaktadır. Atriyal remodeling elektriksel, yapısal ve nöral-anatomik remodelinglerin tümünü kapsamaktadır. Bu konseptler içerisinde atriyal dokuda bir dizi değişiklik gerçekleşmektedir (Tablo – 4).

Daha önce belirtildiği üzere ESC güncel atriyal fibrilasyon kılavuzunda atriyal fibrilasyonun klinik durumlarını sınıflamış, eski kılavuzlara ek yeni klinik

durumlar tanımlanmıştır. Bu yeni sınıflamaların bir amacı da altta yatan patofizyolojik farklılıklardır (Tablo – 5).

Tablo – 4. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Atriyal Dokuda Oluşan Patofizyolojik Değişiklikler ve Bu Değişikliklerin Ortaya Çıkabileceği Klinik Durumlar [19]		
Patofizyoloji Değişiklikler	Değişikliğe Yol Açabilecek Klinik Durumlar	Proaritmik Mekanizmalar / Fonksiyonel Sonuçlar
Ekstraselüler Matris, Fibroblast Fonksiyonu ve Yağ Hücreleri		
İntertisyel Doku ve Fibrozis Değişimi	AF (Özellikle sık atak yaşayanlar), Hipertansiyon, Kalp Yetersizliği, Valvuler Kalp Hastalığı (Basınç ve Volüm Yüklenmesi Rolü İle)	Elektriksel Disosiyasyon, İleti blokları ve AF gelişimi
İnflamatuvar İnfiltrasyon		Profibrotik yanıtlar ve AF gelişimi
Yağlı İnfiltrasyon	Obezite	Profibrotik ve proinflamatuvar yanıtlar, lokalize ileti defektleri
Amiloid Birikimi	Yaşlanma, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (atriyal skar oluşum ile), genetik faktörler	İleti Defektleri
İyon Kanalı Değişiklikleri		
İyon kanal remodelingi	AF (Özellikle sık atak yaşayanlar), genetik AF yatkınlığı	AF siklus kısalması (atriyal taşikardi nedenli oluşursa), AF siklus uzaması (kalp yetersizliği nedenli oluşursa), atriyal repolarizasyon heterojenitesinin gelişmesi.
Ca²⁺ tutum dengesizliği	AF (Özellikle sık atak yaşayanlar), Hipertansiyon (muhtemel sempatik aktivite artışına nedenli), Kalp Yetersizliği,	Ektopiye meyil gelişmesi
Hücreler arası bağlantı bozuklukları	AF	İleti bozuklukları
Miyosit Değişiklikleri		
Apoptoz ve Nekroz	Koroner arter hastalığı, Kalp yetersizliği (kardiyomiyosit ölümü ve atriyal skar aracılığı ile)	Fibrotik değişimi indükleyebilir
Miyosit Hipertrofisi	Atriyal dilatasyon, AF	İleti defektlerini alevlendirebilir
Endotelial ve Vasküler Değişiklikler		
Mikrovasküler değişiklikler	Ateroskleroz, koroner ve periferik arteriyel hastalık, muhtemelen AF	Atriyal iskeminin alevlenmesi, elektriksel fonksiyonlarda heterojenite, yapısal remodeling
Endokardiyal remodeling		Trombüs oluşum riski
Otonomik Sinir Sisteminde Değişiklikler		
Sempatik Hiperinervasyon	Kalp yetersizliği, hipertansiyon	Ektopiye meyil gelişmesi

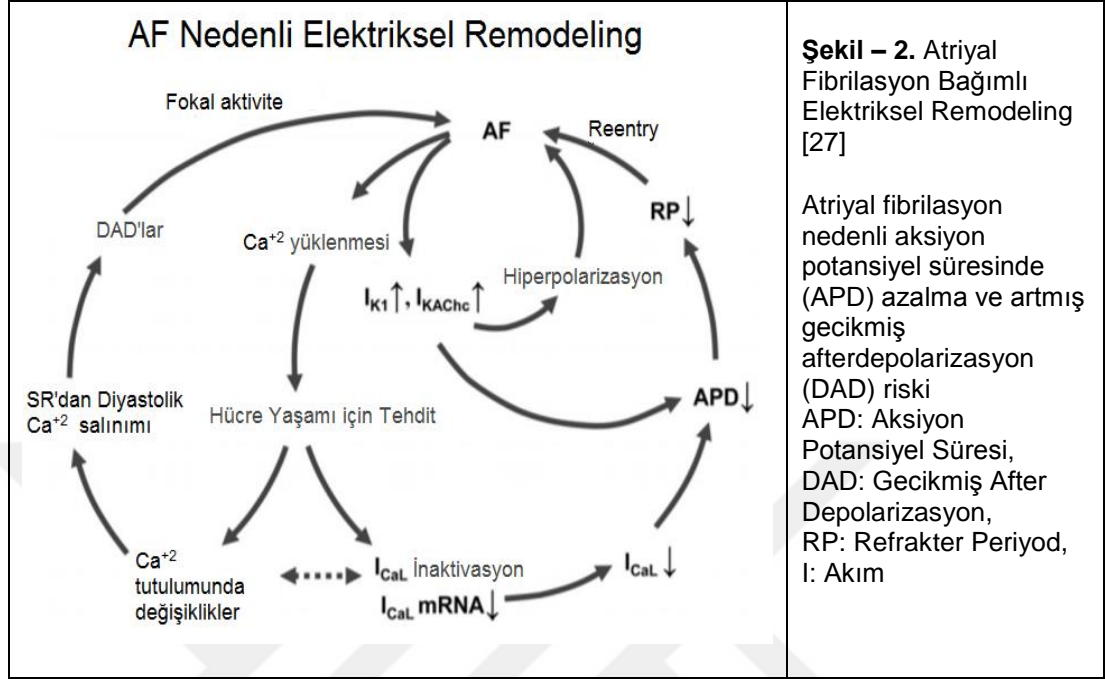
Tablo – 5. Atriyal Fibrilasyonun Klinik Tipleri ve Olası Patofizyolojik Nedenleri [19]

Yapısal Kalp Hastalığına İkincil Atriyal Fibrilasyon	Artmış atriyal basınç ve atriyal yapısal remodeling ile birlikte sempatik sistem ve renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu.
Fokal Atriyal Fibrilasyon	Lokalize tetikleyiciler, çoğu vakada pulmoner ven orjinli, atriyal fibrilasyonu tetiklemektedir. Bir veya daha fazla re-entran devam ettiriciler nedeniyle oluşan atriyal fibrilasyon da bu tip atriyal fibrilasyonda akılda bulundurulmalıdır.
Poligenik Atriyal Fibrilasyon	Halen çalışma aşamasındadır. Seçilmiş bazı gen varyantlarının bulunması tedavi sonuçlarını da etkileyebilir.
Post-Operatif Atriyal Fibrilasyon	İnflamasyon, atriyal oksidatif stres, yüksek sempatik tonus, elektrolit değişiklikleri ve volüm yüklenmesi gibi akut faktörlerin muhtemelen mevcut olan substratlar ile etkileşmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir.
Mitral Darlığı Veya Protez Kalp Kapağı Bulunan Hastada Atriyal Fibrilasyon	Sol atriyum basıncında (stenoz nedeni) ve volüm yükünde (yetmezlik nedeni) artışın atriyal genişleme ve atriyal yapısal remodeling için en önemli nedenler olduğu düşünülmektedir.
Atletlerde Atriyal Fibrilasyon	Artmış vagal tonus ve atriyal volüm mevcuttur.
Monogenik Atriyal Fibrilasyon	Aritmojenik mekanizmalar ani kardiyak ölümden ve atriyal fibrilasyona yatkınlıktan sorumludur.

2.1.3.5.1. Elektriksel Remodeling

Elektriksel remodeling iyon kanallarının ekspresyonunda veya fonksiyonunda değişikliklere neden olarak atriyal fibrilasyonu tetiklenmektedir. Elektriksel remodellingin en sık nedeni ise atriyal fibrilasyon başta olmak üzere takiaritmilerdir. Çünkü Ca^{+2} atriyal hücrelere aksiyon potansiteli sırasında girmektedir. Yüksek atriyal hız Ca^{+2} 'un depolanmasına neden olmaktadır. Bu durum da hücre içine Ca^{+2} girişini azaltıcı önlemlerin tetiklenmesine neden olmaktadır. Bu önlemlerden olan aksiyon potansiyel süresinin azalması; Ca^{+2} akımının inaktivasyonuna, $ICaL$ kanallarındaki downregülasyona (bu direkt olarak Ca^{+2} 'un hücre içine girişini azaltmaktadır) ve içe doğru olan K^{+} akımındaki artışa (her iki $IK1$ ve asetilkolin bağımlı akım- $IKACHC$ - de artış izlenir) dolayısıyla Ca^{+2} deposunun azalmasına neden olmaktadır. Aksiyon potansiyel süresinin azalması ve belirtilen bu değişiklikler atriyal rotor reentrylerinin stabilize olmasına, atriyal fibrilasyonun tetiklenmesine ve süregelenleşmesine neden olmaktadır. Ek olarak Ca^{+2} 'un hücre içi

tutulumdaki değişiklikler, diyastolik Ca^{2+} salınımını ve ektopik aktiviteyi tetiklemektedir (Şekil-2) [27].



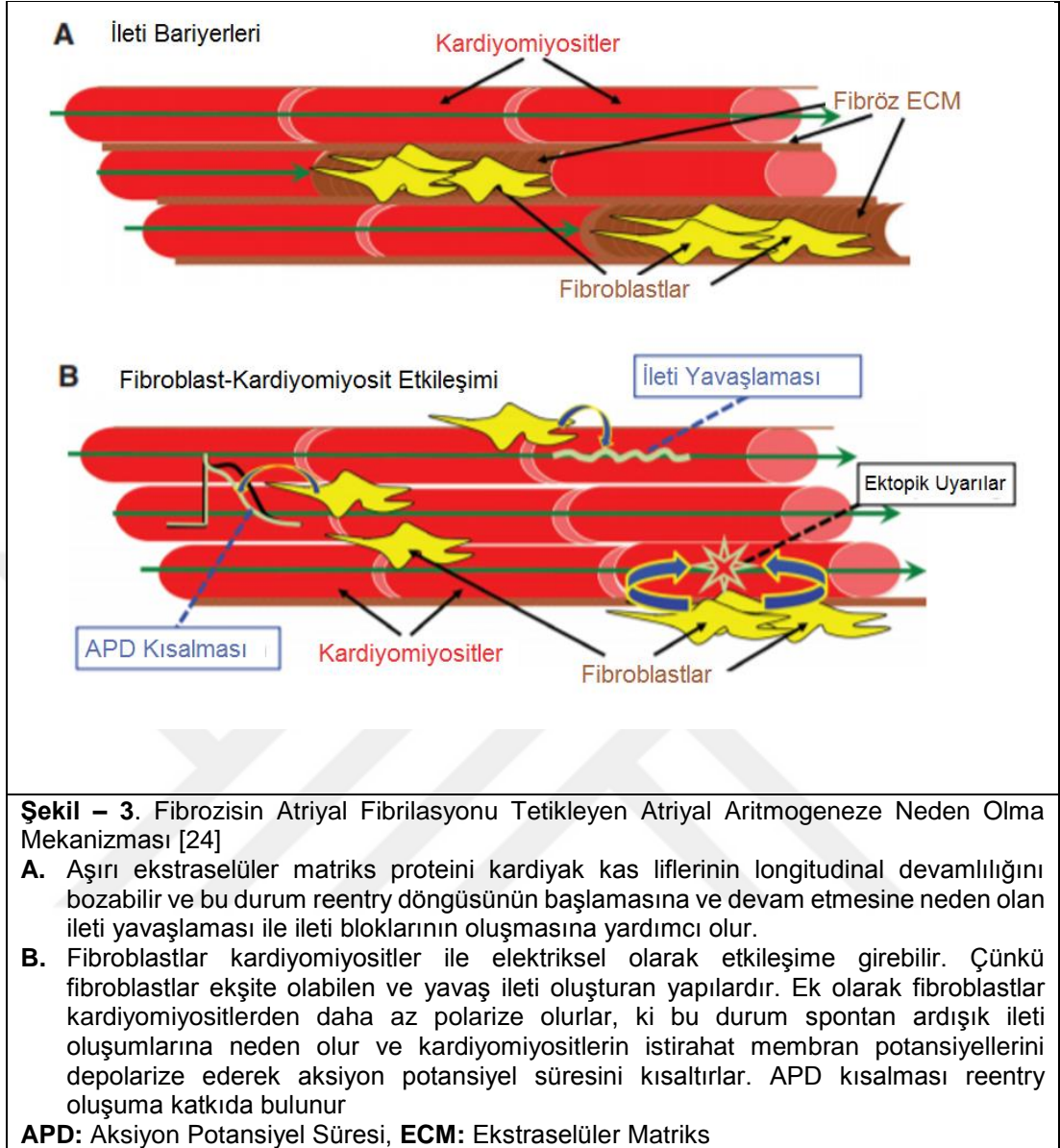
2.1.3.5.2. Yapısal Remodeling

Atriyal yapıdaki herhangi bir bozukluk dokunun atriyal fibrilasyona duyarlılığının artması için potansiyel bir risk faktörüdür. İnflamasyon, fibrozis ve hipertrofi gibi değişikliklerin nedeni çoğunlukla sol atriyum içi basıncı ve duvar stresini arttıran bir altta yatan yapısal kalp hastalığıdır (HT, KAH, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, KY gibi). Benzer olarak KAH nedenli atriyal iskemi ve amilodozis, hemokromatozis gibi infiltratif hastalıklar atriyal fibrilasyonu tetikleyebilir. Hipertansiyon, uyku apnesi, obezite, alkol veya bazı ilaçlar ve hipertiroidizm gibi kalp dışı faktörlerin tümü atriyal hücre ve fonksiyonları üzerinde patofizyolojik etkilere sahiptir. Atriyal biyopsiler, paroksizmal atriyal fibrilasyon tanılı bilinen yapısal bir kalp hastalığı bulunmayan hastalarda dahi miyokardit ve fibrozis ile uyumlu inflamatuvar infiltratları göstermiştir [8].

Yapısal remodeling atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde önemli bir kavramdır. Bu kavram atriyal dokuda ve hücre çatısında oluşan değişiklikleri içermektedir. Atriyal fibrilasyon tanılı bir hastanın atriyal kardiyomiyosit hücre

yapısında; miyoliz, glukojen birikimi, hücreler arası bağlantı bozuklukları, çekirdek kromatinindeki değişiklikler, mitokondriyal yıkılma, dağılım ve sarkoplazmik retikulumda farklılıklar nedenli değişiklikler oluşur. Ca^{+2} bağımlı calpain aktivasyonu ve proteolizis, hücre yapısının remodelinginde majör rol oynar. Hücre yapısındaki değişiklikler sonucunda atriyal kasılma bozuklukları oluşur ve bu durum da atriyal fibrilasyona karakteristiktir. Kasılma bozukluğu ile birlikte atriyal dilatasyon da oluşmaya başlar [24].

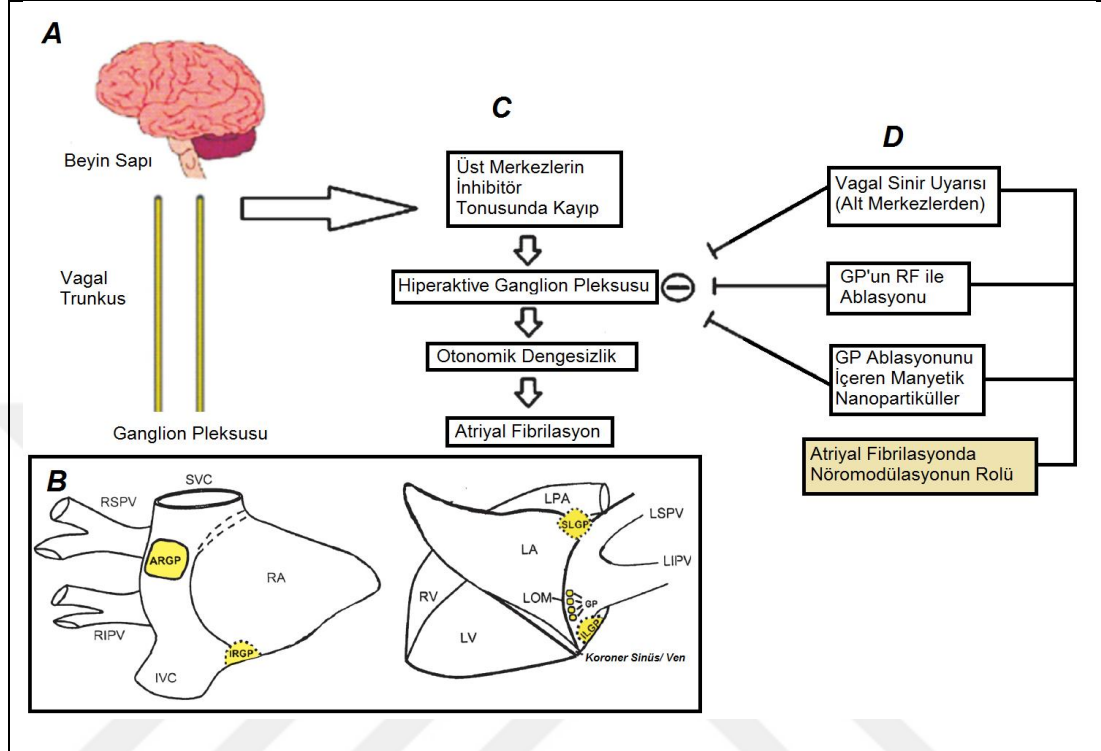
Reaktif intertisyel fibrozis kas dallarını birbirlerinden ayırır. Bu durum da elektriksel bütünlüğü bozmakta ve iletiyi yavaşlatmaktadır (Şekil—3A). Çünkü tamir süreci sonucunda ölü kardiyomiyositlerin yerini fibrotik doku almaktadır. Fibroblastlar elektriksel olarak kardiyomiyositler ile ilişki kurabilir ve fibroblastlar sayıca arttığında reentry ve/veya ektopik aktiviteyi tetikleyebilir (Şekil-3B). Fibroblast iyon kanalları bu nedenlerden dolayı yeni terapötik hedef olabilir. Çünkü fibroblast-kardiyomiyosit ilişkili aritmojenitenin baskılanması ve kollajen üretiminin engellenmesi ile atriyal fibrilasyon sürecindeki bir hastada, sürecin önemli bir basamağını tedavi edilebilir. Fibrozis atriyal fibrilasyonun kalıcı formlarına ilerlemesine neden olmaktadır. Bu nedenle atriyal fibrozis, atriyal fibrilasyonda hem bir tedavi hedefi hem de tedavi yanıtının prediktörü olabilir [27].



2.1.3.5.2. Nöral-Otonomik Remodeling

Otonom sinir sistemi atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Vagal uyarı asetil kolin bağımlı K^+ akımını (IK_{ACH}) tetiklerken, aksiyon potansiyel zamanını kısaltır ve reentran rotoların stabilitesini sağlar. Adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ise diyastolik Ca^{+2} sızıntısını artırır ve ryanodin reseptör-2'nin ($RyR2$) hiperfosforilasyonu nedenli oluşan gecikmiş after depolarizasyon (delayed after depolarisation-DAD) bağımlı ektopik uyarıları indükler. Atriyal sempatik uyarının fazla olması persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda ve taşikardi modellemesi yapılmış köpeklerde

gösterilmiştir. Otonomik nöral remodeling atriyal fibrilasyonun persistanlığını ve rekürrensi destekleyecek pozitif feed-back etkisi gösterir (Şekil – 4) [27].



Şekil-4. Kalbin Nöral Kontrolünün Şematik Gösterimi [28].

- Vagal trunkus beyin sapındaki vagal nukleustan köken alıp intrinsik kardiyak otonomik sinir sistemini veya ganglion pleksusu negatif etkileyen uyarılar oluşturmaktadır.
- Kalbin çevresindeki majör ganglion pleksusları: Sağ Anterior, Sağ İnfierior, Sol Süperior, Sol İnfierior. Küçük bir grup Marshal Ligamentinin çevresinde.
- Atriyal fibrilasyona neden olan ve üst merkezlerden gelen inhibitör tonus kaybı ile başlayan süreç
- Atriyal fibrilasyon tedavisi ve önlenmesinde farklı nöromodülasyon stratejiler: 1. Elektriksel veya elektromanyetik olarak vagal sinir uyarılması, 2. Ganglion Pleksusunun radyofrekans enerji ile ablasyonu (genellikle pulmoner ven izolasyonu ile birlikte yapılır), 3. Ganglion pleksusunu içeren manyetik nöropartiküller (bir nörotoksin olan N-ispropyl acrylamit monomeri ganglion pleksusunun içerisinde hapsolür ve ganglion pleksusu aktivitesinin baskılanmasını sağlar)

RSPV: Sağ Üst Pulmoner Ven, **RIPV:** Sağ Alt Pulmoner Ven, **LSPV:** Sol Üst Pulmoner Ven, **LIPV:** Sol Alt Pulmoner Ven, **ARGP:** Sağ Anterior Ganglion Pleksusu, **IRGP:** Sağ İnfierior Ganglion Pleksusu, **SLGP:** Sol Üst Ganglion Pleksusu, **ILGP:** Sol Alt Ganglion Pleksusu, **LOM:** Marshal Ligamenti, **SVC:** Süperior Vena Kava, **IVC:** İnfierior Vena Kava, **RA:** Sağ Atriyum, **LA:** Sol Atriyum, **RV:** Sağ Ventrikül, **LV:** Sol Ventrikül, **LPA:** Sol Ana Pulmoner Arter, **GP:** Ganglion Pleksusu

Pulmoner venlerdeki ve diğer lokasyonlardaki fokal uyarının atriyal fibrilasyonda nasıl oluştuğu araştırılmaya devam edilmektedir. Scherlag ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pulmoner ven üzerinden oluşturdukları ardışık uyarıların, pulmoner vene bitişik ganglion pleksuslarında simultan aktivasyon olmadığı durumlarda atriyal fibrilasyona neden olmadığı izlenmiştir [29].

Çalışmalar ganglion pleksusu ile atriyum ve ventrikül boyunca uzanan birbiriyle bağlantılı nöral ağın intrinsik kardiyak otonom sinir sistemini (intrinsic cardiac autonomic nervous system-ICANS) oluşturduğunu göstermiştir [28]. Po ve arkadaşları nörotransmitter olan asetil kolinin ganglion pleksusu içerisine verildiği zaman hem sağ hem sol superior vende fokal ardışık uyarıların başladığını göstermiştir.[30]

2.1.3.6. Kontraksiyon Problemleri

Atriyum kasılması istirahat halindeki bir bireyde sol ventrikül atım hacminin %20'sini oluşturur. Bu birey atriyal fibrilasyona girdiği takdirde atriyumun bu katkısı yok olur. Ek olarak atriyal fibrilasyonda oluşan uygunsuz ve düzensiz atriyal hız, sol ventrikül disfonksiyonuna da neden olabilir. Atriyal fibrilasyonda oluşan bu değişiklikler koroner kan akımını negatif yönde etkileyerek ventrikül dekompanzasyonuna katkı sağlayabilir. Bu yüzden atriyal fibrilasyonun düzeltilmesi kalp yetersizliği hastalarına semptomatik fayda sağlayabilir [27].

Konjestif kalp yetersizliği atriyal fibrilasyon prevalansını artırmaktadır. Atriyal fibrilasyonun tetiklenmesi; fibrozis, hücre gerilmesi, bozulmuş hücrel Ca^{+2} metabolizması ve iyonik akım remodelingi gibi hem reentryi hem de ektojik ateşlemeyi kolaylaştıran faktörler aracılığıyla gerçekleşir.

Atriyal fibrilasyon ventrikül disfonksiyonuna neden olmakta ve ventrikül disfonksiyonu da atriyal remodelingi uyarak atriyal fibrozisi tetiklemektedir. Atriyal fibrilasyon nedenli oluşan atriyal kasılma bozukluğu atriyal dilatasyona, gerilmeye ve remodelinge neden olur ve bu durum atriyal fibrilasyonu tedaviye dirençli hale getirir. Bu nedenle halkanın erken dönemde kırılması ile tedavi başarısının artacağı düşünülmektedir [27].

2.1.3.7. Genetik Temelli Atriyal Fibrilasyon

Özellikle erken başlangıçlı atriyal fibrilasyon hastalarında atriyal fibrilasyonun oluşmasına katkı sağlayan diğer kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız, güçlü kalıtsal faktörlerin olabileceği düşünülmektedir. Bazı genç hastalar kalıtsal kardiyomyopatilerden ve kanalopatilerden problem yaşamaktadır. Bu tekli gen hastalıkları ayrıca ani kardiyak ölüm riskini de

arttırmaktadır. Atriyal fibrilasyon hastalarının 3'te 1'i atriyal fibrilasyona yatkınlık sağlayan ve toplumda sık görülen genetik varyantlara sahiptir. Ancak bu varyasyonlar daha önce bahsedilen genetik bozukluklara kıyasla daha düşük bir risk artışına neden olmaktadır. Bu varyasyonlardan en az 14'ünün toplumdaki atriyal fibrilasyon prevalansını arttırdığı bilinmektedir. En önemli varyantlar 4q25 kromozomunun üzerindeki Pitx2 (paired-like homeodomain transcription factor 2) genine yakın yerde lokalize olmaktadır. Bu varyantlar atriyal fibrilasyon riskini 7 kata kadar arttırmaktadır[19].

2.1.4. Tanı

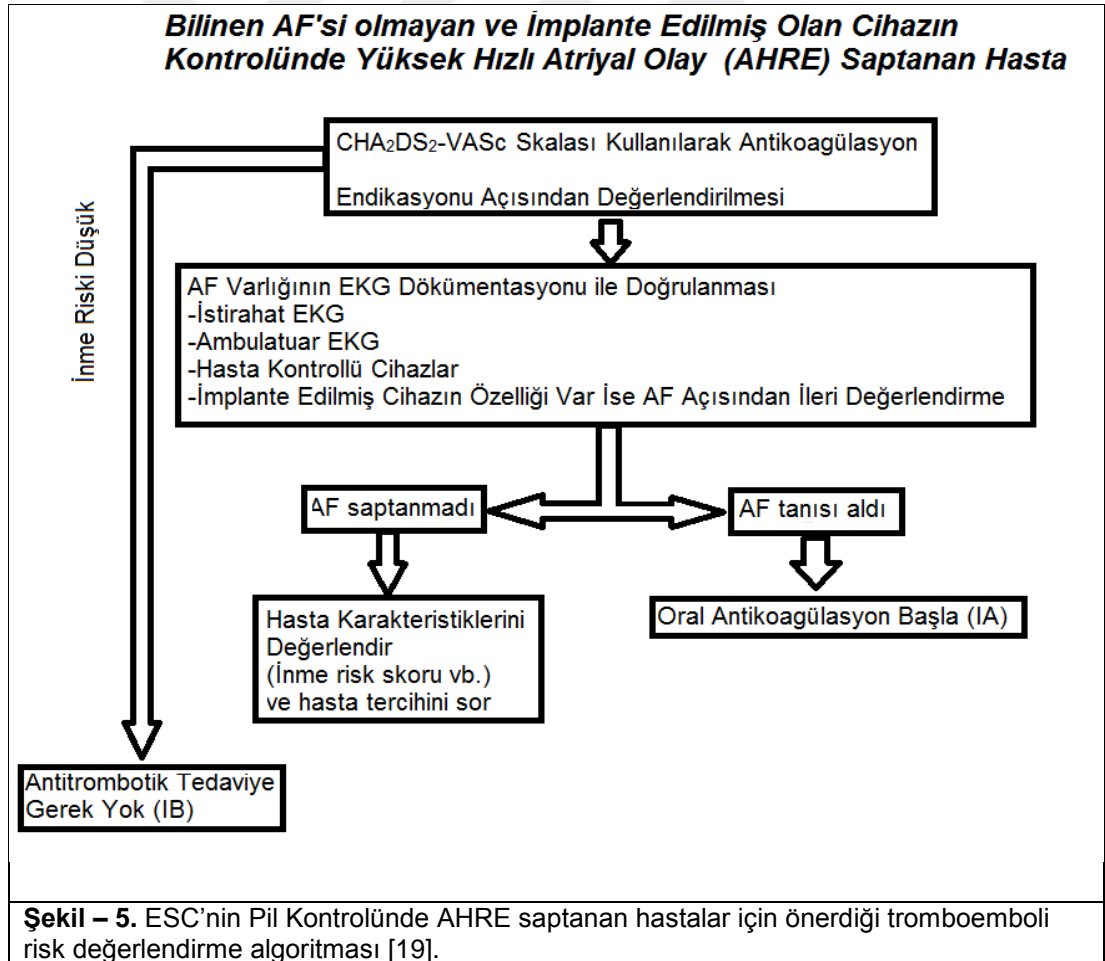
Atriyal fibrilasyon tanısı yüzeyel elektrokardiyografide atriyal fibrilasyonun tipik bulgularının saptanması ile koyulur. Bu tipik bulgular; düzensiz R-R aralıkları ve tek düze P dalgalarının yokluğudur. Atriyal fibrilasyon bulgularının tanısala hale gelebilmesi için aritmi epizodunun en az 30 sn süreli olması gerekmektedir. Atriyal fibrilasyonu bulunan hastalar semptomatik veya asemptomatik olabilir. Asemptomatik hastalar için atriyal fibrilasyon "sessiz AF" olarak isimlendirilmektedir. Sessiz AF'nin toplumda sık olması ve ilk olarak serebrovasküler olay (SVO) gibi durumlarda tanı alınması nedeniyle tanınması önemlidir[19].

2.1.4.1. Sessiz AF'lerin Taraması

Sessiz AF'lerin taramasının özellikle yaşlı popülasyonda (≥ 65 yaş) maliyet etkin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle 65 yaş üzeri bireylerde EKG veya nabız muayenesi (eğer aritmik nabız alınırsa EKG ile kontrolü) önerilir. Öte yandan paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastaların tespiti daha zordur. Bu hastaların nabız muayenesi veya EKG ile atriyal fibrilasyon tanısı alması güçtür. Bu nedenle paroksizmal atriyal fibrilasyon riski yüksek olan özellikle 75 yaş üzeri bireyler ve KY, kapak hastalığı gibi yapısal kalp hastalığı olanlarda daha uzun süreli ritim monitorizasyonu düşünülebilir. Uzun süreli ritim monitorizasyonu 24-72 saatlik holter ile ritim monitorizasyonu ile sağlanabilir. Teknolojinin gelişmesi ile kullanımı artan akıllı telefonlar, akıllı saatler, ritim analizi yapabilen tansiyon aletleri gibi yeni cihazlar ile de ritim monitorizasyonu sağlanabilir. Ritim monitorizasyonunun hangi cihaz ile yapılacağından bağımsız

olarak önerilen, paroksizmal atriyal fibrilasyon riski yüksek olan bireylerde daha uzun süreli ritim takibidir [8, 19].

İmplant edilebilen pacemaker ve defibrilatörlerin atriyal leadleri sayesinde günümüzde sürekli atriyal ritim monitorizasyonu yapılabilmektedir. Bu teknoloji ile atriyal yüksek hız epizodu (atrial high rate episode-AHRE) yaşayan hastalar saptanabilmektedir. Pacemakerı olan hastaların, risk profillerine göre değişmekle birlikte, %10-15'inde AHRE izlenmektedir. AHRE'nin belirgin atriyal fibrilasyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Buna karşın pil kontrollerinde AHRE saptanan hastalar atriyal fibrilasyon tanısı dökümanite edilmiş hastalara göre daha düşük inme riskine sahiptir. Bu nedenle AHRE saptandıktan sonra medikal tedavinin nasıl düzenleneceği ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Günümüzde AHRE saptanan hastalar için önerilen tromboemboli risk değerlendirme algoritması Şekil-5'te özetlenmiştir [19].



İlk başvuruları iskemik inme ile olan ve bu inmeden sağ kalım ile kurtulan hastalarda atriyal fibrilasyonun taranması gerekmektedir. Bu hastalarda şayet altta yatan paroksizmal atriyal fibrilasyon var ise medikal tedavinin düzenlenmesi ile yeni olayların önüne geçilecektir. Bu nedenle iskemik inmeden sağ kalan hastalar için atriyal fibrilasyonun araştırılması oldukça önemlidir ve daha uzun süreli ritim monitorizasyonları önerilmektedir [19].

2.1.4.1. Atriyal Fibrilasyon Tanı ve Tedavisi İçin Elektrofizyolojik Çalışma

Elektrofizyolojik çalışma girişimsel bir işlem olması nedeniyle atriyal fibrilasyon tanısı için ön planda düşünülmemektedir. Öte yandan, atriyal fibrilasyonu tetikleyen farklı bir supraventriküler taşikardi olması durumunda hem tanısal hem de tedavi yaklaşımı içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bu hastalarda altta yatan ritim bozukluğunun ablatif tedavisi atriyal fibrilasyonun rekürrensini azaltmaktadır. Buna ek olarak, atriyal fibrilasyonu olan bazı hastalarda geniş QRS kompleksinin bulunması ve yüksek ventrikül hızlı epizodların olması halinde, ventriküler taşikardi gibi yanlış tanıların koyulması söz konusu olabilir. Elektrofizyolojik çalışma bu hastalarda da tanısal anlamda faydalı olabilir [8].

2.1.5. Klinik

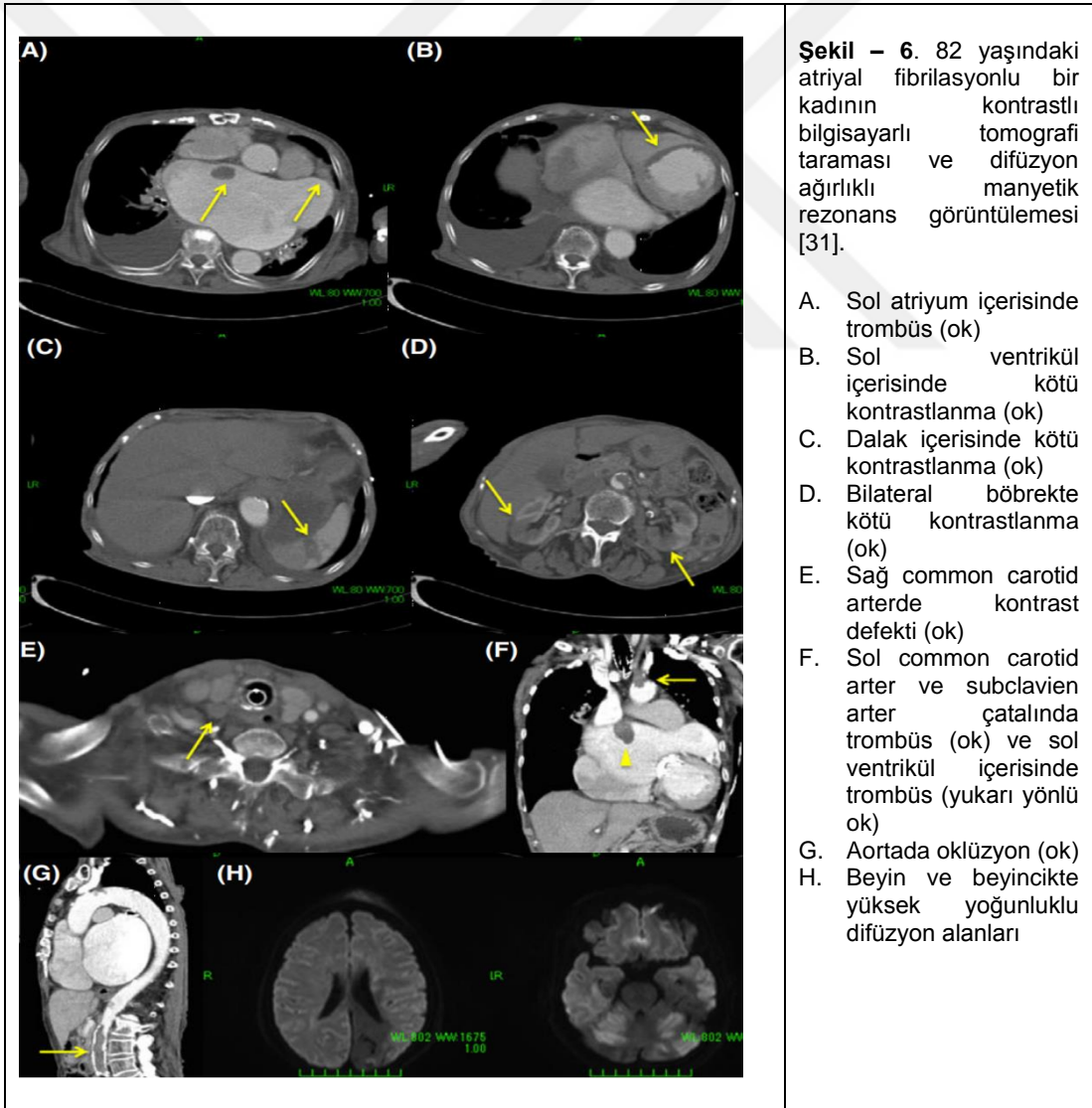
2.1.5.1. Semptomlar

Atriyal fibrilasyonun hemodinamik sonuçları suboptimal hız kontrolünden (çok hızlı veya çok yavaş hız dahil), koordine atriyal kasılmanın kaybolmasına ve ventriküler doluşun atımdan atıma farklılık göstermesi ile sempatik aktivasyonun artmasına kadar birçok farklı durumun kombinasyonudur. Bu yüzden her hastanın atriyal fibrilasyon nedeniyle semptomu farklı olabilmektedir. Bazı hastalar hiçbir semptom hissetmezken, bazı hastaları yorgunluk, çarpıntı, dispne, hipotansiyon, senkop veya kalp yetersizliği semptomlarından şikayetçi olabilmektedir [8].

Atriyal fibrilasyon tanılı hastalarda en sık izlenen semptom yorgunluktur. Eğer altta yatan bir kardiyak hastalık mevcut ise bazı hastalar bu hastalıkla

ilgili şikayetlerin artışı ile başvurabilmektedir. Ek olarak, atriyal fibrilasyon hem bu altta yatan kardiyak hastalıkların bir sonucu olabildiği gibi hem de bu hastalıkların oluşmasına neden olabilir. Örneğin asemptomatik bir atriyal fibrilasyon hastasında, uzun süre tanı almadığı ve yüksek ventrikül hız ile yaşamını devam ettirdiği takdirde yüksek ventrikül hız bağımlı ventrikül disfonksiyonu gelişebilir (taşikardi nedenli kardiyomiyopati) [8].

Atriyal fibrilasyonun inme riskini ve/veya periferik tromboemboli riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle atriyal fibrilasyon tanılı bir hasta iskemik inme veya periferik tromboemboli semptomları ile de başvurabilir (Şekil – 6) [8].



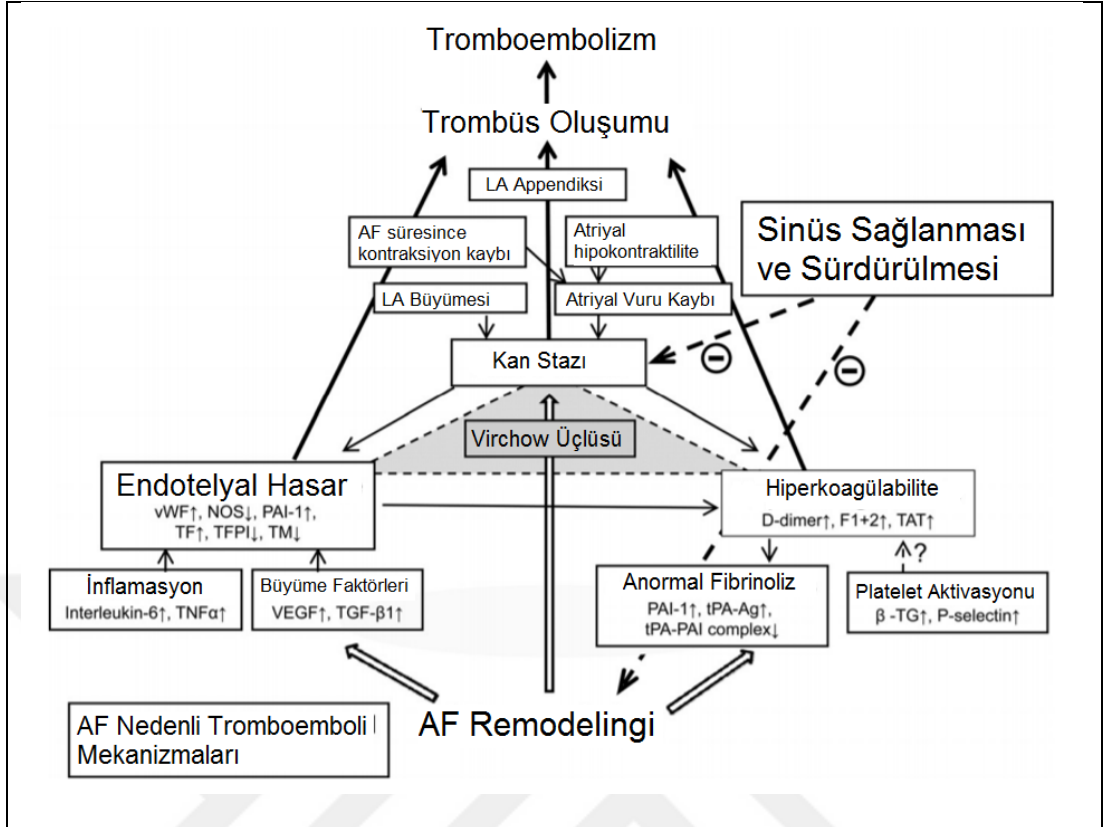
ESC atriyal fibrilasyon tanılı bireyler için Avrupa Kalp Ritim Cemiyetinin (European Heart Rhythm Association-EHRA) atriyal fibrilasyon semptom skalasının kullanılmasını önermektedir (Tablo – 6) [19].

Modifiye EHRA Skoru	Semptom	Tanım
1	Yok	Atriyal fibrilasyon herhangi bir semptoma neden olmuyor.
2a	Hafif	Normal günlük aktiviteler AF nedenli semptomlardan etkilenmiyor.
2b	Orta	Normal günlük aktiviteler AF nedenli semptomlardan etkilenmiyor; ancak hastalar semptom yüzünden sorun yaşıyor.
3	Ciddi	Normal günlük aktiviteler AF nedenli semptomlardan etkileniyor.
4	Kısıtlayıcı	Normal günlük aktiviteler AF nedenli semptomlar yüzünden devam ettirilemiyor.

2.1.5.2. Tromboembolik Komplikasyonlar

Tromboembolizm atriyal fibrilasyonun en önemli komplikasyonlarından biridir. Atriyal fibrilasyon nedenli iskemik inme için de en yaygın risk faktörü yaşlılıktır. Sol atriyum içerisinde oluşan trombus kırmızı kan hücreleri ve fibrinden oluşmakta, yani tipik olarak düşük akımlı venöz trombus benzemektedir. Bu nedenle atriyal fibrilasyon nedenli iskemik inmenin korunmasında antikoagulan ilaçlar antiplatelet ilaçlara göre daha üstündür [27].

Atriyal fibrilasyon nedenli trombus oluşum patofizyolojisinin temelinde Virchow triyadı; staz, endotelyal hasar ve koagülasyona yatkınlık, yer almaktadır (Şekil – 7). Staz, özellikle atriyumun kör bir poş yapısı olan apendiks içerisinde oluşmaktadır ve trombus oluşumunda en önemli rolü oynamaktadır. Atriyal fibrilasyonda atriyal kasılmanın bozulması farklı mekanizmalar nedenli oluşmaktadır. Bu mekanizmaların başında Ca^{+2} depolarının; kısalmış aksiyon potansiyel zamanı, Ca_L kanalından azalmış iyon akımı ve miyoflaman proteinlerinin fosforilasyonu nedenli, azalması gelmektedir. Atriyumun kasılma fonksiyonları bu değişiklikler nedeniyle kardiyoversiyondan hemen sonra düzelmekte ve tromboemboli riski kardiyoversiyondan sonra devam etmektedir [27].



Şekil – 7. Atriyal Fibrilasyon İlişkili Tromboembolinin Altında Yatan Mekanizmalar [27].
vWF: von Willebrand Faktör, **NOS:** Nitrik Oksit Sentaz, **TF:** Doku Faktörü, **TFPI:** Doku Faktör Yolu İnhibitörü, **TM:** Trombomodulin, **TNF α :** Tümör Nekroz Faktörü- α , **VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü, **TGF- β 1:** Transforme edici Büyüme Faktörü- β 1, **F1+2:** Protrombin fragmanı 1+2, **TAT:** trombin/antitrombin kompleksi, **tPA-Ag:** doku tipi plazminojen aktivatör-antijeni, **tPA-PAI:** doku tipi plazminojen aktivatör-plazminojen aktivatör inhibitörü, **β -TG:** β -tromboglobulin, **LA:** Sol Atriyum.

Atriyal fibrilasyonda; azalmış nitrik oksit üretimi, protrombotik plazminojen aktivatör inhibitör-1'in üretiminin artması ve trombomodulin ile doku faktör yolu inhibitörlerinin inhibe olması nedenli atriyal endotelial hasarın olduğu yönünde bulgular mevcuttur [27].

2.1.5.3. Atriyal Fibrilasyon Risk Faktörleri

Çok sayıda klinik risk faktörü (Tablo – 7,8) atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilidir. Bu risk faktörlerinden önemli bir kısmı modifiye edilebilirdir ve tümünün atriyal fibrilasyon patofizyolojisine direkt veya indirekt etkisi vardır (Tablo – 7). Buna ek olarak çok sayıda geri dönebilir atriyal fibrilasyon nedeni bildirilmiştir. Ağır içicilik, kardiyotorasik veya nonkardiyak cerrahi, miyokard enfarktüsü, perikardit, hipertiroidi, pnömoni ve pulmoner emboli bu geri dönüştürülebilir AF nedenlerinden bazılarıdır. Bununla birlikte atriyal

fibrilasyona neden olan faktörler düzeltilmediği takdirde atriyal fibrilasyon persistan forma doğru ilerleyecektir[8].

Tablo – 7. Atriyal Fibrilasyon Risk Faktörleri ve Olası Mekanizmalar [24]

Risk Faktörü	Olası Mekanizma
Yaş	Yapısal Remodeling
Erkek Cinsiyet	İyon kanallarının yönettiği repolarizasyon, Yapısal Farklılık
Hipertansiyon	Yapısal Remodeling
Kalp Kapak Hastalıkları	Yapısal Remodeling
Kalp Yetersizliği	Yapısal Remodeling, Anormal Kalsiyum Tutulumu
Koroner Arter Hastalığı, Akut Atriyal İskemi	İletide Yavaşlama, Blok
Eski Atriyal Enfarkt	Yapısal Remodeling, Anormal Kalsiyum Tutulumu
Obezite	Yapısal Remodeling
Obstruktif Uyku Apnesi (OSAS)	Yapısal Remodeling
Sigara	Yapısal Remodeling
Ağır Egzersiz	Otonomik Değişiklikler, Yapısal Remodeling
Diyabetes Mellitus	Yapısal Remodeling, Otonomik Değişiklikler
Hipertiroidi	Yapısal Remodeling, İyon Akım Remodelingi, Pulmoner Ven Aktivitesi, Otonomik Değişiklikler

Tablo – 8. Kardiyovasküler ve Bağımsız Olarak Atriyal Fibrilasyon İle İlişkili Diğer Durumlar [19]

Durum	AF ile İlişkisi	Durum	AF ile İlişkisi	Durum	AF ile İlişkisi
Genetik Predispozisyon (AF ilişkili gen varyantları nedeni)	HR: 0.4-3.2 arası	KOAH	HR:	Miyokard Enfarktüsü	HR:
		FEV1 ≥%80	1.00 (Referans)		1.46 (95% CI 1.07–1.98)
		FEV1 %60-80	2.67 (95% CI 2.04–3.48)		
		FEV1 <%60	3.52 (95% CI 1.73–7.15)		
Hipertansiyon (Tedavi edilmiş)	HR: 1.32 (95% CI 1.08–1.60)	OSAS	HR: 2.18 (95% CI 1.34–3.54)	Tiroid Disfonksiyonu	(Referans Ötiroid)
				Hipotiroidi	HR 1.23 (95% CI 0.77–1.97)
				Subklinik Hipertiroidi	RR 1.31 (95% CI 1.19–1.44)
				Belirgin Hipertiroidi	RR 1.42 (95% CI 1.22–1.63)
İleri yaş	HR:	Obezite	HR:	Kalp Kapak Hastalığı	RR 2.42 (95% CI 1.62–3.60)
50-59 yaş	1.00 (Referans)	Normal Kilolu	1.00 (Referans)		
60-69 yaş	4.98 (95% CI 3.49–7.10)	Fazla Kilolu	1.13 (95% CI 0.87–1.46)		
70-79 yaş	7.35 (95% CI 5.28–10.2)	(VKI 25-30 kg/m²)			
80-89 yaş	9.33 (95% CI 6.68–13.0)	Obez	1.37 (95% CI 1.05–1.78)		
		(VKI ≥31 kg/m²)			
Alkol Tüketimi	HR:	Kronik Böbrek Hastalığı	HR:	Diyabetes Mellitus	HR: 1.25 (95% CI 0.98–1.60)
Kullanmayan	1.00 (Referans)	Yok	1.00 (Referans)		
1-6 Birim/Hafta	1.01 (95% CI 0.94–1.09)	Evre 1-2	2.67 (95% CI 2.04–3.48)		
7-14 Birim/Hafta	1.07 (95% CI 0.98–1.17)	Evre 3	1.68 (95% CI 1.26–2.24)		
15-21 Birim/Hafta	1.14 (95% CI 1.01–1.28)	Evre 4-5	3.52 (95% CI 1.73–7.15)		
>21 Birim/Hafta	1.39 (95% CI 1.22–1.58)				
Kalp yetersizliği	HR: 1.43 (95% CI 0.85–2.40)	Sigara	HR:	Egzersiz	HR:
		Hiç içmemiş	1.00 (Referans)	Hiç yapmayan	1.00 (Referans)
		Eski içici	1.32 (95% CI 1.10–1.57)	<1 Gün/Hafta	0.90 (95% CI 0.68–1.20)
		Aktif içici	2.05 (95% CI 1.71–2.47)	1-2 Gün/Hafta	1.09 (95% CI 0.95–1.26)
				3-4 Gün/Hafta	1.04 (95% CI 0.91–1.19)
				5-7 Gün/Hafta	1.20 (95% CI 1.02–1.41)

2.1.6. Tedavi

Atriyal fibrilasyon tedavisi tromboemboliden korunma tedavisi, kalp hızı kontrolü tedavisi ve ritim kontrolü tedavisi olmak üzere 3 ana başlık altında toparlanabilir. Atriyal fibrilasyon hastalarının her biri birbirinden farklı özelliklere sahip olup her hastaya aynı tedavi verilemez. Bu hastalar içerisinde tromboemboli profilaksisi alması gerekenler olduğu gibi tromboemboli profilaksisinin gerekmediği hasta grupları mevcuttur. Aynı durum kalp hızı kontrolü ve ritim kontrolü tedavisi için de geçerlidir.

2.1.6.1. Tromboemboliden Korunma

Atriyal fibrilasyon hastalarında belirgin olarak tromboemboli risk artışı mevcuttur. Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak atriyal fibrilasyonun mevcudiyeti inme riskini 5 katına kadar arttırmaktadır [8]. Bunun dışında ek risk faktörlerinin bulunması ise atriyal fibrilasyondaki inme ve sistemik tromboemboli riskini daha da arttırmaktadır. Her hastada bu risk faktörlerinin farklı olması nedeniyle tromboemboli riski farklıdır [19, 32].

Oral antikoagülasyon atriyal fibrilasyonlu hastalarda iskemik inmenin önlenmesinde oldukça etkilidir ve majör kanama riskinde artışa rağmen belirgin bir net klinik fayda sağlar [33].

Atriyal fibrilasyonu olan ve oral vitamin K antagonisti (VKA) kullanan hastalarda izlenen majör kanama oranları %1,3'ten %7,2'ye kadar bildirilmektedir [25]. Bu nedenle en uygun tromboemboli profilaksi tedavisinin belirlenmesi için öncelikle hastaların tromboemboli ve kanama risk değerlendirmesinin yapılması gerekmektedir.

2.1.6.1.1. Tromboemboli Risk Skorlama Sistemleri

Atriyal fibrilasyon tanılı hastalardaki inme riskini tahmin edebilmek için çok sayıda skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar içerisinde en bilinenleri CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, R₂CHADS₂ ve ATRIA'dır (Tablo – 9) [34].

CHADS₂ skoru oral antikoagülan kullanımından fayda görebilecek olan orta ve yüksek riskli hastaların seçilmesi için uygun gibi gözükmemektedir. Öte yandan, CHADS₂ skalasına göre 0 skoru alan hastalarda yıllık inme oranı %2

olarak izlenmiştir (Tablo – 10). Bu nedenle bazı hasta hastaların CHADS₂ skorlama sistemine göre yanlış olarak düşük riskli sınıflandırılıp oral antikoagülan almadığı düşünülmüştür. CHADS₂ skorlama sisteminin bu limitasyonu yeni nesil oral antikoagülanların kullanımı ile daha belirgin bir kusur haline gelmiştir. Çünkü günümüzde direkt etkili oral antikoagülan olarak tanımlanan bu ilaçlar randomize klinik çalışmalarında en az varfarin kadar etkin; ancak intrakraniyal kanama riski açısından daha güvenli sonuçlar vermiştir. Bu yüzden direkt etkili oral antikoagülanları kullanacak atriyal fibrilasyon hastaları için daha düşük bir tromboemboli risk eşiği belirlenmesi gerekebilir [34]. Hem AHA hem de ESC daha eski kılavuzlarında CHADS₂ skorlama sistemi kullanılmasını önerirken, günümüzde CHA₂DS₂-VASc skorlama sisteminin kullanılmasını önermektedir [8, 19].

CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi CHADS₂ sistemine ek inme risk faktörlerinin (Vasküler hastalık ve kadın cinsiyet) değerlendirmesini önermektedir. CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemine göre 0 ve 1 puan alan hastaların yıllık inme riski sırası ile %0,66 ve %1,45'tir (Tablo – 10). CHA₂DS₂-VASc skorlama sistemi 2010 yılından sonra kullanılmaya başlamış ve gerçek düşük riskli hastayı en uygun şekilde tanıyan skorlama sistemi olarak düşünülmüştür [34].

Günümüzde renal disfonksiyonun atriyal fibrilasyonlu bir hastada risk faktörü olduğu bilinmekte ve tromboemboli risk değerlendirmesindeki rolü halen araştırılmaktadır [34]. ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) çalışmasında [35] takip edilen 33.165 hastanın, 10.980'i antikoagülan almayan hasta, 676'sında 1 yıl içerisinde tromboembolik olay izlenmiştir. Bu çalışmada kronik böbrek hastalığının atriyal fibrilasyondaki tromboembolik olay riski açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kronik böbrek hastalığını da skorlama sistemine dahil eden ATRIA isimli yeni bir skorlama sistemi önerilmiştir [36]. Kronik böbrek hastalığının tromboemboli risk değerlendirme sistemi içerisine dahil eden ATRIA ve Rocket-AF (Rivarokxaban Once – Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and

Embolizm Trial in Atrial Fibrillation) çalışmalarının kohortları üzerinden üretilen diğer bir sistem de R₂CHADS₂'dir [37].

Tablo – 9. Skorlama Modellerine Dahil Edilen İnme Risk Faktörleri [34]

Skorlama Şeması	Skor Aralığı	Yaş	HT	DM	KKY	İnme/TİA	VH	KC	RH	Pr
CHADS ₂	0-6	>75 ise 2 puan	+	+	+	+	-	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0-9	>75 ise 2 puan 74≥ ≥65 ise 1 puan	+	+	+	+	+	+	-	-
R ₂ CHADS ₂	0-8	>75 ise 2 puan	+	+	+	+	-	-	+	-
ATRIA	0-12 (inme öyküsü olmayan hastada) 7-15 (inme öyküsü olan hastada)	<65, 65-74, 75-85 ve >85 için farklı skorlar	+	+	+	İnme olup olmamasına göre farklı skorlamalara sahiptir	-	+	+	+

HT: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KKY:** Konjestif Kalp Yetersizliği, **TİA:** Geçici İskemik Atak, **VH:** Vasküler Hastalık, **KC:** Kadın Cinsiyet, **RH:** Renal Fonksiyon Bozukluğu, **Pr:** Proteinüri

Tablo – 10. Farklı skorlama modellerine göre inme/tromboembolik olay insidansı (her 100 kişide/yıllık) [34]

Skor	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc (Aspirin Kullanımı İçin Türetilmiş Edilmiş Kohort)	CHA ₂ DS ₂ -VASc (Onaylanmış Kohort)	R ₂ CHADS ₂ (Varfarinsiz kohort)	ATRIA
0	1,9	0	0,66	0,36	0,1
1	2,8	0,7	1,45	1,26	0,4
2	4,0	1,9	2,92	2,21	1,0
3	5,9	4,7	4,28	2,57	0,7
4	8,5	2,3	6,46	3,59	0,6
5	12,5	3,9	9,97	5,32	1,0
6	18,2	4,5	12,52	5,91	1,9
7	-	10,1	13,96	2,77	2,5
8	-	14,2	14,10	7,43	3,9
9	-	100	15,89	-	4,3
10	-	-	-	-	6,4
11	-	-	-	-	6,2
12	-	-	-	-	11,0
13	-	-	-	-	7,5
14	-	-	-	-	16

Hem AHA hem de ESC güncel atriyal fibrilasyon kılavuzlarında CHA₂DS₂ -VASc skorlama sisteminin kullanılmasını önermektedir. Her iki kılavuz da bu skorlama sistemine göre 1 puan alan bireylerde antikoagulan kullanımının kar-zarar durumuna göre düşünülmesi gerektiğini, 2 puan alan

bireylerde ise antikoagulan kullanımının endike olduğunu belirtmektedir. Herhangi bir ek risk faktörü olmayan kadın bireylerin CHA2 DS2 -VASc skoruna göre 0 puan aldığı unutulmamalıdır [8, 19].

2.1.6.1.2. Kanama Risk Skorlama Sistemleri

Varfarin ile oral antikoagülasyon tedavisi atriyal fibrilasyon hastalarında iskemik inme için iyi tanımlanmış bir tedavi yöntemidir [38]. Günümüzde vitamin K antagonistleri birçok hasta için yerlerini direkt trombin veya faktörXa inhibitörlerine bırakmaktadır. Atriyal fibrilasyon prevalansının artması ile, varfarine göre majör kanama yan etkileri düşük olan bu direkt etkili oral antikoagulan ilaçlar hastalarda daha sık kullanılmaya başlamıştır. Yine de atriyal fibrilasyon için risk faktörü olan yaş, kronik böbrek hasarı, hipertansiyon gibi faktörlerin kanama için de risk faktörü olması nedeniyle kanama olayları sıkça görülmektedir. Bu nedenle her ne kadar antikoagulan ilaçların yararı açık olsa da hastaların kanama riskleri göz önünde bulundurulmalı ve medikal tedavi kar-zarar hesabına göre başlanmalıdır. Atriyal fibrilasyon hastaları için özel kanama skorlama sistemleri geliştirilmiştir[39]. Bu skorlama sistemleri hem klinisyenlere kanama riski hakkında bilgi vermekte, hem de hastaların modifiye edilebilir kanama risk faktörlerinin irdelenmesini hatırlatmaktadır.

Tablo – 11. Oral Antikoagulan Tedavi Kullanan Hastalarda Kanama Riskini Etkileyen Faktörler [25]

Tedavi modalitesi
<ul style="list-style-type: none">• Artmış monitörizasyon sıklığı veya kendi kendine doz ayarlaması• Yaş• Genetik• Geçirilmiş inme• Anemi• Kanama öyküsü• Komorbid hastalıklar (Hipertansiyon, böbrek hasarı, karaciğer hastalığı)
Konkomitan Medikasyon veya Alkol
<ul style="list-style-type: none">• Antiplatelet ajanlar• Uygunsuz alkol alımı• NSAİİ kullanımı• Antikoagülasyonun yoğunluğunu etkileyecek medikasyon

2006 yılında Gage ve arkadaşları, ileri yaşlı atriyal fibrilasyon hastalarının kanama riskinin değerlendirilmesi için bir skorlama sistemi önermişlerdir. Mevcut olan 3 farklı skorlama sistemini kombine ederek

HEMORR₂HAGES sistemini oluşturmuşlardır (Tablo – 12). Kanama öyküsünün 2 puan aldığı bu sistemde, hepatik veya renal hastalık, uygunsuz alkol alımı, malignite, ileri yaş (≥75), azalmış platelet sayısı ve fonksiyonlarında bozukluk, anemi, kontrolsüz HT, genetik faktörler (CYP 29 tekli nükleotid polimorfizmi), düşme riski (nöropsikiyatrik bozukluk dahil) ve inme risk faktörleri bulunan hasta risk faktörü başına 1 er puan alır [40].

HEMORR₂HAGES kanama risk skorum modelinin majör limitasyonu karmaşıklığıdır. Hastaların değerlendirilmesi için en az 13 farklı faktör dikkate alınmalıdır ve bu faktörlerden bazılarının; düşme riski, uygunsuz etanol kullanımı, genetik faktörler gibi, kestirilmesi zordur [39].

Tablo – 12. HEMORR₂HAGES Kanama Riski Skorum Sistemi [40]

Skor	Kanama (100 hastada/Yılda)	2 Puan:
0	1,9	• Kanama Öyküsü (Yeniden Kanama Riski)
1	2,5	1 Puan (Her Bir Risk Faktörü İçin):
2	5,3	• Hepatik Veya Renal Hastalık,
3	8,4	• Uygunsuz Alkol Alımı,
4	10,4	• Malignite
≥5	12,3	• İleri Yaş (≥75)
Ek skor	4,9	• Azalmış Platelet Sayısı Ve Fonksiyonlarında Bozukluk
		• Anemi
		• Kontrolsüz Ht
		• Genetik Faktörler (Cyp 29 Tekli Nükleotid Polimorfizmi),
		• Düşme Riski (Nöropsikiyatrik Bozukluk Dahil) Ve İnme Öyküsü

Pisters ve arkadaşları atriyal fibrilasyonu olan bir hastada 1 yıllık kanama riskini ön gördürecek pratik bir skorum sistemi oluşturmak amacıyla HAS-BLED skorum sistemini geliştirmişlerdir (Tablo – 13) [41]. Bu skorum sistemi pratik olması nedeniyle günümüzde halen kullanılmakta olup, ESC'nin güncel atriyal fibrilasyon kılavuzunda hastaların risk değerlendirilmesinde önerdiği skorum sistemlerinden birisidir [19].

Tablo – 13. HAS-BLED Kanama Riski Skorum Sistemi [41]

Skor	Kanama (100 hastada / Yılda)	
0	1,13	• Hipertansiyon: 1 puan
1	1,02	• Anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu: 1/2 puan
2	1,88	• İnme öyküsü: 1puan
3	3,74	• Labil INR: 1 puan
4	8,70	• İleri yaş (>65): 1 puan
		• İlaç (ASA vb) / Alkol: 1/2 puan

Fang ve arkadaşları retrospektif olarak ATRIA çalışmasındaki, Northern California'nın sağlık sistemi Kaiser-Permanente çalışması temelli, 9186 hastayı incelemiş ve bu inceleme sonrası majör kanama için risk faktörlerini çıkarmışlardır. Bu çalışma sonrası ATRIA kanama risk skorum sistemi oluşturulmuştur [42]. ATRIA sistemi de ESC tarafından kanama risk değerlendirmesinde kullanılabilecek sistemlerden birisi olarak önerilmektedir [19].

Tablo – 14. ATRIA Kanama Riski Skorum Sistemi [42]

Risk Kategorisi	Kanama (100 hastada / Yılda)	
Düşük (0-3)	0,76	• Anemi: 3 puan
Orta (4)	2,62	• Ciddi Renal Hastalık: 3 puan
Yüksek (5-10)	5,76	• Yaş ≥ 75: 2 puan
		• Kanama öyküsü: 1 puan
		• Hipertansiyon: 1 puan

2.1.6.1.3. Tromboemboli Profilaksisinde Medikal Tedavi

Sol atriyum içerisinde oluşan trombus kırmızı kan hücreleri ve fibrinden oluşmakta, yani tipik olarak düşük akımlı venöz trombose benzemektedir. Bu nedenle atriyal fibrilasyon nedenli iskemik inmenin korunmasında antikoagulan ilaçlar antiplatelet ilaçlara göre daha üstündür [27].

Atriyal fibrilasyonda artan tromboemboli riskinden korunma amacıyla antikoagulanlar 1960'lardan beri kullanılmaktadır [23]. Atriyal fibrilasyon tedavisinde subkütan ve intravenöz antikoagulanlar (unfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin vb.) kullanılabileceği gibi ayaktan tedavi alan hastalarda oral ilaçların kullanılması gerekmektedir.

Vitamin K antagonistleri oral antikoagülanlardan ilk kullanılanı olup tarihsel önemi büyüktür [23]. Vitamin K antagonistleri Karl Paul Link tarafından ilk olarak 1941 yılında keşfedilmiştir. İlk keşfedilen molekül dicumarol olup günümüzde en sık kullanılan molekül warfarindir [43]. Vitamin K antagonistleri, koagülasyon kaskadındaki vitamin K bağımlı sentezlenen faktör II-VII-IX-X'u inhibe ederek etki etmektedir [43]. Vitamin K antagonistini kullanan bir atriyal fibrilasyon hastasının ek risk faktörü yok ise hastanın hedef INR'sinin 2-3 arasında olması beklenmektedir [44].

Direkt etkili oral antikoagülan ilaçlar ise vitamin K antagonistlerine göre görece daha yeni bir grup olup temelde direkt olarak faktör II veya faktör Xa inhibisyonu yaparak etki gösterirler. Günümüzde atriyal fibrilasyonun tedavisinde mevcut kullanımda olan direkt trombin (FII) inhibitörü dabigatran, faktör Xa inhibitörü de rivaroksaban, apiksaban ve edoksabandır [43].

Hem vitamin K antagonistlerinin hem de direkt etkili oral antikoagülan ilaçların etkinliği radomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Bununla birlikte hem ESC hem de AHA atriyal fibrilasyon kılavuzlarında hastalara herhangi bir kontrendikasyon olmadığı takdirde direkt etkili oral antikoagülan ilacın kullanılmasını önermektedir. Şayet bu ilaçlar için bir kontrendikasyon mevcut ise (valvuler atriyal fibrilasyon, mekanik kalp kapağı, son dönem kronik böbrek hastalığı vb) vitamin K antagonistlerinin kullanılması önerilmektedir [8, 19].

2.1.6.1.4. Tromboemboliprolifaksisinde Sol Atriyal Appendiks Oklüzyonu/Eksizyonu

AHA ve ESC güncel atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzlarında antikoagülan ilaç kullanamayan veya antikoagülan ilaçların kontrendike olduğu ve tromboemboli riskinin yüksek olduğu hasta grubunda sol atriyal appendiksin perkütan yol ile oklüzyonunun ya da cerrahi yol ile eksizyonunun yapılabileceğini bildirmektedir [8, 19]. Günümüzde Amplatzer® (AGA Medical Corporation, Plymouth, MN, USA), Watchman® (Atritech, Inc., Plymouth, MA, USA), Amplatzer™ Amulet™ (AGA, St Jude Medical, Minneapolis, MN) cihazları endokardiyal yol ile kapatılmada, Lariat (Sentre HEART, Redwood

City, CA, USA) cihazı ise epikardiyal yol ile sol atriyal appendiks kapatılması işleminde kullanılmaktadır [45].

2.1.6.2. Atriyal Fibrilasyonda Kalp Hızı Kontrol Tedavisi

Atriyal fibrilasyon ritminde atriyal depolarizasyon hızının yüksek olması nedeniyle atriyoventriküler (AV) nodun depolarizasyon hızı da yüksektir. AV noda ulaşan ileti sayısı fazla olsa da AV nod özelleşmiş yapısı sayesinde iletilerin bir kısmını baskılar. Baskılanmaya rağmen ventriküle iletilen ileti sayısı normal sinüs ritmindeki bir bireye göre yüksektir. Bu sebeple atriyal fibrilasyonlu bireylerde ventrikül depolarizasyon hızı yüksektir ve semptomların büyük bir kısmı bu ventrikül hızın yüksek olması ile ilgilidir [46]. Ventrikül hızının düşürülmesi birçok hastada semptomatik rahatlama sağlamaktadır. Akut ve idame tedavide ventrikül hızı farmakolojik olarak beta-blokör, non-dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleri ve digoksin ile kontrol edilebilir. Amiodarone ve propafenon gibi bazı antiaritmiklerin hız kontrol edici etkileri olsa da bu ilaçlar zorunda kalınmadığı sürece ritim kontrolü dışında kullanılmamalıdır [19].

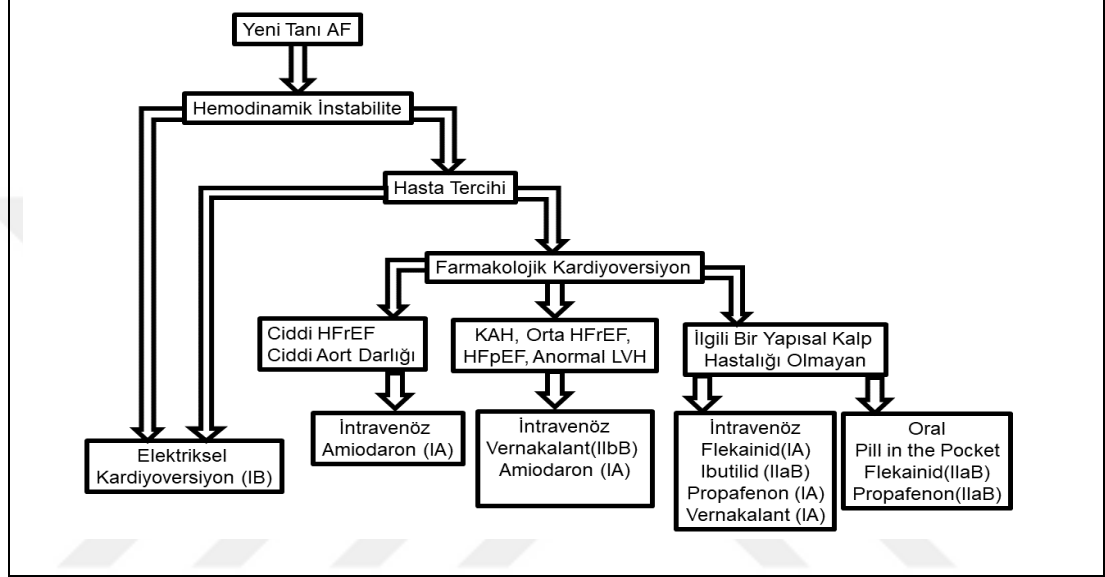
Uygun doz ve sürede uygulanan farmakolojik tedaviye dirençli hastalarda, ventrikül hızı arttıracak atriyal fibrilasyon dışında bir mekanizmanın olmadığı gösterildikten sonra hastalara pacemaker implantasyonu ve takiben AV nod ablasyonu da hız kontrolü için uygulanabilecek diğer bir tedavi yöntemidir [19].

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki atriyal fibrilasyon hastalarında hız kontrol tedavisinin uygulanması, hız kontrol tedavisi almayan hastalara göre mortaliteyi azaltmaktadır [47]. Öte yandan rekürren persistan atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda hız kontrol tedavisinin ritim kontrolüne göre kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede non-inferior olduğu izlenmiştir [48].

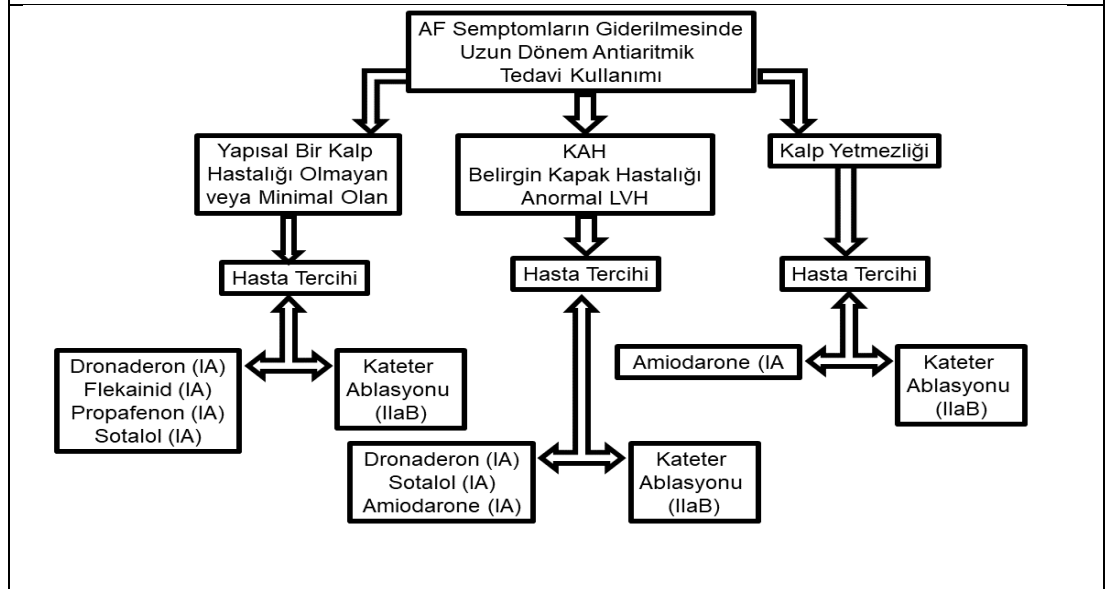
Hız kontrolü tedavi stratejisi kullanılan ilaçların yan etki profilinin güvenli olması, hastaya ek işlem yapılması gerekliliği olmaması nedeniyle hasta ve hekim tarafından sıklıkla tercih edilebilmektedir [8].

2.1.6.3. Ritim Kontrol Tedavisi

Sinüs ritminin sağlanması ve idame ettirilmesi atriyal fibrilasyon tedavisinde hız kontrolünde olduğu gibi tamamlayıcı bir tedavidir. Antiaritmik ilaçların (Tablo – 15) sinüs ritminin sağlanmasında etkin olduğu bilinmekte, bununla birlikte kateter ablasyonu veya kombine tedavi yöntemleri bazı durumlarda daha efektif olabilmektedir [19].



Şekil – 8. Yeni Başlangıçlı Atriyal Fibrilasyonda Tedavi Stratejisi [19]



Şekil – 9. Semptomatik Atriyal Fibrilasyon Hastasında Uzun Dönemli Tedavi Stratejisinin Başlangıcı [19]

Atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü için verilebilecek başlıca ilaçlar, flekainid, amiodarone, propafenon, vernakalant ve ibutilididir. Hastaların yeni tanı aldığı dönemde ve idame tedavide ritim stratejisinin yeri sırasıyla Şekil – 8 ve Şekil – 9’da özetlenmiştir [19].

Tablo – 15. Atriyal Fibrilasyon Tedavisinde Kardiyoversiyon Sonrası Sinüs Ritminin Korunması İçin Kullanılabilecek Antiaritmik İlaçlar ve Dozları[19]

Amiodaron	600 mg bölünmüş olarak 4 hafta süresince verilir, 400mg 4 hafta takiben 200mg idame tedavi verilir.	Propafenon	150–300 mg Günde 3 defa
Dronedaron	Günde 2 defa 400mg	Propafenon SR	225–425 mg Günde 3 defa
Flecainid	100–150 mg Günde 2 defa	Sotalol	80–160 mg Günde 2 defa
Flecainid SR	200 mg Günde 1 defa		

2.1.6.4 Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi, pulmoner venlerdeki paroksizmal atriyal fibrilasyon tetikleyicilerinin tanımlanmasının ardından rekürren atriyal fibrilasyonun önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır [8].

Atriyal fibrilasyonun kateter ablasyonu semptomatik paroksizmal, persistan ve bazı durumlarda uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon hastalarında sinüs ritminin sağlanmasında ve devamlılığının sağlanmasında efektif bir tedavi stratejisidir. Genellikle antiaritmik ilaçlara rağmen rekürren atriyal fibrilasyonu olan veya antiaritmik ilaç intoleransı olan hastalarda ikinci basamak tedavi stratejisi olarak kullanılmaktadır [19].

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun atriyal fibrilasyonu önlemekteki başarısı gösterilmesine karşın; bazı ciddi komplikasyonlarının (Tablo – 16) bulunması birçok merkezde ikinci basamak tedavi olarak uygulanmasına neden olmaktadır [19].

Tablo – 16. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonunun Olası Komplikeasyonları [19]		
Komplikasyon Ciddiyeti	Komplikasyon Türü	Sıklık
Hayatı Tehdit Edici	• Periprosedürel Ölüm	<%0,2
	• Özefageal Hasar (Perforasyon/Fistül)	<%0,5
	• Periprosedürel İnme (TİA ve Hava Embolisi Dahil)	<%1
	• Kardiyak Tamponad	<%1-2
Ciddi Komplikeasyonlar	• Pulmoner Ven Stenozu	<%1
	• Persistan Frenik Sinir Paralizisi	%1-2
	• Vasküler Komplikeasyonlar	%2-4
	• Diğer Ciddi Komplikeasyonlar	≈%1
Diğer Orta veya Minör Komplikeasyonlar		%1-2
Önemi Bilinmeyen	• Asemptomatik Serebral Emboliler (sessiz inme)	%5-20
	• Radyasyon Maruziyeti	

2.1.6.4.1. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Güncel Teknolojiler ve Teknikler

Pulmoner venlerin atriyal fibrilasyon tetiklenmesindeki rolünün anlaşılmasının üzerinden 15 yılı aşkın bir süre geçmiştir ve bu süre zarfında atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu işlemi hastalara uygulanmaktadır. Hastaların pulmoner ven orifislerine sirkumferensiyel ablasyon işlemi uygulanmaktadır. Bu işlem ile pulmoner ven ile sol atriyum arasında elektriksel bağlantının kopartılması amaçlanmaktadır [49].

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu birçok merkezde transvenöz irrigasyon radyofrekans ablasyon kateterleri ile uygulanmaktadır. Radyofrekans ablasyon sistemlerine alternatif olarak kriyo enerji ve lazer ışık enerjisi de balon temelli kateterler aracılığı ile kullanılmaktadır [49].

İşlemler floroskopi ve 3 boyutlu elektroanatomik haritalama sistemleri yardımı ile yapılmaktadır. İşlemlerden önce anatominin belirlenmesi için manyetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi görüntüleme sistemlerinden yardım alınabilmektedir [49].

2.1.6.4.2. Pulmoner Ven İzolasyonu

Pulmoner ven izolasyonu yapılan hastaların izleminde pulmoner ven stenozu geliştirmesi üzerine, işlem prosedüründe değişiklikler yapılması gerekmiştir. Ablatif lezyonlar pulmoner ven ostiumlarından sol atriyum içerisindeki antral bölgeye doğru kaydırılmıştır. Hastaların takibinde pulmoner

ven izolasyon başarısındaki yüksek başarıya rağmen bazı venlerde rekonneksiyon izlenmekte ve bu durum aritmi rekürrensini arttıran en sık neden olarak izlenmektedir [50].

Gerçek zamanlı kateterin temas gücünü gösteren teknolojiler veya lezyonun yerini gösteren teknolojiler ile daha kalıcı lezyonlar oluşturulabilmektedir. Günümüzde antral pulmoner ven izolasyonu hem paroksizmal hem de paroksizmal dışı atriyal fibrilasyonlarda en sık kullanılan ablatif tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda yalnızca pulmoner ven izolasyonu yapılan paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarında işlem sonrası 1 yıllık sürenin atriyal fibrilasyonsuz geçirilme olasılığı %80'lerin üzerinde izlenmektedir [50-52].

2.1.6.4.3. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonunda Ek Stratejiler

Lineer ablasyon, kompleks fraksiyone atriyal elektrogramlar (Complex fractionated atrial electrograms – CFAEs) ganglion plexus bölgelerinin ablasyonu, spesifik fokal tetikleyici bölgelerin ablasyonu gibi pulmoner ven izolasyonuna ek stratejiler AF rotorlarının saptanması ve ortadan kaldırılması için uygulanabilmektedir [50].

CFAE ablasyonu hızlı, fraksiyone ve devamlı atriyal elektrogramları hedeflemektedir. Bir çalışmada CFAE'lerin ablasyonunun persistan atriyal fibrilasyon hastalarında tekli ablatif strateji olarak kullanılması ile sık AF ataklarında sonlanma sağlayabileceği (%95 ibutilid ile, %67 ibutilidsiz) belirtilmiştir. Bu çalışmada 1 yılın atriyal fibrilasyonsuz geçirilme oranı %91 olarak bildirilmiştir [53]. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla sürekli bir şekilde elde edilemese de CFAE ablasyonu pulmoner ven izolasyonuna tamamlayıcı olarak uygulanan en sık stratejidir. CFAE'lerin yerleri genellikle subjektiftir ve nonspesifik olabilirler. Bu ablasyon stratejisinin nasıl fayda sağladığına yönelik mekanizma açık değildir. Buna karşın yüksek frekanslı bölgelerin ortadan kaldırılması, atriyumdaki otonomik input değişiklikleri veya atriyal substratların ortadan kaldırılması en olası mekanizmalardır [54-56]. Lineer ablasyon işlemi, atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine çevrilmesi için pulmoner ven izolasyonuna ve CFAE ablasyonuna kademeli olarak uygulanabilir. Lineer ablasyonların en

sık uygulandığı bölgeler sol atriyum çatısı (roof) ve mitral istmustur. Lineer ablasyonların atriyal fibrilasyonu sonlandırma mekanizması da net olarak bilinmemektedir. Reentran halkaların bozulması, atriyal dokunun bölümlere ayrılması veya bu bölgelerin çevresindeki dokuların (Mitral istmus boyunca Marshal ligamenti gibi) ablasyonu olası mekanizmalardır. Lineer ablasyonlar ile ilgili çekince, bu bölgelerde rekürren makroreentran halkaların oluşmasıdır. Bu yüzden ablasyon sonrası, ablasyon hattında çift yönlü blok olduğunun gösterilmesi önemlidir [50].

Ganglion pleksuslarının hedeflenmesi, ganglion pleksuslarının tipik anatomik lokasyonlarına yakın bölgelerin (pulmoner ven ostiumları, septum veya hızlı stimulusa vagal yanıt alınan bölgeler gibi) ablasyonunu temel almaktadır. Yalnızca ganglion pleksus ablasyonu yetersiz olsa da bazı çalışmalar pulmoner ven izolasyonuna ek yapıldığı takdirde sinüs ritminin devamlılığının daha yüksek başarı ile sağlandığını bildirmiştir [50, 57].

Yeni bir teknik olan lokal uyarı ve rotor modülasyonu (focal impulse and rotor modulation – FIRM) atriyal fibrilasyonun elektriksel aktivasyon paternlerinin tanımlanması için bir algoritmayı önermektedir. Bu metodun sonuçları umut verici olup atriyal fibrilasyonsuz dönemin uzunluğunu standart tedavilere göre arttırdığı bildirilmiştir. [50]

Proksimal atriyal fibrilasyon hastaların için yalnızca antral pulmoner ven izolasyonu uygun bir tedavidir ve sonuçları kabul edilebilir seviyededir. Pulmoner ven izolasyonu sonrası farklı tetikleyicilerin tespiti (spontan veya indüksiyon ile) halinde bu bölgelerin ablasyonu düşünülebilir. Persistan atriyal fibrilasyon hastaları için ise yalnız pulmoner ven izolasyonu yetersiz olarak görülmektedir ve tamamlayıcı ablasyon stratejilerinin uygulanması önerilmektedir [50].

2.1.6.4.4. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Sonuçları

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısı 3 temel faktöre bağlıdır. Bunlar hasta, elektrofizyolog ve başarının tanımıdır. Atriyal fibrilasyonun tipi, eşlik eden kalp hastalığı, eşlik eden komorbit hastalıklar hastanın ablasyon başarısını etkileyen özellikleridir. Ablasyon işleminin

yüksek volümlü ve tecrübeli merkezlerde yapılması, işlemin elektrofizyolog ile ilgili başarıyı etkileyen özellikleridir [49].

Sonuçlar merkezler arasında büyük farklılıklar gösterebilir. Çünkü ablasyon teknikleri arasında, sonuçların raporlanmasında ve takip protokolleri arasında farklılıklar mevcuttur [49]. Bu farklılıkların standardizasyonu için büyük aritmi topluluklarının yayınladıkları öneriler mevcuttur.

HRS/ EHRA/ ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society) atriyal fibrilasyon ablasyonu hakkında konsensüs dökümanına göre başarı "semptomatik veya asemptomatik olan 30 snden uzun süren atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi veya atriyal flutterın ablasyondan sonraki 12 aylık takipte izlenmemesi" olarak tanımlanmıştır [7]. Bu tanım oldukça sıkı bir tanım olup çalışmalarda kullanıma en uygun tanımdır [49].

Atriyal fibrilasyon ablasyon işleminden sonra 3 aylık bir ara periyot dönemi mevcuttur. Bu dönemde ablasyon sonrası geçici miyokardiyal ve perikardiyal inflamasyon kaynaklı birçok hasta atriyal aritmi yaşamaktadır. Bu nedenle bu ara periyotta yaşanan aritmilerin atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarısı ile ilgisiz olduğu düşünülmektedir [49].

Klinik açıdan bakılacak olur ise, işlemin başarısı semptomatik atriyal fibrilasyonda azalma olarak düşünülmelidir ki bu hasta ve doktorun da işlem başarısına bakış açısını yansıtmaktadır. Yayımlanan 2 farklı meta-analizde 63 farklı ablasyon çalışmasına göre tekli ablasyon işlemi başarısı, antiaritmik ilaç almaksızın %57; çoklu işlem başarısı antiaritmik ilaçsız %77, antiaritmik ilaç ile %77'dir. Tek başına antiaritmik ilacın sinüs ritmini koruma başarısı ise %52'dir [58].

4 farklı prospektif randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği başka bir meta-analize göre kateter ablasyon ile tedavi edilmiş hastaların %76'sında atriyal fibrilasyonsuz 12 ay geçirilmiş iken yalnız antiaritmik kullanan hastalarda bu oran %19'larda kalmıştır. Bu çalışmanın sahipleri kateter

ablasyon sonrası sinüs ritminin korunması ihtimalinin yalnız antiaritmik alan bir bireye göre 3,7 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir [59].

MANTRA-PAF (Medical ANtiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) çalışmasında birinci basamak tedavi olarak atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç alan hastaları kıyaslamıştır. 2 yıllık takibin sonucunda ablasyon grubunun atriyal fibrilasyonsuz kalma oranı daha fazla olarak izlenmiştir (ablasyon grubunda: %85, antiaritmik grubunda: %71). Bu oran semptomatik atriyal fibrilasyonsuz dönem açısından kıyaslandığında da ablasyon lehine sonuçlanmıştır (ablasyon grubunda: %93, %84) [60].

RAAFT-2 (Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-Line Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation) çalışmasında da paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu ile yalnızca antiaritmik ilaç alan hastalar kıyaslanmış olup, ablasyon grubunun sonuçları anlamlı olarak daha iyi izlenmiştir [61]. STOP AF (Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front pivotal trial) çalışmasının sonuçları da benzerdir [6].

Persistan atriyal fibrilasyon ve uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon tedavisindeki ablasyon işlemine yönelik datalar kısıtlıdır [49]. TTOP-AF (Tailored Treatment of Persistent Atrial Fibrillation) çalışması bu grup hastayı incelemiş ve ablasyon işleminden 6 ay sonra ablasyon ve yalnız medikal tedavi kollarını kıyaslamıştır. Çalışma ablasyon kolunda yalnız antiaritmik grubuna göre rekürren atriyal fibrilasyonda belirgin bir düşüş göstermiştir (Atriyal fibrilasyonsuz hasta ablasyon kolu: %56, yalnız antiaritmik kolu:26%) [62].

Tüm bu çalışmalar doğrultusunda kısaca özetlemek gerekirse paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tekli ablasyon stratejisinin başarısı %60 ila %80 arasında değişmektedir. Bazı hasta gruplarında, persistan atriyal fibrilasyon gibi, tekli ablasyon işlemi ise daha az başarılı olup; bu başarı oranı %50 ila %70 arasında seyretmektedir [49].

Atriyal fibrilasyon ablasyonu sonrası uzun dönem sonuçları araştıran bazı çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu çalışmalardan birinde 264 hastanın 5 yıllık takibinde hastaların %47'sinin atriyal fibrilasyonsuz yaşamına devam ettiği izlenmiştir [63].

Ablasyon işlemi sonrası rekürren atriyal fibrilasyon yaşayan hastaların büyük bir kısmında pulmoner ven rekonneksiyonu izlenmektedir. Bir grup hastada ise otomatize sol atriyal taşikardiler izlenmektedir (%1,2 ila %40 arasında değişen oranlar bildirilmiştir). Bu hastalarda tekrarlayan ablasyon işlemlerine ve pulmoner ven izolasyonuna ek stratejilere ihtiyaç duyulabilmektedir [49].

2.1.6.4.5. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu ve Antikoagölasyon

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminde önce genellikle 1 aylık antikoagölasyon ve işlem sonrası en az 3 ay süreli antikoagölasyon yapılması gerekmektedir. COMPARE (Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Catheter Ablation) alışmasında hastalar varfarin tedavisine ara verilmeden kateter ablasyon işlemine alınmiş ve varfarin tedavisi işlem öncesi kesilmiş gruba göre daha az periprocedürel inme ve minör kanama epizodları izlenmiştir [64]. Kanama komplikasyonlarının efektif terapötik antikoagölasyon sağlanarak önlenebileceği belirtilmiştir [50].

Ablasyon işlemi sırasında tamponad gelişen hastalarda erken tanı ve gerekli müdahale daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir. Heparin temelli ürünler ile köprüleme tedavisi hem bu stratejinin maddi getirisi hem de bu tedaviye duyulan güvensizlik nedeniyle uygulanmamakta ve varfarin tedavisine devam edilmesi işlem periyodu için uygun tedavi seçeneği olarak görünmektedir [50].

Direkt etkili oral antikoagölün ilaçlara ise rutin pratikte işlem öncesi ara verilmektedir. Buna karşın bu ilaçların işlem periyodunda kesilmeden devam edilmesinin kanama ve tromboembolik komplikasyonlarda artış izlenmeksizin güvenli olduğuna yönelik datalar mevcuttur [50, 65].

2.1.6.4.6. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Uygulanan Hastaların Takibi

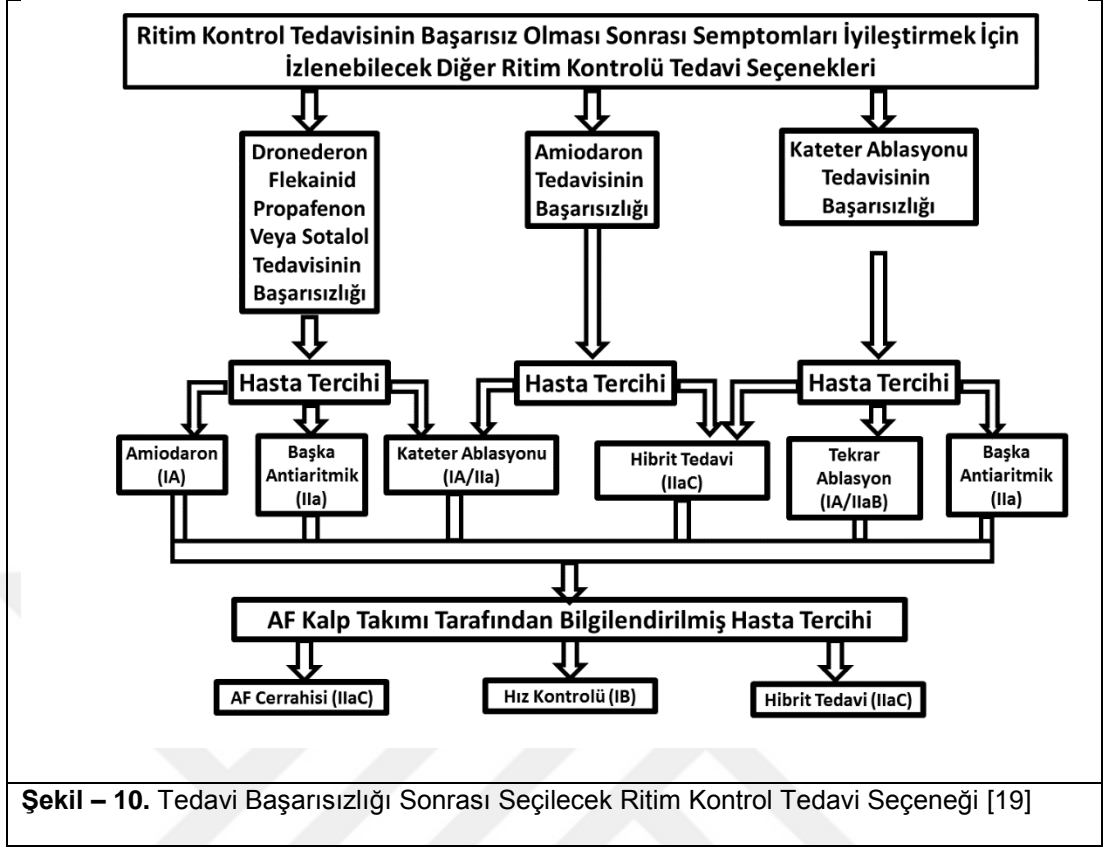
Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu uygulanan hastaların 3 ay içerisinde kontrole gelmesi uygundur. Takiben ilk 2 yıl süresince 6 ay aralıklarla doktor vizitlerin planlanması ve bu vizitlerde EKG ile ritim kontrolü önerilmektedir [47]. Daha uzun süreli ritim monitorizasyonu bireysel özelliklere bağlı olarak planlanabilir. Örneğin anlık EKG sonuçlarında sinüs ritminde izlenen semptomatik hastalarda veya asemptomatik olup aritmi rekürrensünün olmadığı belgelenmek istenen hastalarda uzun süreli ritim monitorizasyonu yapılabilir. Hastaların işlemden sonraki ilk 3 aylık periyotta rekürrens veya geçici atriyal fibrilasyon atakları sıktır. Bu nedenle uzun süreli monitorizasyon yapılacak ise bu 3 aylık periyottan sonra yapılması önerilir [50].

Uzun süreli monitorizasyon hastaların ritim durumunun değerlendirmesini takiben antiaritmik ilaç kullanımının kesilmesi veya devam edilmesi konusunda da fikir verici olabilir. Hastalar semptomları nedeniyle yeni bir elektrofizyolojik işleme alınacaksa da öncesinde aritminin uzun süreli monitorizasyonu ile dökümanite edilmesi uygun bir yaklaşımdır [50].

2.1.6.4.7. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Güncel Kılavuz Önerileri

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi hakkında pratik gün geçtikçe gelişmekte, işlemin başarısı farklı yayınlar ile gösterilmektedir. Bu sebeple ESC ve AHA güncel kılavuzlarında atriyal fibrilasyon kateter ablasyonuna önemli bir yer ayrılmaktadır [8, 19].

ESC atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunu antiaritmik bir ilaca rağmen semptomları devam eden rekürren paroksizmal atriyal fibrilasyon hastaları için önermektedir (Sınıf 1-A) [19]. İlk etapta denenen ritim kontrol tedavisinin başarısızlığı halinde uygulanmasını önerdiği algoritma Şekil – 10'da özetlenmiştir.



ESC 2016 atriyal fibrilasyon tedavi kılavuzunda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonuna yönelik öneriler tablo – 17’de özetlenmiştir.

Tablo – 17. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu ve Atriyal Fibrilasyon Cerrahisi Hakkında ESC 2016 Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu Önerileri [19]

Öneri	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Paroksizmal atriyal fibrilasyon için kateter ablasyonu, daha önce ritim kontrolü için antiaritmik ilaç tedavisi (amiodaron, dronedaron, propafenon, flekainid ve sotalol) almış ancak; bu tedaviye rağmen semptomatik rekürren atriyal fibrilasyon atakları olan hastalarda, işlem uygun bir elektrofizyoloji eğitimi almış elektrofizyolog tarafından ve tecrübeli bir merkezde yapılacak ise önerilir.	I	A
Atriyal flutter dökümanente ise veya AF ablasyonu sırasında görülmüş ise, bu aritminin ablasyonunun da eş seansta yapılması önerilir.	IIa	B
Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu rekürren AF’lerin önlenmesi ve semptomların giderilmesi için semptomatik paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan seçilmiş hastalarda antiaritmik ilaçlara alternatif olarak birincil tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. Bu karar hasta tercihi ve kâr zarar ilişkisi düşünülerek verilmelidir.	IIa	B

AF kateter ablasyonu (IIaB) veya cerrahisi (IIaC) sonrası tüm hastalar en az 8 hafta süre ile antikoagülan kullanılmalıdır.	IIa	B / C
Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonrası antikoagülasyon, eğer hasta inme açısından yüksek riskli ise ömür boyu devam ettirilmelidir.	IIa	C
Kateter ablasyon işlemi planlandıktan sonra VKA (IIaB) ve direkt etkili oral antikoagülanlar (IIaC) ile yapılan antikoagülasyona efektif antikoagülasyonun korunması için devam edilmelidir.	IIa	B / C
Kateter ablasyon işleminde pulmoner ven izolasyonu radyofrekans ablasyon veya kriyobalon temelli kateterler aracılığı ile hedeflenmelidir.	IIa	B
Atriyal fibrilasyon ablasyonu, semptomatik azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan atriyal fibrilasyon hastalarında taşikardiyomiyopatiden şüphelenilmesi halinde semptomların giderilmesi için düşünülmelidir.	IIa	C
Atriyal fibrilasyon ablasyonu pacemaker implantasyonunun önlenmesi için atriyal fibrilasyon ilişkili bradikardisi olan hastalarda düşünülmelidir.	IIa	C
Kateter veya cerrahi ablasyon semptomatik persistan veya uzun süreli persistan atriyal fibrilasyon hastalarının antiaritmik ilaçlara dirençli olması halinde semptomların iyileştirilmesi için düşünülmelidir. Bu hasta grubunda hasta tercihi, kar-zarar dengesi önemle gözden geçirilmeli ve karar sürecinde atriyal fibrilasyon kalp takımı görev almalıdır.	IIa	C
Minimal invaziv cerrahi ile epikardiyal pulmoner ven izolasyonu atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısız olduğu semptomatik atriyal fibrilasyon hastalarında düşünülebilir. Hasta için alınan kararlar atriyal fibrilasyon kalp takımı tarafından desteklenmelidir.	IIa	B
Maze cerrahisi, muhtemelen minimal invaziv yaklaşım yolu ile yapılan, uygun bir eğitim görmüş cerrahlar tarafından tecrübeli merkezlerde yapılmalıdır. Bu işlemin kararı atriyal fibrilasyon kalp takımı tarafından semptomatik refraktör persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda veya ablasyon sonrası atriyal fibrilasyonda semptomların giderilmesi için alınmalıdır.	IIa	C
Maze cerrahisi, tercihen biatriyal, kardiyak cerrahi uygulanacak hastalarda atriyal fibrilasyona bağlanan semptomların giderilmesinde, işlemin riskleri ile işlemin faydası arasında bir denge kurularak uygulanabilir.	IIa	A
Kardiyak cerrahi uygulanacak asemptomatik atriyal fibrilasyon hastalarında biatriyal maze prosedürü veya pulmoner ven izolasyonu düşünülebilir.	IIb	C

2.1.6.5. Hangi Hastaya Hangi Tedavi

Atriyal fibrilasyon hastasında gerekli tromboembolik risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra tromboemboli önlemleri alınır. Güncel kılavuzlara bakıldığında, bu hastalara hız kontrol tedavi stratejisi veya ritim kontrolü tedavi stratejisi ile yaklaşılabilir [8]. Bu her iki yaklaşımın da uygun

olmasının nedeni daha önce bu iki stratejiyi karşılaştıran çalışmalarda her iki grubun da birbirine üstünlük sağlayamamış olmasıdır [48, 66-68]. Bu çalışmalardan en çok bilinen ikisi RACE [68] ve AFFIRM [67] çalışmalarıdır. AFFIRM çalışmasında 4.060 adet inme riski yüksek atriyal fibrilasyon hastası ritim kontrolü ve hız kontrol stratejisine göre randomize edilmiştir. Bu hasta grupları arasında mortalite, inme ve kanama açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır [67]. Buna karşın çalışmalarda semptomatik atriyal fibrilasyon hastaları, atriyal fibrilasyon ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonu yaşayan hastalar ve atriyal fibrilasyon problemi yaşatan genç hasta popülasyonları temsil edilmemektedir. Öte yandan sinüs ritmi sağlandığı takdirde; AV senkronizasyonun sağlanması, uygun istirahat ve egzersiz kalp hızının sağlanması nedeniyle semptomların ortadan kalkacağı bilinmektedir. Bununla birlikte halen ispatlanmamış olan, düşük tromboemboli riski, düşük kalp yetersizliği riski ve düşük kalıcı atriyal fibrilasyona ilerleme riski gibi olası faydalar da hasta ve hekimleri ritim kontrol stratejisine yönlendirmektedir.

Ekonomik göstergelere bakıldığında ise tüm popülasyonların dahil edildiği çalışmalarda hız kontrolünün daha ucuz ve daha etkili bir tedavi olduğu izlenmektedir [68-70]. Öte yandan Mattias Aronsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [71] birinci basamak tedavi olarak radyofrekans ablasyon uygulanmasının 50 yaşının altında olan bireylerde maliyet etkin olduğu gösterilmiş; buna karşın 50 yaşın üzerinde olan hastalarda ise ablasyon öncesi bazı antiaritmik ilaçların denenmesi gerektiği önerilmiştir. Radyofrekans ablasyonun genç hastalarda daha faydalı bir tedavi olmasına neden olarak da; bu hastaların atriyal fibrilasyonun daha erken evresinde olması, atriyal fibrozisten ziyade daha lokal uyarıların hastalık patofizyolojisinde rol oynaması gösterilmiştir [71].

Mevcut verilere göre özetlemek gerekirse atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi sonuçlarının iyi olduğu hasta popülasyonlarında daha etkili bir şekilde kullanılabilir. Bu nedenle güncel kılavuzlar artık paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda atriyal fibrilasyon ablasyon işlemini daha yüksek sınıf endikasyonlar ile önermektedir[8, 19].

Tablo – 18. Hastalarda Ritim Kontrolü veya Hız Kontrolü Lehine Özellikler [72]

Hız Kontrolü Lehine	Ritim Kontrolü Lehine
Persistan Atriyal Fibrilasyon	Paroksizmal AF veya Yeni Saptanmış AF
Daha Az Semptomatik	Daha Fazla Semptomatik
Yaş ≥ 65	Yaş <65
Hipertansiyon	Hipertansiyonu olmayan
AF ile tetiklenen kalp yetersizliği atağı olmayan	AF ile alevlenen kalp yetersizliği
Hasta Tercihi	Hasta Tercihi

2.2. Atriyal Fibrozis Belirteçleri

Fibroblastlar atriyal doku mimarisinin esansiyel öğelerinden birisidir. Fibroblastların görevi kalp içerisindeki yapısal bütünlüğü korumaktır. Bu görevi çoğunlukla kollajen dokudan oluşan ekstraselüler matriks sentezi yaparak yerine getirirler. Hipertansiyon veya miyokard enfarktüsü gibi hastalık durumlarında, fibroblastlar kollajen ve ekstraselüler matriks üretimi yaptıkları gibi aktivitelerini de arttırmaları. Bu durum bazı hastalıkların kardiyak fibrozise yol açma sürecini başlatır [73].

Atriyal fibrozisin tespiti, atriyal fibrilasyon ve diğer atriyal aritmiler ile başa çıkılmasında en fazla gelecek vadet eden konulardan biridir. Günümüzde atriyal fibrozis değerlendirilmesi için görüntüleme biyobelirteçlere birçok konuda çalışmalar devam etmektedir [73].

Kardiyak MRG ile görüntüleme ve kardiyak MRG'da geç gadolinyum tutulumu atriyal fibrozisin görüntülenmesinde en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Buna karşın atriyal dokunun ince olması nedeniyle bu tetkik bazı hastalarda zorlayıcı olabilmektedir. Geç gadolinyum tutulumu dışında kardiyak MRG'da T1 haritalama ile doku hasarı hakkında fikir sahibi olunabilmektedir [73].

Birçok çalışmada atriyal fibrozisi başlatan sürecin renin-angiotensin-aldosteron sistemini, TGF- β 1, inflamasyonu ve oksidatif stresi içerisine alan kompleks bir mekanizma ile olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda TGF- β 1'in bu mekanizma içerisinde merkezi bir role sahip olduğu ve serum TGF- β 1 değerlerinin atriyal fibrilasyonda rekürrens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [9, 74]. Kim ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada 242 hasta atriyal fibrilasyon

kateter ablasyonu için işleme alınmış, bu hastaların serum TGF- β 1 değerlerinin elektroanatomik remodeling ile ilişkili olabileceği izlenmiştir [75, 76]. TGF- β 1 gibi birçok biyobelirteç atriyal fibrozis ve atriyal fibrilasyon ile ilişkisi açısından araştırılmaya devam edilmektedir [9].

2.2.1. Atriyal Fibrozisin Tespitinde Ekokardiyografinin Rolü

Ekokardiyografi kalp yapılarındaki anatomik ve fonksiyonel değişiklikler hakkında geniş bir bilgi sağlamaktadır [77]. Sol atriyal fonksiyonlar 2 boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilebildiği gibi transmitral ve pumoner ven akımlarının Doppler incelemesiyle ve miyokardiyal dokunun doppleri ile de saptanabilir. Sol atriyal deformasyon parametreleri ise yeni ve gelecek vaad eden bir yaklaşımdır. Bu yöntemler ile sol atriyal disfonksiyon erken dönemde tespit edilebilmektedir. Bu sayede atriyal fibrilasyon, hipertansiyon gibi birçok klinik duruma, tedavi yaklaşımı ve patofizyolojik açısından yeni bir bakış açısı getirilebilmektedir [78].

2.2.1.1. Sol Atriyum Boyut ve Volümü

Sol atriyal boyut hem sol atriyumun hem de sol ventrikülün fonksiyonları ile ilgili bilgi vermektedir. Ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından da güçlü bir prediktör özelliği taşımaktadır [78].

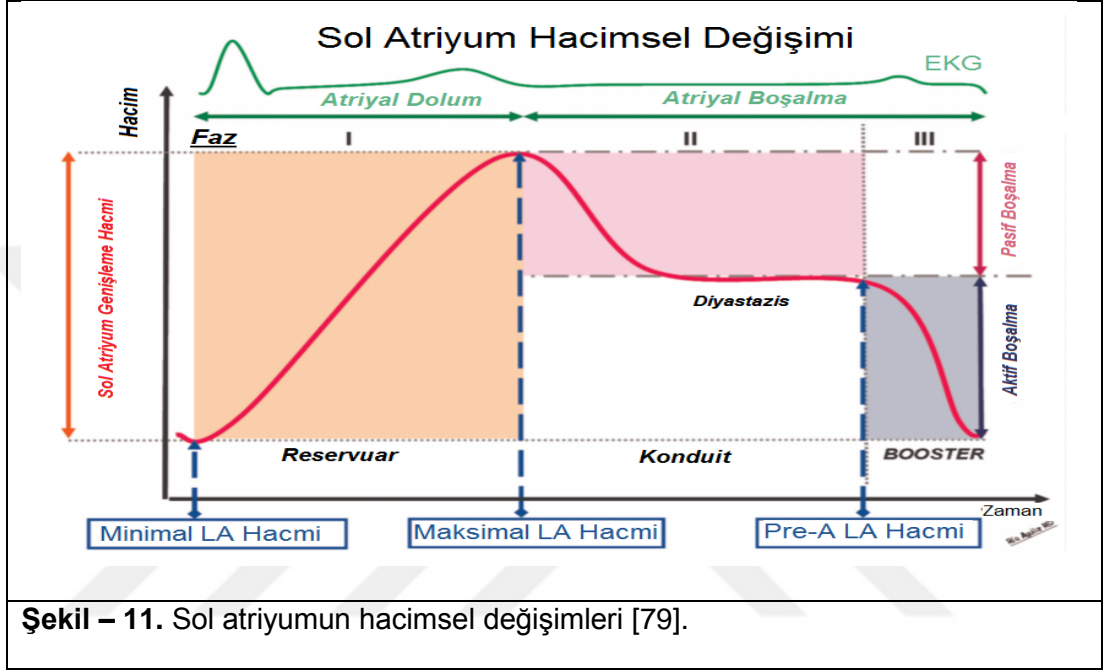
Klasik ekokardiyografik yaklaşımlar sol atriyal volüm ölçümüne izin vermektedir. Bu yaklaşımlar ile sol atriyum pasif volüm, preatriyal kontraksiyon volüm, sol atriyal kontraktıl volüm gibi birçok farklı ölçüm yapılabilmektedir. Volüm ölçümlerinin klasik ekokardiyografik yaklaşımda biplan görüntüleme ile yapılması önerilmektedir [78].

Sol atriyal pasif volümleri [78]:

- Preatriyal kontraksiyon volümü (VpreA): P dalgasının başında ölçülür
- Minimal LA volümü (Vmin): Mitral kapağın kapandığı, diyastolün sonunda ölçülür.
- Maksimal LA volümü (Vmax): Mitral kapak açılmadan hemen önce, sistolün sonunda ölçülür.

Sol atriyum aktif volümleri [78]:

- LA rezervuar volümü: $V_{max} - V_{min}$
- LA conduit volümü: LV total stroke volümü – LA rezervuar volümü
- LA pasif boşalma volümü: $V_{max} - V_{preA}$
- LA kasılma volümü: $V_{preA} - V_{min}$



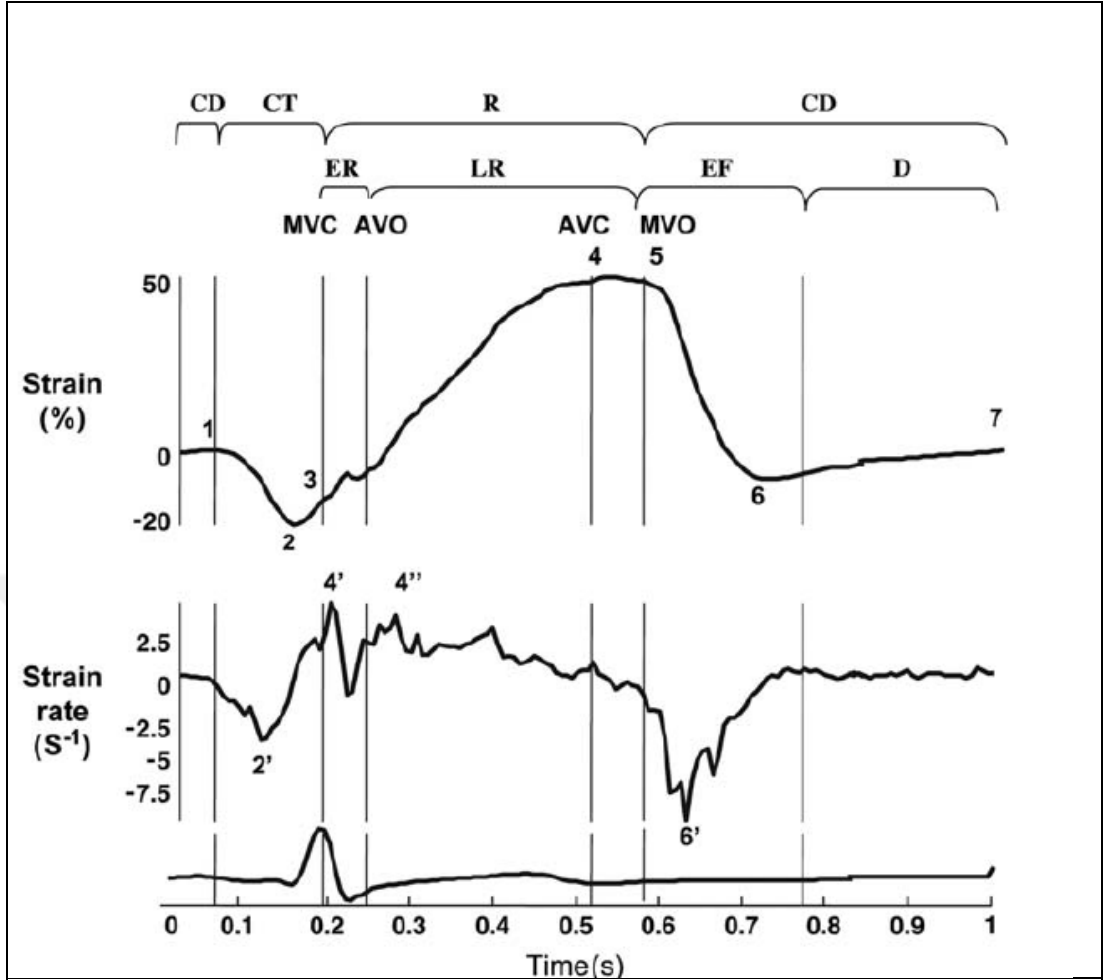
Normal bireylerde, rezervuar, pasif conduit ve pompalama fazında atriyumun sol ventrükül atım hacmine katkısı sırası ile %40 %35 ve %25'tir [78].

2.2.1.2. Sol Atriyum Strain ve Strain Rate

Doku Doppler ekokardiyografi miyokardiyal bağlama (tethering) ve görüntü elde edim açısından (acquisition angle) etkilenmektedir. Öte yandan, strain ve strain rate görüntüleme miyokardiyal fonksiyonları saptamaya yarayan yeni ve invaziv olmayan, miyokardiyal tetheringden etkilenmeyen bir yöntemdir. Strain rate miyokardiyal deformasyonu ve miyokardiyal deformasyon geliştiğindeki deformasyon hızını göstermektedir (Şekil – 12) [78].

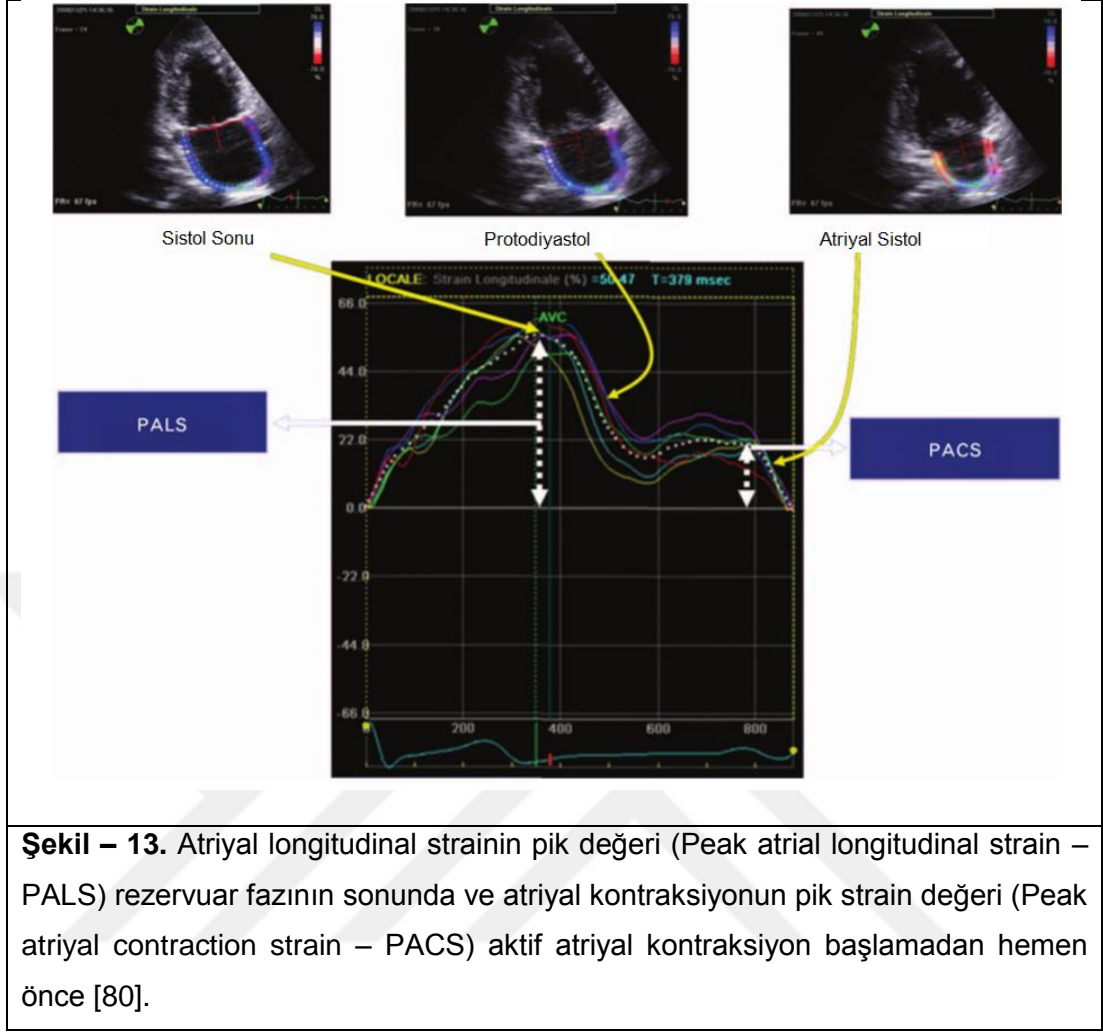
Atriyal strain ve strain rate, ölçümlerin ventriküler ve atriyal sistol sırasında örneklemin sol atriyal miyokard olarak belirlenmesi ile yapılabilir. Deformasyon teknikleri, global sol atriyum fonksiyonlarının yanı sıra bölgesel değerlendirmelerin yapılmasına da imkan sağlar. Bu değerlendirmelerle intrinsik deformasyon özellikleri (Sol atriyum kompliyansı, relaksasyonu ve kontraktilesi ile ilişkili miyokardiyal gerilme gibi) ile ilgili bilgi sahibi olunabilir. Bu sayede sol atriyal fonksiyon anormallikleri klasik ekokardiyografik parametrelerden daha önce saptanabilir [79]. Bu faydaların yanı sıra deformasyon teknikleri ile sol atriyum değerlendirmesinin bazı önemli limitasyonları da mevcuttur. Değerlendirme, Doppler bağımlı deformasyon parametrelerinin görüntü açısına bağlı olması ve sol atriyumun bazı duvarlarının değerlendirmesinin zor olması nedeniyle kısıtlanabilir. Deformasyon tekniklerinin uygulanması zor ve zaman alıcıdır. Sol ventrikül miyokardının değerlendirmesine zıt olarak apikal görüntülerde sol atriyum duvarları proba uzak kalmakta ve bu uzaklık da düşük lateral çözünürlükten etkilenebilmektedir. Sol atriyum duvarının ince olması nedeniyle endokardiyal tracking zorlaşabilmektedir. Mevcut teknoloji ile yalnızca sol atriyumun longitudinal değerlendirilmesi yapılabilmektedir [79].

Sol atriyum rezervuar fazda dolar ve gerilir. Bu nedenle bu fazda atriyal strain yükselir ve atriyal doluşun sonunda, mitral kapak açılmadan hemen önce, pozitif bir pik dalgası oluşturur. Mitral kapak açıldıktan sonra sol atriyum hızlı bir şekilde boşalmaya başlar ve hacim düşmeye başlar. Bu fazda bu nedenle strain ilk başta düşer. Bu düşüş diyastazis fazında oluşan platoya kadar devam eder. Bu plato fazının sonunda da ikinci bir pozitif pik dalgası oluşur. Bu dalga atriyal kontraksiyon sırasında oluşur, ilk pozitif dalgaya göre daha küçük bir dalgadır ve yalnızca sinüs ritminde olan bireylerde oluşur. Atriyal kontraksiyonu takiben negatif bir dalga pik oluşur (Şekil – 12) [80].



Şekil – 12. Sol Atriyal Duvarındaki Longitudinal Deformasyonu Gösteren Strain [78] **MVC:** Mitral Kapak Kapanması, **AVO:** Aort Kapağı Açılması, **AVC:** Aort Kapağı Kapanması, **MVO:** Mitral Kapak Açılması, **CT:** Kontraktıl Periyot (1-başlangıç, 2-pik, 3-sonlanım), **R:** Rezervuar Periyot (3-Başlangıç, 4-Pik, 5-Sonlanım), **ER:** Erken Rezervuar Periyot (4'- Pik Strain Rate), **LR:** Geç Rezervuar Periyot (4''-Pik Strain Rate), **CD:** Konduit Periyot (5-Başlangıç, 6-Pik, 7-Diyastazisteki LA Duvar Deformasyonunun Sonu), **EF:** Erken Ventriküler Doluş, **D:** Diyastazis

Atriyal longitudinal strainin pik değeri (Peak atrial longitudinal strain – PALS) rezervuar fazının sonunda ve atriyal kontraksiyonun pik strain değeri (Peak atrial contraction strain – PACS) aktif atriyal kontraksiyon başlamadan hemen önce ölçülür. Her iki değer birbirine oranı sol atriyum kontraksiyon strain indeksi (LA contraction strain index – CSI) olarak isimlendirilir ((Global PACS/ Global PALS) x 100) (Şekil – 13) [80].



Sol atriyumun normal bireylerde ölçülen strain ve strain rate değerleri çalışmalar arası farklılıklar gösterebilmektedir [81, 82]. Bu çalışmalar içerisinde Kim ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmanın [82] sonuçlarına göre ölçülen strain ve strain rate değerleri tablo – 19’da belirtilmiştir.

Tablo – 19. Sol Atriyum Global Longitudinal Strain ve Strain Ratein Normal Bireylerdeki

Değerleri [82]

Parametre	4 Boşluk	2 Boşluk	Biplan
GLSS-LA (%)	33.8 ± 6.3	37.6 ± 7.8	35.7 ± 5.8
GLSA-LA (%)	13.6 ± 3.4	16.9 ± 4.3	15.3 ± 2.9
GLSRs-LA (s⁻¹)	1.38 ± 0.25	1.48 ± 0.36	1.43 ± 0.24
GLSRA-LA (s⁻¹)	-1.71 ± 0.34	-2.19 ± 0.53	-1.95 ± 0.33

GLSS-LA: Sistol sırasındaki sol atriyum global longitudinal strain değeri/PALS, **GLSA-LA:** Geç diyastol sırasındaki sol atriyum global strain değeri/PACS, **GLSRs-LA:** Sistol sırasındaki sol atriyum global longitudinal strain rate, **GLSRA-LA:** Geç diyastol sırasındaki sol atriyum global longitudinal strain rate.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

2.2.1.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonları

Yapılan çalışmalar sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluklarının atriyal fibrilasyona yatkınlık yarattığını ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda rekürren atriyal fibrilasyon ataklarının fazla olduğunu göstermektedir [83, 84].

Mitral kapak Dopplerindeki E ve A pik velositelerinin, E/A oranının, doku Doppler e' ve a' değerlerinin, sol atriyal volüm indeksinin, izoveolümetrik relaksasyon süresinin ve deselerasyon zamanının teorik olarak sol atriyal hasar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [83].

Bazı çalışmalar göstermiştir ki atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonrası hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında gelişme izlenmektedir [83, 85, 86]. Buna karşın sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş olan hastalardaki sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ile kateter ablasyon sonrası rekürrens arasındaki ilişki halen net değildir [83].

2.2.2. Atriyal Fibrozisin Tespitinde Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemenin Rolü

Geç gadolinyum tutulumunun (LGE) MRG ile değerlendirilmesi işleminin kardiyojide en sık kullanıldığı alan ventriküler skar dokusunun değerlendirilmesi ve canlı miyokardiyal dokunun olup olmamasıdır. LGE-MRG ile sol atriyumun değerlendirilmesi, atriyal dokunun görece olarak ince olması ve uzaysal çözünürlüğü nedeniyle daha zorlayıcıdır [73].

Yeni T1 ve T2 miyokardiyal haritalama teknikleri, T1 ve T2 relaksasyon sürelerini kullanarak, miyokardiyal dokunun kuantitatif değerlendirmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede kardiyak MRG fokal hastalıkların ve diffüz miyokardiyal hastalıkların (ödem, fibrozis gibi.) değerlendirilmesinde klinisyenlere yardımcı olmaktadır [87].

Vücuttaki tüm dokular doğal T1 (longitudinal veya çapraz spin) relaksasyon süresine sahiptir ve bu süre hücresel ve intertisyal yapıların içeriklerine (su, protein, yağ veya demir içeriği gibi) göre değişkenlik göstermektedir. Sabit bir manyetik alan gücünde ve eksozen bir kontrast ajanın (gadolinyum şelatı) yokluğunda, normal bir dokunun nativ T1 değerleri tahmin edilebilir bir aralıktadır [87].

Kontrast temelli T1 haritalamada ise gadolinyum temelli kontrast ajanlar miyokardiyumun nativ T1 relaksasyon süresini birkaç yüz milisaniye kadar kısaltır [87]. Kontrast temelli T1 haritalama sekanslarında, fibrozis gibi durumlarda kontrast materyalin oransız bir şekilde tutulumu ise T1 relaksasyon süresini normal miyokardiyuma göre daha fazla kısaltır [88-90].

MRG ile T1 haritalama sistemleri; atriyal hasarın saptanması, bu bulguların atriyal fibrilasyon gelişimi ve atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarısını öngördürmede de kullanılabilir. Liang-han Ling ve arkadaşlarının yayınladığı 128 hastanın incelendiği bir çalışmada atriyal T1 relaksasyon süresinin paroksizmal atriyal fibrilasyon hasta grubunda persistan hasta grubuna göre daha kısa olduğu ve atriyal fibrilasyon kateter ablasyon sonrası rekürrens T1 relaksasyon süresinin rekürrens olmayan gruba göre daha kısa olduğu izlenmiştir [14]. Yine Roy Beinart ve arkadaşlarının

yayınladığı 67 hastalık bir çalışmada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sağlıklı bireylere göre sol atriyum posterior duvardan bakılan T1 relaksasyon süresinin daha belirgin bir şekilde daha kısa olduğu izlenmiştir [13].

2.2.3 Atriyal Fibrozisin Tespitinde Biyokimyasal Parametreler ve Biyobelirteçler

Hastalıkların patogenezi ile ilgili gelişmeler sonucunda sitokinler gün geçtikçe daha çok dikkati çekmektedir. Sitokinler birçok hastalığın metabolik yolağında önemli rol oynamaktadır. Atriyal doku hasarının tespitinde de diğer hastalıklarda olduğu gibi bu sitokinlerin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Önemli bir sitokin ailesi olan fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor – FGF) ailesi bu araştırmalar içerisinde en fazla ilgi gösterilenlerden biridir [91].

2.2.3.1 Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) -21

FGF21 endokrin benzeri bir sitokindir. Hayvan çalışmaları göstermiştir ki glukoz ve lipid metabolizmasını (insülin duyarlılığı gibi) iyileştirmektedir. Güncel toplumsal çalışmalarda ise metabolik anormalliği olan bireylerde FGF-21 seviyesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgular doğrultusunda bu hasta gruplarında FGF-21 rezistansının bulunduğu düşünülmektedir [91, 92].

FGF-21 çok sayıda dokuda karbonhidrat ve lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. Yapısı ve diğer FGF'ler ile %10 ila 30 arasında benzer sekans taşıdığı için fibroblast büyüme faktörü olarak sınıflandırılmıştır [92].

FGF-21'in kardiyovasküler hastalıklardaki etkisini inceleyen birçok güncel çalışma mevcuttur. Yun Shen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı mevcut olan hastalardan bazal bakılan FGF-21 değerlerine göre FGF-21 değeri daha yüksek olan bireylerin takipte majör advers kardiyak olay yaşadığı izlenmiştir [91]. Xinyuan Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 113 atriyal fibrilasyon hastası ile 60 sağlıklı bireyin bazal FGF-21 değerleri karşılaştırılmış olup atriyal fibrilasyon grubunda FGF-21 değerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir [18].

2.2.3.2. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) -23

Fibroblast büyüme faktörü-23 (Fibroblast growth factor 23, FGF-23) fosfat ve vitamin-D metabolizmasının kemikten türetilen bir düzenleyicisidir. FGF-23'ün farklı hastalıklar üzerine etkisi hakkında artan bir ilgi mevcuttur. Anormal plazma FGF-23 konsantrasyonları ilk olarak nadir gözlenen renal fosfat atım sendromlarında (otozomal dominant geçişli hipofosfatemik rikets gibi) ve tümör ilişkili osteomalazi hastalarında izlenmiştir [93].

Fibroblast büyüme faktörü-23 fosfat metabolizmasını düzenleyen bir hormon olsa da deneysel çalışmalar FGF-23'ün direkt olarak sol ventrikül hipertrofisini stimüle ettiğini göstermiştir. Bryan Kestenbaum ve arkadaşlarının 6.547 hastayı içeren toplum temelli çalışmada yüksek serum FGF-23 değerlerinin subklinik kardiyak hastalıklarla, yeni kalp yetersizliği ile ve koroner arter nedenli olaylar ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Bu nedenle FGF-23'ün yeni bir kardiyovasküler risk faktörü olabileceği düşünülmüştür [94].

Jehu S. Mathew ve arkadaşlarının Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ve Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmalarının kohortlarını incelediği çalışmada 7.748 hasta değerlendirilmiş ve yüksek serum FGF-23 konsantrasyonlarının AF insidansı ile ilişkili olduğu izlenmiştir. [17]. Bu ilişkinin kronik böbrek hastalığı ve atriyal fibrilasyon arasındaki ilişkide de rol oynuyor olabileceği düşünülmüştür [17].

Lei Meng ve arkadaşlarının 3 farklı çalışma ve 4 farklı kohortu dahil eden meta analizinde 2.280'i atriyal fibrilasyonu olan ve 17.817'si atriyal fibrilasyonu olmayan 20.097 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada yüksek serum FGF-23 değerlerinin atriyal fibrilasyon gelişiminde güçlü bir prediktörü olduğu saptanmıştır [95].

3. Hastalar ve Yöntem

3.1. Hastalar

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Kardiyoloji Kliniğinde paroksizmal atriyal fibrilasyon tanısı olan ve ritim kontrolü için Mayıs 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında kriyobalon ile kateter ablasyon işlemi planlanmış 30 hasta dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 18 yaşından büyük olmak,
- Paroksizmal atriyal fibrilasyon tanısı almak,
- Ritim kontrolü için kriyobalon ile kateter ablasyonu yapılması planlanmış olmak

olarak belirlenmiştir.

Tüm hastalar yazılı ve sözlü bir şekilde bilgilendirilmiş. Hastalardan Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kuruluna bildirilmiş olan yazılı onam formu alınmıştır.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 18 yaşından küçük olmak,
- Persistan atriyal fibrilasyon tanısı almak,
- Atriyal fibrilasyon dışında ek bir endikasyon ile antiaritmik ilaç kullanmak,
- İzlem sırasında çalışmadan ayrılmak isteğini belirtmek,
- Çalışma takibi süresince hasta ile ilgili veri kaybı yaşamak,
- Çalışma takibi süresince hastada majör advers kardiyovasküler olay yaşamak,
- Çalışma takibi süresince ölüm

olarak belirlenmiştir.

3.1.3. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyon Başarı Kriteri

Çalışmada işlemin başarı kriteri HRS/ EHRA/ ECAS (Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/European Cardiac Arrhythmia Society) atriyal fibrilasyon ablasyonu hakkında konsensüs dökümanında tanımlanan başarı kriteri “semptomatik veya asemptomatik olan 30 snden uzun süren atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi veya atriyal flutterın ablasyondan sonraki 12 aylık takipte izlenmemesi” alınmıştır [7].

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu öncesi klinik incelemesi yapılmıştır. Hastalara rutin klinik inceleme sırasında yüzeyel elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, rutin kan biyokimyası tetkikleri uygulanmıştır. Hastaların bilgisi dahilinde, General Electric (GE) Vivid E9 3D ekokardiyografi cihazı ile hastaların transtorasik ekokardiyografi görüntüleri kayıt edilmiştir. 30 hastanın 26’sında işlem öncesinde çalışma protokolü gereği Philips Achieva 1,5 Tesla cihazı ile kardiyak MRG yapılmıştır. Kardiyak MRG işlemi yapılan hastalara ek olarak pulmoner ven anatomisi için ek görüntüleme işlemi (Kardiyak bilgisayarlı tomografi gibi) yapılmamıştır. 2 hastaya MRG fobisi, 1 hastaya kilo, 1 hastaya da tetkik sırasında atriyal fibrilasyon atağı gelişmesi nedeniyle kardiyak MRG uygulanamamıştır. Bu 4 hastada pulmoner ven anatomisinin tespiti için kardiyak BT çekilmiştir. Hastalara klinik değerlendirmeyi takiben uygun şartlar altında 3. Jenerasyon 28mm kriyobalon kateteri ile (Arctic Front Advance™ ST, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi uygulanmıştır. Tüm hastalarda işlem önce tranözefageal ekokardiyografi işlemi yapılmıştır. Hastalar işlem sonrası 1. 3. 6. ve 12. aylarda değerlendirilmiştir. Hastaların 1. ay kontrollerinde semptom sorgulanması, rutin EKG ile ritim monitorizasyonu, 3. ay değerlendirmesinde rutin klinik değerlendirme, yüzeyel EKG ve 24 saat holter ile ritim monitorizasyonu yapılmış; antiaritmik ve antikoagülan ilaçlar düzenlenmiştir. 6. Ay kontrollerinde rutin klinik değerlendirme yapılmış yüzeyel EKG çekilmiştir. 12. ay kontrollerinde rutin klinik değerlendirmeye ek olarak yüzeyel EKG, 24

saatlik holter ile ritim monitorizasyonu ve çalışma prosedürü gereği ayrıntılı transtorasik ekokardiyografik görüntüleme yapılmıştır.

3.2.1. Elektrokardiyografi ve Ritim Monitorizasyonu

Tüm hastaların işlem öncesinde bazal 12 derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyografisi çekilmiştir. Hastaların işlem sonrası 1. 3. 6. ve 12. aylardaki tüm kontrollerinde yüzeysel elektrokardiyografisi çekilmiştir. Hastaların 3. ve 12. aylardaki kontrollerinde 24 saatlik holter ile ritim monitorizasyonu yapılmıştır.

3.2.2. Ekokardiyografi

Tüm hastalara işlem öncesinde GE Vivid E9 3D marka ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografi tetkiki uygulanmıştır. Hastaların rutin olarak kalp boşluklarının boyutları, sol ventrikül arka duvar ve interventriküler duvar kalınlıkları, sol ventrikül sistolik fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu) ve kalp kapaklarının anatomik özellikleri, kalp kapaklarının fonksiyonel özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların çalışma kapsamında sol ventrikül ve sol atriyum strain değerlerinin, sol atriyum dinamik volüm değerlendirmelerinin yapılabilmesi için 3D ekokardiyografi probu ile apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen görüntüleri cihazın belleğine kayıt edilmiştir. Tüm kayıtlar sırasında hastaların yüzeysel ritim monitorizasyonu sağlanmıştır. Görüntülerin tümü çerçeve hızı (frame rate) 60 fps'den büyük olacak şekilde alınmıştır.

Hastaların işlem sonrası 1. 3. 6. ve 12. ay kontrollerinde rutin ekokardiyografi işlemleri yapılmıştır. Hastaların tümü ilk 3 aylık periyotta, atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminin etkisi başlayana kadar, olası atriyal aritmiler için antiaritmik ilaç kullanmıştır. Bu antiaritmik ilaçlar 3. ayda hiçbir hastada atriyal aritmi atağının izlenmemesi üzerine kesilmiştir. Ekokardiyografik parametrelerin antiaritmik ilaçlardan etkilenebileceği düşünüldüğü için işlem öncesinde alınan görüntü kayıtları yalnızca işlem sonrası 12. ayda tekrar alınmıştır. Bu görüntüler yalnızca işlemin başarılı olduğu ve rekürrensin izlenmediği hasta grubuna yeniden alınmıştır.

Kayıt edilen görüntüler GE EchoPAC Clinical Workstation Software aracılığı ile analiz edilmiştir. Analizler tüm hastaların takip süresi

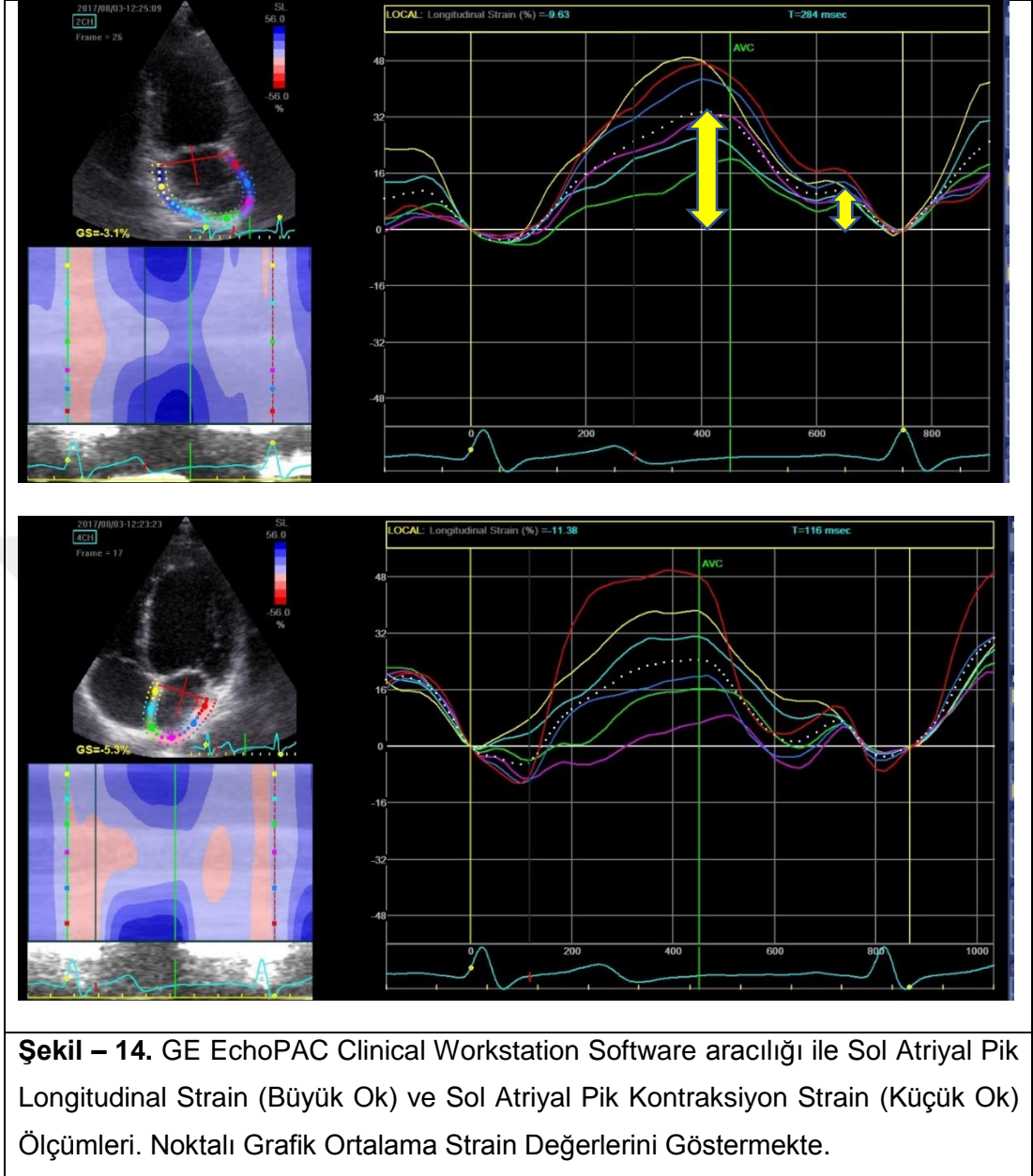
tamamlandıktan sonra yapılmıştır. Analizlerde çalışma kapsamında değerlendirilmesi planlanan sol ventrikül ve sol atriyum ekokardiyografik parametreleri hesaplanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bi-plan simpson methodu ile hesaplanmıştır. Sol ventrikül global longitudinal strain hesaplanması sırasında örnek hacmi sol ventriküler miyokard olarak seçilmiş, örnek kalınlığı 2 ila 10 mm arasında olacak şekilde belirlenmiştir. Bu yöntem ile sol ventriküler miyokard strain grafiği oluşturulmuş, R-R aralığında longitudinal yönde en düşük strain değeri olan pik strain değeri apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen görüntülerde hesaplanmıştır. Takiben sol ventrikül global longitudinal pik strain değeri için kullanılan softwarein hesapladığı ortalama değer kullanılmıştır.

Sol atriyal volüm indeksinin hesaplanmasında sol atriyal volümün en büyük olduğu anda bi-plan alan-uzunluk metodu ile hesaplanmıştır [96]. Hesaplanan sol atriyal maksimum volümünün hastalarda vücut-yüzey alanına bölünmesi ile sol atriyal volüm indeksi (LAVI) hesaplanmıştır. Sol atriyal minimum volüm, sol atriyal volümün en küçük olduğu anda bi-plan alan-uzunluk metodu ile hesaplanmıştır. Sol atriyal maksimum volüm ile minimum volüm arasındaki farkın sol atriyal maksimum volüme oranı ile sol atriyal boşalma fraksiyonu (LAEmF) hesaplanmıştır.

Sol atriyum boşalma dinamiklerinin hesaplanması için hastalarda sol atriyal aktif ve pasif boşalma fraksiyonları hesaplanmıştır. Sol atriyum sistol pasif ve aktif fazları her hastada mitral inflow E ve A dalgalarının başlangıç noktalarının ekg üzerinden tespiti ile saptanmıştır. Hastaların EKG'sinde A dalgasının başlangıç noktasında bi-plan alan-uzunluk metodu ile sol atriyum prekontraksiyon volümü (VpreA) hesaplanmıştır. Sol atriyum prekontraksiyon volümü ile sol atriyum minimum volümü arasındaki farkın sol atriyum maksimum volümüne oranı ile sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu (LAAEmF) hesaplanmıştır. Sol atriyum maksimum volümü ile sol atriyum prekontraksiyon arasındaki farkın sol atriyum maksimum volüme oranı ile sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu (LAPEmF) hesaplanmıştır.

Hastaların sol atriyal strain değerleri örneklem hacmi sol atriyal miyokard dokusu seçilerek, örneklem kalınlığı 2 ila 5 mm arasında olacak şekilde hesaplanmıştır. Strain değerleri apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri kullanılarak hesaplanmıştır (Şekil-14) [82]. Her iki görüntüde ortalama strain değerleri noktalı grafikte belirtilmiştir. PALS, grafikte ilk R-R aralığındaki ilk pozitif pik değeri olan rezervuar fazının sonundaki pozitif pik değeri olarak hesaplanmıştır. PACS, ilk tepenin inişini takip eden ikinci pozitif pik değeri olan atriyal kontraksiyon başlamadan hemen önceki pozitif pik değeri olarak hesaplanmıştır. Ortalama değerler her iki görüntünün ortalaması olarak hesaplanmıştır. Kontraksiyon strain indeksi ortalama PACS'ın ortalama PALS'a oranıdır.





3.2.3. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyon İşlemi ve İşlem Başarısı

Tüm işlemler derin sedasyon altında yapılmıştır. İşlem sırasında arteryel kan basıncı monitorizasyonu ve elektrokardiyografi monitorizasyonu sağlanmıştır. Hastaların sağ femoral ven ve sol femoral arter ile venine kılıflar yetleştirildikten sonra sol femoral vendeki 6F kılıf içerisinde dekapolar kateter koroner sinüse yerleştirilmiştir. Sağ femoral vendeki 8F kılıf 8F transseptal kılıfı (Biosense Webster, CA, USA) ile değiştirildikten sonra interatriyal septumdan transseptal geçilebilmesi için Brockenbrough iğnesi (BRK-1, St.

Jude Medical) sol atriyuma ilerletilmiştir. Transseptal ponksiyon fluoroskopi altında yapılmıştır. Sol atriyuma geçilmesini takiben unfraksiyone heparin bolusu aktive kümelenme zamanı (activated clotting time-ACT) 300-350 sn olana kadar yapılmıştır. Ardından transseptal kılıfı kılavuz tel (0.032 in., 180 cm Super Stiff, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) üzerinden yönlendirilebilen transseptal kılıf (FlexCathVR, Medtronic CryoCath, Minneapolis, MN, USA) ile değiştirilmiştir.

Tüm hastalarda pulmoner ven izolasyonu için 3. jenerasyon 28 mm kriyobalon (CB) kateteri (Arctic Front Advance™ and Arctic Front Advance™ ST, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) kullanılmıştır. CB kateteri pulmoner ven ostiumuna yönlendirilebilir kılıf yardımı ile yerleştirildikten sonra Achieve™ (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) dairesel haritalama kateteri ile CB kateterinin lümeninden ilerletilmiştir. Balon sol atriyum içerisinde şişildikten sonra pulmoner ven ostiumuna doğru ilerletilmiştir. CB oklüzyonunun tam olduğunu değerlendirilmek için CB kateterinin lümeninden pulmoner ven içerisine dilue radyopak kontrast madde verilmiştir. Optimal oklüzyon sağlandıktan sonra kriyonerji ile pulmoner ven izolasyonu işlemi başlatılmıştır. Her pulmoner ven için kriyo enerji uygulanması 240 sn olarak hedeflenmiştir. Eğer pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması 60 sn'den uzun sürmüştü ise ek 240 sn'lik ek bir enerji uygulanmıştır. Sağ frenik sinir sağ taraflı pulmoner venlerin soğutulması sırasında superiyor vene kavaya yerleştirilen kateter aracılığı ile uyarılmıştır. Bu sayede sağ frenik sinir hasarı oluşması ihtimaline karşı kontrol edilmiştir. İşlem sonunda pulmoner ven bağlantı noktaları tekrar sirküler haritalama kateteri ile kontrol edilmiştir.

Başarılı pulmoner ven izolasyonu pulmoner ven potansiyellerinin ortadan kaldırılması veya bu potansiyellerin sol atriyum pulmoner ven arasında oluşturulan disosiasyon nedeni sol atriyuma iletilmemesi olarak tanımlanmıştır.

İşlem sonrası takiplerde ilk 3 aylık periyotta gelişen atriyal fibrilasyon atakları veya atriyal aritmiler işlem başarısının değerlendirilmesinde dikkate alınmamıştır. Hastaların bu 3 aylık süre içerisinde aritmisiz dönemi sağlanması

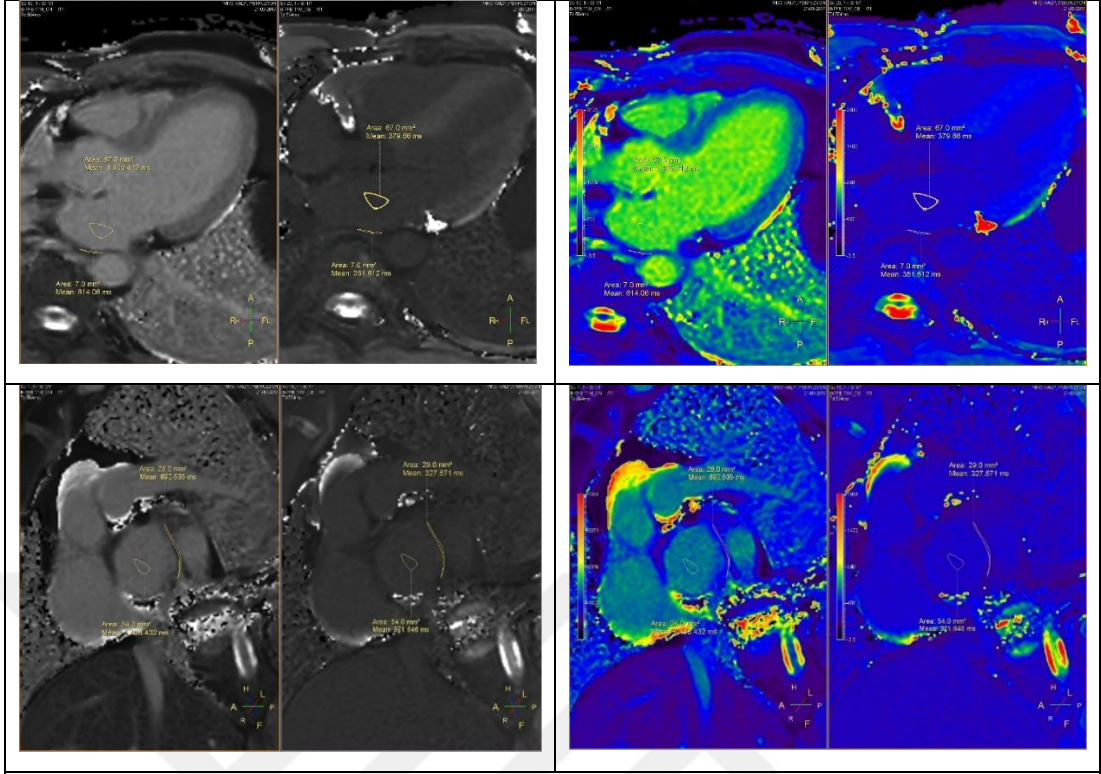
için klinik özelliklerine göre antiaritmik ilaç başlanmıştır. Hastaların 3. ay değerlendirmesinde antiaritmik ilaçların kullanımı durdurulmuştur. İşlem başarısı işlem sonrası 3. ay ile 12. ay arasında atriyal fibrilasyon atağının olmaması ve hastaların kontrollerindeki yüzeyel elektrokardiyografi ve 24 saatlik holterlerde 30 sn'den uzun süren atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi ve atriyal flutter ataklarının izlenmemesi olarak tanımlanmıştır.

Hastaların 3. 6. ve 12. aydaki yüzeyel elektrokardiyografi ve 24 saatlik holterde izlenen ve 30 sn'den kısa süren atriyal fibrilasyon, atriyal taşikardi ve atriyal flutter kayıtlarının işlem başarısı ve rekürrens ile ilgisiz olduğu kabul edilmiştir.

3.2.4. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Philips Ingenia CX 1,5 Tesla MRG cihazında, sagittal-oblik ve transvers planlarda, kontrast öncesi ve sonrası single-shot gradiyent eko sekanslarında görüntüler alınmıştır. Görüntüler üzerinde MR cihazının iş istasyonunda mevcut T1 kantifikasyonunu mümkün kılan MOLLI (Modifiye Lock-Locker) bazlı yazılım kullanılmıştır.

T1 kantifikasyonu ventriküllerde rutin olarak kullanılmakla birlikte, atriumların myokardiyumunun daha ince olması nedeniyle, T1 kantifikasyonu rutin kullanılamamaktadır. Bu sebeple, kesitlerde daha belirgin olan atrial myokard (Posterior ya da süperior duvar) seçilmiştir. Bütün hastaların ölçümlerinde, kontrast öncesi ve sonrası kesitlerde, değerlerin objektifliğinin korunması açısından karşılaştırılan alanlar arasında aynı yüzey ölçümü ve şekli korunarak T1 kantifikasyonu yapılmıştır (Şekil – 15).



Şekil – 15. Aynı Hastanın Üstte Posterior Duvardan T1 Haritalama Analizinin Yapılması, Alttta Posterosuperior Duvardan T1 Haritalama Analizinin Yapılması

3.2.5. Serum Örneğinden FGF-21 ve FGF-23 Çalışılması

Hastaların tümünden işlem öncesi periferden ve sol atriyum içerisinden kan örnekleri BD marka sarı kapaklı serum ayırıcı tüplere alınmıştır. Yarım saat koagülasyon süresi sonrası tüpler, NÜVE NF 1200 R santrifüj cihazında, kit kılavuzlarında önerildiği şekilde 1000×g'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Ayrılan serum örnekleri -70°C'de analiz yapılacağı vakte kadar saklanmıştır. Kitler önerildiği şekilde 2-8°C'de muhafaza edilmiştir.

FGF-21 ölçümleri için her bir hastaya ait santral ve periferik serum örnekleri, Biovendor marka insan kaynaklı ELISA kiti kullanılarak sandviç yöntemi ELISA metoduyla test prosedürüne uygun şekilde çalışılmıştır. FGF-23 testi sandviç metodunu kullanan Aviscera Bioscience insan kaynaklı ELISA kitiyle kit prosedürüne uygun şekilde yapılmıştır. Ölçümlerin tümü fotometrik yöntemle TECAN Sunrise microplate okuyucu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma etik açıdan Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13 Temmuz 2016 tarihli toplantısında onaylanmıştır. GO 16/461 nolu proje no olarak kodlanmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı EK – 1’de sunulmuştur.

3.4. Çalışmanın Finansmanı

Çalışmanın maddi desteği Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimince sağlanmış olup çalışmanın Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kodu THD-2017-12451’dir.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test kullanılmıştır. Anlamlılık en az $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılmıştır [97]:

- 0 - 0,25 çok zayıf
- 0,26 - 0,49 zayıf
- 0,50 - 0,69 orta
- 0,70 - 0,89 iyi
- 0,90 - 1,00 çok iyi

4. Bulgular

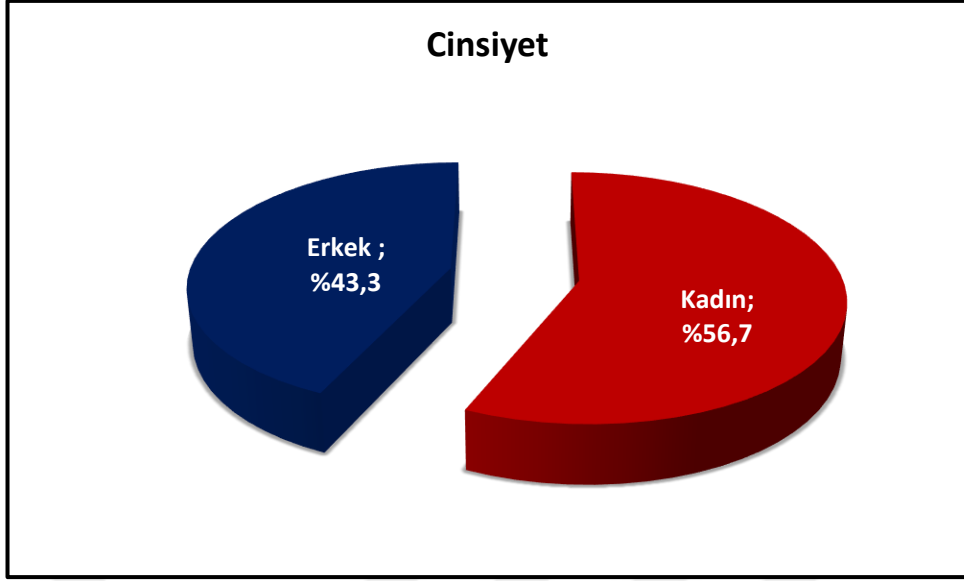
4.1. Bazal Özellikler

Çalışma Mayıs 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde %56,7'si (n=17) kadın, %43,3'ü (n=13) erkek olmak üzere toplam 30 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 28 ile 73 arasında değişmekte olup, ortalama 55,23 ± 12,37 yıldır (Tablo-20).

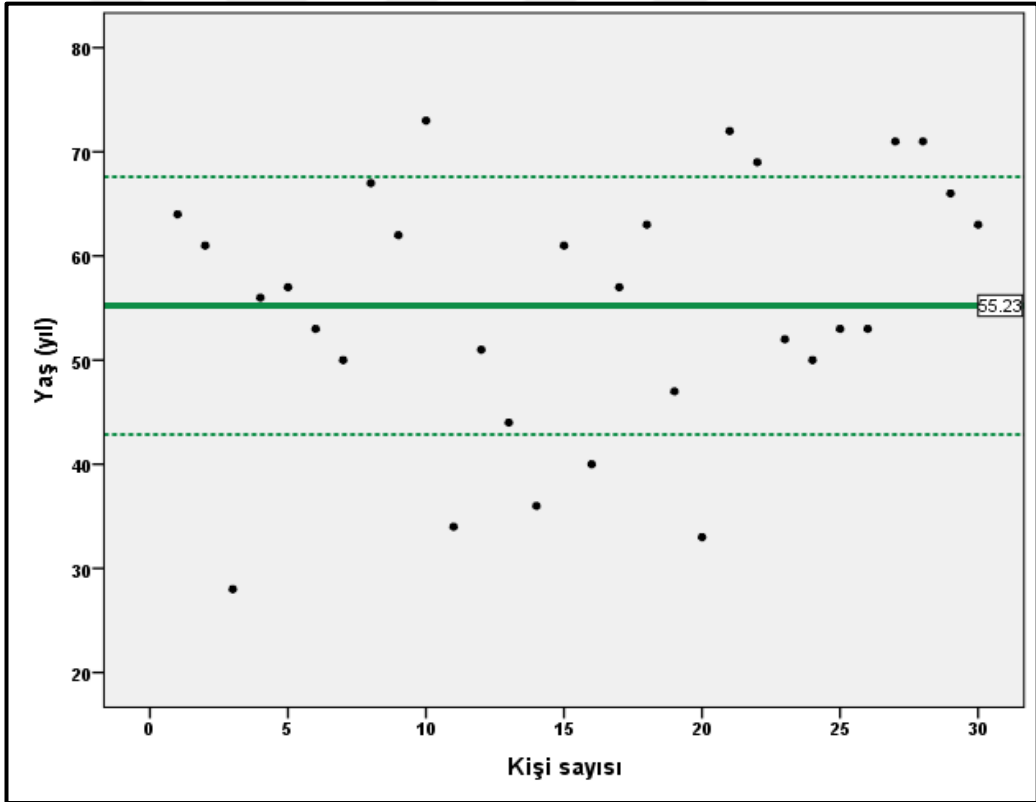
Tablo 20: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Özellik		n (%)
Cinsiyet	Kadın	17 (56,7)
	Erkek	13 (43,3)
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	28-73 (56,5)
	Ort±Ss	55,23 ± 12,37
Kilo (kg)	Min-Mak (Medyan)	50-100 (76)
	Ort±Ss	76,33 ± 13,34
Boy (cm)	Min-Mak (Medyan)	145-190 (165)
	Ort±Ss	165,47 ± 10,72
VKI (kg/m ²)	Min-Mak (Medyan)	20-36,7 (27,9)
	Ort±Ss	27,92 ± 4,54
BSA (m ²)	Min-Mak (Medyan)	1,4-2,3 (1,9)
	Ort±Ss	1,86 ± 0,20
Eşlik eden hastalıklar*	• Hiperlipidemi	19 (63,3)
	• Koroner Arter Hastalığı	18 (60,0)
	• Hipertansiyon	17 (56,7)
	• Serebrovasküler Olay	2 (6,7)
	• Diyabet	2 (6,7)
	• KOAH / Astım	2 (6,7)
	• Kalp Yetersizliği	1 (3,3)
İşlem Öncesi Antikoagülan Kullanımı	• Var	24 (80,0)
	• Yok	6 (20,0)
	• Rivaroksaban 1x20mg	8 (26,7)
	• Apiksaban 2x5mg	6 (20)
	• Dabigatran 2x110mg	2 (6,7)
	• Herhangi bir antiplatelet (ASA/Klopidogrel)	5 (16,7)
	• Warfarin	2 (6,7)
	• Enoksaparin	1 (3,3)

*Bazı hastalarda birden çok eşlik eden hastalık mevcuttur.



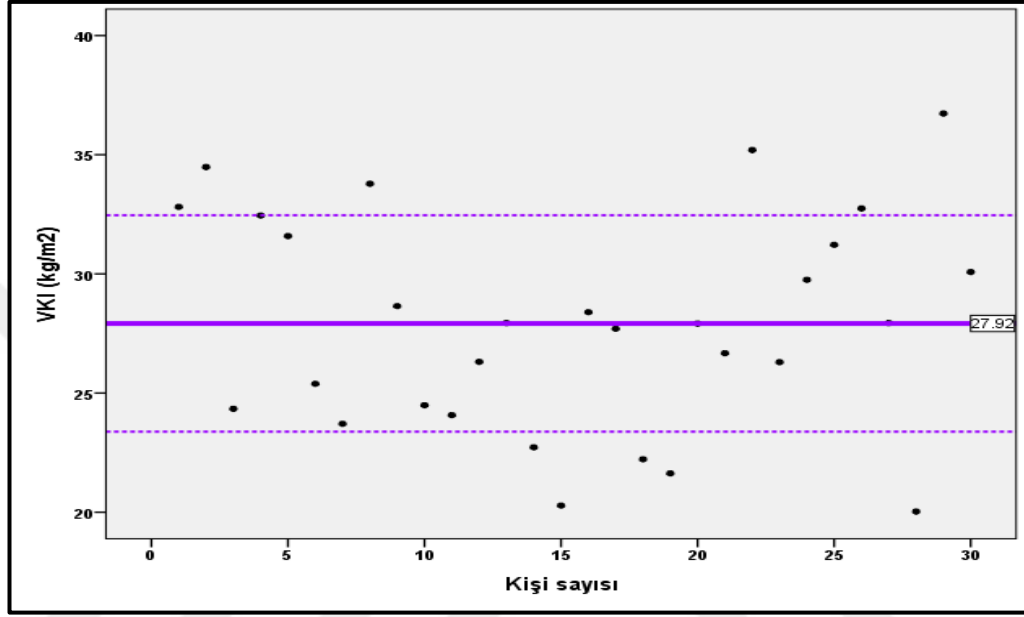
Grafik-1: Cinsiyet dağılımı



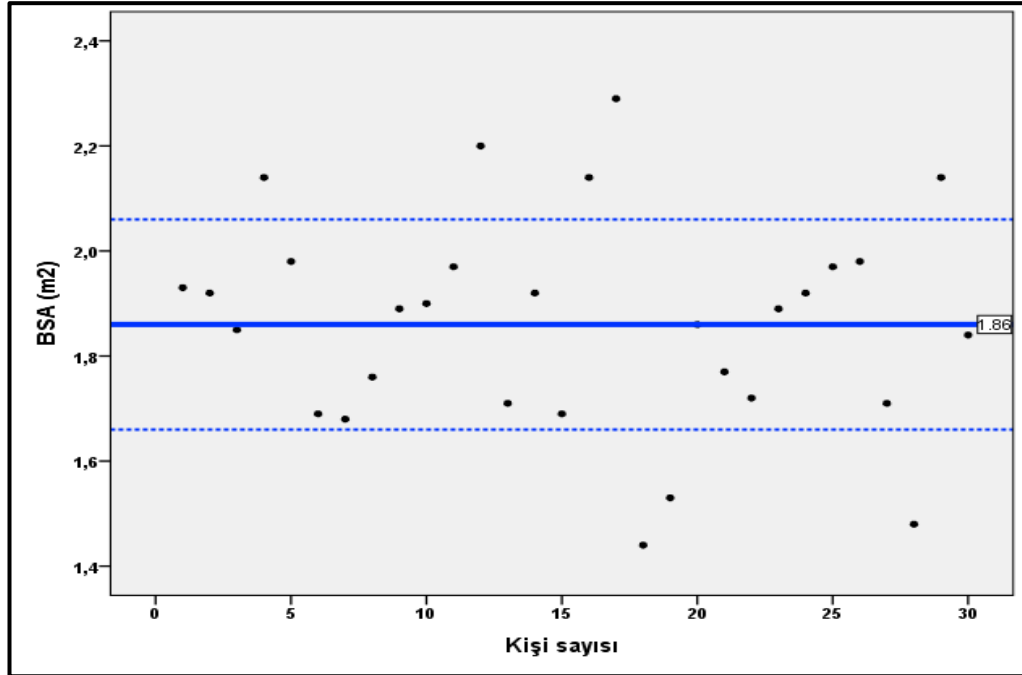
Grafik-2: Yaş dağılımı

Olguların kilo ölçümleri 50 ile 100 kg arasında değişmekte olup, ortalama $76,33 \pm 13,34$ kg iken; boy uzunlukları 145 ile 190 cm arasında

değişmekte olup, ortalama $165,47 \pm 10,72$ cm'dir. Vücut kitle indeksi ölçümleri 20 ile 36 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalama $27,92 \pm 4,54 \text{ kg/m}^2$ ve vücut yüzey alanı ölçümleri 1,4 ile $2,3 \text{ m}^2$ arasında değişmekte olup, ortalama $1,86 \pm 0,20 \text{ m}^2$ 'dir.

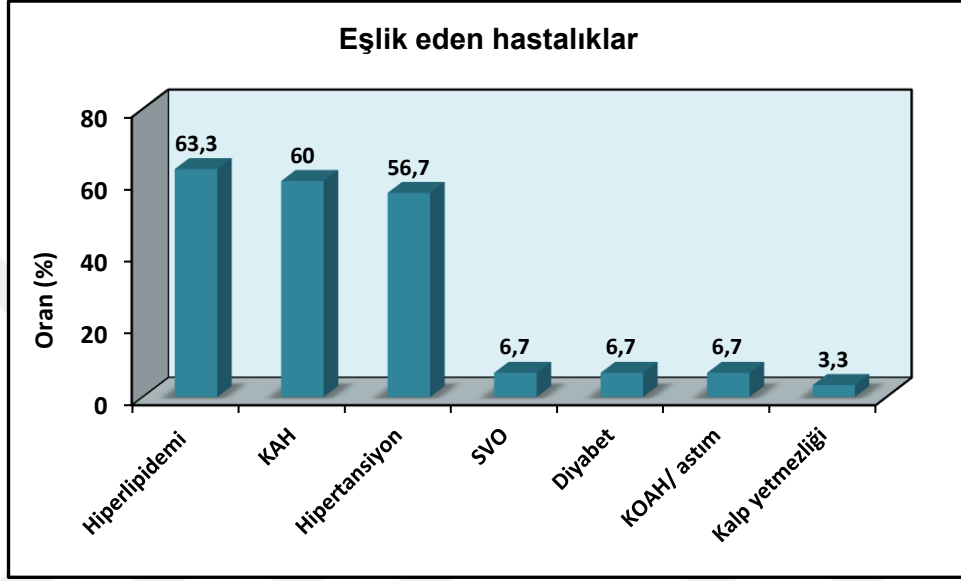


Grafik-3: Vücut kitle indeksi dağılımı



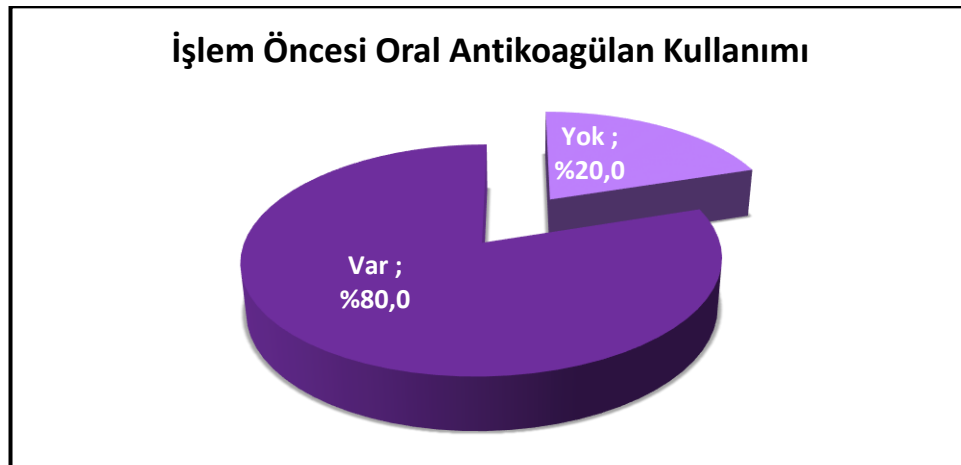
Grafik-4: Vücut yüzey alanı dağılımı

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde; olguların %63,3'ünde (n=19) hiperlipidemi, %60,0'ında (n=18) koroner arter hastalığı, %56,7'sinde (n=17) hipertansiyon, %6,7'sinde (n=2) serebrovasküler olay (SVO), %6,7'sinde (n=2) diyabet, %6,7'sinde (n=2) kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)/astım ve %3,3'ünde (n=1) kalp yetersizliği görülmektedir.



Grafik-5: Eşlik eden hastalıkların dağılımı

Olguların %20,0'sinde (n=6) işlem öncesi oral antikoagülan (OAK) kullanımı görülmezken, %80,0'inde (n=24) OAK kullanımı görülmektedir.



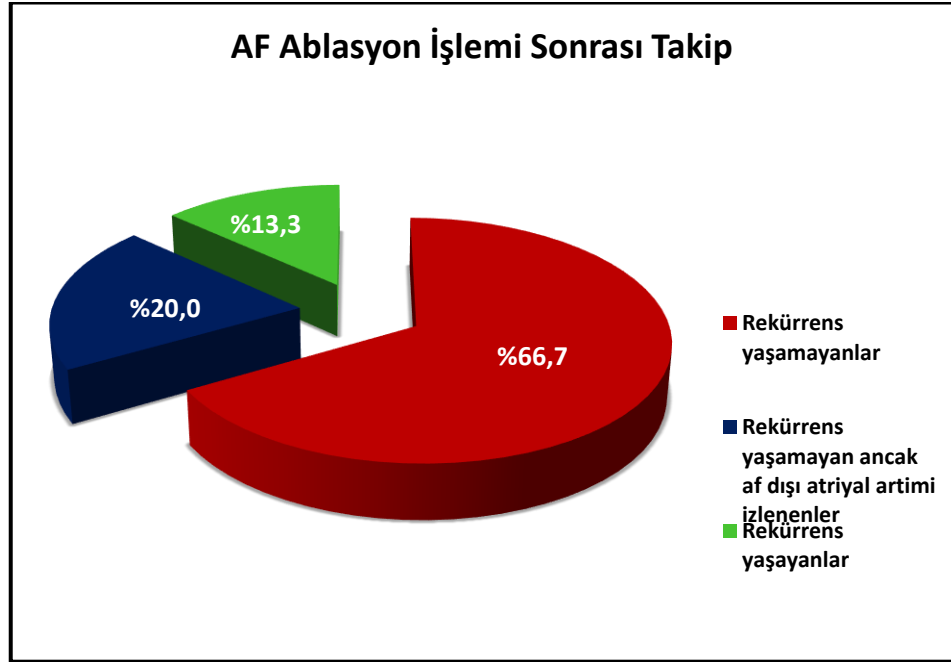
Grafik-6: İşlem Öncesi Oral Antikoagülan Kullanımı

4.2. Atriyal Fibrilasyon Ablasyon İşlem Başarısı

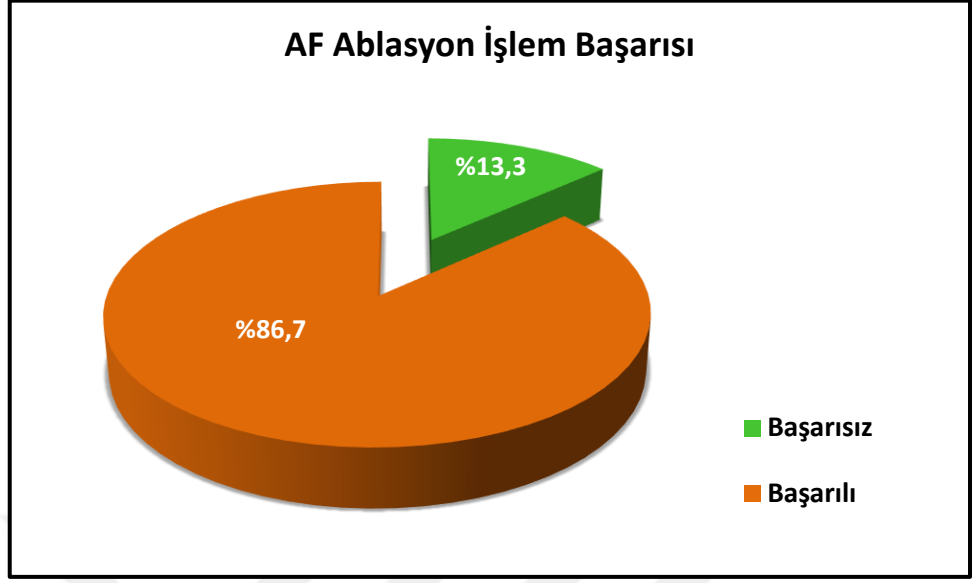
Hastaların 1 yıllık izlemi sırasında AF ablasyon işlemi sonrası olguların %86,7'sinin (n=26) rekürrens yaşamadığı, %13,3'ünün (n=4) izlem sırasında rekürrens yaşadığı izlenmiştir. Hastaların takiplerinde bakılan 24 saatlik holter sonuçlarına göre olguların %66,7'sinde (n=20) AF ablasyon işlemi başarısız kılacak aritmi izlenmezken ek atriyal aritmi de izlenmemiştir. Olguların %20,0'inde (n=6) AF ablasyon işlemi başarısız kılacak aritmi izlenmezken ek atriyal aritmi izlenmiştir. Olguların %13,3'ünde (n=4) ise AF ablasyon işlemi başarısız kılacak aritmi izlenmiştir (Tablo-21).

Tablo – 21: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu İşlem Başarısı

Tanım	n (%)
İşlem başarısı	
• Başarılı	26 (86,7)
• Başarısız	4 (13,3)
İşlem başarısı ve izlemde ek aritmi	
• Başarılı işlem, ek aritmi yok	20 (66,7)
• Başarılı işlem, işlem başarısını bozmayan ek supraventriküler aritmi izlenen	6 (20,0)
• İşlem sonrası rekürrens	4 (13,3)



Grafik-7: AF Ablasyon İşlemi Sonrası Takip Dağılımı



Grafik-8: AF ablasyon işlem başarısı dağılımı

4.2.1. İşlem Başarısı ile Kardiyak MRG Sonuçlarının İlişkisi

Atrial fibrilasyon ablasyon öncesi 26 hastaya kardiyak MRG tetkiki uygulanmıştır. Bu hastaların kardiyak MRG tetkikinde T1 haritalama yapılmış. T1 haritalamada kontrast öncesi ve sonrası T1 zamanları ölçülmüştür (Tablo-22). Posterior atriyumdan yapılan T1 ölçümleri “Kardiyak MRG-1”, posterosuperiyor atriyumdan yapılan kardiyak MRG T1 ölçümleri “Kardiyak MRG-2” olarak belirtilmiştir.

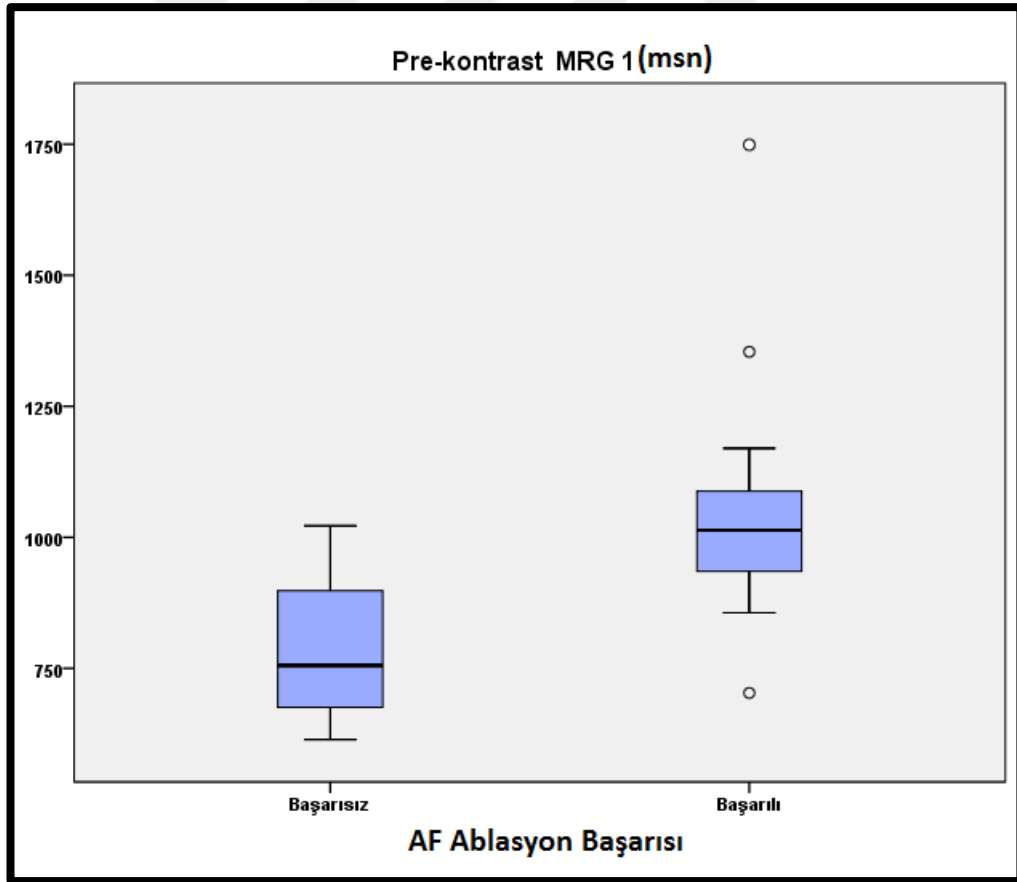
Atrial fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların posterior atriyumdan yapılan pre-kontrast MRG T1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,039$; $p<0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların posterior atriyumdan yapılan pre-kontrast MRG 1 ölçümleri, AF ablasyonu başarılı olanlardan daha kısadır.

Atrial fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların posterior atriyumdan yapılan post-kontrast MRG T1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,004$; $p<0,01$); AF ablasyonu başarısız olan olguların posterior atriyumdan yapılan post-kontrast MRG T1 ölçümleri, AF ablasyonu başarılı olanlardan daha düşüktür.

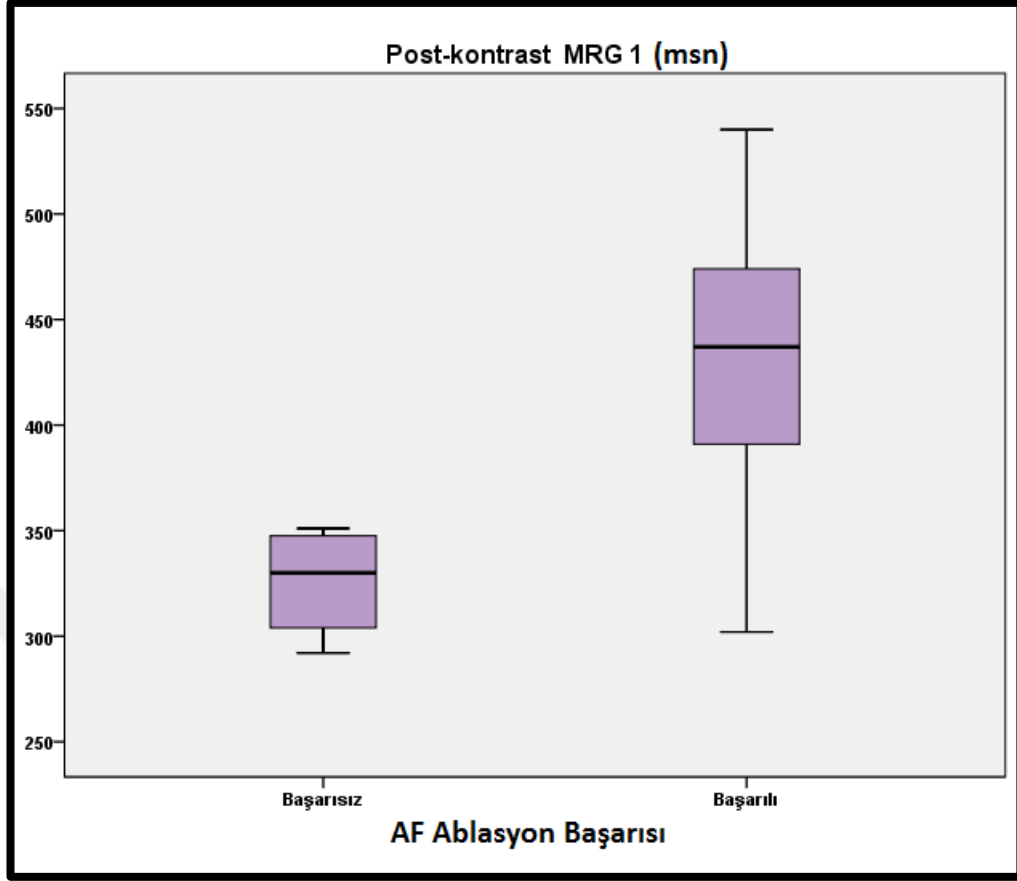
Tablo – 22: AF Ablasyon Başarısına Göre MRG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

n=26		AF ablasyon Başarısı		P
		Başarısız (n=4)	Başarılı (n=22)	
Pre-kontrast MRG T1 Süresi (Posterior)	Min-Mak (Medyan)	614-1022 (755,5)	703-1749 (1013,5)	0,039*
	Ort±Ss	786,75±171,10	1039,77±205,72	
Post-kontrast MRG T1 Süresi (Posterior)	Min-Mak (Medyan)	292-351 (330)	302-540 (437)	0,004**
	Ort±Ss	325,75±27,11	431,41±52,59	
Pre-kontrast MRG T1 Süresi (Posterosuperior)	Min-Mak (Medyan)	623-892 (711,5)	462-1456 (991)	0,065
	Ort±Ss	734,50±120,00	981,91±267,15	
Post-kontrast MRG T1 Süresi (Posterosuperior)	Min-Mak (Medyan)	290-327 (316,5)	288-718 (391,5)	0,033*
	Ort±Ss	312,50±16,42	395,55±92,99	

Mann Whitney U Test *p<0,05 **p<0,01
Kardiyak MRG T1 Süreleri milisaniye olarak verilmiştir



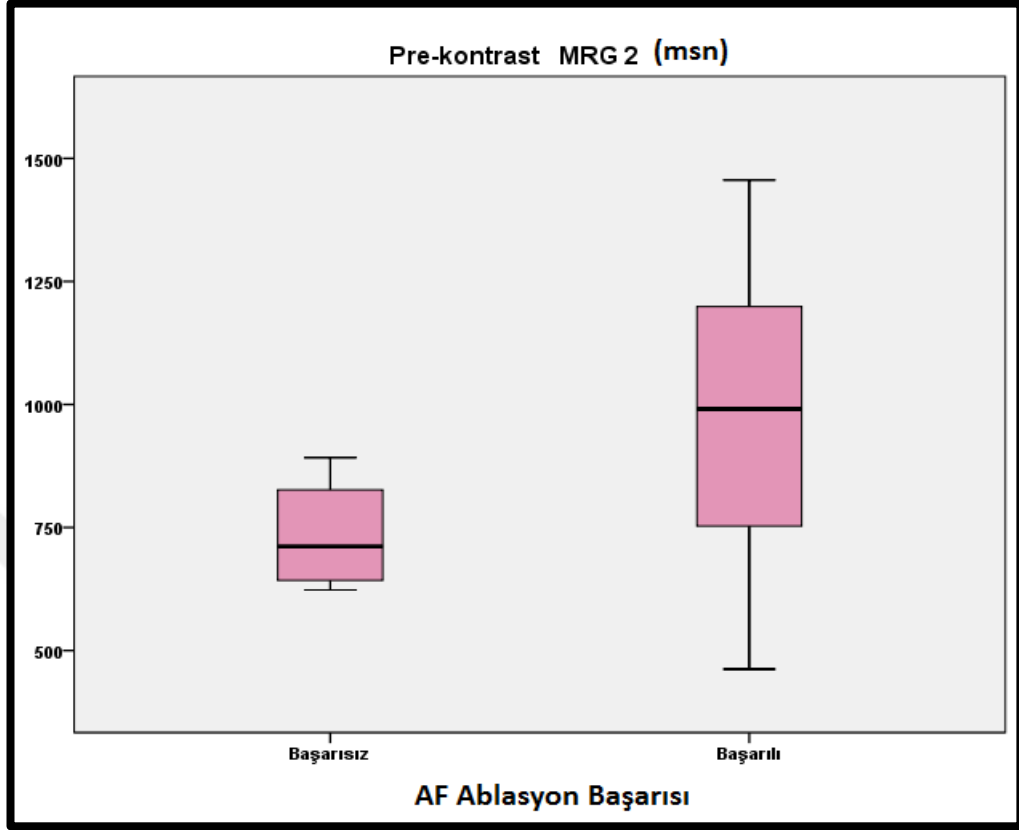
Grafik – 9: AF Ablasyonu Başarısına Göre Posterior Atriyumdan Yapılan Pre-Kontrast MRG T1 Ölçümleri Dağılımı



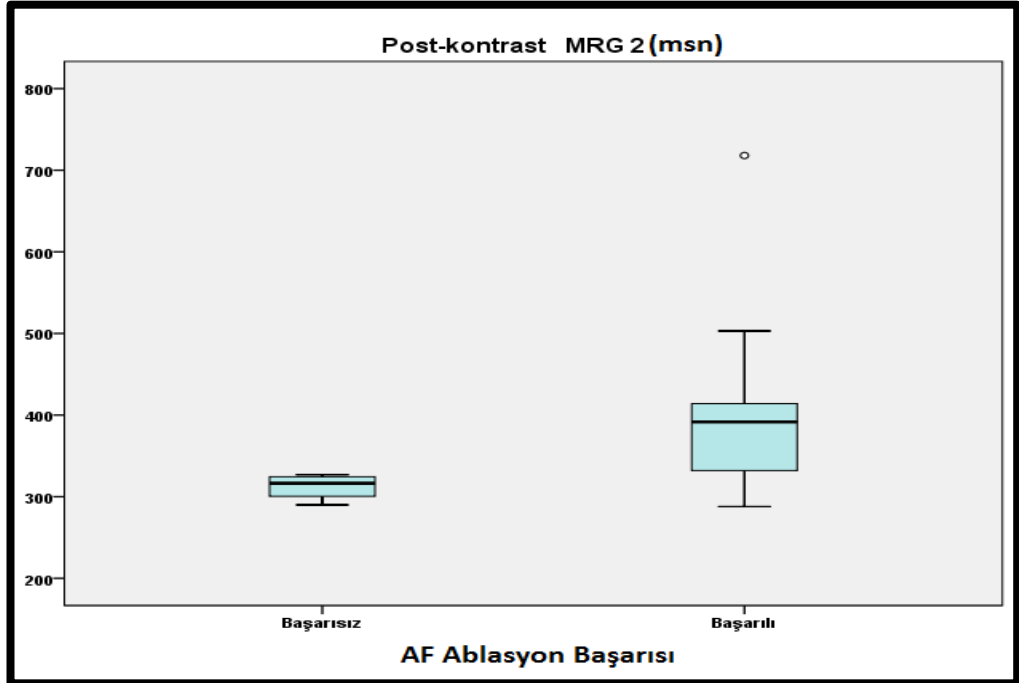
Grafik – 10: AF Ablasyonu Başarısına Göre Posteriyör Atriyumdan Yapılan Post-kontrast MRG T1 ölçümleri dağılımı

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların posterosuperiyör atriyumdan yapılan pre-kontrast MRG T1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,065$; $p>0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların posterosuperiyör atriyumdan yapılan pre-kontrast MRG 1 ölçümlerinin, AF ablasyonu başarılı olanlardan düşük olması dikkat çekici düzeydedir.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların posterosuperiyör atriyumdan yapılan post-kontrast MRG T1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,033$; $p<0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların posterosuperiyör atriyumdan yapılan post-kontrast MRG T1 ölçümleri, AF ablasyonu başarılı olanlardan daha düşüktür.



Grafik- 11: AF Ablasyonu Başarısına Göre Posterosuperiyör Atriyumdan Bakılan Pre-Kontrast MRG T1 Ölçümleri Dağılımı



Grafik- 12: AF Ablasyonu Başarısına Göre Posterosuperiyör Atriyumdan Bakılan Post-kontrast MRG T1 Ölçümleri Dağılımı

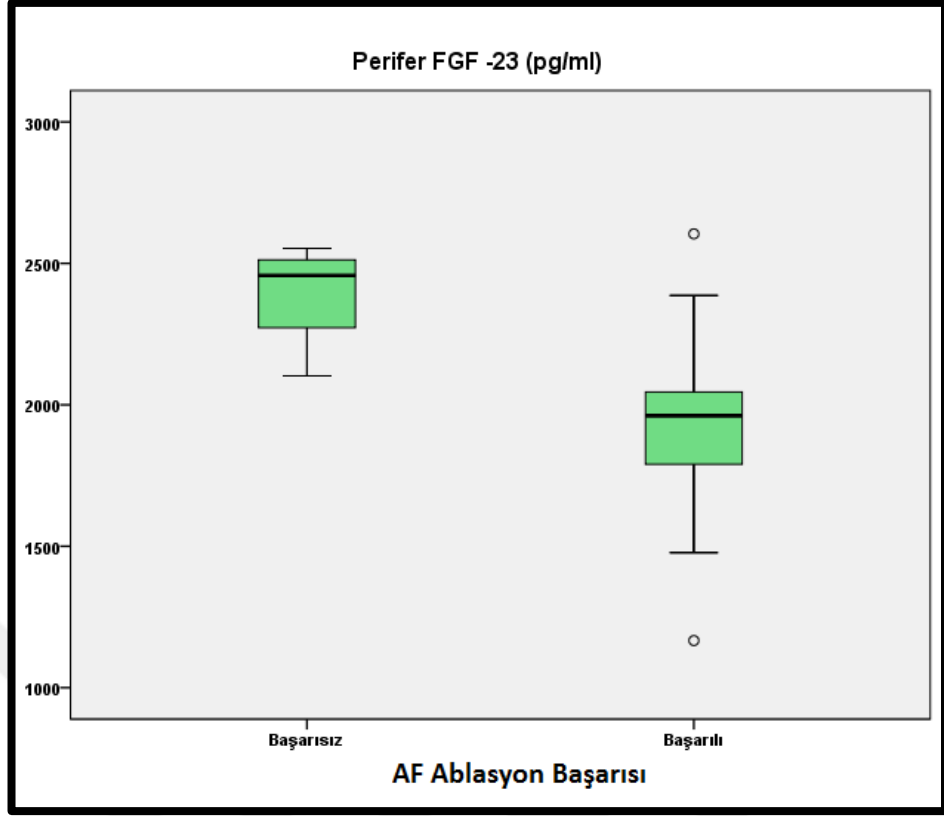
4.2.2. İşlem Başarısı ile Biyokimya Sonuçlarının İlişkisi

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların periferden alınan FGF-23 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$); AF ablasyonu başarısız olan olguların periferden alınan FGF-23 ölçümleri, AF ablasyonu başarılı olanlardan daha yüksektir.

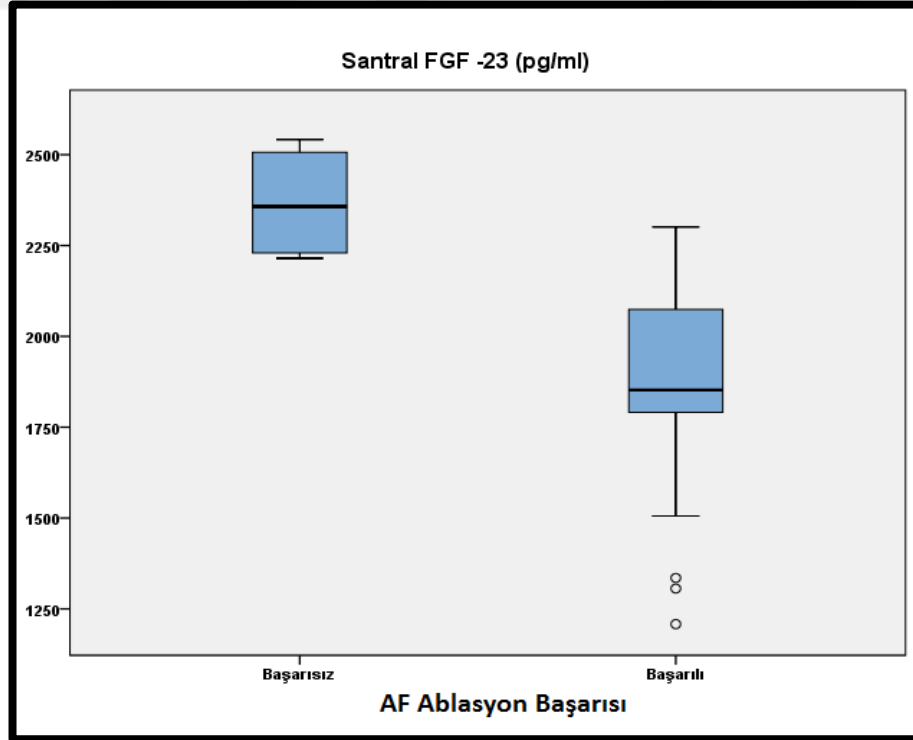
Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların santralden alınan FGF-23 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$); AF ablasyonu başarısız olan olguların santralden alınan FGF-23 ölçümleri, AF ablasyonu başarılı olanlardan daha yüksektir (Tablo-23).

Tablo 23: AF Ablasyon Başarısına Göre Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi

n=30		AF ablasyon başarısı		P
		Başarısız (n=4)	Başarılı (n=26)	
Perifer FGF -23 (pg/ml)	Min-Mak	2102,3-2553 (2457,4)	1166,7-2604,2 (1961,5)	0,009**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	2392,53±199,00	1946,54±302,95	
Santral FGF -23 (pg/ml)	Min-Mak	2215-2541,7 (2357,5)	1208-2301 (1852,5)	0,002**
	(Medyan)			
	Ort±Ss	2367,93±162,86	1848,20±286,05	
Perifer FGF-21 (pg/ml)	Min-Mak	72-292 (182)	34-762 (225,5)	0,625
	(Medyan)			
	Ort±Ss	182,00±96,73	230,15±147,35	
Santral FGF-21 (pg/ml)	Min-Mak	48-231 (117)	37-531 (188)	0,300
	(Medyan)			
	Ort±Ss	128,25±76,36	196,50±114,60	
Mann Whitney U Test				**p<0,01



Grafik- 13: AF Ablasyonu Başarısına Göre Periferden Alınan FGF-23 Ölçümleri Dağılımı



Grafik- 14: AF Ablasyonu Başarısına Göre Santralden Alınan FGF-23 Ölçümleri Dağılımı

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların periferden alınan FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,625; p>0,05).

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların santralden alınan FGF-21 ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,300; p>0,05) (Tablo-23).

4.2.3. İşlem Başarısı ile Ekokardiyografi Parametrelerinin İlişkisi

Olguların tümünde sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve sol atriyum mekanikleri bir dizi ekokardiyografik parametre ile değerlendirilmiş ve olguların bu parametrelere göre AF ablasyon işlem başarısı ile ilişkisi irdelenmiştir (Tablo-24).

Tablo- 24: AF Ablasyon Başarısına Göre İşlem öncesi Transtorasik Ekokardiyografi Parametrelerinin Değerlendirilmesi				
Parametre		AF Ablasyon Başarısı		P
		Başarısız (n=4)	Başarılı (n=26)	
LVEF (%)	Min-Mak (Medyan)	29-62 (45,5)	47-73 (61,5)	0,026*
	Ort±Ss	45,50±13,63	60,88±6,59	
LV-GLS (%)	Min-Mak (Medyan)	-8,6 / -26,5 (-12,5)	-13 / -26,7 (-19,9)	0,121
	Ort±Ss	15,03±7,96	19,84±3,58	
LAVI (mL/m ²)	Min-Mak (Medyan)	43-70 (55,5)	15-64 (23)	0,003**
	Ort±Ss	56,00±13,04	27,31±11,41	
LAEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	22-41 (29)	23-65 (37,5)	0,063
	Ort±Ss	30,25±8,54	40,58±10,77	
LAAEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	10-20 (14)	8-62 (28)	0,008**
	Ort±Ss	14,50±4,20	29,65±11,46	
LAPEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	17-31 (23,5)	3-40 (10)	0,025*
	Ort±Ss	23,75±5,85	13,69±9,51	
Ortalama PALS (%)	Min-Mak (Medyan)	7,7-18,3 (15)	6,7-43,3 (21,3)	0,019*
	Ort±Ss	14,00±4,51	21,64±7,02	
Ortalama PACS (%)	Min-Mak (Medyan)	2,3-14,3 (5)	4-18,3 (12)	0,067
	Ort±Ss	6,67±5,26	11,77±3,21	
CSI (%)	Min-Mak (Medyan)	65-78 (70)	32-76 (56,7)	0,024*
	Ort±Ss	70,75±5,38	56,15±11,51	

Mann Whitney U Test

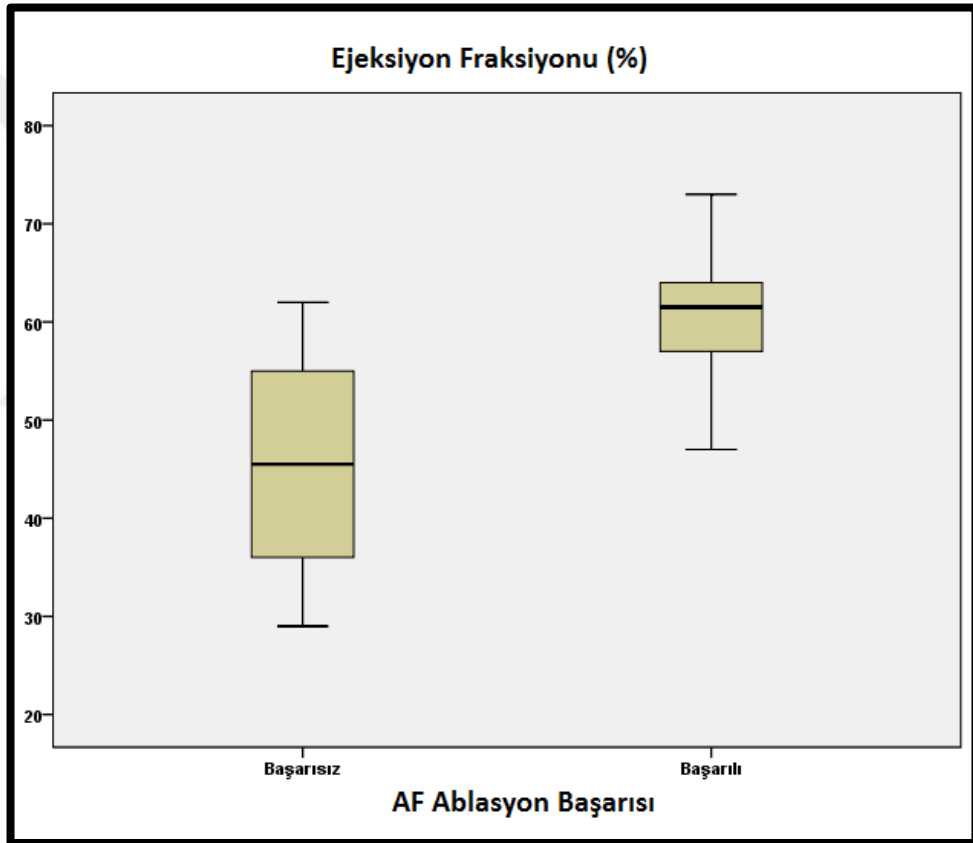
*p<0,05

**p<0,01

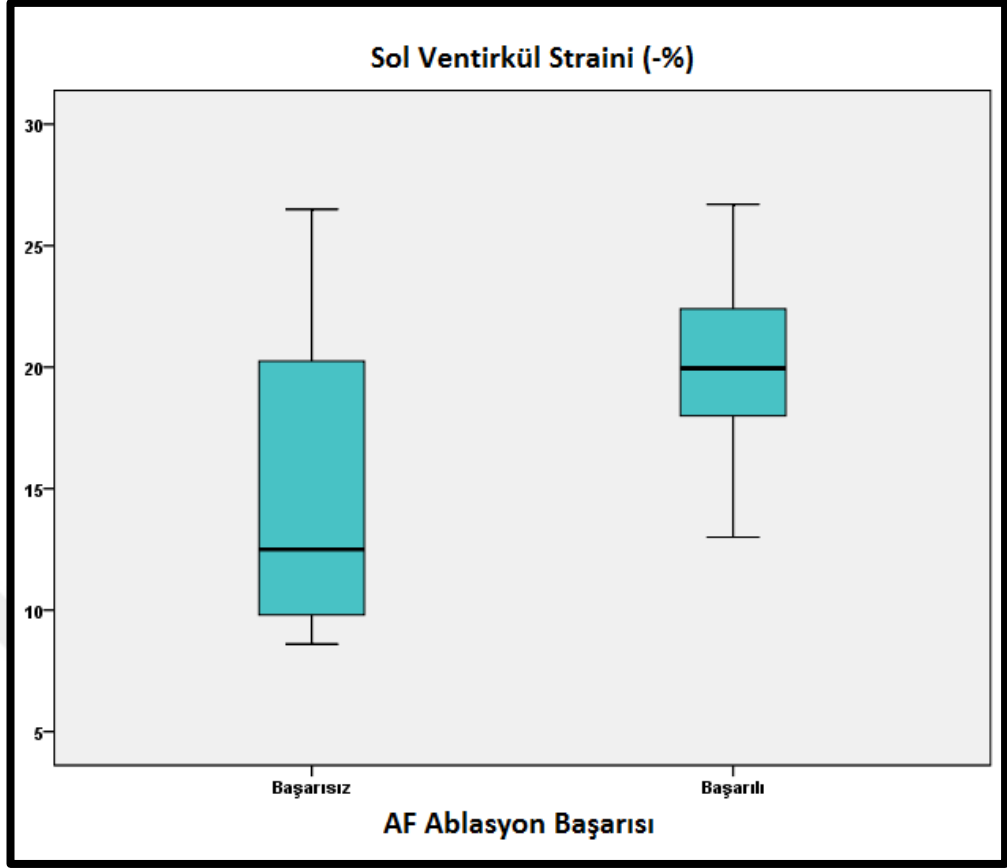
LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LV-GLS:** Sol ventrikül global longitudinal strain; **LAVI:** Sol atriyal volüm indeksi; **LAEmF:** Sol atriyum boşalma fraksiyonu; **LAPEmF:** Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu; **LAAEmF:** Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu; **PALS:**Pik atriyal longitudinal strain; **PACS:** Pik atriyal kontraksiyon strain; **CSI:** Atriyal kontraksiyon strain indeksi

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$; $p<0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların LVEF ölçümleri daha düşüktür.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol ventrikül global longitudinal strain (LV-GLS) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,121$; $p>0,05$). Buna karşın atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısız olduğu grupta LV-GLS'nin başarılı olan gruba göre daha negatif yönde daha yüksek olması dikkat çekicidir.



Grafik- 15: AF Ablasyonu Başarısına Göre EF Ölçümleri Dağılımı



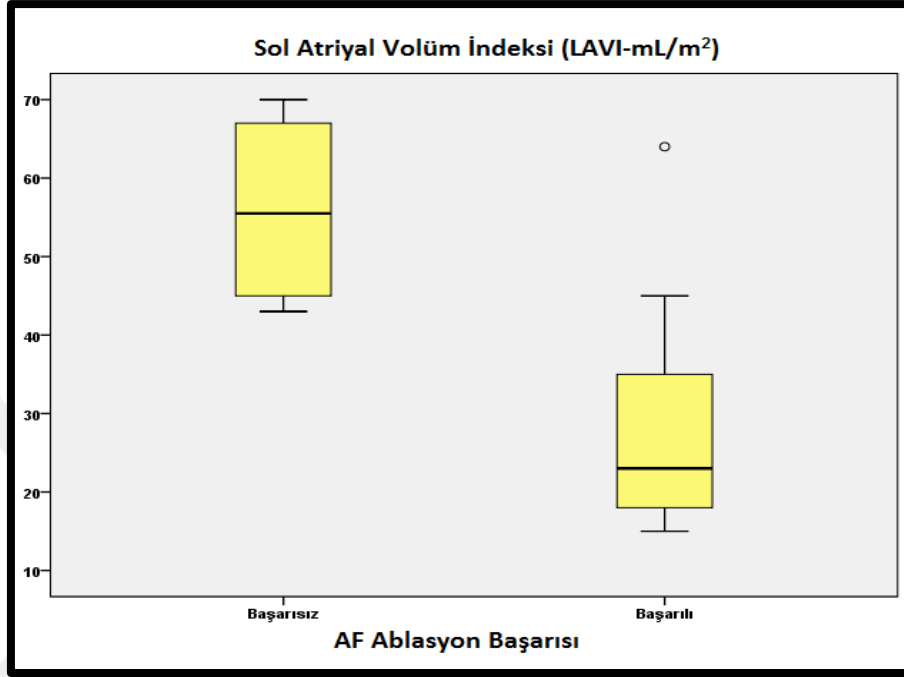
Grafik- 16: AF Ablasyonu Başarısına Göre LV Strain Ölçümleri Dağılımı

Atrial fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol atriyum volüm indeksi (LAVI) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$); AF ablasyonu başarısız olan olguların LAVI ölçümleri daha yüksektir.

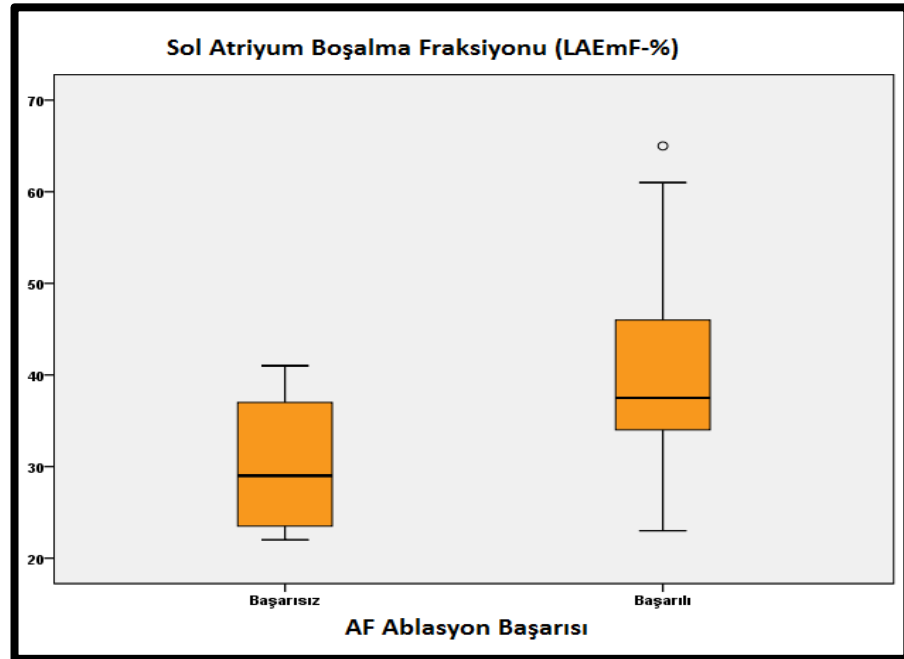
Atrial fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol atriyum boşalma fraksiyonu (LAEmF) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,063$; $p>0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların LAEmF ölçümlerinin, AF ablasyonu başarılı olanlardan düşük olması dikkat çekici düzeydedir.

Atrial fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu (LAPEmF) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,025$; $p<0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların LAPEmF ölçümleri daha yüksektir.

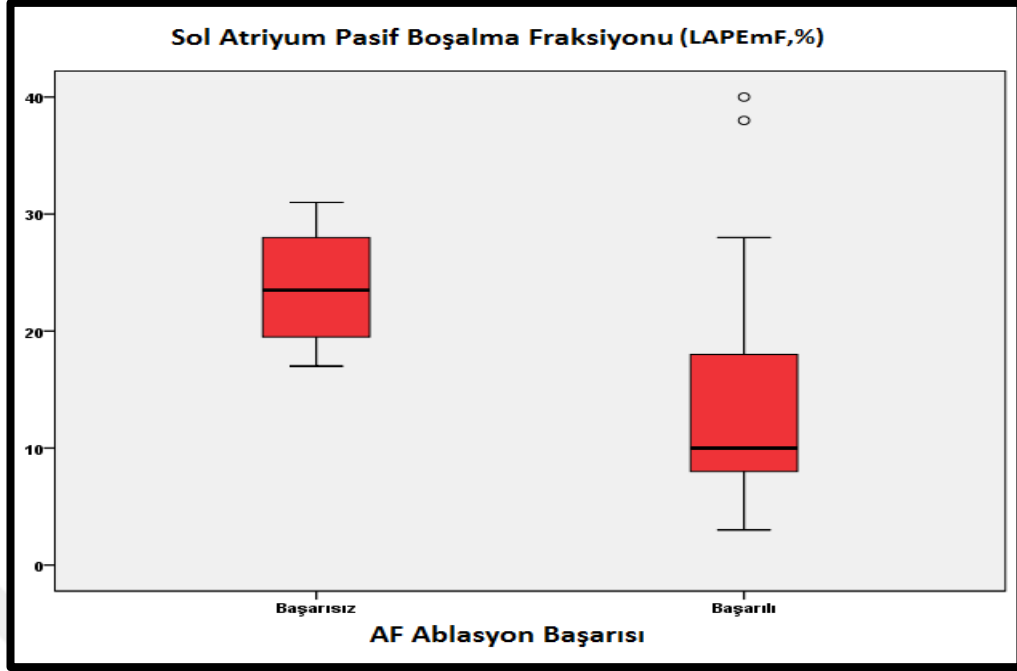
Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu (LAAEmF) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,008$; $p<0,01$); AF ablasyonu başarısız olan olguların LAAEmF ölçümleri daha düşüktür.



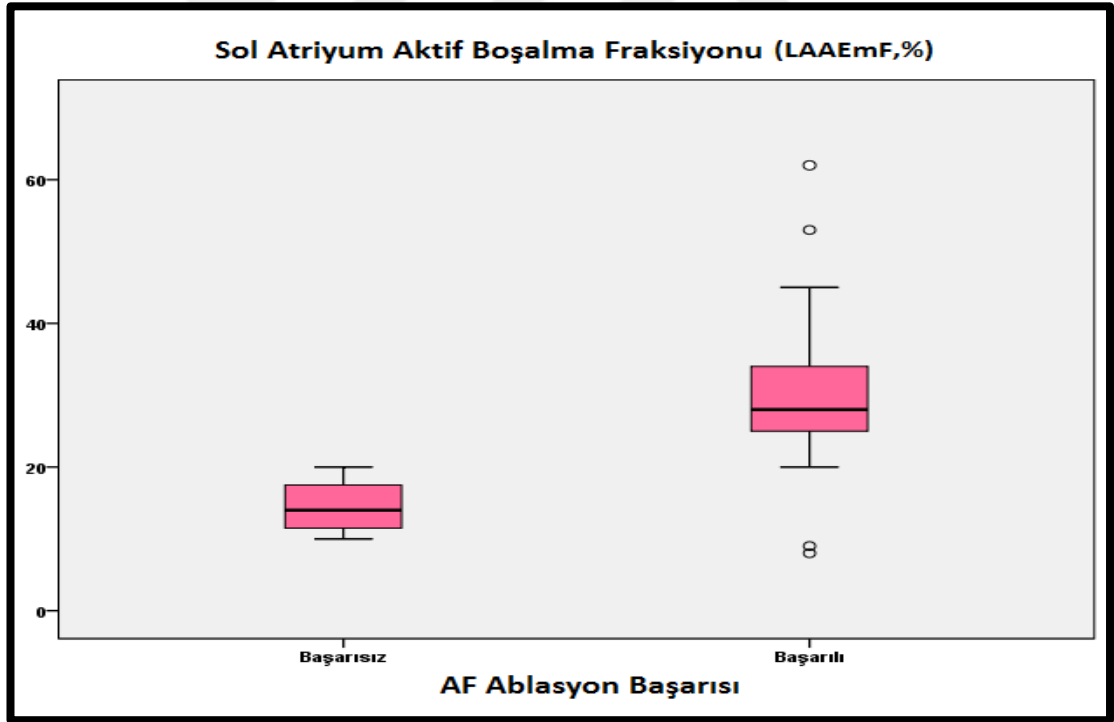
Grafik – 17: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Sol Atriyum Volüm İndeksi (LAVI) Ölçümleri Dağılımı



Grafik – 18: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Sol Atriyum Boşalma Fraksiyonu (LAAEmF) Ölçümleri Dağılımı



Grafik – 19: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Sol Atriyum Pasif Boşalma Fraksiyonu (LAPeMF) Ölçümleri Dağılımı



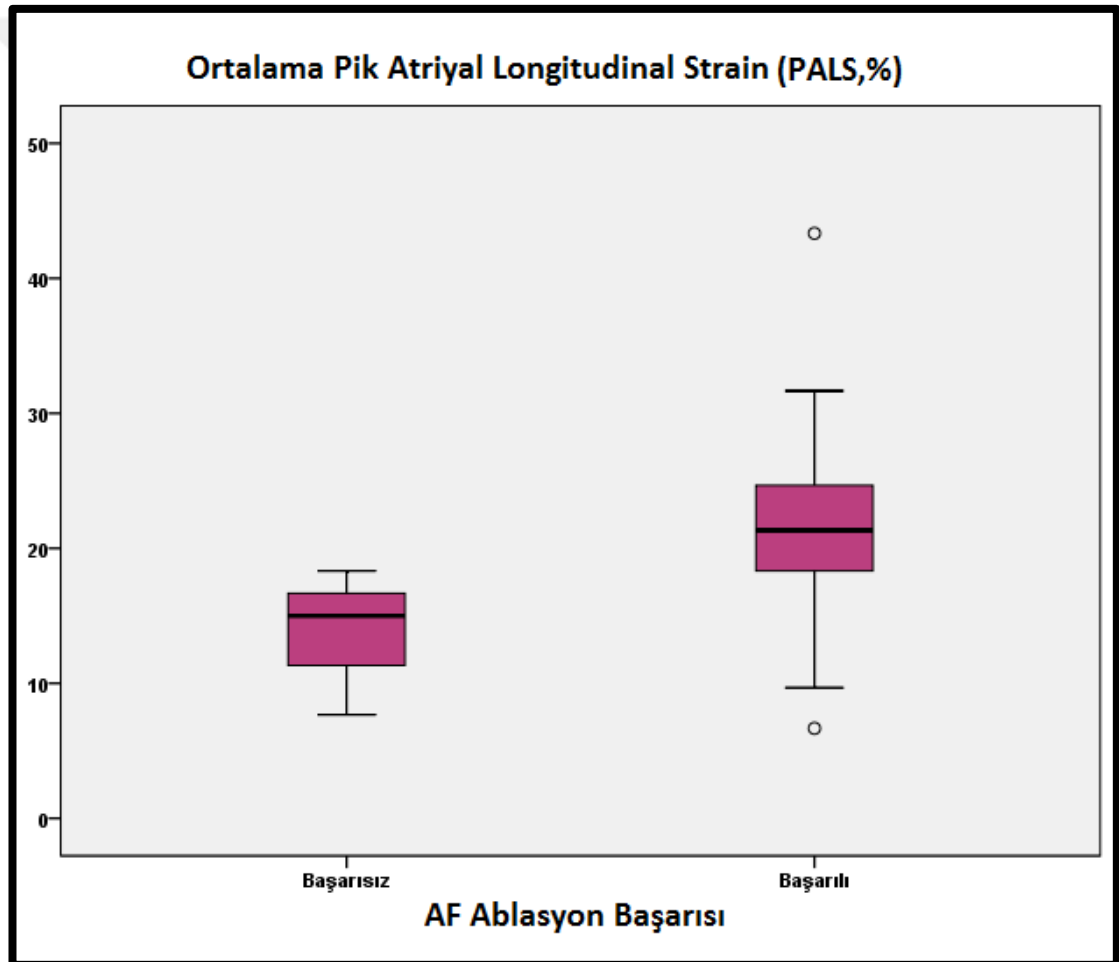
Grafik – 20: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Sol Atriyum Aktif Boşalma Fraksiyonu (LAAeMF) Ölçümleri Dağılımı

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların ortalama PALS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,019$;

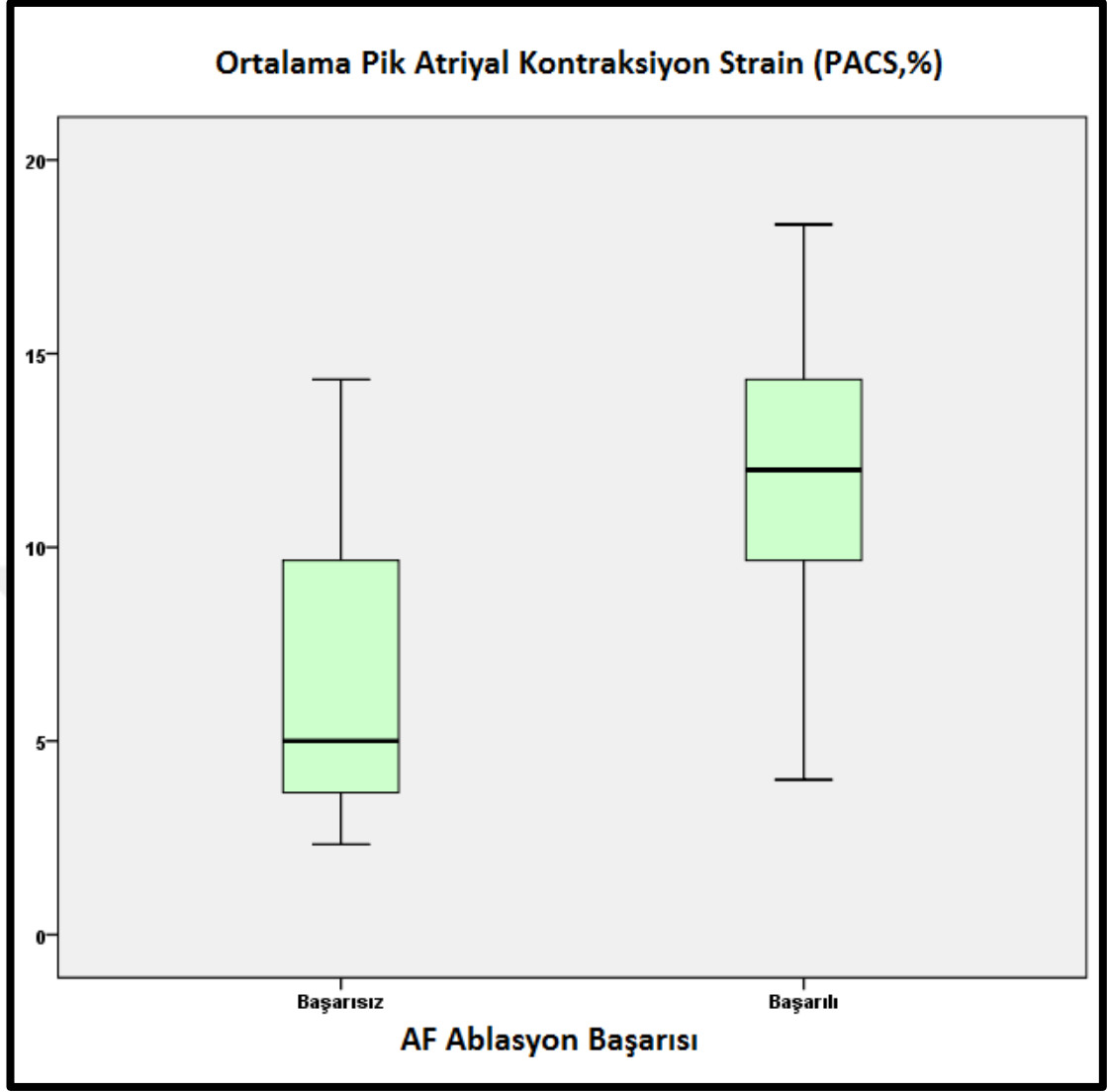
$p < 0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların ortalama PALS ölçümleri daha düşüktür.

Atriyal fibrilasyon ablasyonu başarısına göre olguların ortalama PACS ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p = 0,067$; $p > 0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların ortalama PACS ölçümlerinin, AF ablasyonu başarılı olanlardan düşük olması dikkat çekici düzeydedir.

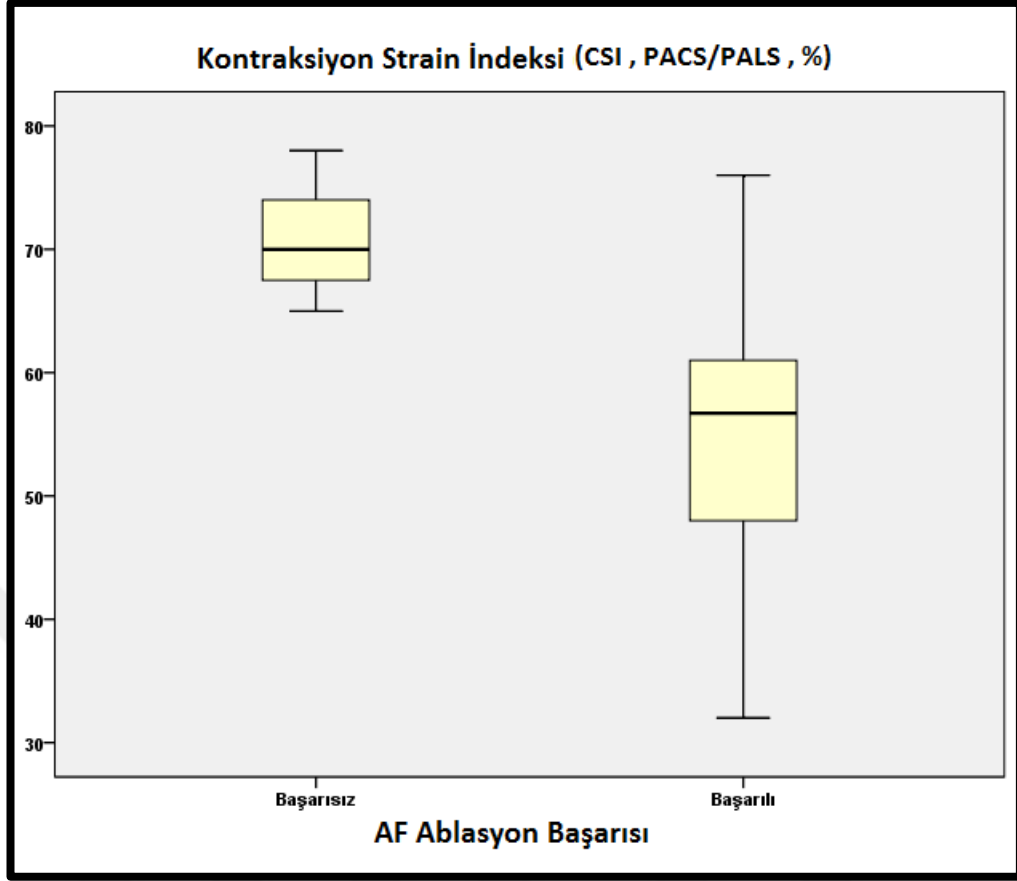
AF ablasyonu başarısına göre olguların CSI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,024$; $p < 0,05$); AF ablasyonu başarısız olan olguların CSI ölçümleri daha yüksektir.



Grafik – 21: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Ortalama PALS Ölçümleri Dağılımı



Grafik – 22: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Ortalama PACS Ölçümleri Dağılımı



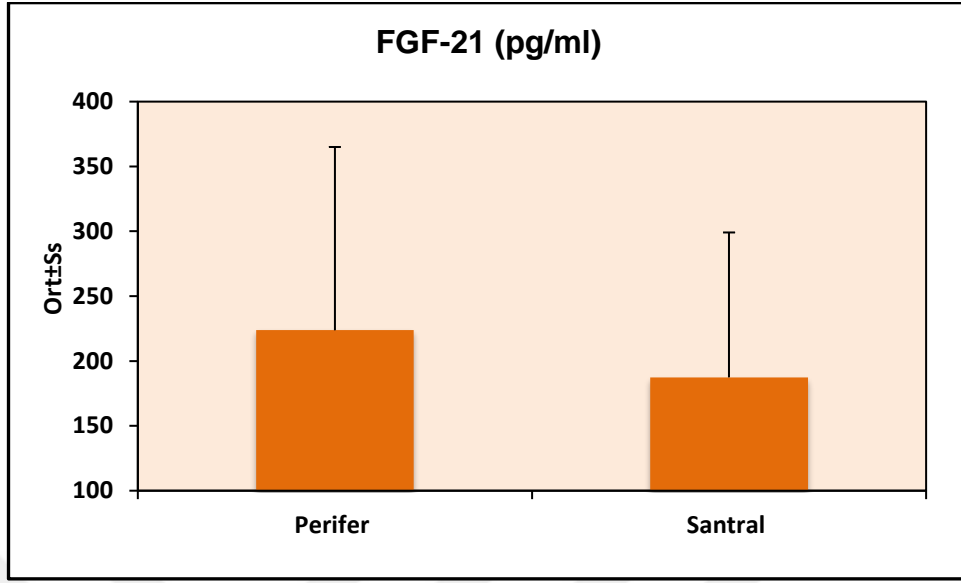
Grafik – 23: Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Başarısına Göre Ortalama CSI Ölçümleri Dağılımı

4.3. Biyokimya Sonuçlarının Kendi Arasındaki İlişkisi

Olguların periferden ve sol atriyum içerisinden alınan FGF-23 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların periferden alınan FGF-21 ölçümlerinin ve sol atriyum içerisinden alınan ölçümlerden yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo – 25: Biyokimya Sonuçlarının Değerlendirilmesi				
n=30		Perifer	Santral	P
FGF-23 (pg/ml)	<i>Min-Mak</i>	1166,7-2604,2	1208-2541,7	0,118
	<i>(Medyan)</i>	(1981,8)	(1865)	
	<i>Ort±Ss</i>	2006,01±327,10	1917,50±324,92	
FGF-21 (pg/ml)	<i>Min-Mak</i>	34-762 (223,5)	37-531 (187)	0,001**
	<i>(Medyan)</i>			
	<i>Ort±Ss</i>	223,73±141,29	187,40±111,72	
<i>Paired Samples t Test</i>		**p<0,01		



Grafik – 24: Periferden ve Sol Atriyum İçerisinden Alınan FGF-21 Ölçümlerinin Dağılımı

Periferden alınan FGF-23 ile FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sol atriyum içerisinden alınan FGF-23 ile FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo – 26: FGF-23 (pg/ml) ile FGF-21 (pg/ml) İlişkisi

n=30		Perifer	Santral
FGF-23 (pg/ml) & FGF-21 (pg/ml)	<i>r</i>	-0,105	-0,097
	<i>p</i>	0,581	0,611

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

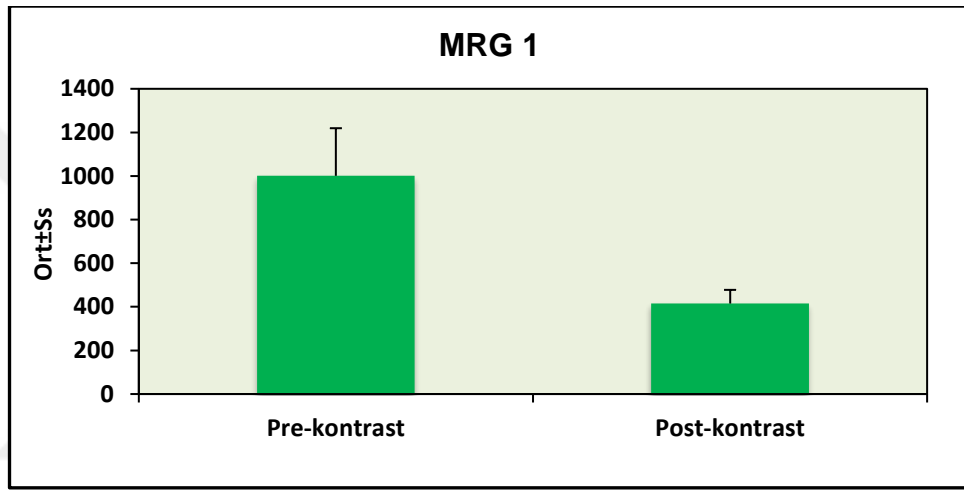
4.4. MRG Ölçümlerinin Kendi Arasındaki İlişkisi

Olguların posterior atriyumundan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresine göre post-kontrast MRG T1 süresindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

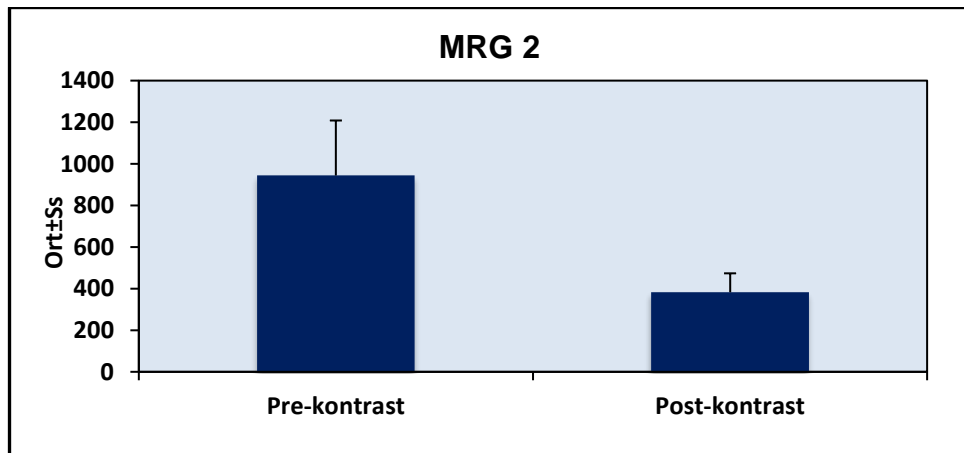
Olguların posteriosuperior atriyumundan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresine göre post-kontrast MRG T1 süresindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo – 27: MRG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

n=26		Pre-kontrast	Post-kontrast	P
Posterior Atriyum	Min-Mak	614-1749 (1004)	292-540 (428)	0,001**
MRG T1 Süresi	(Medyan)			
	Ort±Ss	1000,85±218,47	415,15±62,63	
Posterosuperior	Min-Mak	462-1456 (903,5)	288-718 (373)	0,001**
Atriyum MRG T1	(Medyan)			
Süresi	Ort±Ss	943,85±264,50	382,77±90,72	
Paired Samples t Test		**p<0,01		



Grafik – 25: Posterior Atriyumdan Ölçülen Pre-Kontrast ve Post-Kontrast MRG T1 Sürelerinin Dağılımı



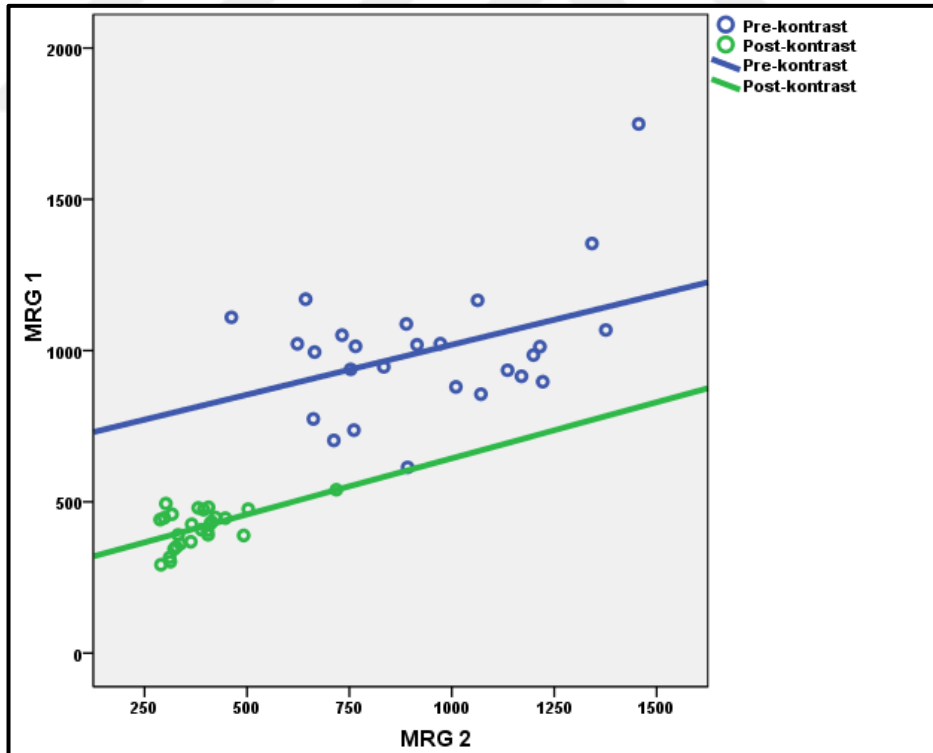
Grafik – 26: Posterosuperior Atriyumdan Ölçülen Pre-Kontrast ve Post-Kontrast MRG T1 Sürelerinin Dağılımı

Tablo – 28: Posterior ve Posterosuperior Atriyumdan Ölçülen MRG T1 Süreleri

n=26		Pre-kontrast	Post-kontrast
MRG 1 & MRG 2	<i>r</i>	0,400	0,537
	<i>p</i>	0,043*	0,005**
<i>r</i> : Pearson Korelasyon Katsayısı		* <i>p</i> <0,05	** <i>p</i> <0,01

Posterior ve posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast T1 süreleri arasında pozitif yönlü (MRG 1 ölçümü arttıkça, MRG 2 ölçümü de artan) %40,0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r : 0,400; $p=0,043$; $p<0,05$).

Posterior ve posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast T1 süreleri arasında pozitif yönlü (MRG 1 ölçümü arttıkça, MRG 2 ölçümü de artan) %53,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r : 0,537; $p=0,005$ $p<0,01$).



Grafik – 27: Posterior ve Posterosuperior Atriyumdan Ölçülen MRG T1 Süreleri

4.5. İncelenen Atriyal Hasar Belirteçlerinin Birbirleri ile İlişkisi

4.5.1. Biyokimya Sonuçları ile Kardiyak MRG T1 Süreleri Arasındaki İlişki

4.5.1.1. Posterior Atriyum T1 – Biyokimyasal Belirteçler

Posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi ile perifer FGF-23 ölçümleri arasında negatif yönlü (MRG1 ölçümü arttıkça, FGF-23 ölçümünün azaldığı) %45.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,451$; $p=0,021$; $p<0,05$).

Posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi ile santral FGF-23 ölçümleri arasında negatif yönlü (MRG1 ölçümü arttıkça, FGF-23 ölçümünün azaldığı) %56.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,561$; $p=0,003$; $p<0,01$).

Posterior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi ile perifer ve santral FGF-23; posterior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi ile perifer ve santral FGF-21; posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi ile perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5.1.2. Posterosuperior Atriyum T1 – FGF-23

Posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi ile santral FGF-21 ölçümleri arasında pozitif yönlü (MRG2 ölçümü arttıkça, FGF-21 ölçümünün de arttığı) %42,9 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,429$; $p=0,029$; $p<0,05$).

Posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi ile santral FGF-23 ölçümleri arasında negatif yönlü (MRG2 ölçümü arttıkça, FGF-23 ölçümünün azaldığı) %62.4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,624$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi ile perifer ve santral FGF-23 , perifer FGF-21; posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi ile perifer FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo – 29: Biyokimya ile Kardiyak MRG T1 Süreleri Arasındaki İlişkisi

n= 26	Perifer FGF-23 (pg/ml)	Santral FGF-23 (pg/ml)	Perifer FGF-21 (pg/ml)	Santral FGF-21 (pg/ml)	
Pre-kontrast MRG T1 Süresi (Posterior)	r	-0,384	-0,229	-0,091	-0,046
	p	0,053	0,261	0,657	0,825
Post-kontrast MRG T1 Süresi (Posterior)	r	-0,451	-0,561	0,045	0,018
	p	0,021*	0,003**	0,827	0,929
Pre-kontrast MRG T1 Süresi (Posterosuperior)	r	-0,311	-0,322	0,374	0,429
	p	0,122	0,108	0,060	0,029*
Post-kontrast MRG T1 Süresi (Posterosuperior)	r	-0,250	-0,624	0,293	0,283
	p	0,218	0,001**	0,147	0,162
r: Pearson Korelasyon Katsayısı		*p<0,05		**p<0,01	

4.5.2. Biyokimya Sonuçları ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile perifer FGF-23 ölçümü arasında negatif yönlü (LVEF arttıkça, FGF-23 ölçümünün azaldığı) %47.3 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,473; p=0,008; p<0,01).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile Santral FGF-23 ölçümü arasında negatif yönlü (LVEF arttıkça, FGF-23 ölçümünün azaldığı) %45.0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,450; p=0,013; p<0,05).

Sol atriyum volüm indeksi ile perifer FGF-23 ölçümü arasında pozitif yönlü (LAVI arttıkça, FGF-23 ölçümünün de arttığı) %45.2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,452; p=0,012; p<0,05).

Sol atriyum volüm indeksi ile santral FGF-23 ölçümü arasında pozitif yönlü (LAVI arttıkça, FGF-23 ölçümünün de arttığı) %38,8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,338; p=0,034; p<0,05).

Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu ile perifer FGF-23 ölçümü arasında negatif yönlü %42.1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,421; p=0,020; p<0,05).

Tablo – 30: Biyokimya ile EKO Sonuçlarının İlişkisi

		Perifer FGF-23 (pg/ml)	Santral FGF-23 (pg/ml)	Perifer FGF-21 (pg/ml)	Santral FGF-21 (pg/ml)
İşlem öncesi (n=30)					
LVEF (%)	r	-0,473	-0,450	0,058	0,101
	p	0,008**	0,013*	0,759	0,594
LV-GLS (%)	r	-0,246	-0,249	0,103	0,151
	p	0,189	0,184	0,589	0,424
LAVI (mL/m ²)	r	0,452	0,388	0,335	0,140
	p	0,012*	0,034*	0,071	0,460
LAEmF (%)	r	-0,174	-0,154	-0,188	-0,120
	p	0,358	0,417	0,319	0,528
LAAEmF (%)	r	-0,421	-0,359	-0,169	-0,129
	p	0,020*	0,051	0,372	0,495
LAPEmF (%)	r	0,360	0,336	-0,142	-0,157
	p	0,051	0,069	0,454	0,406
Ortalama PALS (%)	r	0,070	-0,100	-0,179	-0,137
	p	0,714	0,598	0,343	0,470
Ortalama PACS (%)	r	0,022	-0,207	0,070	0,072
	p	0,906	0,273	0,715	0,706
CSI (%)	r	0,209	0,162	0,294	0,183
	p	0,268	0,391	0,115	0,332
r: Pearson Korelasyon Katsayısı		*p<0,05		**p<0,01	

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LV-GLS:** Sol ventrikül global longitudinal strain; **LAVI:** Sol atriyal volüm indeksi; **LAEmF:** Sol atriyum boşalma fraksiyonu; **LAPEmF:** Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu; **LAAEmF:** Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu; **PALS:**Pik atriyal longitudinal strain; **PACS:** Pik atriyal kontraksiyon strain; **CSI:** Atriyal kontraksiyon strain indeksi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile perifer FGF-21 ve santral FGF-21 ölçümleri arasında; sol ventrikül global longitudinal strain ölçümü ile perifer ve santral FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında; sol atriyum volüm indeksi ile perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında; sol atriyum

boşalma fraksiyonu ile perifer ve santral FGF-23 perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu ile santral FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında; sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu ile perifer ve santral FGF-23, perifer FGF-21 ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sol atriyum ortalama pik atriyal longitudinal strain ölçümü ile perifer ve santral FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain ölçümü ile perifer ve santral FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sol atriyum kontraksiyon strain indeksi ile perifer ve santral FGF-23, perifer ve santral FGF-21 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.5.3. Kardiyak MRG T1 Süreleri ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

4.5.3.1. Posterior Atriyum T1 – Ekokardiyografik Parametreler

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %67,1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,671$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Sol atriyum volüm indeksi ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında negatif yönlü %46,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:-0,467$; $p=0,016$; $p<0,05$).

Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi pozitif yönlü %48,2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,482$; $p=0,013$; $p<0,05$).

Sol atriyum ortalama pik atriyal longitudinal strain ölçümü ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %60,5 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,605; p=0,001; p<0,01).

Sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain ölçümü ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %60,4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,604; p=0,001; p<0,01).

Sol atriyum kontraksiyon strain indeksi ile posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında negatif yönlü %49,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:-0,497; p=0,010; p<0,05).

Posterior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül global longitudinal strain ölçümü, sol atriyal volüm indeksi, sol atriyum boşalma fraksiyonu, sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu, sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu, sol atriyum ortalama pik atriyal longitudinal strain ölçümü, sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain ölçümü ve sol atriyum kontraksiyon strain indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Post-kontrast MRG T1 süreleri ile sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

4.5.3.2. Posterosüperior Atriyum T1 – Ekokardiyografik

Parametreler

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %48,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,487; p=0,012; p<0,05).

Sol ventrikül global longitudinal strain ölçümü ile posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %43,0 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,430; p=0,028; p<0,05).

Sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain ölçümü ile posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında pozitif yönlü %40,1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r:0,401; p=0,043; p<0,05).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast MRG T1 süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Sol ventrikül global longitudinal strain ölçümü ile posterosuperior atriyumdan ölçülen post-kontrast MRG T1 süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo – 31: Kardiyak MRG T1 Süreleri ile Ekokardiyografik Parametreler Arasındaki İlişki

		Pre-kontrast MRG 1	Post-kontrast MRG 1	Pre-kontrast MRG 2	Post-kontrast MRG 2
İşlem öncesi (n=26)					
LVEF (%)	r	0,048	0,671	0,300	0,487
	p	0,816	0,001**	0,137	0,012*
LV-GLS (%)	r	0,157	0,343	0,430	0,321
	p	0,445	0,086	0,028*	0,110
LAVI (mL/m ²)	r	-0,307	-0,467	-0,070	-0,075
	p	0,127	0,016*	0,735	0,715
LAEmF (%)	r	0,134	0,171	-0,152	-0,056
	p	0,514	0,404	0,460	0,786
LAAEmF (%)	r	0,219	0,482	-0,129	0,149
	p	0,283	0,013*	0,530	0,467
LAPEmF (%)	r	-0,186	-0,215	-0,356	-0,177
	p	0,362	0,292	0,074	0,387
Ortalama PALS (%)	r	0,032	0,605	0,065	0,340
	p	0,878	0,001**	0,752	0,089
Ortalama PACS (%)	r	0,045	0,604	0,152	0,401
	p	0,828	0,001**	0,459	0,043*
CSI (%)	r	-0,113	-0,497	0,029	-0,115
	p	0,581	0,010*	0,888	0,575
r: Pearson Korelasyon Katsayısı			*p<0,05	**p<0,01	

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LV-GLS:** Sol ventrikül global longitudinal strain; **LAVI:** Sol atriyal volüm indeksi; **LAEmF:** Sol atriyum boşalma fraksiyonu; **LAPEmF:** Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu; **LAAEmF:** Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu; **PALS:**Pik atriyal longitudinal strain; **PACS:** Pik atriyal kontraksiyon strain; **CSI:** Atriyal kontraksiyon strain indeksi

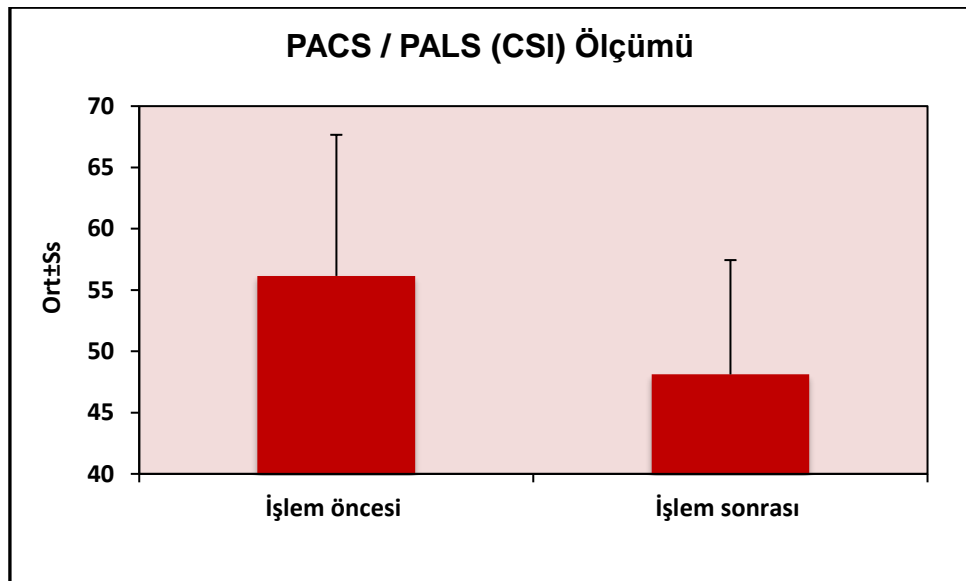
Posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast ve post-kontrast MRG T1 süreleri ile sol atriyal volüm indeksi, sol atriyum boşalma fraksiyonu, sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu, sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu, sol atriyum ortalama pik atriyal longitudinal strain ölçümü, sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain ölçümü ve sol atriyum kontraksiyon strain indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.6. Transtorasik Ekokardiyografi Parametrelerinin İşlem Sonrası Değişimi

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu yapılan olgulardan izlem sırasında rekürrens yaşamayan hastaların takibinde transtorasik ekokardiyografi tetkikleri tekrarlanmıştır. Bu olgularda işlem öncesi bakılan transtorasik ekokardiyografi parametreleri yeniden ölçülmüş ve atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminin bu parametreler üzerindeki etkisi irdelenmiştir.

Olguların işlem öncesine göre işlem sonrası LVEF, LV-GLS, LAVI, LAEmF, LAAEmF, LAPEmF, PALS, PACS ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemektedir ($p>0,05$).

Olguların işlem öncesine göre işlem sonrası CSI ölçümlerindeki düşüş ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,01$).



Grafik – 28: Sol Atriyum Kontraksiyon Strain İndeks Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo – 32: İşlem Sonrası Ekokardiyografik Parametrelerdeki Değişiklikler (n=26)

Transtorasik Ekokardiyografik Parametre		İşlem öncesi toplam (n=30)	İşlem öncesi (n=26)	İşlem sonrası (n=26)	p
LVEF (%)	Min-Mak (Medyan)	29-73 (61)	47-73 (61,5)	48-77 (60)	0,119
	Ort±Ss	58,83±9,22	60,88±6,59	59,54±6,60	
LV-GLS (%)	Min-Mak (Medyan)	-8,6 / -26,7 (-19,7)	-13 / -26,7 (-19,9)	-14 / -27 (-19)	0,804
	Ort±Ss	19,20±4,46	19,85±3,50	19,69±2,93	
LAVI (mL/m ²)	Min-Mak (Medyan)	15-70 (26,5)	15-64 (23)	13-55 (22)	0,200
	Ort±Ss	31,13±15,11	27,31±11,41	25,54±9,50	
LAEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	22-65 (36,5)	23-65 (37,5)	15-58 (38)	0,614
	Ort±Ss	39,20±10,97	40,58±10,77	39,12±12,33	
LAAEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	8-62 (27,5)	8-62 (28)	8-48 (29)	0,345
	Ort±Ss	27,63±11,94	29,65±11,46	27,04±10,02	
LAPEmF (%)	Min-Mak (Medyan)	3-40 (11)	3-40 (10)	4-39 (15)	0,223
	Ort±Ss	15,03±9,67	13,69±9,50	16,50±9,42	
Ortalama PALS (%)	Min-Mak (Medyan)	6,7-43,3 (20,2)	6,7-43,3 (21,3)	8,7-37,7 (21,3)	0,917
	Ort±Ss	20,62±7,18	21,64±7,02	21,5±6,11	
Ortalama PACS (%)	Min-Mak (Medyan)	2,3-18,3 (12)	4-18,3 (12)	5,7-16,7 (10,8)	0,054
	Ort±Ss	11,09±3,86	11,77±3,21	10,35±3,2	
CSI (%)	Min-Mak (Medyan)	32-78 (58)	32-76 (56,7)	31-65 (47,5)	0,003**
	Ort±Ss	58,10±11,95	56,15±11,51	48,12±9,32	

Paired Samples t Test **p<0,01

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LV-GLS:** Sol ventrikül global longitudinal strain; **LAVI:** Sol atriyal volüm indeksi; **LAEmF:** Sol atriyum boşalma fraksiyonu; **LAPEmF:** Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu; **LAAEmF:** Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu; **PALS:**Pik atriyal longitudinal strain; **PACS:** Pik atriyal kontraksiyon strain; **CSI:** Atriyal kontraksiyon strain indeksi

5. Tartışma

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen ritim bozukluklarından biridir [2, 3]. Bunun yanısıra hem hastaların ritim bozukluğu nedenli hayat kalitesi kısıtlanmakta hem de kalp yetersizliği, iskemik inme gibi ritim bozukluğu dışında ek morbiditelerin riskini arttırmaktadır [4, 5]. Bu nedenle atriyal fibrilasyon patofizyolojisi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

Atriyal fibrilasyon hastalarında ritim kontrolü tedavisi uzun yıllardır antiaritmik ilaçlar ile yapılmaktayken, atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu da 20 yılı aşkın süredir hem radyofrekans enerji ile hem de kriyoenerji ile yapılabilmektedir [99]. Çalışmalarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonuçlarının yüz güldürücü olması ve gelişen teknoloji ile birlikte işlem ilişkili komplikasyon riskinin azalması nedenli ablasyon işlemi tüm dünya genelinde artarak yapılmaya devam etmektedir [7]. Ek olarak daha önce ACC/AHA ve ESC kılavuzlarında atriyal fibrilasyon kateter ablasyonuna verilen önem artmakta ve işlem için öneriler daha yüksek sınıf endikasyon ve kanıt düzeyleri ile kılavuzlarda kendine yer bulmaktadır.

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun sinüs ritminin korunmasındaki başarısı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir [51, 52, 100]. Buna karşın işlem, pahalı olması ve gelişen teknolojiye rağmen halen bazı komplikasyon risklerinin bulunması nedenli bazı hasta gruplarında kullanılmamaktadır [7]. Bu konuda hem sağlık politikasını yönetenler hem de AHA ve ESC gibi önde gelen meslek dernekleri işlemin başarı oranı yüksek olduğu gösterilmiş hasta gruplarında kullanılmasını önermektedir [8, 19]. Bu önerilerinin amacı hem fayda – zarar dengesinin hem de etkinlik – maliyet dengesinin korunmasıdır. Bu nedenle atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun hangi gruplarda daha etkin olduğu, hangi gruplarda uygulanmamasının akılcı olduğu anlaşılmaya çalışılmaktadır.

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun hangi hastalarda başarı oranının yüksek olduğu, atriyal fibrilasyon patofizyolojisi hakkında yapılan çalışmalar ışığında saptanmaya başlamıştır [62]. Günümüzde atriyal

fibrilasyonun hastaların önemli bir kısmında atriyal hasar zemininde tetiklendiği ve devamlılığını sürdürdüğü saptanmıştır [23, 28]. Bununla birlikte atriyal fibrilasyona müdahale edilmediği ve hastaların atriyal fibrilasyonda veya atriyal fibrilasyon ataklarıyla yaşamını devam ettirmesine izin verildiğinde atriyal dokudaki hasarın arttığı bilinmektedir [10]. Atriyal hasarın artarak devam etmesi, tahmin edilebileceği üzere atriyal fibrilasyonun kalıcılığını arttırması ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda atriyal fibrilasyonsuz yaşam süresinin kısaldığı ve sinüs ritminin korunmasının zorlaştığını tahmin etmek zor değildir. Literatürde bu süreç “af begets af” olarak tanımlanmaktadır [10, 101]. Yani atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyona neden olmaktadır.

Atriyal fibrilasyon hastalığında ritim kontrol tedavisi seçilecekse ritimin en kısa sürede sinüs ritmine çevrilmesi gerektiği açıktır. Buna karşın klinisyenlerin müdahale edemeyeceği bireysel özellik hastanın başvuru anındaki atriyal hasar miktarıdır. Mevcut atriyal hasarın saptanması hastalarda seçilecek tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemlidir. Çünkü çoklu halka reentran halkalarının oluştuğu, yapısal reentry substratlarının yerleştiği doku persistan atriyal fibrilasyon ile sonuçlanmaktadır. Bu hastalarda persistan atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine çevrilmesi paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalara göre daha zor olmaktadır[27].

Günümüzde atriyal dokunun farklı yöntemler ile değerlendirilmesi, atriyal remodellingin ne ölçüde ilerlediği hususunda fikir verebilmektedir. Atriyal dokunun görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi atriyal fibrozis miktarı ile ilgili bilgi verebilmekte iken atriyal fibrozis miktarı biyobelirteçler ile de saptanabilmektedir. Yine atriyal görüntüleme yöntemleri ile atriyal mekaniklerin değerlendirilebileceği düşünülmektedir. Mekanik özellikleri bozulmuş bir atriyal dokuda atriyal remodellingin ilerlediği düşünülmektedir [102].

Bu çalışmada atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu yapılması planlanan 30 adet paroksizmal atriyal fibrilasyon hastasının görüntüleme yöntemleri ile atriyal mekanikleri değerlendirilmiş ve hastalardan biyobelirteçler alınmıştır. Bu yöntemler kullanılarak atriyal remodeling süreci hakkında fikir sahibi

olunmaya çalışılmıştır. Atriyal remodelingi indirekt olarak gösteren bu yöntemler ile atriyal fibrilasyon kateter ablasyonun başarısının öngörülebileceği düşünülmüştür. Çalışma temel olarak atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu öncesi kardiyak MRG T1 haritalamada, FGF-21 ve FGF-23 seviyelerinde, transtorasik ekokardiyografik parametrelerde atriyal remodeling ve atriyal fibrozis lehine bulgular saptanan hastalarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu işlem başarısının düşük olacağı hipotezi üzerine kurgulanmıştır. İkincil amaç hastalarda atriyal remodelingi indirekt gösteren bu parametreler arası korelasyonun varlığını irdelenmek olarak belirlenmiştir. Son olarak atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminin başarılı olduğu hastalarda atriyal mekaniklerin değişimi transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmiş, işlemin atriyal mekaniklerde iyileşmeye neden olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Mayıs 2017 – Ekim 2017 tarihleri arasında atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu yapılması planlanmış 30 adet paroksizmal atriyal fibrilasyon hastası dahil edilmiştir. Çalışmada atriyal doku direkt olarak değerlendirileceği için hastaların bazal karakteristikleri içerisinde paroksizmal atriyal fibrilasyon dışında ek bir dahil edilme kriteri belirlenmemiştir. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hasta grubu geniş bir yaş grubu (28 ile 73 arasında, ortalama 55.23 ± 12.37) içerisinde seçilmiştir. Hastaların komorbid özellikleri yine çalışmanın dizaynı nedeniyle çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında içerisinde özel olarak irdelenmemiştir. Buna karşın çalışma popülasyonu içerisinde valvuler patolojiye veya hipertrofik kardiyomyopati gibi ileri evre diyastolik disfonksiyona yol açan bir komorbiditeye sahip bir hasta bulunmamaktadır.

Daha önceki çalışmalarda atriyal fibrozisin tespitinde kardiyak MRG sıkça kullanılmıştır. Kardiyak MRG'da geç gadolinyum tutulumu ile atriyal fibrozis tespiti literatürde kabul gören bir yöntem olmakla birlikte atriyal dokunun ince olması, net bir kantitatif değer saptanamaması ve atriyal fonksiyonların bu yöntem ile değerlendirilmemesi nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur [73].

Kardiyak MRG T1 haritalama ile atriyal dokunun değerlendirilmesi ve atriyal dokudaki fibrozis miktarının saptanması son yıllarda kullanıma girmiş bir yöntemdir. İşlem sırasında verilen kontrasttan önce ve sonra T1 relaksasyon süreleri ölçülmektedir. Özellikle kontrast sonrası bu relaksasyon süreleri belirgin şekilde kısalmaktadır. Yapılan çalışmalarda kontrast temelli T1 haritalama sekanslarında, kontrast materyalin fibrozis gibi durumlarda oransız bir şekilde tutulumunun T1 relaksasyon süresini normal miyokardiyuma göre daha fazla kısalttığı gösterilmiştir [13].

Çalışma kapsamında 26 hastaya atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu öncesinde kardiyak MRG tetkiki uygulanmıştır. İki hastaya MRG fobisi, bir hastaya obezite, bir hastaya da tetkik sırasında atriyal fibrilasyon atağı gelişmesi nedeniyle kardiyak MRG optimal şartlarda uygulanamamıştır. Hastalarda T1 relaksasyon süresi sol atriyumun posterior bölgesinden ve posterosuperior bölgesinden ölçülmüştür. Bu lokalizasyonlar radyolog tarafından çalışma kolaylığı göz önünde bulundurularak seçilmiştir.

Daha önce birkaç çalışmada kardiyak MRG T1 haritalama ile atriyal dokunun değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda T1 relaksasyon süresi interatriyal septumdan veya posterior duvardan ölçülmüştür. Atriyal dokuda incelenen lokalizasyon yine bu çalışmalarda da ince atriyal dokuda radyoloğun çalışma kolaylığına göre belirlenmiştir. Bu çalışmalar içerisinde Liang-han Ling ve arkadaşlarının yayınladığı 128 hastanın incelendiği bir çalışmada atriyal T1 relaksasyon süresinin persistan hasta grubunda paroksizmal atriyal fibrilasyon hasta grubuna göre daha kısa olduğu izlenmiştir. Ek olarak atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonrası rekürrens izlendiği grupta, T1 relaksasyon süresinin rekürrens olmayan gruba göre daha kısa olduğu izlenmiştir [14]. Yine Roy Beinart ve arkadaşlarının yayınladığı 67 hastalık bir çalışmada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda sağlıklı bireylere göre sol atriyum posterior duvardan bakılan T1 relaksasyon süresinin daha belirgin bir şekilde daha kısa olduğu izlenmiştir [13]. Bizim çalışmamızda takipte rekürrens izlendiği hasta grubunda posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast ortalama T1 süresi $325,75 \pm 27,11$ msn; işlemin başarılı olduğu grupta $431,41 \pm 52,59$ msn olarak izlenmiştir ($p=0,004$). Rekürrens izlendiği hasta grubunda posterosuperior

atriyumdan ölçülen post-kontrast ortalama T1 süresi $312,50 \pm 16,42$ msn; işlemin başarılı olduğu grupta iste $395,55 \pm 92,99$ msn olarak izlenmiştir ($p=0,033$). Bu bulgular daha önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte daha önce yayınlanan çalışmalarda pre-kontrast T1 relaksasyon süreleri arası fark saptanmamışken bizim çalışmamızda posterior atriyumdan ölçülen pre-kontrast T1 relaksasyon süresi işlemin başarısız olduğu grupta $786,75 \pm 171,10$ msn olarak ölçülmüşken; işlemin başarılı olduğu grupta $1039,77 \pm 205,72$ msn olarak ölçülmüştür ($p=0,039$). Bu kıyas her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olarak izlenmiş gibi görünse de aynı istatistiksel anlamlılık posterosuperior atriyumdan ölçülen pre-kontrast süreleri arasında gösterilememiştir. Bu sonuç post-kontrast sürelerinin atriyal dokunun değerlendirmesinde, diğer dokularda olduğu gibi daha faydalı olabileceğini göstermektedir.

Biyokimyasal belirteçler atriyal dokunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda TGF- β 1 atriyal elektroanatomik remodeling tespitinde sıkça kullanılmıştır. Buna ek olarak ferritin, paratiroid hormonu, kanser antijen – 125, mikro RNA'lar, NT-proBNP/BNP gibi birçok biyomarker, atriyal fibrilasyonu bulunan hasta gruplarında çalışılmıştır [26, 103-106]. FGF ailesinin üyeleri olan FGF-21 ve FGF-23 ise atriyal fibrilasyondaki rolleri araştırılan diğer biyomarkerlerdir [91, 94]. FGF-21'in yapılan toplumsal çalışmalarda atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır [18, 107, 108]. Öte yandan FGF-23'ün de toplumsal çalışmalarda ve meta-analizlerde atriyal fibrilasyon için biyomarker olarak kullanılabileceği yönünde bulgular mevcuttur [17, 95, 109]. FGF-23 ile ilgili kesitsel çalışmaların yanında atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi sırasında intrakardiyak örnek alınan bir çalışması da mevcuttur; ancak bu çalışmada FGF-23 atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminin başarısı için bir ön gördürücü olarak kullanılmamış, atriyal voltajlar ile FGF-23 değerleri arasındaki ilişkiye bakılmıştır [110].

Çalışmamızda FGF-21 ve FGF-23 biyomarkerlerinin sol atriyum içerisinden ve periferden alınan kan örneğindeki seviyesi ölçülmüştür. Bu biyomarkerlerin ölçülen düzeylerinin atriyal fibrilasyon kateter ablasyon

işleminin başarılı olduğu grup ile başarısız olduğu gruplar arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılmıştır. Yapılan ölçümler doğrultusunda işlemin başarılı olduğu grupta periferden ve santralden alınan kanda çalışılan FGF-21 değerleri sırasıyla $230,15 \pm 147,35$ pg/ml ve $196,50 \pm 114,60$; işlemin başarısız olduğu grupta ise periferden ve santralden alınan kanda çalışılan FGF-21 değerleri sırasıyla $182,00 \pm 96,73$ pg/ml ve $128,25 \pm 76,36$ pg/ml olarak ölçülmüştür ($p=0,625$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. Hastalarda ölçülen FGF-23 değerlerine bakıldığında ise işlemin başarısız olduğu grup ile işlemin başarılı olduğu grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. İşlemin başarılı olduğu grupta periferden ve santralden alınan kanda çalışılan FGF-23 değerleri sırasıyla $1946,54 \pm 302,95$ pg/ml ve $1848,20 \pm 286,05$; işlemin başarısız olduğu grupta ise periferden ve santralden alınan kanda çalışılan FGF-23 değerleri sırasıyla $2392,53 \pm 199,00$ pg/ml ve $2367,93 \pm 162,86$ pg/ml olarak ölçülmüştür. Periferden ve santralden alınan kanlarda çalışılan FGF-23 değerleri işlemin başarısız olduğu grupta daha yüksek olarak izlenmiş ve bu farkın istatistiksel olarak değerlendirilmesinde p değeri sırası ile 0,009 ve 0,002 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmada biyomarker olarak değerlendirilen FGF-21 ve FGF-23'ün perifer ve santral değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığına bakıldığında; FGF-23 için anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,118$), FGF-21 için ise anlamlı bir fark izlendiği ($p=0,001$) görülmüştür. Yine yapılan analizlerde ölçülen FGF-21 ve FGF-23 arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı izlenmiştir. FGF-21'in perifer kanında daha yüksek izlenmesinden, FGF-21 in atriyum dışı organlarda devam eden inflamatuvar süreçten FGF-23'e göre daha fazla etkilenmekte olduğu ve atriyal remodelling değerlendirmesinde FGF-23'ün daha güvenilir bir biyomarker olabileceği görüşü ortaya atılabilir. İki biyomarkerın birbirleri ile korelasyon göstermemesi, her iki biyomarkerın da farklı patofizyolojik yollar üzerinden etkin olduğunu ve bu nedenle atriyal fibrilasyon üzerinde farklı değerlerinin olduğu fikrini oluşturmaktadır. Ancak her iki biyomarkerın atriyal fibrilasyondaki ve atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarısını ön gördürücü değerini kıyaslamak için çalışmanın popülasyonu küçüktür. Bu sonucun çıkarılabilmesi için daha geniş

katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Öte yandan eldeki bulgulardan FGF-23'ün hem periferden hem de santralden alınan kanda yüksek olduğu hastalarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun daha düşük başarı ile sonuçlandığı çıkarılmaktadır.

Daha önce atrial fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısını ön görebilmek için ekokardiyografik değerlendirmenin yapıldığı birçok çalışma yayınlanmıştır [111-114]. Bu çalışmalarda hastaların atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işlemi öncesi ekokardiyografik değerlendirmelerinin yapılmasının yanında atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun hastalardaki etkileri de araştırılmıştır [115]. Bizim çalışmamızda da ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve sol atriyal mekanik özellikleri değerlendirilmiştir. Bu özelliklerden hangisi ile atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarısının ön görülebileceği araştırılmıştır. Hastaların takiplerinde 1. yıl sonunda aynı ölçümler yeniden yapılmıştır. Bu yeniden ölçümler ile kateter ablasyon işleminin başarılı olduğu hasta grubu değerlendirilmiş ve atriyal mekaniklerde anlamlı bir değişiklik oluşup oluşmadığına bakılmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonun sol ventrikül sistolik fonksiyonları düşük hastalarda daha düşük başarı ile sonuçlandığı bildirilmiştir [85]. Buna karşın kılavuzlarda atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu, taşikardiyomiyopati düşünülen hasta gruplarında veya atriyal fibrilasyon nedeniyle semptomatik olan kalp yetersizliği hastalarında önerilmektedir [8, 19]. Bizim çalışmamızda da atriyal fibrilasyon kateter ablasyonundan fayda gören grubun fayda görmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek ejeksiyon fraksiyonuna sahip olduğu gözlenmiştir (%60,88±6,59 - %45,50±13,63 ; p=0,026). Buna karşın işlemin başarısız olduğu grupta 1 adet kalp yetersizliği hastasının bulunmuş olması ve çalışma popülasyonunun küçük olması nedeni bu hastanın istatistiksel analiz sonuçlarını değiştirmiş olabileceği unutulmamalıdır.

Sol ventrikül strain Tops ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [115], atrial fibrilasyon kateter ablasyonunun başarı prediktörü olarak değil, takipte sol ventrikül mekaniklerinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Bu çalışmada

13,8±4,7 aylık takipte işlemin başarılı olduğu hasta grubunda sol ventrikül strain ve strain rate değerlerinde iyileşme izlenmiştir. Bizim çalışmamızda her ne kadar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu işlemin başarılı olduğu ve başarısız olduğu gruplarda anlamlı bir farklılık gösterse de sol ventriküler global strain iki grup arasında anlamlı bir farklılık yakalayamamıştır. Başarılı grupta LV GLS % -19,84±3,58 olarak ölçülmüşken, başarısız grupta % -15,03±7,96 olarak ölçülmüştür (p=0,121). İki grup arasında işlemin başarısız olduğu hastalarda negatif yönde daha düşük strain değerlerinin izlendiği gözlenmiştir. Bu fark daha yüksek katılımlı çalışmalarda istatistiksel anlamlılık kazanabilir. Yine bu fark her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da normal bir birey için belirlenmiş LV GLS normal değeri[116] % -20/-22'ye işlemin başarılı olduğu grupta daha yakın bir değer ölçülmesi dikkat çekicidir. Bu durum paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarında LV-GLS'in bozulmasının atriyal fibrilasyon kateter ablasyon işleminin başarısını ön gördürmede değerli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan çalışmamızda Tops ve arkadaşlarının çalışmasına [115] zıt olarak 1 yıllık takip sonunda LV-GLS değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (işlem öncesi % -19,85±3,50, işlem sonrası 1. yıl % -19,69±2,93; p=0,804).

Literatürde atriyal fibrilasyonu bulunan hastalarda sol atriyal volüm ve sol atriyal volüm değişimleri ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunluğunda paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarla atriyal fibrilasyonu olmayan hastalar kıyaslanmıştır [98, 117]. Schaaf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [117] sol atriyal volüm indeksinin paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda daha yüksek olduğu hem aktif hem de pasif sol atriyum boşalma fraksiyonlarının PAF grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sung ve arkadaşlarının yaptığı 202 hastalık bir çalışmada [118] atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu öncesi sol atriyum fonksiyonları değerlendirilmiş, bu sonuçlara göre atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısı ön görülmeye çalışılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre LAVI_{max}, LAVI_{min}, LAEF, LAVI_{max}/LAEF, and LAVI_{min}/LAEF değerlerinin işlem sonrası rekürrens açısından prediktif değeri olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da LAVI değerlerinin işlemin başarısız olduğu grupta istatistiksel olarak anlamlı

bir şekilde daha yüksek olduğu izlenmiştir ($56,00 \pm 13,04 \text{ ml}^2$ - $27,31 \pm 11,41 \text{ ml}^2$; $p=0,003$). Bu sonuç beklendiği gibi çıkmıştır. Buna karşın her ne kadar ilk bakışta sol atriyal boşalma fraksiyonunun işlemin başarısız olduğu grupta daha düşük olması beklense de bizim çalışmamızda sol atriyal boşalma fraksiyonları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. İşlemin başarısız olduğu grupta bu LAEmF $\%30,25 \pm 8,54$ olarak izlenmişken işlemin başarılı olduğu grupta $\%40,58 \pm 10,77$ olarak izlenmiştir ($p=0,063$). LAEmF işlemin başarısız olduğu grupta ortalama olarak daha düşük olsa da istatistiksel anlamlılık sağlanamamıştır. Ancak çalışmanın tüm olgularının paroksizmal atriyal fibrilasyon hastası olduğu ve tüm hastalarda atriyal boşalma fraksiyonunun normal popülasyona göre bir miktar daha bozuk olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Öte yandan çalışmanın ilginç bir sonucu sol atriyal boşalma fraksiyonunun işlemin başarılı olduğu grup ile başarısız olduğu gruplar arasında aktif ve pasif fazlarda farklılık göstermesidir. Sol atriyal pasif boşalma fraksiyonu işlemin başarısız olduğu grupta $\%23,75 \pm 5,85$, başarılı olduğu grupta $\%13,69 \pm 9,51$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,025$). Sol atriyal aktif boşalma fraksiyonu ise işlemin başarısız olduğu grupta $\%14,50 \pm 4,20$, başarılı olduğu grupta $\%29,65 \pm 11,46$ olarak hesaplanmıştır ($p=0,008$). Bu bulgulara göre işlemin başarılı olduğu grupta işlemin başarısız olduğu gruba göre halen atriyal kontraksiyon fonksiyonlarının bir miktar daha korunmuş olduğu söylenebilir. Bu bulgu atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu öncesi sol atriyal mekaniklerin değerlendirilmesinde önemli olabilir.

Sol atriyal strain atriyal mekaniklerin değerlendirmesinde yeni yeni kullanıma giren bir ekokardiyografik değerlendirme yöntemidir [16]. Sol atriyal strain ölçülmesi operatör ve görüntü kalitesi bağımlı olmakla birlikte birçok çalışmada atriyal mekaniklerin değerlendirilmesinde gelecek vaat eden bir yöntem olduğu gösterilmiştir [16, 80, 81]. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda sol atriyal strain ölçümlerinin atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Motoki ve arkadaşlarının atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu yapılacak 256 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada [111] sol atriyal straini 23'ün üzerinde olan hastalarda atriyal fibrilasyon rekürrensini az

olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada [111] yalnızca pik atriyal strain değerlendirilmiştir ve hastalar ortalama 8 ay süre ile takip edilmiştir. Spethmann ve arkadaşlarının pulmoner ven izolasyonu yapılacak 31 hastada yaptıkları bir çalışmada[112] ise sol atriyal pik strain değerleri %19,5'ten büyük olanlarda işlemin daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada [112] ek olarak işlemden sonra 6 ay sonra sol atriyal strain değerleri yeniden llmş ve atriyal fibrilasyon ablasyon işlemi başarılı olan grupta sol atriyal strain değerlerinde iyileşme saptanmıştır. Parwani ve arkadaşlarının yayınladığı diğer bir çalışmada [113] ise 102 hasta değerlendirilmiş ve bu hastalar atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonrası ortalama 15 süre ile takip edilmiştir. Bu çalışmada [113] ise sol atriyal pik strain değerleri 10'un altında olan grup olgularının diğer gruplara göre daha yüksek rekürrens oranına sahip olduğu izlenmiştir.

Bizim alışmamızda sol atriyal rezervuar pik strain değerine ek olarak sol atriyal kontraksiyon pik strain değerleri de llmştir. Bu iki değer üzerinden hesaplanan sol atriyal kontraksiyon indeksi de analizlere dahil edilmiştir. Çalışmamızda daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak pik atriyal longitudinal strain (PALS) değerleri, diğer çalışmalarda bahsedildiği şekliyle pik atriyal rezervuar strain, atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısız olduğu grupta daha düşük olarak izlenmiştir (%14,00±4,51 - %21,64±7,02; p=0,019). Sol atriyal strain değerleri, operatöre, görüntü kalitesine ve çalışılan cihaza göre farklılıklar gösterebilmektedir [16]. Bu nedenle literatürde net bir kesim değeri mevcut değildir ve bizim çalışmamızdaki strain ortalamaları da bazı çalışmalarla farklılıklar göstermiştir. Bununla birlikte aynı operatör ve aynı cihaz ile yapılan ekokardiyografiler arası kıyaslama sonuçlarımıza göre literatür ile benzer sonuçlar ortaya çıkması önemlidir. Literatürdeki çalışmalara ek olarak bizim çalışmamızda atriyumun kontraksiyon fazındaki pik strain lmleri (PACS) de değerlendirilmiş ve rekürrensini olduğu hastalarda işlemin başarılı olduğu hasta grubuna göre daha düşük izlenmiş; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığı yakalayamamıştır (%6,67±5,26 – %11,77±3,21; p=0,067).

Sol atriyal strain değerlendirmesi sırasında atriyal dokunun çok ince olması ve hastanın intravasküler volümü ile içerisinde bulunduğu sempatik aktiviteye göre aynı hastada farklı zamanlarda farklı sonuçlar elde edilebilmektedir [102]. Her ne kadar bizim çalışmamız da literatür ile benzer sonuçlar verse de çalışmada sol atriyal kontraksiyon strain indeksinin [106] bu belirtilen neden dolayısı ile daha anlamlı bir sonuç verebileceği düşünülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre işlemin başarısız olduğu grupta CSI %70,75±5,38 olarak hesaplanmışken işlemin başarılı olduğu grupta %56,15±11,51 olarak hesaplanmıştır (p= 0,024). Bu sonuca göre PACS'ın PALS'a oranı [106] ne kadar yüksek ise atriyal mekaniklerin o kadar bozuk olduğu yorumu çıkabilir. Bu sonucun çıkarılması için daha büyük katılımlı çalışmalara gerek duyulmaktadır. Buna karşın işlemin başarılı olduğu hastalarda CSI değerinin takipte düşmüş olması (%56,15±11,51 - 48,12±9,32; p= 0,003), literatürdeki atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun sol atriyal mekanikleri iyileştirdiği çalışmalar [119, 120] işığında değerlendirilirse bu yorumun doğru olabileceği açıktır.

Çalışmamıza dahil edilen paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarının sol atriyumunu hem kardiyak MRG hem transtorasik ekokardiyografi hem de biyokimyasal olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerin birbirleri arası korelasyonuna da bakılmıştır. Aynı hastada aynı atriyumun farklı yöntemlerle değerlendirilmesi sonucu benzer sonuçların elde edilmesi halinde kullanılan yöntemlerin prediktif değerlerinin yüksek olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmada kardiyak MRG T1 süreleri iki farklı atriyal duvardan ölçülmüş ve her iki duvarın post-kontrast süreleri birbirleri arasında pozitif yönlü (MRG 1 lm arttıça, MRG 2 lm de artan) %53,7 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (r: 0,537; p=0.005 p<0,01). Bu sonuç sol atriyal içerisinde topyekn bir hasar sürecinin olabileceğini göstermektedir. Buna karşın kardiyak MRG ile diğer duvarların da değerlendirilmesi daha kesin sonuçlar verebilir. Ancak atriyal duvar kalınlığının ince olması günümüzde halen kardiyak MRG ile bu duvarların optimal değerlendirilememesine neden olmaktadır. Gelecekte daha yüksek rezolüsyonlu cihazların kullanılması ile bu sorun ortadan kalkabilir. Ek olarak çalışmada kardiyak MRG sonuçları ile

transtorasik ekokardiyografi sonuçları da kıyaslanmıştır. Özellikle posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast T1 süreleri ile Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu, sol atriyum ortalama pik atriyal longitudinal strain, sol atriyum ortalama pik atriyal kontraksiyon strain arasında sırası ile %67,1, %48,2, %60,5, %60,4 düzeylerinde pozitif korelasyon; posterior atriyumdan ölçülen post-kontrast T1 süreleri ile sol atriyum volüm indeksi ve sol atriyum kontraksiyon strain indeksi arasında sırası ile %46,7 ve %49,7 düzeylerinde negatif bir korelasyon saptanmıştır. İleriki çalışmalarda kardiyak MRG ile transtorasik ekokardiyografi arasında bölgesel kıyasların yapılması daha anlamlı sonuçların ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Çalışma sonuçlarına göre posterior duvardan ölçülen T1 süreleri ile santral FGF-23 değerleri arasında da %56,1 düzeyinde negatif bir korelasyon izlenmesi de atriyum içerisinde devam eden inflamatuvar sürecin kardiyak MRG T1 süreleri ile ilişkili olduğu sonucunu çıkartmaktadır. Benzer ilişki posterior duvardan ölçülen T1 değeri ile periferden ölçülen FGF-23 değeri arasında ($r:-0,51$; $p=0,021$; $p<0,05$) ve posterosuperior duvardan ölçülen T1 değeri ile santralden ölçülen FGF-23 değeri arasında ($r:-0,624$; $p=0,001$; $p<0,01$) da izlenmiştir.

Biyokimyasal sonuçlar ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında ise aynen işlem sonucu ile ilişkilerinde olduğu gibi FGF-21 ile ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. FGF-23 perifer ve santral değerleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum volüm indeksi, sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu arasında ise düşük de olsa bir korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç FGF-23'ün intrakardiyak inflamatuvar süreçten etkilendiği yönünde yorumlanabilir.

Çalışmamızda 30 adet paroksizmal atriyal fibrilasyon hastası prospektif olarak takip edilmiş ve hastaların atriyal remodeling süreçleri farklı yöntemler ile değerlendirilmiştir. Tüm kardiyak MRG sonuçları tek bir radyolog tarafından elde edilmiş, tüm ekokardiyografik değerlendirme ise tek bir klinisyen tarafından yapılmıştır. Bu nedenle sonuçların kendi içerisindeki güvenilirliği

yüksektir. Çalışma içerisinde aynı dokunun farklı yöntemler ile değerlendirilmesi çalışmanın değerini artıran diğer bir özelliğidir. Özellikle işlem başarısını ön gördüren değerlerin birbirleri ile de korele olduğunun gösterilmesi sonuçların değerini arttırmaktadır. Çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş olup hastaların takiplerinde kullandıkları ilaçlar, takipte yaşadıkları olaylar ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek durumlar düzenli aralıklarla kontrol edilmiştir.

Hasta sayısının düşük olması çalışmanın en önemli kısıtlılığı olarak göze çarpmaktadır. Ancak her ne kadar hasta sayısı kısıtlı olsa da literatüre zıt bir belirgin bir sonuç ile karşılaşılmamıştır. Öte yandan çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması gruplar arası gözlenen bazı farkların istatistiksel olarak anlamsız kalmasına neden olmuş olabilir.

6. Sonuç

Subklinik çalışmalarda tespit edilen atriyal fibrozis belirteçlerinin klinikte nasıl kullanılabileceği halen araştırılması gereken bir alandır. Atriyal fibrilasyon ablasyon işleminin pahalı olması, hasta için medikal tedaviye ek riskler taşıması ve işlemi yapan operatör sayısının azlığı nedeniyle hasta seğimi çok titiz olarak yapılmalıdır. Hasta seğimi sürecinde mevcut kriterlere ek olarak işlemin başarıısı ile ilişkisi kurulabilmiş yeni kriterlerin ortaya koyulabilmesi oldukça önemlidir. Bu konu üzerine planlanan çalışmalarda atriyal fibrilasyon ablasyonunun başarı şansı ile çalışmada kullanılacak atriyal fibrozis parametrelerinin arasındaki ilişki net olarak ortaya koyulabilir ise atriyal fibrilasyon hastalarının tedavi sürecindeki değerlendirmelerinde ortaya yeni kriterler koyulacaktır. Atriyal fibrilasyon kateter ablasyon başarı şansı yüksek olan hastalar direkt olarak ablasyon işlemine yönlendirilecek, hastalarda işlem öncesi bekleme süreci kısaltılacak, atriyal fibrilasyonsuz yaşam süresinin uzaması sağlanacaktır. İşlemin başarı şansının düşük olduğu hastalarda ise atriyal fibrilasyon ablasyonu işleminde kaçınılacak, olası komplikasyon riskinden hastalar da bu sayede korunmuş olacaktır. Uygun hasta seğimi daha rahatlıkla yapılabildiği için atriyal fibrilasyon ablasyonu işleminin başarı oranı artacak, başarısız atriyal fibrilasyon ablasyonu işlemi sayısı azalacak bu sayede pahalı bir işlem olan atriyal fibrilasyon ablasyonunun gerekenden fazla kullanılması engellenecektir. Başarısız işlem sayısının azalması direkt olarak işlemin maliyet-etkinlik oranını arttıracak, toplumsal ekonomiye katkıda bulunulacaktır.

Atriyal dokuların fonksiyonel ve anatomik olarak değerlendirilmesi günümüzde halen popüler olarak çalışılan konulardan birisidir. Özellikle atriyal aritmilerin gelişmeden önce riskin tespit edilmesi veya gelişmiş bir aritminin tedavisine karar verilmesi için bu değerlendirmenin önemi açıktır. Bu çalışmaların artarak devam etmesi ve daha yüksek hasta sayılarını içeren çalışmaların dizayn edilmesi ile konu ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler kazanılabilir.

Özet olarak, bizim çalışmamızda;

- Posterior duvardan ölçülen T1 süresinin kısa olmasının,

- Perifer ve/veya santralden ölçülen FGF-23 değerinin yüksek izlenmesinin,
- Sol atriyal pasif boşalma fraksiyonunun görece yüksek ve sol atriyal aktif boşalma fraksiyonunun görece düşük izlenmesinin,
- Pik atriyal longitudinal strainin düşük olmasının ve atriyal kontraksiyon strain indeksinin yüksek olmasının,

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonunun başarısız sonuçları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.



7. Kaynakça

1. Fuster, V., et al., *2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. 57(11): p. e101-e198.
2. Wolf, P.A., et al., *Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study*. American heart journal, 1996. 131(4): p. 790-795.
3. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. Jama, 2001. 285(18): p. 2370-5.
4. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study*. Archives of internal medicine, 1987. 147(9): p. 1561-1564.
5. Kannel, W.B., et al., *Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 1*. The American journal of cardiology, 1998. 82(7): p. 2N-9N.
6. Packer, D.L., 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(16): p. 1713-1723.
7. Calkins, H., et al., *2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design*. Europace, 2012. 14(4): p. 528-606.

8. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. 64(21): p. e1-e76.
9. Velagapudi, P., et al., *Atrial fibrosis: a risk stratifier for atrial fibrillation*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013. 11(2): p. 155-60.
10. Wijffels, M.C., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats*. Circulation, 1995. 92(7): p. 1954-68.
11. Akoum, N., et al., *Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: A DE-MRI guided approach*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2011. 22(1): p. 16-22.
12. Everett IV, T.H., et al., *Structural atrial remodeling alters the substrate and spatiotemporal organization of atrial fibrillation: a comparison in canine models of structural and electrical atrial remodeling*. American journal of physiology. Heart circulatory physiology, 2006. 291(6): p. H2911.
13. Beinart, R., et al., *Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium*. Heart rhythm, 2013. 10(9): p. 1325-1331.
14. Ling, L.-h., et al., *Magnetic resonance post-contrast T1 mapping in the human atrium: validation and impact on clinical outcome after catheter ablation for atrial fibrillation*. Heart Rhythm, 2014. 11(9): p. 1551-1559.
15. Vizzardi, E., et al., *How should we measure left atrium size and function?* Journal of Clinical Ultrasound, 2012. 40(3): p. 155-166.
16. Vieira, M.J., et al., *Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2014. 27(5): p. 463-78.
17. Mathew, J.S., et al., *Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the*

- Cardiovascular Health Study (CHS)*. *Circulation*, 2014: p. CIRCULATIONAHA. 113.005499.
18. Han, X., et al., *Serum fibroblast growth factor 21 levels are increased in atrial fibrillation patients*. *Cytokine*, 2015. 73(1): p. 176-180.
 19. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. *European heart journal*, 2016. 37(38): p. 2893-2962.
 20. Markides, V. and R.J. Schilling, *Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment*. *Heart*, 2003. 89(8): p. 939-943.
 21. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *European heart journal*, 2010. 31(19): p. 2369-2429.
 22. Camm, A.J., et al., *2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association*. *European heart journal*, 2012. 33(21): p. 2719-2747.
 23. Khasnis, A. and R.K. Thakur, *Atrial fibrillation: a historical perspective*. *Cardiol Clin*, 2009. 27(1): p. 1-12, vii.
 24. Andrade, J., et al., *The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms*. *Circ Res*, 2014. 114(9): p. 1453-68.
 25. Lip, G.Y., et al., *Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis*. *Thromb Haemost*, 2011. 106(6): p. 997-1011.
 26. Sekiguchi, H., et al., *Cancer antigen-125 plasma level as a biomarker of new-onset atrial fibrillation in postmenopausal women*. *Heart*, 2017. 103(17): p. 1368-1373.

27. Iwasaki, Y.K., et al., *Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management*. *Circulation*, 2011. 124(20): p. 2264-74.
28. Male, S. and B.J. Scherlag, *Role of neural modulation in the pathophysiology of atrial fibrillation*. *Indian J Med Res*, 2014. 139(4): p. 512-22.
29. Scherlag, B.J., et al., *Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. 45(11): p. 1878-86.
30. Po, S.S., et al., *Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions*. *Heart Rhythm*, 2006. 3(2): p. 201-8.
31. Nakano, H., H. Yamagami, and H. Ofuchi, *A case report of systemic embolic events associated with atrial fibrillation*. *Acute Med Surg*, 2017. 4(1): p. 127-130.
32. Zimetbaum, P., et al., *Role of atrial fibrillation burden in assessing thromboembolic risk*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014. 7(6): p. 1223-9.
33. Singer, D.E., et al., *The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation*. *Ann Intern Med*, 2009. 151(5): p. 297-305.
34. Chao, M.D., Tf, and M.D.S. Chen, *Stroke Risk Predictor Scoring Systems in Atrial Fibrillation*. *J Atr Fibrillation*, 2014. 6(5): p. 998.
35. Go, A.S., et al., *Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study*. *Circulation*, 2009. 119(10): p. 1363-9.
36. Singer, D.E., et al., *A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score*. *J Am Heart Assoc*, 2013. 2(3): p. e000250.
37. Piccini, J.P., et al., *Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K*

- antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. Circulation, 2013. 127(2): p. 224-32.*
38. You, J.J., et al., *Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e531S-e575S.*
 39. Thomas, I.C. and M.J. Sorrentino, *Bleeding risk prediction models in atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep, 2014. 16(1): p. 432.*
 40. Gage, B.F., et al., *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J, 2006. 151(3): p. 713-9.*
 41. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest, 2010. 138(5): p. 1093-100.*
 42. Fang, M.C., et al., *A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(4): p. 395-401.*
 43. Mekaj, Y.H., et al., *New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. Ther Clin Risk Manag, 2015. 11: p. 967-77.*
 44. Wyse, D.G., *Anticoagulation in atrial fibrillation: a contemporary viewpoint. Heart Rhythm, 2007. 4(3 Suppl): p. S34-9.*
 45. Hussain, S.K., R. Malhotra, and J.P. DiMarco, *Left atrial appendage devices for stroke prevention in atrial fibrillation. J Cardiovasc Transl Res, 2014. 7(4): p. 458-64.*
 46. Pellman, J. and F. Sheikh, *Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. Compr Physiol, 2015. 5(2): p. 649-65.*
 47. Chao, T.F., et al., *Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. Circulation, 2015. 132(17): p. 1604-12.*

48. Van Gelder, I.C., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2002. 347(23): p. 1834-40.
49. Haegeli, L.M. and H. Calkins, *Catheter ablation of atrial fibrillation: an update*. Eur Heart J, 2014. 35(36): p. 2454-9.
50. Latchamsetty, R. and F. Morady, *Catheter ablation of atrial fibrillation*. Cardiol Clin, 2014. 32(4): p. 551-61.
51. Pappone, C., et al., *A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study*. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(11): p. 2340-7.
52. Wazni, O.M., et al., *Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial*. Jama, 2005. 293(21): p. 2634-40.
53. Nademanee, K., et al., *A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(11): p. 2044-53.
54. Kalifa, J., et al., *Mechanisms of wave fractionation at boundaries of high-frequency excitation in the posterior left atrium of the isolated sheep heart during atrial fibrillation*. Circulation, 2006. 113(5): p. 626-33.
55. Lin, J., et al., *Autonomic mechanism to explain complex fractionated atrial electrograms (CFAE)*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007. 18(11): p. 1197-205.
56. Segerson, N.M., et al., *Magnetic resonance imaging-confirmed ablative debulking of the left atrial posterior wall and septum for treatment of persistent atrial fibrillation: rationale and initial experience*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2010. 21(2): p. 126-32.
57. Zhou, Q., Y. Hou, and S. Yang, *A meta-analysis of the comparative efficacy of ablation for atrial fibrillation with and without ablation of the ganglionated plexi*. Pacing Clin Electrophysiol, 2011. 34(12): p. 1687-94.

58. Calkins, H., et al., *Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses*. *Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*, 2009. 2(4): p. 349-361.
59. Noheria, A., et al., *Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review*. *Arch Intern Med*, 2008. 168(6): p. 581-6.
60. Cosedis Nielsen, J., et al., *Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2012. 367(17): p. 1587-95.
61. Morillo, C.A., et al., *Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial*. *Jama*, 2014. 311(7): p. 692-700.
62. Hummel, J., et al., *Phased RF ablation in persistent atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2014. 11(2): p. 202-9.
63. Ouyang, F., et al., *Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up*. *Circulation*, 2010. 122(23): p. 2368-77.
64. Di Biase, L., et al., *Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial*. *Circulation*, 2014. 129(25): p. 2638-44.
65. Lakkireddy, D., et al., *Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(10): p. 982-8.
66. Roy, D., et al., *Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure*. *N Engl J Med*, 2008. 358(25): p. 2667-77.
67. Wyse, D.G., et al., *A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation*. *N Engl J Med*, 2002. 347(23): p. 1825-33.

68. Hagens, V.E., et al., *Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(2): p. 241-7.
69. Marshall, D.A., et al., *Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation*. Ann Intern Med, 2004. 141(9): p. 653-61.
70. Perez, A., et al., *Comparison of rate control versus rhythm control for management of atrial fibrillation in patients with coexisting heart failure: a cost-effectiveness analysis*. Pharmacotherapy, 2011. 31(6): p. 552-65.
71. Aronsson, M., et al., *The cost-effectiveness of radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for paroxysmal atrial fibrillation: results from a MANTRA-PAF substudy*. Europace, 2014. 17(1): p. 48-55.
72. Frankel, G., et al., *Rate versus rhythm control in atrial fibrillation*. Can Fam Physician, 2013. 59(2): p. 161-8.
73. Akoum, N. and N. Marrouche, *Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation*. Curr Cardiol Rep, 2014. 16(8): p. 518.
74. On, Y.K., et al., *Plasma transforming growth factor beta1 as a biochemical marker to predict the persistence of atrial fibrillation after the surgical maze procedure*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 137(6): p. 1515-20.
75. Kim, S.K., et al., *Clinical and serological predictors for the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion*. Europace, 2009. 11(12): p. 1632-8.
76. Kim, S.K., et al., *High plasma concentrations of transforming growth factor-beta and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodeling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Circ J, 2011. 75(3): p. 557-64.
77. Leischik, R., et al., *Echocardiographic Evaluation of Left Atrial Mechanics: Function, History, Novel Techniques, Advantages, and Pitfalls*. Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 765921.

78. Todaro, M.C., et al., *New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2012. 13(12): p. 973-84.
79. Aguilar-Torres, R., *The EAE Textbook of Echocardiography, in Assessment of left atrial function*. 2011.
80. Cameli, M., et al., *Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure*. Heart Fail Rev, 2016. 21(1): p. 65-76.
81. Sirbu, C., et al., *Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects*. Eur J Echocardiogr, 2006. 7(3): p. 199-208.
82. Kim, D.G., et al., *Feasibility of two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for the assessment of left atrial function: a study in subjects with a low probability of cardiovascular disease and normal exercise capacity*. Echocardiography, 2009. 26(10): p. 1179-87.
83. Hirai, T., et al., *Usefulness of left ventricular diastolic function to predict recurrence of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular systolic function*. Am J Cardiol, 2014. 114(1): p. 65-9.
84. Pezawas, T., et al., *Selection for atrial fibrillation ablation: Importance of diastolic function grading*. J Cardiol, 2015. 65(6): p. 479-86.
85. Cha, Y.M., et al., *Success of ablation for atrial fibrillation in isolated left ventricular diastolic dysfunction: a comparison to systolic dysfunction and normal ventricular function*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2011. 4(5): p. 724-32.
86. Reant, P., et al., *Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation*. Circulation, 2005. 112(19): p. 2896-903.
87. Hamlin, S.A., et al., *Mapping the future of cardiac MR imaging: case-based review of T1 and T2 mapping techniques*. Radiographics, 2014. 34(6): p. 1594-611.
88. Liu, S., et al., *Diffuse myocardial fibrosis evaluation using cardiac magnetic resonance T1 mapping: sample size considerations for clinical trials*. J Cardiovasc Magn Reson, 2012. 14: p. 90.

89. Messroghli, D.R., et al., *T1 mapping in patients with acute myocardial infarction*. J Cardiovasc Magn Reson, 2003. 5(2): p. 353-9.
90. Sibley, C.T., et al., *T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy*. Radiology, 2012. 265(3): p. 724-32.
91. Shen, Y., et al., *Serum FGF21 Is Associated with Future Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease*. Cardiology, 2018. 139(4): p. 212-218.
92. Li, H., J. Zhang, and W. Jia, *Fibroblast growth factor 21: a novel metabolic regulator from pharmacology to physiology*. Front Med, 2013. 7(1): p. 25-30.
93. Smith, E.R., L.P. McMahon, and S.G. Holt, *Fibroblast growth factor 23*. Ann Clin Biochem, 2014. 51(Pt 2): p. 203-27.
94. Kestenbaum, B., et al., *Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Circ Heart Fail, 2014. 7(3): p. 409-17.
95. Meng, L., et al., *Predictive value of circulating fibroblast growth factor-23 on atrial fibrillation: A meta-analysis*. Int J Cardiol, 2016. 210: p. 68-71.
96. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015. 16(3): p. 233-70.
97. AKGÜL, A., *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri*, Emek Ofset Ltd. 2003.
98. Tenekecioglu, E., et al., *Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension*. Arq Bras Cardiol, 2014. 102(3): p. 253-62.
99. Anselmino, M., et al., *History of transcatheter atrial fibrillation ablation*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012. 13(1): p. 1-8.
100. Stabile, G., et al., *Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized,*

- controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study)*. Eur Heart J, 2006. 27(2): p. 216-21.
101. Lu, Z., et al., *Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008. 1(3): p. 184-92.
 102. Vieira, M.J., et al., *Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2014. 27(5): p. 463-478.
 103. Sokal, A., et al., *Ferritin as a potential biomarker of efficacy of treatment of atrial fibrillation - preliminary report*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2017. 71(0): p. 876-880.
 104. Apel, A., et al., *Digoxin-associated decrease in parathyroid hormone (PTH) concentrations in patients with atrial fibrillation*. Eur J Clin Invest, 2013. 43(2): p. 152-8.
 105. Wang, F., et al., *Circulating microRNA-1a is a biomarker of Graves' disease patients with atrial fibrillation*. Endocrine, 2017. 57(1): p. 125-137.
 106. Szegedi, I., et al., *Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke*. Biomed Res Int, 2017. 2017: p. 8153024.
 107. Wang, R., et al., *Fibroblast growth factor-21 is positively associated with atrial fibrosis in atrial fibrillation patients with rheumatic heart disease*. Int J Clin Exp Pathol, 2015. 8(11): p. 14901-8.
 108. Hui, T.H., et al., *The relationship of circulating fibroblast growth factor 21 levels with incident atrial fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2018. 269: p. 86-91.
 109. Alonso, A., et al., *Circulating fibroblast growth factor-23 and the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. J Am Heart Assoc, 2014. 3(5): p. e001082.
 110. Begg, G.A., et al., *Intra-cardiac and peripheral levels of biochemical markers of fibrosis in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation*. Europace, 2017. 19(12): p. 1944-1950.

111. Motoki, H., et al., *Global left atrial strain in the prediction of sinus rhythm maintenance after catheter ablation for atrial fibrillation*. J Am Soc Echocardiogr, 2014. 27(11): p. 1184-92.
112. Spethmann, S., et al., *Left atrial mechanics predict the success of pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation*. J Interv Card Electrophysiol, 2014. 40(1): p. 53-62.
113. Parwani, A.S., et al., *Left atrial strain predicts recurrence of atrial arrhythmias after catheter ablation of persistent atrial fibrillation*. Open Heart, 2017. 4(1): p. e000572.
114. Costa, F.M., et al., *Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation*. Int J Cardiol, 2015. 184: p. 56-61.
115. Tops, L.F., et al., *Long-term improvement in left ventricular strain after successful catheter ablation for atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular systolic function*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2009. 2(3): p. 249-57.
116. Sugimoto, T., et al., *Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. 18(8): p. 833-840.
117. Schaaf, M., et al., *Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. 18(1): p. 46-53.
118. Im, S.I., et al., *Adjusted left atrial emptying fraction as a predictor of procedural outcome after catheter ablation for atrial fibrillation*. Tex Heart Inst J, 2015. 42(3): p. 216-25.
119. Tops, L.F., et al., *Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 2011. 57(3): p. 324-31.
120. Antolini, M., et al., *Left Atrial Function After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation--Can Pre-Ablation Function Predict Contractile Improvement During Follow-up?* Circ J, 2015. 79(12): p. 2576-83.

Ekler

Ek-1



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 686

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 13 TEMMUZ 2016 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2016/14
Proje No : GO 16/461 (Değerlendirme Tarihi : 13.07.2016)
Karar No : GO 16/461-43

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Necla ÖZER'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Kudret AYTEMİR ve Prof. Dr. Tuncay HAZIROLAN ile birlikte çalışacakları, Dr. Cem ÇÖTELİ'nin Uzmanlık tezi olan, GO 16/461 kayıt numaralı ve "Atrial Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Başarı ve Rekürrens 3D Strain Ekokardiyografi ve Kardiyak MRG T1 Haritalama ile İlişkisi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Başkan) 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)
2. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Üye) 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) İZİNLİ 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) İZİNLİ 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) İZİNLİ 14. Yrd. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
- İZİNLİ
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) İZİNLİ 18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

ASLI GIBİDİR

Bilgisayar İstetmeni
Tülay ATAC
Hacettepe Üniversitesi
Etik Kurullar Sekreteri

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

ilişki ve bu parametrelerin atrial fibrilasyon kateter ablasyon başarısı ile olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Genel

Etik Kurul Onayı: Gereklidir

Proje

Proje

Satın

Proje Ekibi

Genel

Proje

Prof.Dr. ERGÜN BARIŞ KAYA (Personel)

Arş.Gör. CEM ÇÖTELİ (Personel)

Araştırma Alanları

- Kardiyoloji,
- CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS,

Proje

Anahtar Kelimeler

Proje

- Atrial Fibrilasyon, Atrial Fibrozis, 3D atrial speckle tracking, kardiyak MRG, Atrial fibrozis biyomarkerları, FGF 21, FGF 23

Proje

Proje Durumu : Kapanmış

Proje

Proje Gurubu **Ek-2** : Tıp Sağlık

Başvuru Tarihi

: 05.10.2016

Süresi (Ay)

: 12

Başlangıç Tarihi

: 24.03.2017

Ek Süre (Ay)

: 6

Askıya Alınma Süresi (Ay)

:

Muhtemel Bitiş Tarihi

: 29.12.2018

Bitiş Tarihi

: 08.01.2019

Proje Durumu

: Kapanmış

Onaylanan Bütçesi

: 15193,20 (TL)

Ek Ödenek 1

: 0 (TL)

Ek Ödenek 2

: 0 (TL)

Ek Ödenek 3

: 0 (TL)

Toplam Bütçe

: 15193,20 (TL)

Gerçekleşen Harcama

: 10055 (TL)

Bekleyen Sipariş

: 0 (TL)

Bütçe Özeti

		TOPLAM	HARCAMA	AVANS	SIPARIS	KALAN
	Seyahat	0,00 ₺	0,00 ₺	0,00 ₺		0,00 ₺
	Mal,Malzeme,Hizmet	15.193,20 ₺	10.055,00 ₺	0,00 ₺	0,00 ₺	5.138,20 ₺

Proje Özeti

Atrial fibrilasyon tüm yaş gruplarında en sık görülen kardiyak aritmi türlerinden biri olmakla birlikte; sebep olduğu mortalite ve morbidite artışı nedeniyle, patofizyolojisi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

Atrial fibrilasyon kateter ablasyonu pulmoner ven izolasyonunu temel alan, atrial fibrilasyonun başlangıç noktalarını izole etmeyi hedefleyen, son yıllarda popülaritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir.

Atrial fibrilasyon ile takip edilen bir hastanın değerlendirilmesinde; spesifik biyomarkerların değişimi, hastanın eko parametrelerindeki değişimler ve hastanın izlem sırasındaki ekg değişiklikleri, hastalığın hangi evresinde bulunduğu işaret etmekte ve hastalığa yaklaşımın nasıl olması gerektiği konularında klinisyenlere yol gösterici olmaktadır. Yine hastaya verilen tedavi seçenekleri sonrası bu parametrelerdeki değişimler hastalık ile mücadelede ne kadar başarılı olduğunu göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu nedenle atrial fibrilasyon kateter ablasyonunun atrium fizyolojisi üzerindeki değişimlerin belirlenmesi, hastalık ile mücadelede hangi noktada bulunduğu açısından klinisyen için değerlidir.

Yapılan çalışmalarda atrial fibrilasyon ile atrial fibrozis arasındaki ilişki büyük ölçüde ortaya koyulmuştur. Çeşitli nedenler sonrası oluşan atrial fibrozis sonrası atrial fibrilasyon gelişimi ve atrial fibrilasyonun sürekli hale gelmesi sonrası gözlenen atrial fibrozis süreci günümüzde atrial fibrilasyon patofizyolojisinin temel taşlarından birini oluşturmaktadır. Günümüzde atrial fibrozis çeşitli yöntemler ile gösterilebilmektedir. Ekokardiyografik yöntemlerden atrial dokunun speckle tracking ile incelenmesi, Kardiyak MRG'de T1 haritalama bu yöntemlerin başında gelenlerdir. Yine görüntülemenin dışında atrial fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiş biyomarkerlar mevcuttur. Bu biyomarkerlar içerisinde FGF-21 ve FGF-23'deki değişim birçok farklı çalışmada atrial fibrilasyon gelişim ihtimali açısından anlamlı bulunmuştur.

Çalışmada HÜTF Kardiyoloji kliniğince kateter ablasyonu yapılması planlanmış hastaların işlem öncesi atrial fibrozis durumunun ekokardiyografik, kardiyak mrg ve biyokimyasal tetkikler ile belirlenmesi planlanmıştır. Bu parametreler arası

ilişki ve bu parametrelerin atrial fibrilasyon kateter ablasyon başarısı ile olan ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır.

Etik Kurul Onayı: Gereklidir

Proje Ekibi

Prof.Dr. ERGÜN BARIŞ KAYA (Personel)

Arş.Gör. CEM ÇÖTELİ (Personel)

Araştırma Alanları

- Kardiyoloji,
- CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS,

Anahtar Kelimeler

- Atrial Fibrilasyon, Atrial Fibrozis, 3D atrial speckle tracking, kardiyak MRG, Atrial fibrozis biyomarkerları, FGF 21, FGF 23

