

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

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

DR. BANU EVRANOS

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2011

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

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

DR. BANU EVRANOS

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. M. ALİ OTO

PROF.DR. KUDRET AYTEMİR

ANKARA

2011

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Banu Evranos'un 18.10.2011 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı "Kriyobalon ile Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yapılan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Rekürrensini Öngördürücülerinin Belirlenmesi" başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından Kardiyoloji Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Kudret Aytemir
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Danışman

Prof.Dr. M. Ali Oto
Kardiyoloji Anabilim Dalı



Üye

Prof.Dr. Serdar Aksöyek
Kardiyoloji Anabilim Dalı



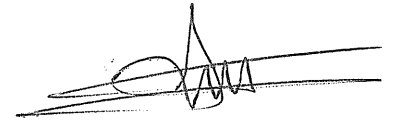
Üye

Prof.Dr. Lale Tokgözoğlu
Kardiyoloji Anabilim Dalı



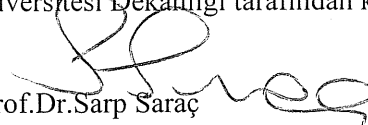
Üye

Prof.Dr. Giray Kabakçı
Kardiyoloji Anabilim Dalı



ONAYLI POSTA Bu tez Tababet/Tıp'ta Uzmanlık Tüzüğü'nün ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Sarp Saraç
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Tez çalışması boyunca danışmanlığımı yürüten, gerekli bilimsel zemini hazırlaması yanında tecrübeleri ve fikirleriyle bana bu konuda yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Ali Oto'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya hasta alınmasında ve hastaların izleminde önemli katkıları olan Prof. Dr. Kudret Aytemir'e teşekkür ederim.

Bu çalışmada hastaların işlem öncesinde transözafagiyal ekokardiyografilerinin değerlendirilmesinde önemli katkıları olan Doç. Dr. Barış Kaya'ya ve uzman Dr. Levent Şahiner'e teşekkür ederim.

Bu uzun çalışma sürecinde ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, bana ve arkadaşlarıma rahat bir çalışma ortamı sunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu tezin her aşamasında beraber çalıştığım, benden desteğini, sabrını ve yardımlarını esirgemeyen başta Dr. Sercan Okutucu, Dr. Uğur Karakulak, Dr. Cengiz Şabanov, Dr. Görkem Fatihoglu olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hastaların bilgisayarlı tomografi tetkiklerini büyük bir özveri ile inceleyen ve analizleri yapan Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim dalından Sayın Doç. Dr. Tuncay Hazırolan'a ve Dr. Mustafa Hızal'a teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Hakan Çakır'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm anabilim dalı personeli, teknisyen ve görevlilerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Evranos B., Kriyobalon ile Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yapılan Hastalarda Atriyal Fibrilasyon Rekürrensini Öngördürücülerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2011. Antiaritmik tedaviye dirençli semptomatik paroksizmal atriyal fibrilasyon tedavisinde kateter ile ablasyon önerilmektedir. Radyofrekans (RF) günümüzde pulmoner ven ablasyonu için en sık kullanılan enerji kaynağıdır. Nadir de olsa ciddi komplikasyonlarının olması yeni enerji tekniklerini araştırmayı gerektirmiştir. Kriyobalon tekniğiyle kullanılan kriyotermal enerji radyofrekansa yeni bir alternatiftir. Kriyobalon ile ablasyon güvenli bir yöntemdir ve kriyobalon ile yapılan ablasyonun ve RF ablasyonun 1 yıllık başarı oranları benzerdir. Hastaların yaklaşık %30'unda AF tekrarlamaktadır. Bu çalışmanın amacı kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalarda AF rekürrensini işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasındaki öngördürücülerini belirlemektir. Çalışmaya en az bir antiaritmik tedaviye karşın semptomatik paroksizmal AF'si olan eşlik eden yapısal kalp hastalığı ve orta-ciddi kalp kapak hastalığı olmayan 61 hasta alındı. Hastalardan birinde işlem sırasında kardiyak tamponad geliştiği için işleme son verildi ve perkütan yolla perikardiyosentez yapıldı. Geri kalan 60 hastaya (36 erkek, ortalama yaş: 54,6±10,7, ortalama sol atriyum çapı: 3,74 ± 0,39 mm) işlem yapıldı ve bu hastalar izleme alındı. Tüm hastalara işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra doku doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme bakıldı. Tüm hastalara işlemden önce, 3. ayda, 6. ayda ve 9. ayda 24 saat Holter izlemi yapıldı. Tüm hastaların işlem sırasında PV'lere yapılan kriyobalon süresi ve sıcaklıkları kaydedildi. İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İşlem öncesinde ve sonrasında tüm hastaların CK-MB, Troponin T, myoglobin, ESR ve CRP'sine bakıldı. İzlemde otuz saniye ve üzerinde AF/flutter/taşikardi saptanması başarısızlık olarak kabul edildi. Toplamda 246 pulmoner venin 241'i (%98) 28 mm balonla izole edilebildi. Ortanca izlem süresi 8 (4-12) aydı. Hastaların 48'i (%80) izlem süresince sinüs ritminde kaldı. Yapılan ROC analizinde işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra bakılan sol atriyum içi elektromekanik gecikmelerin geç AF tekrarını öngörmede eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri sırasıyla 0.940 (p<0,001) ve 0,969 (p<0.001) olarak bulundu. İşlem

öncesi sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %98 özgüllük ile geç AF tekrarını öngörmektedir. İşlem sonrası sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %94 özgüllük ile geç AF tekrarını öngörmektedir. Yapılan ROC analizinde yaşın geç AF tekrarını öngörmeye eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0,822 ($p=0,006$) olarak bulundu. Yaş kesim noktası 64 alındığında %71 duyarlılık ve %90 özgüllük ile geç AF tekrarını öngördürmektedir. Erken AF tekrarı (OR=60, % 95 CI, 18,61-417,86, $p<0.001$) AF'nin geç tekrarının en önemli öngördürücüsü olarak bulundu. Bu nedenle kriyoablasyonda RF ablasyondakine benzer üç aylık kör dönem varlığını tekrar sorgulamak gerekmektedir. Sol atriyum içi gecikmenin artmasıyla ve yaş artışıyla AF rekürrensının artışı AF oluşum mekanizmasında substratın önemini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, kriyobalon, pulmoner ven izolasyonu, sol atriyum içi gecikme, erken AF tekrarı

ABSTRACT

Evranos B., Determination of Predictors of Recurrence in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2011. Catheter ablation of atrial fibrillation is recommended for patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (PAF) despite anti-arrhythmic drugs (AADs). Radiofrequency ablation is widely accepted as an effective treatment for paroxysmal atrial fibrillation (PAF). However more effective and safer energy sources have been investigated. Cryoenergy by cryoballoon technique is a new alternative to RF ablation. Cryoballoon ablation is safe, and have a similar success rate in comparison to RF ablation. AF recurrence with cryoballoon ablation is roughly %30. The aim of this study is to determine the predictors of AF recurrence after cryoballoon ablation . Sixty one patients with symptomatic PAF despite AADs without structural heart disease and moderate-severe valvular heart disease were included. Pericardial tamponade occurred in one patient. Haemodynamic compromise during the pericardial tamponade was successfully managed by subxifoidal puncture and drainage. Cryoballoon ablation was performed in 60 patients (36 males, mean age: $54,6 \pm 10,7$, mean LA size: $3,74 \pm 0,39$ mm) . Transthoracic echocardiography including tissue Doppler imaging was performed in all subjects during sinus rhythm at baseline and at 3 months follow-up. Intraatrial and interatrial electromechanical delays were measured. All patients were scheduled for 24 h Holter recording at baseline and at 3, 6, 9 months follow-up. All procedural measures were recorded during ablation. Transthoracic echocardiography was performed for excluding pericardial effusion after the pulmoner vein isolation (PVI). Venous samples were collected to measure CK-MB, troponin-T (TnT), myoglobin, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) lev els at baseline and 24 hours after PVI. Recurrence of AF was defined as the presence of at 30 second recording of AF/AFL/atrial tachycardia after a 3-month blanking period. 241/246 (98%) of pulmonary veins were isolated with cryoballoon applications. Median follow up was 8 (4-12) months. Forty eight (80%) patients were in sinus rythm during follow up. In ROC (Receiver Operating Curve) analysis, baseline and 3 months follow-up intraleft atrial electromechanical delays achieve an area under the

curve (AUC) 0.940 ($p < 0.001$) and 0.969 ($p < 0.001$) for the ability to predict AF recurrence. A cut-off value for baseline intraleft atrial electromechanical delay of 29,5 ms predicted AF recurrence with sensitivity of 85% and specificity of 98%. A cut-off value for 3 months follow up intraleft atrial electromechanical delay of 29,5 ms predicted AF recurrence with sensitivity of 85% and specificity of 94 %. In ROC (Receiver Operating Curve) analysis, age achieves an AUC 0,822 ($p = 0,006$) for the ability to predict AF recurrence. A cut-off value for age of 64 predicted AF recurrence with sensitivity of 71% and specificity of 90 %. Early AF recurrence (OR=60, % 95 CI, 18,61-417,86, $p < 0.001$) is the most important predictor of late recurrence of AF. For this reason existence of blanking period after cryoballoon ablation should be questioned. The increase in AF recurrence by increased intraleft atrial electromechanical delay and older age show the importance of substrate in AF mechanism.

Key words: Atrial fibrillation, cryoballoon, pulmonary vein isolation, intraleft atrial electromechanical delay, early AF recurrence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Sınıflama	4
2.1.3. Doğal Gidiş	6
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN MEKANİZMASI	7
2.2.1. Atriyal Fibrilasyonun Başlangıcındaki Mekanizma	8
2.2.1.1. Pulmoner ven tetikleyicileri	9
2.2.1.2. Pulmoner ven dışındaki tetikleyiciler	10
2.2.2. Atriyal fibrilasyonun sürdürülmesinin mekanizması	10
2.2.2.1. Çoklu dalgacık hipotezi	10
2.2.2.2. Ana Devre	11
2.2.2.3. Fibrillatuvar iletili fokal sürükleyiciler	11
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN SUBSTRAT	12
2.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler	12
2.3.2. İnterstisyel Atriyal fibrozis	13
2.3.3. Atriyal gerilme	14
2.3.4. Atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyona neden olur	14
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA OTONOM SİSTEMİNİN ROLÜ	16
2.5. ATRİYAL FİBRİLASYONDA PULMONER VENLERİN ROLÜ	16
2.5.1. Pulmoner ven Anatomisi	17
2.5.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri	18
2.6. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ	18
2.6.1. Hız ve ritim tedavisi	18
2.6.1.1. Akut hız ve ritim tedavisi	18

2.6.1.1.1. Akut hız kontrolü	18
2.6.1.1.2. Akut ritim kontrolü	19
2.6.1.2.Uzun süreli hız ve ritim tedavisi	20
2.6.1.2.1. Hız kontrolü	20
2.6.1.2.2. Ritim kontrolü	22
2.7. ATRİYAL FİBRİLASYONDA KATETER ABLASYONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK TEMELLERİ	26
2.7.1. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı	28
2.7.2. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı	29
2.7.3. Pulmoner ven izolasyonu için ablasyon teknolojileri ve enerji kaynakları	30
2.7.3.1.Radyofrekans Ablasyon	30
2.7.3.2.Kriyoablasyon	31
2.7.3.3.Radyofrekans ablasyonla Kriyoablasyonun Karşılaştırılması	31
2.7.3.4.Cerrahi ablasyon	33
2.7.3.5.Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası	34
2.7.3.6.Ablasyon öncesi değerlendirme	34
2.7.3.7.İzlem	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	36
3.1. Hastalar	36
3.2. Transtorasik Ekokardiyografi	39
3.3. Transözafagiyal Ekokardiyografi(TÖE)	40
3.4. Bilgisayarlı Tomografi	41
3.5. Kan alınması ve biyokimyasal belirteçler	42
3.6. Holter	42
3.7. Elektrofizyolojik İşlem	43
3.8.Kriyobalon Ablasyonu	45
3.9. Değişkenler	48
3.10. Etik	48
3.11. İstatiksel Analiz	48
4. BULGULAR	51
4.1. Hasta Grubunun Özellikleri	51
4.2. İşlem ve İşlem Sonrası İzlem	53
4.3. İzlem sonuçları	54

4.4. Geç tekrarla ilişkili Risk faktörleri	55
4.5. İşlem komplikasyonları	59
5. TARTIşMA	60
6. ÇALIşMANIN SINIRLILIKLARI	69
7. SONUÇLAR	70
8. KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

- AEV:** Atriyal erken vuru
AF: Atriyal Fibrilasyon
AFET: AF'nin erken tekrarı
AFGT: AF'nin geç tekrarı
AFL: Atriyal flutter
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CFAE: Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramlar
DCC: Doğrudan akım kardiyoversiyon
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EHRA: European Heart Rhythm Association
EKG: Elektrokardiyografi
FSF: Frenik sinir felci
GP: Gangliyon pleksusu
İKOSS: İntrinsik kardiyak otonom sinir sisteminin
KHD: Kalp hızı değişkenliği
KS: Koroner sinüs
KV: Kardiyoversiyon
PAF: Paroksizmal atriyal fibrilasyon
PV: Pulmoner ven
PVİ: Pulmoner ven izolasyonu
PVS: Pulmoner ven stenozu
PV-SA: Pulmoner ven-sol atriyum
RF: Rapyofrekans
RMSDD: Komşu RR aralıklarının farklarının karelerinin ortalamalarının karekökü
SA: Sol atriyum
SAA: Sol atriyal apendiks
SDANN: 5 dakikalık sürede yer alan ortalama RR aralıklarının standart sapması
SDNN: RR aralıklarının standart sapması
SÜPV: Sol üst pulmoner ven
SVK: Superiyor vena kava
SVT: Supraventriküler taşikardi
TÖE: Transözafajiyal ekokardiyografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Farklı AF tipleri	6
Şekil 2.2. AF ablasyonunda oluşturulan lezyonların ortak şeması	27
Şekil 3.1. PA aralığı: Yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından doppler ekokardiyografideki geç diyastolik dalganın(A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre	40
Şekil 3.2. Periatrilyal yağ: Orta sol atriyumla 3 anatomik bölge; özafagus(SA-Öza), ana pulmoner arter(SA-PA), desendan aorta(SA-TA) arasındaki kalınlığı cm cinsinde ölçümü	42
Şekil 3.3 . Lasso kateter ile sol üst pulmoner vende potansiyel saptanması ve koroner sinüsten pace edilerek atriyum potansiyelinden ayrılması. AP: Atriyum potansiyeli, PVP: Pulmoner ven potansiyeli	45
Şekil 3.4. Kontrast madde verilerek sol üst ve alt pulmoner venlerin tamamen tıkanmışının gösterilmesi	47
Şekil 3.5. İşlem sonrasında lasso kateter ile pulmoner ven Potansiyellerinin değerlendirilmesi	47
Şekil 3.6. İşlem sonrası pulmoner ven potansiyeli kaybolan ve pulmoner ven potansiyeli disosiyeye olan(pulmoner vende atriyal fibrilasyon varken sol atriyum sinüs ritminde) hastanın intrakardiyak ve yüzey elektrogramları	48
Şekil 4.1. AF'siz yaşam Kaplan- Meier eğrisi	55
Şekil 4.2. Geç AF tekrarını öngörmeye işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra sol atriyum içi elektromekanik(EM) gecikme için ROC analizi	58
Şekil 4.3. Geç AF tekrarını öngörmeye yaş için ROC analizi	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru	6
Tablo 4.1. Hastaların bazal özellikleri	52
Tablo 4.2. Hastaların işlem öncesi ve işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri	52
Tablo 4.3. İşlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra pulse doku doppler ile bakılan, PA, atriyum içi ve atriyumlar arası gecikmeler	53
Tablo 4.4. İşlem sonrasında bakılan biyokimyasal parametreler	54
Tablo 4.5. AF tekrarı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri	56
Tablo 4.6. AF'nin geç tekrarı ile ilişkili risk faktörleri	57
Tablo 4.7. Geç AF tekrarını öngörmede risk faktörlerinin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri	58

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF) organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Elektrokardiyogramda P dalgaları yerine, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atriyovenriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişici ve düzensizdir(1) .

AF klinikte en yaygın aritmidir ve kalp ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur. AF prevalansı genel nüfusta %1 ile %2 arasında değişir ve yaşla artar, 40-50 yaşta < %0,5 iken 80 yaşında %5-15 olur(2-6) .

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylarda, kalp yetmezliği ve hastaneye yatışta artışla, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve sol ventrikül fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete yol açmaktadır. AF inme riskini 5 kat arttırmaktadır. AF ile ilişkili inmeden ölüm riski diğer inmelerdekinin iki katıdır ve maliyet de 1.5 kat artmıştır(7) .

AF hastalarının tedavisinde beş hedef vardır; tromboembolinin önlenmesi, semptom giderilmesi, eşlik eden kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi, hız kontrolü veya ritim bozukluğunun düzeltilmesidir. Başlangıçtaki tedavi kararında esas olarak kalp hızı denetimi veya kalp ritmi denetimi stratejisi temel alınır. Kalp hızı denetimi stratejisinde, ventrikül hızı kontrol altına alınır. Kalp ritmi denetimi stratejisinde ise sinüs ritmine geri dönülmesine ya da sinüs ritminin sürdürülmesine çalışılır. Son stratejide kalp hızı denetimine de dikkat edilmesi gereklidir. Hastanın seyrine göre, ilk seçilen strateji başarısız olabilir ve diğer stratejiye geçilebilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi stratejisi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerinde durulmalıdır.

Ritim ve hız kontrolünün karşılaştırıldığı randomize kontrollü AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında iki grup arasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve inme arasında fark gösterilememiştir(8) .

RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmasında da kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önlemede hız kontrolünün ritim kontrolünden kötü olmadığı gösterilmiştir(9) . Fakat bu çalışmanın alt grup analizinde kalp yetmezliği olup AF için kateter ablasyonuyla ritim kontrolü yapılanlarda sol ventrikül fonksiyonunun daha az kötüleştiği hatta iyileştiği gösterilmiştir (10,11) .

AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) çalışmasında LVEF \leq 35 olan AF'li semptomatik kalp yetmezliği hastalarında kardiyovasküler mortalite, kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ve tüm nedenlere bağlı mortalitede iki grup arasında fark görülmemiştir(12) . Uzun dönemde ritim kontrolü antiaritmiklerle veya ablasyonla yapılabilmektedir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda 400 mg günde iki kez dronedaronun etkinliğinin araştırıldığı plasebo kontrollü çift kör ATHENA çalışmasında güvenli olarak sağlanan sinüs ritminin AF'de sonlanımları önleyebileceği gösterildi(13) .

Bu çalışmaların hepsinde ritim kontrolü antiaritmik ilaçlarla yapıldığından ve antiaritmiklerin yan etkilerinin fazla oluşu sinüs ritminde olmanın yararını görmeyi engellemiş olabilir. Sinüs ritmi antiaritmiklerle sağlanabildiği gibi ablasyonla da sağlanabilir.

Radyofrekans ablasyon antiaritmiklerle karşılaştırıldığında sinüs ritminde kalmayı daha fazla sağlamaktadır(14) . Ablasyon planlanan hastalarda hastalığın evresi (AF çeşidi, sol atriyum boyutu, AF öyküsü), altta yatan kardiyovasküler hastalığın şiddeti, daha önce kullanılan antiaritmikler ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Paroksizmal AF'de ritim kontrolünü araştıran çalışmaların metaanalizinde sinüs ritmini sağlamada ve korumada ablasyonun antiaritmiklere üstün olduğunu göstermiştir(15-20) . Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara ablasyon yapılabilir(7,21) . Tromboemboli, pulmoner ven stenozu, atriyoözofajiyal fistül, tamponad,frenik sinir yaralanması ve ölüm radyofrekans ablasyonun, komplikasyonlarından bazılarıdır, fakat deneyimli ellerde komplikasyonlar oldukça azdır(7) .

Radyofrekans (RF) günümüzde pulmoner ven ablasyonu için en sık kullanılan enerji kaynağıdır. Nadir de olsa ciddi komplikasyonların olması yeni enerji tekniklerini

araştırmayı gerektirmiştir. Kriyobalon tekniğiyle kullanılan kriyotermal enerji radyofrekansa yeni bir alternatifdir. Kriyobalon tekniğiyle yapılan AF ablasyonu RF ablasyonuyla yapılan benzer sonuçlar vermiştir ve işlem daha kolaydır, öğrenme eğrisi daha kısadır, işlem süresi ve radyasyona maruziyet de RF'dekinden fazla değildir. Pulmoner ven stenozu gibi önemli bir komplikasyonu yoktur, en sık yan etkisi frenik sinir felcidir ki bu da geri dönüşümlüdür(22,23) . Kriyoablasyon ile başarı şansı radyofrekans ablasyona benzer olarak %70'lerdedir ve %30 ihtimalle AF tekrarlamaktadır(24) . Fakat bu tekrarlamaların ngrdrleri kesin olarak tanımlanmamıştır. Bitter ve ark (25) alışmalarında uyku solunum bozukluğu ve erken AF tekrarının kriyobalon ile ablasyon sonrası geç AF tekrarlamasının öngördürücüleri olduğunu belirtmiş olsa da bu konuda başka veri bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalarda geç AF rekrensinin işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasındaki öngördürücülerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATRİYAL FİBRİLASYON

Atriyal fibrilasyon (AF) organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ile karakterize supraventriküler bir takiaritmidir. Elektrokardiyogramda P dalgaları yerine, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atrioventriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişici ve düzensizdir(1) . AF klinikte en yaygın aritmidir ve kalp ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur.

AF inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu aritmiye atfedilmektedir. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağkalan hastalar inme nedeniyle sakat kalmaktadır ve bu hastaların başka inme nedenleri olan hastalara göre tekrar inme olasılığı daha fazladır. AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti 1.5 kat artmaktadır(7) .

2.1.1. Epidemiyoloji

AF genel popülasyonun %1-2'sinde görülen, en yaygın sürekli kardiyak aritmidir(7) . Yaşa göre uyarlandığında AF erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır(2-6) . 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaşam boyu AF gelişme riski yaklaşık %25'tir(26) . Toplumda AF insidansı artmakta(son 20 yılda %13) ve toplumun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir (7) .

2.1.2. Sınıflama

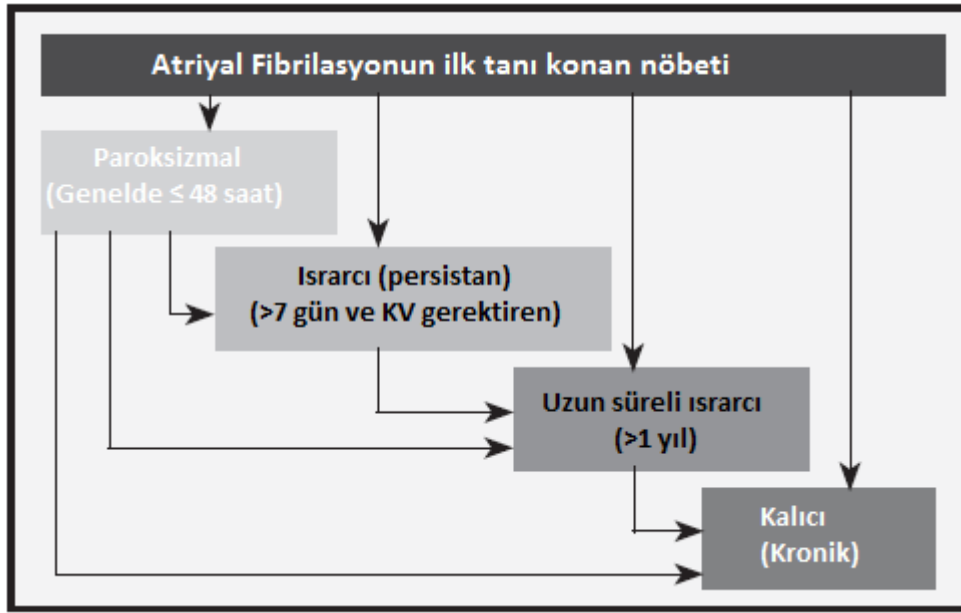
Klinik olarak, aritminin ortaya çıkma şekline ve süresine dayalı olarak beş tür AF ayırılır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF(7) ;

(1) İlk kez AF ile başvuran her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, **ilk kez tanı alan AF'si** olan bir hasta olarak kabul edilir.

- (2) **Paroksizmal AF** çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir – bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.
- (3) **Israrcı (persistan) AF** bir AF nöbeti 7 günden uzun sürdüğünde veya ilaçlar veya doğrudan akım kardiyoversiyon (DCC) ile sonlandırma gerektiğinde söz konusudur.
- (4) **Uzun süreli ısrarcı AF** bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüş olan AF olarak tanımlanır.
- (5) Aritminin varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde **kalıcı AF** olduğu kabul edilir. Bu nedenle, ritim kontrolü girişimleri, tanım olarak, kalıcı AF'si olan hastalarda uygulanmaz. Bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili semptomlar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik değerlendirilmesi ve izlemi için yararlıdır (Şekil 2.1)(7) . Hastalara ne yapılacağı konusunda pek çok karar bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir.

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



Şekil 2.1.(7) Farklı AF tipleri. Aritmi paroksizmalden ısırcıya ,uzun süreli ısırcıya ve nihayetinde kalıcı AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. Yeni tanı AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya halihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir. AF = atriyal fibrilasyon. KV = kardiyoversiyon.

Atriyal fibrilasyonlu hastaların bir kısmı asemptomatik (sessiz AF) olsa da hastalar çoğunlukla semptomatiktir ve bu semptomları derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için EHRA (European Heart Rhythm Association) skorlaması oluşturulmuştur (Tablo 2.1.)(27) .

Tablo 2.1.(27) . AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

AF ilişkili semptomların sınıflaması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	'Semptom yok'
EHRA II	'Hafif semptomlar'; normal günlük aktivite etkilenmez
EHRA III	'Ciddi semptomlar';normal günlük aktivite etkilenir
EHRA IV	'Zayıflatıcı semptomlar';normal günlük aktiviteye devam edilemez

2.1.3. Doğal Gidiş

AF kısa, seyrek epizotlardan daha uzun ve daha sık ataklara ilerler. Yıllar geçtikçe birçok hastada sürekli AF şekillerine gidiş söz konusudur. AF'yi sürdüren durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı paroksizmal AF'de kalır, kalanı

AF'nin sürekli şekillerine dönüşür (AF hastalarının %2-3'ü)(28) . Her hastada “AF yükü” aylar ve hatta yıllar boyunca belirgin derecede farklılık gösterebilir(27) . Asemptomatik AF başlangıç tablosunun ısrarcı veya paroksizmal olmasından bağımsız olarak, semptomatik hastalarda bile yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi/bu tedavilerin kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur(7) .

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN MEKANİZMASI

AF'nin başlaması ve devamı için hem başlatan tetikleyicilere hem de idamesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır. Atriyal fibrilasyonun tamamen birbirinden ayrı olmayan çok faktörlü bir mekanizması vardır ve bunlar muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

AF mekanizmasında AF'nin başlamasını ve sürdürülmesini sağlayan faktörler önemlidir(29) . Genellikle sık olup kendiliğinden sonlanan AF ataklarında AF'yi tetikleyen faktörler baskın iken kendiliğinden sonlanmayan AF ataklarında genellikle sürdüren faktörler baskındır. Fakat çoğunlukla bu mekanizmalar iç içe girmektedir. Tipik olarak PAF'ı olan hastalarda aritmiyi başlatan belirlenebilen bir odak varken bu odak bazı hastalarda belirlenemez. Tersine ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda nadiren sadece tetikleyici odağın ablasyonu ile aritmi tedavi edilebilir.

Son yıllarda haritalama yöntemlerinin gelişmesiyle ve hayvan çalışmalarıyla karmaşık patofizyolojik mekanizmaların AF oluşumunda etkili olduğu bulunmuştur. Bunlar: (1) yaşlanma ve atriyal doku ve kalp ileti sisteminin dejenerasyonu; (2) kalp kapak hastalığı ve kardiyomiyopati gibi yapısal kalp hastalıklarının ilerlemesi; (3) miyokard iskemisi, lokal hipoksi, elektrolit bozukluğu ve metabolik hastalıklar (örn: aterosklerotik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, hipokalemi ve hipertiroidizm); (4) cerrahi olsun veya olmasın perikardit veya miyokarditle ilişkili inflamasyon; (5) genetik yatkınlık ve (6) kendiliğinden veya ilaçlarla olan otonomik disfonksiyondur (29,30) .

AF'den sorumlu elektrofizyolojik (EF) mekanizma; PV'deki hızlı fokal taşiaritmi ve/veya atriyumun diğer kısımlarında fibrillatuvar iletinin olması, atriyal erken vuru (AEV) ile başlatılan çoklu reentran dalgacık iletimi ve/veya atriyal taşiaritmi ve/veya fibrillatuvar ileti oluşturan çok kısa siklüs uzunluğu olan kararlı veya kararsız reentran halkalar olabilir(29,30) . Ek olarak AF'nin kendisi atriyal miyokarda kendisinin sürmesini sağlayacak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Bu yeniden şekillenme süreci yüksek hız aktivitesi ve hücre içi kalsiyum birikimi ve ardından birçok hücre içi mekanizmanın aktivasyonu ve artırılmasıyla sağlanmaktadır(31) .

2.2.1. Atriyal Fibrilasyonun Başlangıcındaki Mekanizma

AF'nin başlamasından sorumlu faktörler aritmiyi indükleyen tetikleyicileri ve sürmesini sağlayan substratı içerir. AF'nin oluşumunda rol oynayan iki çeşit aritmi vardır, bunlar; AF'yi başlatan AEV'ler (fokal tetikleyici) veya atriyumda atriyal fibrilasyonu indükleyen ya da atriyumda hızlı ve düzensiz depolarizasyon dalgaları oluşturarak AF'yi taklit eden fokal taşikardilerdir(30,32) .

Çalışmalarda çoğu olguda AF'nin pulmoner venlerden daha az sıklıkla da SVK, koroner sinüs (KS) veya Marshall ligamentinden kaynaklanan hızlı fokal aktiviteyle başladığı görülmüştür(33) .

AF'nin başlama mekanizması çoğu olguda kesin değildir ve sıklıkla çok faktörlüdür. Atriyal miyokarda ilerleyen tetikleyiciler çoklu tekrarlayan dalgacıkları başlatabilirler. PAF'lı bazı hastalarda ektopik fokal aktiviteyle başlatılan uyarılar sol atriyuma ilerlerler ve heterojen olarak iyileşmiş dokuyla karşılaşılırlar. Eğer AF'nin mekanizması olarak reentri düşünülürse AF'nin başlaması için ileti bloğunun olduğu ve aktivasyonun dalga uzunluğunun miyokarda reentran bir halka oluşumuna izin veren bir alan gerekmektedir.

AF tetiklendikten sonra kendi kendini sürdürebilir. Bu durumda AF'nin devam etmesi için odağın sürekli ateşleme yapması gerekmez ve odağın ablasyonu AF'yi sonlandırmaz; fakat AF'nin tekrar başlamasını önler. Tersine AF'nin hem başlaması hem de sürmesi kesintisiz aktivite gösteren sol atriyuma lokalize belirli reentran

kaynağa bağılı olabilir, bu kaynaktan iki atriyuma da yayılır ve fonksiyonel veya anatomik engellerle karşılaşır ve dalgacıklara bölünür.

Sempatik veya parasempatik aktivite, bradikardi, AEV (en sık neden), atriyal flutter (AFL), supraventriküler taşikardiler (SVTler; özellikle atriyoventriküler bypass traktı ile oluşanlar), akut atriyal gerilme AF'yi tetikleyici faktörler arasında geçmektedir.

2.2.1.1.Pulmoner ven tetikleyicileri

Pulmoner venlerin içine uzanan atriyal miyokard kollarındaki hızlı ateşleme yapan tetikleyici hücre odaklarının çoğunun PAF'ın oluşum mekanizması olduğu gösterilmiştir(32,33) . Bazı özelliklerinden dolayı torasik venler çok aritmojeniktir. PV-SA kavşağında fibrotik dokuyla ayrılmış aralıklı kas lifleri bulunmaktadır ve bunlar çok anizotropiktirler. İzole edilmiş kas lifleri reentran uyarıyı, otomatisteyi ve tetiklenmiş aktiviteyi oluşturabilir. Bu bölgeler KS ve atriyoventriküler kapakta üst üste dizilmiş atriyal miyokard ve vasküler düz kas adacıklarına benzerler, normal koşullarda belirgin olarak senkronize aktivite gösterirken katekolamin uyarısı, atriyal pacing veya akut gerilme durumlarında geç ardepolarizasyon ve tetiklenmiş aktivite geliştirirler(34) .

PAF'ı olan hastaların PV'leri anormal ileti özellikleri gösterirler bu yüzden PV'lerde belirgin olarak azalmış refrakter periyotlar vardır ve PV'de hızlı pacing veya programlı uyarıya bağılı dereceli ileti gecikmesi ve PV ve SA arasında ileti bloğu olur. Bu bulgular PAF'ı olan hastalarda normal insanlara göre daha sık bulunmaktadır(32,35-38) . PV'ler içinde SA'a bloklı ileten hızlı ateşleme yapan odaklar sıklıkla kaydedilmektedir. İsoptorenol gibi katekolaminlerin uygulanması sol atriyumun refrakter periyodunun kılmasına ve bu odakların sol atriyuma yayılmasına ve AF'nin indüklenmesine neden olur(36) .

2.2.1.2. Pulmoner ven dışındaki tetikleyiciler

Paroksizmal AF'de tetikleyici odakların %90'ı PV'lerden kaynaklansa da SVK, Marshall ligamenti ve koroner sinüs kaslarında da tetikleyici odak saptanmıştır. Bu tetikleyici odaklar PAF'da daha az olsa da ortak faktör odağın genellikle atriyum açılan venden kaynaklanmasıdır. SA duvarından veya sağ atriyumda krista terminalis boyunca da başlatıcı odak saptanabilir(34,39).

2.2.2. Atriyal fibrilasyonun sürdürülmesinin mekanizması

AF başladıktan sonra kısa sürebilir fakat birçok faktör onun devam etmesine neden olabilir. Bunlardan biri AF'yi indükleyen başlatıcıların ve tetikleyicilerin devam etmesidir. Fakat AF atriyal dilatasyon ve atriyal refrakterliğin kısalmasıyla sonuçlanan elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme durumunda tetikleyiciler olmasa da devam edebilir. Atriyal dilatasyon ve atriyal refrakter periyodun kısalması ve diğer yeniden şekillenme değişiklikleri reentrinin dalga boyunu kısaltarak çoklu reentran dalgacıklara (AF'de son ortak yol) ilerler.

2.2.2.1. Çoklu dalgacık hipotezi

1980'li yılların sonlarına kadar çoklu dalgacık hipotezi AF'nin baskın mekanizması olarak kabul edilmiştir(40). Bu hipotez Moe ve ark.(41) tarafından geliştirilmiştir ve deneysel olarak da kanıtlanmıştır.

AF patogenezindeki çoklu dalgacık hipotezinin temelini reentri oluşturur(42). Atriyumun alt yapısı dalga uzunluğuna (iletim hızı X etkin refrakter periyot) uyum sağlamalıdır. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga (wavefront) sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürür(40,42,43). Fibrilasyon sürecinin kararlılığını sağlayan faktörler; refrakter periyodun kısalması, refrakterliğin heterojenliğinde artış, iletinin yavaşlaması ve doku kütleindeki artıştır. Aksine refrakterliğin uzaması, ileti hızının

artması ve yeterli substratın olmaması ilerleyen dalgaları azaltıp aritmiyi sonlandırır. Çoklu dalgaların ve fibrillatuvar iletili reentrinin özellikle atriyal elektroanatomik yeniden şekillenme olan hastalarda AF'nin sürmesini sağlaması olasıdır.

Çoklu dalga hipotezinin varlığı AF'nin lokal kaynaklarıyla birlikte olabileceğini dışlamaz. Bazı belirli substratlarda kararlı rotorlar çoklu dalgacıkların kaynağı olabilirler(44)

2.2.2.2. Ana Devre

İzole insan atriyum preparatlarıyla yapılan çalışmalarda atriyal aktivitenin rastgeleliği sorgulanmıştır ve tek bir fonksiyonel reentran dalganın AF'yi oluşturduğu saptanmıştır(45) . Bu model kararlı reentran aktivitenin tek bir kaynağı olduğunu öne sürmektedir(ana devre) ve bu kaynak periyodik zemin odağı olarak görev yapmaktadır, anatomik engellerin varlığı (skar, ven ağızları) dalgaları ana devreden çoklu dalgacıklara ayırır ve bu dalgalar birçok yöne yayılır. Bazı deneylerde AF'ye neden olan bu baskın rotorların SA'dan kaynaklandığı ve sağ atriyumun pasif olarak aktive olduğu gösterilmiştir(46) .

2.2.2.3.Fibrillatuvar iletili fokal sürükleyiciler

Çoğu AF'den çoklu gezici dalgacıklar sorumlu olsa da elektrofizyolojik haritalama ile bazı olgulardan hızlı ateşleme yapan tek odakların sorumlu olduğu saptanmıştır. Ektopik fokal aktiviteyle başlatılan uyarılar atriyuma yayılır ve heterojen olarak düzelmiş atriyumla karşılaşır. Kardiyak uyarılar herhangi bir kaynaktan veya herhangi bir mekanizmayla sürekli hızlı olarak üretilirlerse bu kalp boşluğunu kritik bir hıza kadar 1:1 aktive ederler. Fakat bu hız aşıldığında bu kalp boşluğu 1:1 uyarıya yanıt veremez (sürükleyicinin siklus uzunluğu dokunun refrakter periyodundan daha kısaysa) ve fibrillatuvar ileti oluşur. Fibrillatuvar ileti bölgesel değişken refrakter periyotlarından veya atriyal dokunun yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle fibrillatuvar ileti dokuların farklı siklus uzunluğunda aktivasyonu ile karakterizedir, farklı ileti bloklarından dolayı siklus uzunlukları sürükleyicinininkinden daha uzundur. Bu aynı zamanda PV'lerden çok kısa siklus uzunluğundaki uyarılarla

atriyumun uyarılmasıyla oluşan AF'nin mekanizmasıdır. PV'den kaynaklanan uyarılar AF'yi başlatır ve sürdürür(46) .

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN SUBSTRAT

AF'ye yatkınlık sağlayan patolojik durumlar atriyumun elektriksel yeniden şekillenmesiyle ilişkili olan kalp yetmezliği ve sinüs nod disfonksiyonu gibi hastalıklardır. Bu durumlar atriyal refrakterlikte dispersiyon artışıyla ilişkilidir ve bloğu, yavaş iletiyi ve kas demetlerinin eşleşmemesini içeren ileti anormalliklerinin homojen olmayan dispersiyonu ve artışı ile ilişkilidir. Yaşla ilişkili interstisyel fibrozis gelişimi ileti hızında azalmaya neden olur ve reentry için substrat oluşturur. Bu yeniden şekillenme AF'ye substrat oluşturmak için gerekli olsa da bunun PV'den oluşan ektopi gibi AF tetikleyicileriyle ilişkisi belli değildir. Yaşla ve hipertansiyonla atriyal ektopinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca deneysel modellerde kronik AFL'da kritik zamanda gelen atriyal ekstrastimulusun AFL'yi AF'ye dejenere edebileceği gösterilmiştir. Bu etki bazalde atriyumda elektriksel yeniden şekillenme olmayan durumlarda izlenmemiştir. Bu da AF oluşumunda tetikleyiciler ve substratın etkileşimini gösterir. Fakat bu etkileşimin kesin doğası ve tetikleyicilerin frekansı ve aritmojenik substrat arasındaki ilişki açıklanamamıştır. Dahası sinüs ritmine dönmeme noktasını belirleyen faktörler bilinmemektedir(46) .

2.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler

Normal atriyal miyokard, aksiyon potansiyelinin 0 fazındaki hızlı aktive olan Na kanallarına bağlı olarak hızlı cevap veren doku özelliği taşır. Bu nedenle atriyum AF'de olduğu gibi çok karışık ileti şekilleri ve çok yüksek atriyal hıza ulaşabilecek özelliği vardır, Aksiyon potansiyeli göreceli olarak kısadır, kısmen aktivasyon faz 3'te başlayabilir ve diyastolik potansiyele döndükten 10-50 ms sonra tamamen aktive olabilir, hızdaki artışla refrakter periyot kısalmır ve çok hızlı ileti olabilir.

İdiyopatik AF'si olan hastalarda atriyal refrakterliğin dispersiyonunda artış vardır ve bu da AF'nin daha kolay indüklenmesinden ve kendiliğinden atak olmasından sorumludur. Bazı hastalarda bölgesel olarak atriyal refrakterlik dispersiyonunda artış

ve atriyum içi ileti gecikmeleri vardır ki bu da farklı atriyal anizotropiden kaynaklanmaktadır. Bu normal atriyal dokunun sık ortak özelliğidir, fakat AF indüklenen hastalarda Koch üçgenine doğru ve bu üçgenin içinde daha fazla ileti gecikmeleri vardır ki oluşumunda aşağı sağ atriyumun önemli olduğunu düşündürür(46) .

2.3.2. İnterstisyel Atriyal fibrozis

İnterstisyel atriyal fibrozis atriyumda iletideki homojeniteyi bozar, böylece ileti bloğuna ve atriyum içi reentriye ve AF'ye neden olur (29) . Atriyumdaki refrakterliğin dispersiyonunda da homojenitenin kaybolması eklenince ileti bloğu reentri için ideal substratı oluşturur. Skarlı miyokarda ileti hızı yavaşladıkça reentran halkayı sürdürmesi gereken anatomik devre kısalmır.

Normal yaşlanma süreci iletide homojenliği bozacak anatomik değişikliklere neden olur ve bu da reentrinin oluşması için gerekli ortamı oluşturur. Bu değişiklikler koroner arter hastalığı kalp yetmezliği gibi hastalıkların varlığında artar. Sinüs nod disfonksiyonu ve AF (bradikardi- taşikardi sendromu) arasındaki güçlü ilişki de yaşlılarda AF patogenezinde atriyal miyositlerin interstisyel fibrozisle yer değiştirmesinin önemli olduğunu gösterir. Dahası AF'nin kendisi de atriyal mimaride değişikliklere neden olarak atriyal yeniden şekillenmeyi, mekanik disfonksiyonu ve atriyal fibrilasyonun devam etmesini sağlar. Uzun süreli AF miyofibril kaybına, glukojen granüllerinin birikmesine, aralık kavşakta (gap junction) hücre-hücre etkileşiminin ve organellerin bozulmasına neden olur(46) .

Apoptoz AF'nin yapısal substratına katkıda bulunur. Apoptoz normalde özel hücre tiplerinin oluşumunu kontrol eder, fakat patofizyolojik durumlarda uygunsuz olabilir. Bu kalpte olduğunda miyositler ölür ve kasılma kapasitesi ve elektriksel aktivite tamamen değişir(29) .

2.3.3 Atriyal gerilme

Dilate atriyum yapısı atriyal miyokarddaki gerilmeyle ilişkili olarak önemli elektrofizyolojik etkilere sahip olabilir bu da reentri ve otomatisiteye neden olabilir(29) . Elektromekanik geribesleme sol atriyumda dilatasyon veya basınç artışıyla (volum veya basınç artışının neden olduğu) indüklenen elektrofizyolojik özelliklerdeki değişiklikleri ifade eder, bu atriyal refrakter periyotta ve aksiyon potansiyeli süresinde bir kısalmayla ve refrakterliğin dispersiyonunda artışla ortaya çıkar böylece AF'ye yatkınlığı artırır. Sol atriyumun basıncını azaltmak aritminin iyileşmesine neden olabilir(29,31) .

Normal kalplerde bile gerilmedeki değişikliklerin etkisi büyüktür. 30 dakikadan kısa süren gerilme erken gen programını aktive eder, etkilenmiş bölgelerde hipertrofi ve aksiyon potansiyelinde değişimi başlatır. Dahası akut olarak değişmiş stres ve gerilme biçimleri anjiyotensin II sentezini artırır, bu da miyosit hipertrofisini uyarır. Anjiyotensin II bölgesel olarak L tip Ca kanalı akımını artırarak ve geçici dışarıya doğru K akımını azaltarak aritmojenik elektriksel dispersiyona katkı sağlar(29) . Atriyal miyositler üzerindeki gerilimdeki değişme gerilimle aktive olan kanalları açar, bu da G proteinine bağlı yolakları aktive eder. Bu protein kinaz A ve C aktivitesini artırır ve hücre içine L tip Ca akımını ve sarkoplasmik retikulumdan Ca salınımını artırır ve ard depolarizasyonları ve tetiklenmiş aktiviteleri teşvik eder(46) .

2.3.4. Atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyona neden olur

Klinik deneyimlerden AF'nin ilerleyici bir aritmi olduğu bilinmektedir. Paroksizmal AF'li hastaların %14-24'ünde altta yatan ilerleyen kalp hastalığı olmasa da persistan AF gelişir. AF'nin elektriksel veya farmakolojik olarak sinüs ritmine çevrilmesi aritmi süresi uzadıkça zorlaşır. Bu da aritminin kendisinin atriyumda kademeli olarak elektriksel ve anatomik değişikliklere yol açmasına neden olduğunun ve böylece aritminin sürmesini kolaylaştırdığını gösterir(31) . Tekrarlayan AF geridönüşümsüz atriyal yeniden şekillenmeye yol açabilir; paroksizmal AF'nin ısrarcı ve en sonunda kalıcı AF'ye dönüşmesine neden olacak ısrarcı yapısal değişikliklere neden olur.

Böyle bir durumda elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyon sinüs ritmine çeviremez. AF'nin atriyal elektrofizyolojide neden olduğu değişiklikler iyon kanal aktivitesinde kısmi depolarizasyon değişiklikleri, atriyal refrakter periyodun kısalması (elektriksel yeniden şekillenme), hücre içi kalsiyum kullanımındaki değişiklikler (kasılmanın yeniden şekillenmesi), yapısal değişikliklerle (yapısal yeniden şekillenme) birlikte atriyal dilatasyondur.

Elektriksel yeniden şekillenme elektriksel aktivitenin yüksek olmasından kaynaklanır. AF sırasında atriyal miyositlerdeki tipik elektrofizyolojik değişiklikler atriyal refrakter periyotta kısalma, aksiyon potansiyeli süresinde kısalma, aksiyon potansiyelinin plato amplitudunda azalma ve aksiyon potansiyeli süresinin hızdaki değişikliklere yanıtının azalmasıdır(29) . Oysa ki normal aksiyon potansiyeli süresi kısa siklüs uzunluğunda pace edilince azalır. AF aksiyon potansiyel süresinin hıza bağımlılığını yok eder ve düşük hızlarda (örn sinüs ritmine dönüşle birlikte) atriyal refrakter periyot uzayamaz. Bu değişiklikler çoklu dalgacık hipotezine göre AF süresindeki artışı açıklayabilir, kısadalga uzunluğu daha küçük dalgacıklarla sonuçlanacak ve belirli bir atriyum yüzeyindeki dalgacık sayısı artacaktır. Taşikardiyle indüklenen refrakterlikteki değişiklikler bölgesel olarak heterojendir ve hem belli bir atriyum kısmında ve bölmeler arasında değişkenlikte artış vardır ve bu da atriyal duyarlılığı arttırır ve reentri için substrat ve AF'nin sürmesini sağlayabilir(30,31) .

Elektriksel yeniden şekillenmenin ve atriyal refrakter periyodun kısalmasının mekanizması çok açık değildir. İyon kanal yeniden şekillenmesini, anjiyotensin II ve atriyal iskemiye içeren bir çok açıklama vardır.

Kronik atriyal hızlı pacing ile indüklenen AF aralık kavşakta yeniden şekillenme, hücrel yeniden şekillenme atriyal yapısal yeniden şekillenme ve sinüs nod yeniden şekillenmesine yol açar.

AF atriyal hücrel altyapıda belirgin değişikliklere neden olur; miyofibriller kaybolur, glikojen birikir, mitokodri şekli ve boyutu değişir, sarkoplazmik retikulum kırılır ve nukleer kromatin dağılır(31) . Sürekli fibrilasyon miyosit hipertrofisi, miyosit ölümü, atriyal kasılmada azalma, atriyal gerilme ve dilatasyonla ilişkilidir ve bunlar da ileti hızını azaltır(31,47) . Atriyumdaki yeniden şekillenmeye ek olarak sinüs düğümü de yeniden şekillenebilir. Bu da sinüs düğümünde otomatisitede

azalma ve sinoatriyal iletide uzama sonucunda sinüs nod disfonksiyonu ve bradiaritmi ile sonuçlanır. Sinüs düğümü yeniden şekillenmesi süreci taşikardi-bradikardi sendromundaki bradikardi dönemlerine neden olur ve sinüs ritminin kararlılığını azaltıp AF'nin kararlılığını artırabilir(31) .

Atriyumda gerilme gibi yeniden şekillenme sonrasındaki yapısal değişiklikler PV aktivitesinde artışa neden olabilir. Atriyal gerilme atriyum içi basınçta artışa neden olur bu da PV'lerden kaynaklanan elektriksel dalgaların hızında artışa ve zamansal-uzamsal organizasyonuna neden olur(48) . Hızlı atriyal pacingin atriyal refrakter periyodu kısalttığı ve PV miyositlerinin aksiyon potansiyeli süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmenin ektopik PV otomatisitesini arttırdığını ve AF'nin sürmesini sağladığını gösterir. Bunu yerine AF AF'ye neden olur demek yerine "PV ile indüklenen paroksizmal AF PV ile indüklenen kronik AF'ye neden olur" demek daha doğru olabilir(46) .

2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONDA OTONOM SİSTEMİNİN ROLÜ

AF'nin başlamasında otonom etkilerin rolü de önemlidir. Sempatik ve vagal etkiler arasındaki denge AF için önemli bir öngördürücü olabilir. Yapısal açıdan kalbi normal olan bazı hastalarda AF başlangıcından önceki dakikalarda vagal tonusun ağır bastığı, diğer bazı hastalarda ise sempatik tonusun baskın olması yönünde bir kayma olduğu gözlemlenmiştir(49,50) . Kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümleri, sempatik ya da parasempatik tonus düzeylerinde görece otonom modülasyondaki değişiklikleri yansıtmaktadır.

Ganglionlu pleksus ablasyonu veya vagal denervasyon paroksizmal atriyal fibrilasyonu kontrol etmek veya tamamen düzeltmek için kullanılan yöntemlerdir. Henüz uzun dönem sonuçları yoktur ve çalışmalar tek başına pulmoner ven izolasyonu yapılmasına üstünlüğünü göstermemiştir(7,51) .

2.5. ATRİYAL FİBRİLASYONDA PULMONER VENLERİN ROLÜ

Haissaguerre ve ark.(33) çoğu AF hastasında (%94) odağın PV'lerden biri olduğunu göstermiştir. PV'ler dışında bölgeler de AF indükleyebilir, fakat bu hastaların sadece

%6-10'unda olur. AF mikroreentan devrelerle ve rotorlarla sürdürülür. Rotorlardan uzaklaştıkça fibrillatuvar iletiye neden olan atriyal yapısal yeniden şekillenme nedeniyle ileti yavaşlar ve daha az organize olur. AF'de baskın rotorlar öncelikle SA-PV kavşağında yerleşirler. Bir çalışmada SA-PV kavşağının reentriyi(mikro veya makro) sürdürebilecek heterojen elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. AF'nin tetiklenmesi ve sürdürülmesinde vagal uyarılar önemli olabilir ve bu uyarıcıların çoğu PV-SA kavşağında kümelenmiştir. Bu nedenlerle PV'ler AF'nin tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rol oynar(46) .

2.5.1. Pulmoner ven Anatomisi

PV anatomisi geniş bireysel farklılıklar gösterir. Çoğu kalpte ayrı ostiumla açılan 4 PV varken yaklaşık olarak %25'inde sağ veya sol ortak ostiyumla sol atriyuma açılır(32) . PV ostiumları superiyor inferiyor boyutta daha uzun olmakla birlikte elips şeklindedir ve AF hastalarında sıklıkla huni şeklindedir. Sağ üst pulmoner ven SVK veya sağ atriyuma yakındır ve sağ alt PV horizontal yerleşir. Sol Üst PV SA apendikse yakinken sol alt PV desendan aortaya yakındır. PV'ler AF hastalarında, erkeklerde kadınlara göre ve persistan AF'de PAF'a göre daha geniştir. Sağ PV'lerin sayısı (%8-29 hastada) fazla olabilir, çoklu dallanmalar olabilir ve genellikle sol PV'ler, nadiren sağ PV'ler ortak orifis ile SA'ya açılabilir(46) . PV'ler bir veya birden fazla miyokard lifi katının dairesel, uzunlamasına, oblik veya spiral olarak dizildiği miyokard kollarıyla kaplanmıştır. Bu kollar SA'dan PV'lere kadar ortalama 13 mm (2-25 mm) kadar devam ederler. Miyokard kollarının uzunluğu farklı bir dağılım izler; superiyor PV'lerdeki miyokard kolları inferiyorlardakinden daha uzun ve daha iyi gelişmişlerdir, bu da aritmi odaklarının superiyor PV'lerde neden daha fazla olduğunu açıklar(32,34) .

PV duvarları içte ince endotelden, ortada düz kas ve dışarıda da kalın bir fibröz adventisiyadan oluşur. Atriyum duvarından venöz duvara geçiş kademelidir bu nedenle SA'dan miyokard kolları venöz duvarın düz kasıyla üst üste gelir. Miyokard kolları venoatriyal kavşakta en kalındır (ortalama 1.1 mm) ve distale gittikçe azalır. Dahası kolların kalınlığı aynı değildir, superiyor venlerin alt duvarları ve inferiyor venlerin üst duvarlarında kollar daha kalındır. PV boyunca ve hatta venoatriyal

kavşakta miyokard kollarında boşluklar vardır ve bunları fibröz doku doldurur. Kollar içinde miyosit liflerinin düzeni de karışıktır. Kas demetlerinin ağimsı bir düzenlenmesi vardır ve dairesel lifler uzunlamasına dizilmiş olanlarla birleşir. Aralarda yama şeklinde fibröz doku ve bu şekilde düzen PV'lerin AF başlatmadaki rolüyle ilgili olabilir(32) .

2.5.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri

PV'lerin aritmojenitesi altında yatan iyonik mekanizmaya ilişkin veri sınırlıdır. Ayrıntılı haritalama çalışmaları PV'lerdeki reentrinin aritmojeniteden sorumlu olduğu söylerken fokal veya tetiklenmiş aktivite de dışlanamaz(46) . Farklı bölgelerde yavaş ileti olması, iletide uzama, farklı anizotropi ve heterojen repolarizasyon reentri için potansiyel substrattır.

Birçok çalışmada anormal otomatisitenin veya tetiklenmiş aktivitenin reentriyle birlikte veya tek başına AF'nin başlamasında rol aldığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda posteriyor SA'un AF oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar persistan AF'de PV'lerle birlikte posteriyor SA'un AF oluşumunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. AF oluşumunda kritik bölgenin posteriyor SA mu, PV mi yoksa ikisinin de birlikte mi olduğu tartışmalıdır(36) .

2.6. ATRİYAL FİBRİLASYONDA TEDAVİ

2.6.1. Hız ve ritim tedavisi

2.6.1.1. Akut hız ve ritim tedavisi

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

2.6.1.1.1. Akut hız kontrolü

Uygun olmayan ventrikül hızı ve ritmin düzensizliği AF hastalarında semptomlara ve ağır hemodinamik rahatsızlığa neden olabilir. Ventrikül hızı yüksek olan hastalar

çoğunlukla ventrikül hızının akut kontrolüne gereksinim duyarlar. Stabil hastalarda, bu β -blokerlerin veya nondihidropiridin kalsiyum kanal antagonistlerinin oral yolla uygulanması ile sağlanabilir. Ciddi bozukluk bulunan hastalarda, atriyoventriküler düğüm iletiminin hızlıca yavaşlatılmasında i.v. verapamil veya metoprolol çok kullanışlı olabilir. Akut koşullarda, hedef ventrikül hızı genellikle 80-100 bpm olmalıdır. Seçilmiş hastalarda ve özellikle ileri derecede bozulmuş LV fonksiyonu olan hastalarda, amiodaron kullanılabilir. Düşük ventrikül hızlı AF atropine (0.5-2 mg i.v.) yanıt verebilir ancak semptomatik bradikardisi olan birçok hasta acil kardiyoversiyona veya sağ ventriküle geçici bir kalp pili elektrodu yerleştirilmesine gerek duyabilir.

2.6.1.1.2. Akut ritim kontrolü

(i) Farmakolojik kardiyoversiyon

Birçok AF atağı ilk saatler veya günler içinde kendiliğinden sonlanmaktadır. Yeterli hız kontrolüne karşın semptomatik kalan hastalarda veya ritim kontrolü planlanan hastalarda, farmakolojik AF kardiyoversiyonuna antiaritmik bir ilacın bolus uygulaması ile başlanabilir.

Antiaritmik ilaçlar ile konversiyon hızı DCC ile olduğundan daha düşüktür, ancak uyanık sedasyon veya anestezi gerektirmemektedir ve AF nüksünün önlenmesi için antiaritmik ilaç tedavisi seçimini kolaylaştırabilir. Farmakolojik kardiyoversiyon için amiodaron, flekainid, ibutilid, propafenon ve vernakalant gibi ajanlar kullanılabilir(7) .

(ii) ‘Hap cepte’ yaklaşımı

Bu yaklaşımda propafenon ve flekainid kullanılabilir. Orta ölçekli bir çalışmaya göre, oral propafenon (450-600 mg) veya flekainid (200-300 mg) hasta tarafından hastane dışında güvenli ve etkili şekilde uygulanabilir(52) . Bu yaklaşım sık olmayan (örn., ayda bir kez ile yılda bir kez) AF nüksleri olan seçilmiş, yüksek derecede semptomatik hastalarda kullanılabilir. ‘‘Hap cepte’’ tekniğinin hayata geçirilmesi amacıyla, hastalar endikasyonlar ve kontrendikasyonlar için taranmalıdırlar ve oral tedavi etkinliği ve güvenliliği hastanede test edilmelidir. Has-

talara AF semptomları meydana geldiğinde flekainid veya propafenon almaları söylenmelidir(7) .

(iii) Doğru akım ile kardiyoversiyon

DCC AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir. Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun veya AF'nin kesin bir başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün belgelenememesi durumunda, atriyal trombusların dışlanması için TÖE yapılmalıdır. Eğer asistoli veya bradikardi gelişirse, bir kalp pili kateteri veya harici pil petlerine ihtiyaç duyulabilir. Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Eğer ilk şok aritminin sonlandırılması için başarılı olmazsa, elektrotlar yeniden yerleştirilmeli ve kardiyoversiyon yeniden denenmelidir.

2.6.1.2. Uzun süreli hız ve ritim tedavisi

AF'nin başlamasından sonraki ilk tedavi her zaman yeterli antitrombotik tedaviyi ve ventrikül hız kontrolünü içermelidir. Eğer hedef sinüs ritminin yeniden sağlanması ve sürdürülmesi ise, sürekli sinüs ritmi bulunmadığı sürece, hız kontrol ilacına izlem boyunca devam edilmelidir. Hedef, yineleyen AF'nin geliştiği zaman ventrikül hızının yeterli düzeyde kontrol edilmesidir.

Hastanın seyrine bağlı olarak, başlangıçta seçilen strateji yetersiz kalabilir ve ardından ritim kontrol ilaçları veya girişimleri ile desteklenmesi gerekebilir. Uzun süreli AF'nin sinüs ritminin korunmasını zorlaştırması olasıdır(53-55) .

2.6.1.2.1. Hız kontrolü

(i) Farmakolojik hız kontrolü

AF sırasında ventrikül hızının ana belirleyicileri atriyoventriküler düğümün iletim karakteristikleri ve refrakterliği ve sempatik ve parasempatik tonustur. Yaygın olarak kullanılan ilaçlar β -blokerler, non-dihidropiridin kalsiyum kanal antagonistleri ve digitalistir. Dronedaron da AF nüksleri sırasında kalp hızının etkili şekilde düşürülmesinde etkili olabilir. Amiodaron başka şekilde hız kontrolünün

sağlanamadığı bazı hastalar için uygun olabilir. Bir β -bloker ve digitalis kombinasyonu kalp yetersizliği olan hastalarda yararlı olabilir.

RACE II çalışması ve randomize olmayan çalışmalarda elde edilen geçmiş gözlemler başlangıçta istirahatte 110/dk'nın altında bir kalp hızını amaçlayan hafif bir hız kontrol yaklaşımının kullanılması gerektiğini öne sürmektedir(56) . Bu hedefe ulaşılan kadar, hız kontrol ilaçlarının dozu arttırılabilir ve ilaçlar kombine edilebilir. Eğer hastalar semptomatik kalırsa ve özellikle yakınmalar aşırı hız veya düzensizlik ile ilgiliyse, daha sıkı bir hız kontrolü hedefi uygulanmalıdır. Ventrikül hızı hasta asemptomatik hale gelene kadar veya semptomlar tolere edilebilir hale gelene kadar veya semptomların ventrikül hızından veya ritminden ziyade altta yatan hastalığa bağlı olduğu anlaşılana kadar azaltılmalıdır. Sıkı bir hız kontrol politikası benimsendiğinde (istirahat durumundaki kalp hızı <80 bpm ve orta düzeyde egzersiz sırasında hedef kalp hızı <110 bpm), duraklamaların ve bradikardinin değerlendirilmesi için 24 saatlik bir Holter izlemi yapılmalıdır. Eğer semptomlar egzersiz ile ilgiliyse, bir egzersiz testi yapılabilir. Hız kontrolüne yönelik ilaçların seçimi yaşa, altta yatan kalp hastalığına ve tedavi hedefine bağlıdır. Sıkı hız kontrolü tedavisinde semptomatik kalan hastalarda, ritim kontrolü tedavisi düşünülebilir.

(ii) Atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve modifikasyonu

AF'si olan hastalarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu etkin ventrikül hızı kontrolü sağlamaktadır. Tam kalp bloğu, baskın ablasyon enerjisi kaynağı olan radyofrekans akımı ile, atriyoventriküler düğüm veya His demetinin seçici kateter aracılı hasarı ile sağlanmaktadır.

Atriyoventriküler düğümün ablasyonu palyatif ancak geri dönüşümsüz bir işlemdir ve dolayısıyla, ilaç kombinasyonu da dahil olmak üzere farmakolojik hız kontrolünün başarısız olduğu veya ilaçlar ve/veya LA ablasyonu ile ritim kontrolünün başarısız olduğu hastalarda uygulanması uygundur. Bu hastalarda, atriyoventriküler düğüm ablasyonu yaşam kalitesini iyileştirmektedir ve mortaliteyi genel popülasyondaki ölüm oranları ile benzer kılmaktadır. Uygun kardiyak implantın seçimi (VVI, DDD, kardiyak resenkronizasyon tedavisi; kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör) AF tipine (paroksizmal, ısrarcı veya

kalıcı), ilişkili kardiyovasküler hastalık varlığına ve şiddetine, LVEF'ye ve kalp yetersizliği semptomlarının varlığına ve şiddetine bağlıdır.

Küçük ve ilk çalışmalar atriyoventriküler nodal iletim özelliklerinin kateter bazlı radyofrekans modifikasyonunun ventrikül hızını ve AF ile ilgili semptomları azaltabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, işlem için hiçbir sonlanım noktası tanımlanmamıştır ve atriyoventriküler düğüm ablasyonu ve kalp pili implantasyonu üstün gibi görünmektedir. Dolayısıyla, kalıcı pacemaker yerleştirilmesini içermeyen atriyoventriküler düğüm modifikasyonu seyrek olarak kullanılmaktadır(7) .

2.6.1.2.2. Ritim kontrolü

(i) Sinüs ritminin korunmasına yönelik antiaritmik ilaçlar

Ritim kontrolü tedavisine başlamanın ana hedefi AF ile ilgili semptomların ortadan kaldırılmasıdır. Bunun aksine, asemptomatik hastalar (veya yeterli hız kontrolü tedavisi ile asemptomatik hale gelenler) genel olarak antiaritmik ilaç almamalıdır. Sinüs ritminin korunmasında antiaritmik ilaçların etkinliği orta düzeydedir. Klinik olarak başarılı antiaritmik ilaç tedavisi AF nüksünü ortadan kaldırmak yerine azaltabilir. Eğer bir antiaritmik ilaç “başarısız olursa”, bir başka ajan ile klinik açıdan kabul edilebilir bir yanıt sağlanabilir. İlaç ile indüklenen proaritmi veya ekstrakardiyak yan etkiler sıklıktır. Antiaritmik ajan seçimine etkinlikten ziyade güvenilirlik hususları esas olarak yön verir(7) .

Antiaritmik ilaçları kontrol (plasebo veya tedavi uygulanmaması) ile karşılaştıran 44 randomize kontrollü çalışmanın yakın zamanda yapılan bir metaanalizinde, hızlı (disopiramid, kinidin) veya yavaş (flekainid, propafenon) bağlanma kinetiklerine sahip sodyum kanal blokerleri, saf potasyum kanal blokajı (dofetilid), potasyum kanal blokajı artı β -blokajı (sotalol) veya karışık iyon kanalı blokajı artı antisempatetik etkili ajanlar (amiodaron) AF nüks oranını anlamlı olarak azaltmıştır. Toplamda, sinüs ritminin korunma olasılığı antiaritmik ilaç kullanımı ile yaklaşık olarak iki katına çıkmaktadır(57) . Amiodaron, sınıf I ajanlardan ve sotalolden üstün bulunmuştur. Yan etkilere bağlı ilaç bırakımı sık olarak gözlenmiştir ve amiodaron ve propafenon haricindeki tüm ilaçlar proaritmi insidansını arttırmıştır(58) . Analize

alınan çalışmaların çoğuna, eşlik eden ciddi kalp hastalığı olmayan, göreceli olarak sağlıklı hastalar alınmıştır. Mortalite tüm çalışmalarda düşük olmasına karşın (0-%4.4), hızlı ayırışan sodyum kanal blokerleri (disopiramid fosfat, kinidin sülfat) artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [odds oranı (OR) 2.39; %95 GA 1.03–5.59; $P = 0.04$; zarar için gereken sayı = 109](7) . Dronedaron sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarını inhibe eden çok kanallı bir blokerdir ve yarışmalı olmayan bir antiadrenerjik aktiviteye sahiptir. Sotalol, propafenon ve flekainid ile benzer olarak, sinüs ritmini korumadaki etkinliği amiodaronunkinden daha düşüktür(7) .

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

Ritim kontrolünün hız kontrolünden iyi olup olmadığını göstermek için yapılmış birçok randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalarda ritim kontrolü için antiaritmik tedavi kullanılmıştır. PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) çalışması ilk olarak hız kontrolünün ritim kontrolünden aşağı olmadığını göstermiştir(59) . RACE (RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur(9) . STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) çalışmasında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir(60) . Persistan AF'li hastaların izlendiği diğer bir çalışmada ritim kontrolüyle yaşam kalitesinde artış ve 12 aylık egzersiz performansında artış izlenmiştir(61) . AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında inme ve ölüm riski yüksek olan 4060 hasta ritim veya hız kontrolü gruplarına randomize edilmiştir, iki strateji arasında tüm nedenlere bağlı ölüm açısından anlamlı fark bulunamamıştır(8) . Fakat AFFIRM çalışmasının yeni bir analizinde sinüs ritminin varlığı mortalite de anlamlı bir azalmayla ilişkilidir, fakat antiaritmik kullanımı mortaliteyi %49 arttırır(62) , böylece sinüs ritmi sağlanmasının sağkalıma etkisi antiaritmiklerin yan etkileriyle dengelenir. DIAMOND (Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide) çalışmasında da sinüs ritminin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir(63) . Fakat bu retrospektif bir analizdir ve

sağkalımdaki iyileşmenin sinüs ritmi dışındaki nedenlerden de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sinüs ritmini sağlamak için antiaritmik ilaç kullanma stratejisi sinüs ritminin potansiyel hedeflerini sağlamaz. Fakat antiaritmik tedavi dışında sağlanan sinüs ritmi hız kontrolüne tercih edilebilir. Pappone ve ark.(64) geniş hasta grubunda ve uzun süreli izleme dairesel PV ablasyonunun etkinlik ve güvenilirliğini antiaritmik tedaviyle karşılaştırdılar ve AF hastalarında ablasyon tedavisinin morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını gösterdiler.

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izleminde sinüs ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğunu fakat, geç nökslerin seyrek olmadığını görülmüştür(14) . Çalışmaların çoğuna semptomatik paroksizmal AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar alınmıştır.

Genelde, kateter ablasyonu hız ve ritim kontrolü de dahil olmak üzere optimal tıbbi tedaviye karşın semptomatik kalan AF hastaları için saklanmalıdır. Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmaması yönünde karar alırken, atriyal hastalık evresi (yani AF tipi, LA boyutu, AF öyküsü), altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti, potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü) ve hasta seçimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Semptomatik AF'si olan hasta için, olasılıkla ağır komplikasyonlar ile ilişkili kompleks bir ablasyon işleminin savunulması için yeterli potansiyel yarar olmalıdır. Operatör deneyimi bir tedavi seçeneği olarak ablasyon değerlendirilirken önemli bir konudur. Kateter ablasyonu en az bir antiaritmik ilaca dirençli semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalara yapılmaktadır. Bu uygulama kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştırıldığı çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların bulguları ile desteklenmektedir. Ek olarak, çoğunlukla paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılan ve antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonunu karşılaştıran çalışmaların meta-analizleri de kateter ablasyonundan sonra açıkça daha iyi bir ritim sonucu göstermiştir(15-20) . Bununla

birlikte, bu çalışmaların çoğu antiaritmik ilaç tedavisine halihazırda direnç gösteren hastaları içermiştir ve izlem göreceli olarak kısa sürmüştür.

Semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun doğrudan karşılaştırmasına ilişkin veriler yetersizdir(19) , ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve SA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır(16) . Bununla birlikte, paroksizmal AF'si olan ve kalp hastalığı minimal düzeyde olan veya hiç olmayan semptomatik hastalarda ritim kontrolüne ulaşmada AF kateter ablasyonunun potansiyelini ve deneyimli operatörler tarafından yapıldığında tekniğin güvenilirliğini değerlendirdiğimizde, ablasyon seçilmiş hastalarda bir başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir(7,65) . ThermoCool çalışmasında en az bir antiaritmik tedaviyle semptomlarında iyileşme olmayan PAF hastalarına RF ile kateter ablasyon ile PV izolasyonu ikinci antiaritmik ilaç eklenmesiyle karşılaştırıldığında AF tekrarlarında belirgin azalma saptanmıştır(15) . Kateter ablasyonu yapılan hastalarda 3. Aydan sonra yaşam kalitesinde ve semptom şiddeti skorlamasında belirgin iyileşme saptanmıştır. İlk 30 gündeki major tedaviyle ilişkili advers olaylar iki grupta benzer bulunmuştur. Dokuz aylık izlemde kateter ile ablasyon grubunda hastaların %34'ünde AF tekrarı varken ilaçla tedavi edilenlerin %84'ünde AF tekrarı olmuştur. Bu çok seçilerek belirlenmiş hasta grubunda bir antiaritmik ilaç yetersiz kaldığında ikinci antiaritmik ilacı eklemek yerine kateter ablasyonu yapmanın daha yararlı olduğu gösterilmiştir.

Israrcı AF'si veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az belirlenmiştir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyonun düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul gibi görünmektedir. Amiodaron tedavisi özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebildiğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır(7) .

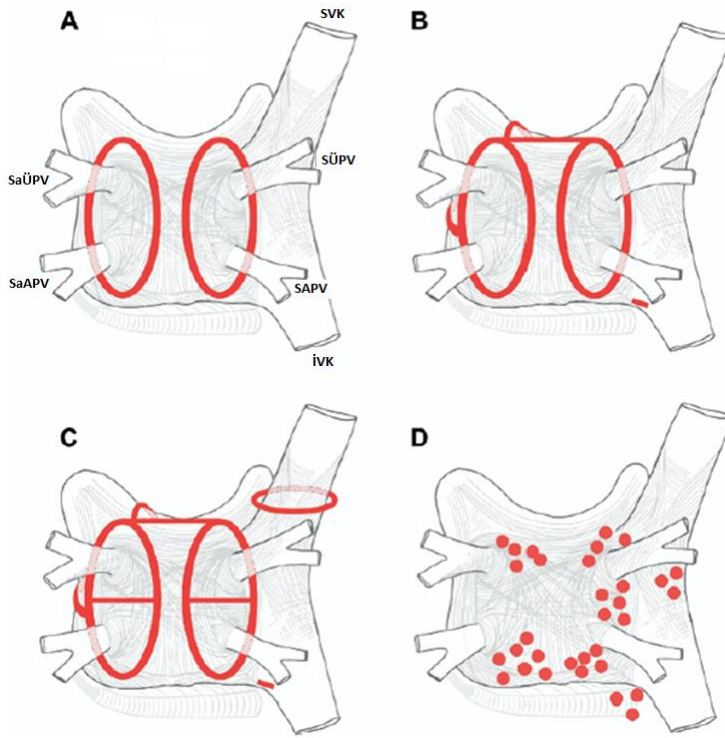
Önemli organik kalp hastalığı olan hastalarda semptomatik paroksizmal ve persistan AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyonundan önce önerilmektedir. Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. İşlemin gerekliliğinin

kanıtı olarak majör semptomlar aritmi ile ilişkilendirilmelidir. Israrcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonunun başarı oranları değişkendir ancak cesaret vericidir. Bir grup hastada birden çok deneme gerekir. Bu işlemler uzun ve teknik açıdan zorlayıcıdır ve tek başına PV izolasyonuna göre riski daha yüksektir. Daha az toksik antiaritmik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra amiodaron tedavisinin mi yoksa kateter ablasyonunun mu uygulanacağı hasta bazında değerlendirilir. Diğer faktörler arasında, hasta yaşı, organik kalp hastalığının tipi ve şiddeti, SA boyutu, komorbiditeler ve hasta tercihi gözönünde bulundurulur. AF ile ilgili komorbiditesi olan hastaların birincil ablasyon stratejisinden kazanç sağlayabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Örneğin, kalp yetersizliği olan hastalar SA ablasyonundan yarar sağlamaktadırlar çünkü ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransı gibi fonksiyonel sonlanım noktaları anlamlı olarak iyileşebilir(10,11) .

AF ablasyonunun asemptomatik hastalarda yararı gösterilmemiştir.

2.7. ATRİYAL FİBRİLASYONDA KATETER ABLASYONUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK TEMELLERİ

AF gelişimi için hem tetikleyici hem de uygun bir substrat gerektiği bilinmektedir. AF ablasyon işlemlerinin hedefleri ya AF'yi başlatan tetikleyiciyi ortadan kaldırmak ya da aritmojenik substratı de
ğiştirmektir. Son zamanlarda en sık uygulanan ablasyon stratejisi sağ ve sol PV ostiyumlarında dairesel lezyonlar yaratarak PV'lerin elektriksel izolasyonunu içerir ve bu AF'nin hem tetikleyicileri hem de substratını etkiler (şekil 2.2.)(64,66,67) .



Şekil 2.2.(21) . AF ablasyonunda oluşturulan lezyonların ortak şeması. **A:**Sağ ve sol PV'ler etrafında dairesel olarak oluşturulan dairesel ablasyon lezyonları. Bu ablasyon stratejisinin birincil sonlanım noktası PV kasının elektriksel izolasyonudur.

B: En sık çizgisel ablasyon lezyonu yapılan bölgeler. Bunlar sol ve sağ PV'leri çeviren lezyonları birleştiren “çatı çizgisini”, mitral kapakla sol alt PV hizasında sol PV'leri birleştiren “mitral istmus” çizgisini ve çatı çizgisi veya sol veya sağ dairesel lezyonu mitral anuluse bağlayan ön çizgisel lezyonu içerir. Aynı zamanda kavotriküspit istmustaki çizgisel lezyon da gösterilmiştir. Bu kavotriküspit istmusa bağlı atriyal flutteri olan hastalara yapılır. **C:** Bu B'ye benzer fakat ayrıca üst ve alt PV'ler arasına konan çizgisel ablasyon lezyonlarını gösterir(8'e benzer), süperiyör vena kavanın (SVK) elektriksel izolasyonu için dairesel lezyonu da gösterir.

D: Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların(CFAE) hedeflendiği ablasyon bölgeleri. SVK: Süperiyör vena kava. IVK: inferiyör vena kava. SaÜPV: Sağ üst PV. SaAPV: Sağ alt PV. SÜPV: Sol üst PV. SAPV: Sol alt PV

Bu dairesel lezyonlar atriyum-PV kavşağının yanındaki dokuyu da elimine ederek aritmojenik substratı değiştirir(68) . Dairesel lezyon konulması AF'nin potansiyel tetikleyicisi olarak görülen otonomik ganglionlardan sempatik ve parasempatik inervasyon gelmesine engel olur(69,70) .

2.7.1. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı

AF'yi başlatan tetikleyicilerin PV'lerden kaynaklandığının öğrenilmesi AF tekrarını önlemek için bu tetikleyici odakların ablasyonuna neden olmuştur(33,71-73) . Kateter ablasyonu sırasında AF'nin tetiklenmesi sık olmadığı için tetikleyicilerin direk kateter ablasyonu sınırlıdır. Bu yaklaşımın diğer bir sınırlayıcısı da sıklıkla bir çok tetikleyici odak görülmesidir.

Bu sınırlılıkları yenmek için Haissaguerre ve ark(74) . tarafından PV miyokardını elektriksel olarak izole etmeye yönelik yeni bir ablasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu segmenter PV izolasyon tekniği PV ostiyumlarının PV kaslarının en erken aktivasyon bölgelerine yakın kısımlarının sıralı olarak belirlenmesini ve ablasyonunu içerir. Bu genellikle PV'lerin çevresinin %30-80'ine RF enerjisi verilmesini içerir. Bu işlemin sonlanım noktası en az 3 PV elektriksel izolasyonudur. Daha sonra, Pappone ve ark.(75,76) tarafından 3 boyutlu elektroanatomik haritalama yardımıyla PV etrafına çeviren anatomik bazlı ablasyon tekniği geliştirilmiştir. PV içine RF verilmesinin komplikasyonu olarak PV stenozu tanımlandıktan ve AF'yi başlatan ve devamını sağlayan bölgelerin PV antrumunda olduğu saptandıktan sonra ablasyon stratejisi PV'nin kendisinden PV antrumunu hedef almaya başlamıştır(66,77) . Bu bölgelerde ablasyon ya dairesel bir haritalama kateteri PV ostiumuna yaklaştırılması ile segmenter olarak ya da sağ ve sol pulmoner venlerde devamlı bir dairesel lezyon oluşturacak şekilde yapılır(75,76) . Dairesel ablasyon çizgisi ya aynı taraftaki PV'leri ayrı ayrı ya da ikisini bir arada kapsar (şekil 2). Dairesel ablasyon/izolasyon hattı 3 boyutlu elektroanatomik haritalama(67,76,78) , floroskopi(79) veya intrakardiyak ekokardiyografi(66,80) yardımıyla yapılabilir. Bu işlemin sonlanım noktası ablasyon yapılan bölgede amplitudde azalma(76,78) , dairesel haritalama kateteriyle ve basket kateterle PV potansiyelinin kaybolduğunun veya disosiyeye olduğunun gösterilmesi(66,67,79,81-84) veya pulmoner vende giriş/çıkış bloğunun(85) gösterilmesidir.

PV'leri hedefleyen ablasyon stratejileri hem paroksizmal hem de persistan AF ablasyonu için köşe taşı olsa da ablasyona yeni stratejiler de eklenmektedir.

Bunlardan biri SA'a ek bir düz çizgi şeklinde lezyon koymaktır. En sık bölgeler sol ve sağ üst PV'lerin üst kısmını birleştiren SA'nın çatısına koyulan bir lezyon, mitral kapak ve sol inferiyor PV'leri birleştiren bir çizgi (mitral istmus), ve sol ve sağ dairesel lezyona yakın önde çatı çizgisi ve mitral anulus arasında bir çizgidir (şekil 2)(86) .

2.7.2. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı

Paroksizmal AF'nin kateter ablasyonu planlanan hastaların üçte birinde PV'ler dışında AF'yi başlatan tetikleyiciler saptanmaktadır(33,87-90) . AF ablasyonu için katetere alınan hastaların %4'ünde AF tetikleyicisi olarak AV nodal reentri ve AVRT gibi supraventriküler taşikardiler saptanmaktadır(91) . Seçilmiş hastalarda sadece PV dışı tetikleyicilerin ortadan kaldırılması AF'nin sonlanmasına neden olur(39,87,91) . PV'ler dışında atriyal tetikleyici bölgeler; SA'nın arka duvarı, superiyor vena kava, krista terminalis, fossa ovalis, koroner sinüs, östaki ridge'nin arka kısmı, Marshall ligamenti, AV kapak anulusleridir(39,87,89,90) . Dahası AF'nin devamını sağlayan reentran halkalar sağ ve sol atriyum içinde olabilir(92) .

Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların (CFAE) olduğu alanların da AF için substrat alanları olduğu gösterilmiştir ve AF ablasyonunda hedef bölgeler olmuşlardır(68,70,93,94) . CFAE büyük ölçüde fraksiyone potansiyeli olan veya siklus uzunluğu çok kısa olan (≥ 120 ms) elektrogramlardır. CFAE'ler genellikle 0,06 ve 0,25 mv arasında düşük voltajlı çoklu potansiyelli sinyallerdir. Bu yaklaşımı kullanarak yapılan AF ablasyonun birincil sonlanım noktaları ya CFAE olan bölgelerin tam olarak yok olması veya AF'nin sinüs ritmine dönmesi ve/veya AF'nin indüklenememesidir(21) . Özellikle persistan AF ablasyonunda PV izolasyonuna ek olarak yapılması işlem başarısını arttırmaktadır. Diğer ablasyon hedeflerine gangliyon pleksusu(GP) ablasyonu eklemek ablasyon başarısını artırır(69,70) . Dört büyük SA gangliyon pleksusları (sol süperiyor GP, sol inferiyor GP, sağ anterior GP, sağ inferiyor GP) PV antrum sınırlarında epikardiyal yağ yastıkçıkları içinde yer almaktadır ve ablasyon sırasında endokardiyal yüksek frekanslı stimülasyon (HFS) kullanarak yerleri belirlenebilir. Ablasyon için HFS'ye pozitif vagal cevabın olduğu

bölgelere RF uygulanabilir. HFS'ye vagal yanıt sonlanana kadar HFS tekrar edilebilir ve ek RF uygulanabilir(21) .

2.7.3. Pulmoner ven izolasyonu için ablasyon teknolojileri ve enerji kaynakları

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

2.7.3.1.Radyofrekans Ablasyon

Sıcaklık kontrollü 4 veya 8 mm uçlu çevirilebilir kateterler veya 3,5 mm irrigasyon uçlu ablasyon kateteri kullanılabilir. 8 mm uçlu kateterler ile RF ablasyonu maksimum sıcaklık 45-52 C°'ye güç 70 W veya daha aşağısına ayarlanarak ve 20-60 sn yapılır. Sol alt inferiyor PV için güç sınırı 25 W'a ve PV çapı 15 mm'nin altında ise 20 W'a ayarlanır. İrrigasyon uçlu kateterler için güç 50 W ve altına ve sıcaklık da 40 C° veya aşağısına ayarlanır. Maksimum 60 saniyeye kadar ablasyon yapılır ve ablasyon bölgesinde 5-10 Ω'luk bir impedans düşüşü beklenir. PV'nin tam elektriksel izolasyonu AF sırasında PV'e giriş bloğunun olması ve sinüs ritmi veya atriyal pacing sırasında PV potansiyelinin kaybolması veya disosiyasyon olmasıdır.

RF enerjisi dokunun parçalanmasına neden olur, bu da perforasyon ve tromboemboli riskini artırır. RF enerjisi homojen olmayan yoğun fibrozise ve dokunun büzülmesine neden olur ve PV stenozu ile sonuçlanır(46) .

2.7.3.2. Kriyoablasyon

Kriyotermal enerji çok az endotel ve endokardiyal bozulmaya neden olur ve dokunun mimarisi korunur. Bu nedenle lezyonlar daha az trombojenik ve daha az aritmojeniktir ve PV stenozu riski azdır. Kriyo lezyonlarında kıkırdak oluşumu çok azdır ve kronik iltihap bulguları yoktur ve lezyon içinde canlı miyositler yoktur. Aksine RF lezyonları daha az homojendir içinde kıkırdak oluşumu ve lezyonun içinde canlı miyositler vardır(95) . Kriyo lezyonlarında nekroz keskin sınırlıdır. Dokuyu dondurmanın yıkıcı etkileri ani ve geç faktörlere bağlıdır. Ani hasar nedeni dondurma ve ısınma döngüsünün hücreler üzerindeki kötü etkisindedir. Geç etkiler mikrodolaşımın kademeli olarak yetmemesine ve vasküler staza bağlıdır. Kriyoenerji apoptozisi uyurabilir. Erimesinden bir hafta sonra lezyon çevresi inflamasyon sızıntısı, fibrin, kollajen, ve kapiller gelişimle keskin olarak belirlenir(96) . Kararlı kriyolezyonunun oluşumunun son evresi 2-4 haftada gelişir. Bu dönemde kriyolezyonu temel olarak yoğun fibrözden ve yağ infiltrasyonundan oluşur. Daha olgun lezyonlar fibrotik değişikliklerde artış gösterirler ve 12. haftada lezyonlar tamamen fibrotik olurlar ve kan damarları normal dağılım gösterirler(97) .

2.7.3.3.Radyofrekans ablasyonla Kriyoablasyonun Karşılaştırılması

Kriyoablasyonun tersine RF enerjisi dokuyu ısıtarak lezyon oluşturur, sıcaklık 45 C° nin üzerine çıkınca hücre zarının Ca geçirgenliği artar ve hücre içindeki Ca konsantrasyonu artar. Ek olarak sarkoplazmik retikulumun ATPaz aktivitesi 50 C° de inhibe olur(98) . RF ablasyonun mikrodolaşım üzerinde direk etkileri vardır, akut lezyon sınırının 6 mm ötesine kadar genişleyecek bir alanda mikrovasküler perfüzyonda azalmaya neden olur(99) . RF alanının doğrudan elektriksel etkileri de olur, hücreler delinir, hücre geçirgenliği artar, hücre depolarizasyonu ve ileti bloğu olur(100) . Makroskopik olarak RF uygulanmasının ilk birkaç saatinde endokard soluk görünür ve özellikle etrafındaki doku hemorajik olur. Elektrot kontağı olan noktada doku küçülür. Endokard yüzeyi sıklıkla kömürleşir ve dağılır. Lezyonun yanında fibrinöz madde ve sıklıkla trombus oluşur. Ablasyondan 5 gün sonra etrafında kanama ve inflamasyonun olduğu sınırları belli bir koagülasyon nekrozu alanı yerleşir. Ablasyondan 2 ay sonra RF lezyonları küçülür . Mikroskopik olarak

fibröz skar, granülasyon dokusu, yağ hücreleri, kıkırdak ve kronik inflamatuvar hücreler içerir(101) . RF ile dokuyu ısıtmak aşırı doku yıkımına neden olur, yoğun inflamatuvar yanıtı neden olur ve işlem sırasında ve sonrasında antikoagülasyonu gerektirecek trombus oluşma riski fazladır. RF lezyon oluşumu tromboemboli için %0,6-2 oranında risk taşır(102,103) . Aksine kriyoablasyonla tromboemboli riski azdır çünkü ablasyon sırasında kömürleşme oluşmaz ve endokard yüzeyi bozulmaz(101) .

RF ile ablasyon PV'ler etrafına yapılan ablasyon noktalarının birleştirilmesiyle yapılmaktadır. Bu yaklaşımın birçok sınırlılıkları vardır; işlem karmaşıktır ve elektroanatomik haritalama gerektirir, lezyonlar arasındaki boşluklar PV'lerde rekonneksiyona ve AF'nin tekrar etmesine neden olabilir, bu işlemle kardiyembolik komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü), mekanik komplikasyonlar (kardiyak perforasyon) ve ablasyon komplikasyonları (PV stenozu, sol atriyoözofajiyal fistül) olabilmektedir. Bu nedenle yeni ablasyon teknolojileri geliştirilmiştir; bunlardan biri kriyobalon ablasyonudur.

Kriyoablasyon hücre zarını parçalayan buz kristalleri oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Kriyobalon sistemi (Arctic Front; Medtronic, Minneapolis, MN) poliüretan bir balon ve 12-Fr'lik steerable kılıfı içerir. Ablasyon balonu PV ağzında şişirerek ve balonu N₂O (nitroz oksit) ile -80°C'ye kadar soğutarak yapılır. Kriyobalonun haritalama gerektirmemesi ve floroskopi süresinin kısa olması ve tüm PV çevresine aynı anda kriyoenerji vermesi ve kararlı bir temasının olması avantajlarıdır. Balonun PV ağzı içindeki pozisyonu kateterle yapılandırılarak daha distal olmasına karşın RF ablasyondaki gibi boşluklar bırakmadan dairesel olması daha uzun süreli PV izolasyonuna neden olur. Fakat kriyoenerjinin RF ablasyon kadar uzun süreli hücre ölümüne neden olmadığına ve buyüzden rekonneksiyonlar olduğuna dair bilgiler de vardır. 10.5-Fr kriyobalon kateteri distaline takılmış iki balon içerir. Konsol sıvı nitrojeni içteki balona verir ve o da etrafındaki dokudaki ısıyla temas ettiğinde buharlaşır. Dıştaki balon vakum yapıldığında içteki balon üzerine yapışır ve sıvı nitrojenin sızması için güvenlik duvarı oluşturur. Balonun proksimal ucunda içteki balonun sıcaklığını belirlemek için merkez gövdede ısı pili bulunmaktadır. Merkezde kılavuz telin gönderilmesi ve kontrast verilmesi için bir

lumen bulunmaktadır. Balon kateteri 60 dereceye kadar yönlendirilebilir. Balon kateteri PV'lere 12-Fr'lik steerable kateter ile yönlendirilir.

Kriyobalon ile AF ablasyonu antiaritmik tedavi almadan 1 yıllık başarı oranı %73'tür ve bu da literatürdeki RF ablasyon sonuçlarıyla benzerdir(104) . PAF'lı hastalarda RF ablasyon ve kriyobalon ablasyonun karşılaştırıldığı iki küçük çalışma vardır ve ikisinde de her iki yaklaşımın başarı oranları benzer olarak bulunmuştur(22,105) . En sık komplikasyonu frenik sinir felcidir ve çoğunlukla geçicidir(104) .

2.7.3.4.Cerrahi ablasyon

AF kardiyak cerrahiden sonra kötü sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür ve özellikle LVEF'si >%40 olan hastalarda daha yüksek perioperatif mortalite ile ilişkilendirilmektedir(106) . AF'nin geç sağkalıma bağımsız katkısı belirsiz olmasına karşın, sinüs ritminin yeniden sağlanması sonucu iyileştirmektedir(106) . Kateter bazlı teknikler ile karşılaştırıldığında, cerrahi ablasyon transmural lezyonlar ile tam izolasyonu kolayca sağlayabilir ve ayrıca SAA'nin dışlanması/eksizyonuna imkan tanır.

“Kes ve dik” teknikleri mitral annulus, sağ ve SAA ve koroner sinüse kadar uzanacak şekilde PV'lerin izole edilmesi için kullanılmaktadır. Teknik “maze işlemi” olarak bilinmekte ve sinoatriyal düğüm impulsunun atrioventriküler düğüme ulaşmak için kendine bir yol bulduğu kompleks dallanmış pasajı referans almaktadır.

AF'den kurtulma işleminden sonra 15 yıla kadarki sürede %75-95 oranındadır. Mitral kapak hastalığı olan hastalarda, tek başına kapakçık cerrahisi nükseden AF'nin veya inmenin azaltılmasında başarılı değildir. Ancak eşzamanlı bir maze işlemi sinüs ritmindeki hastalar ile benzer sonuçlar sağlamakta ve SA'nın yeniden etkin bir şekilde kasılmasına olumlu etki etmektedir.

Mortalite ve önemli komplikasyon riski olan bu işlem karmaşıktır ve sonuçta pek benimsenmiştir(107,108) . Cerrahi PV izolasyonu mitral kapak hastalığı ile ilişkili kalıcı AF'de sinüs ritminin yeniden sağlanmasında etkilidir. Cerrahi olarak insizyon oluşturulmasının yanında enerji kaynağı olarak RF, kriyotermal enerji ve yüksek şiddette odaklanmış ultrason da kullanılabilir.

2.7.3.5. Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası

Tam elektriksel PV izolasyonu işlemin hedefi olmalıdır(109) . En az üç PV'nin tam izolasyonu yapılmalıdır (21) . Pulmoner venlerde giriş-çıkış bloğu sağlanmalıdır. Fakat ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla PV izolasyonu tek başına yeterli olmamaktadır ve sustrat modifikasyonu da gerekmektedir.

2.7.3.6.Ablasyon öncesi değerlendirme

Bir ablasyon işleminden önce, tüm hastalara aritminin niteliklerinin saptanması için 12 derivasyonlu EKG ve/veya Holter kaydı ve altta yatan yapısal kalp hastalığının tanımlanması/dışlanması için bir transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. MR veya BT gibi ek görüntüleme çalışmaları bireysel üç boyutlu geometriyi gösterir ve atriyal fibrozis miktarı hakkında bilgi verir. Herhangi bir SA ablasyon işlemi sırasında tromboembolik olay riskini azaltmak amacıyla, SA'da trombüs (çoğunlukla SAA içinde) olmadığı gösterilmelidir. SAA trombüsünün TÖE ile dışlanması ve işleme arasında geçen zamanı "köprülemek" için (en fazla 48 saat önerilmektedir) uygun antikoagülasyon yapılmalıdır(7) .

2.7.3.7.İzlem

(i) Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülasyon yeniden sağlanana kadar köprü tedavi olarak DMAH veya intravenöz UFH kullanılmalıdır. Antikoagülasyon ablasyondan sonra en az 3 ay sürmelidir, sonrasında hastanın bireysel inme riskine göre, oral antikoagülasyona devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

(ii) Atriyal fibrilasyon yinelemeleri için izlem

AF ablasyonundan sonra klinik orta ve uzun vadeli sonuç değerlendirmesi bir tartışma konusu olmayı sürdürmektedir. Semptom bazlı izlem yeterli olabilir; çünkü semptomun dindirilmesi AF ablasyonunun ana amacıdır. Farklı işlemlerin ardından başarı oranlarını karşılaştırmak ve ablasyon tekniklerini iyileştirmek amacıyla bilgilerin elde edilmesi için, sistematik, standartlaştırılmış EKG izlemi gereklidir.

İşlemden sonra üçüncü ayda ve ardından en az 2 yıl boyunca 6 ay ara ile izlem önerilmektedir(21) .

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Eylül 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'ne başvuran en az bir antiaritmik tedaviye karşın semptomatik paroksizmal AF'si olan eşlik eden yapısal kalp hastalığı ve orta-ciddi kalp kapak hastalığı olmayan 61 hasta alındı. Hastalardan birinde işlem sırasında kardiyak tamponad geliştiği için işleme son verildi ve perkütan yolla perikardiyosentez yapıldı ve cerrahi tedaviye gerek kalmadı. Geri kalan 60 hasta (36 erkek, ortalama yaşları $54,6 \pm 10,7$) izleme alındı. Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapıldı, başlangıç European Heart Rhythm Association (EHRA) semptom skoru hesaplandı. Bütün hastalar KAH öyküsü, HT öyküsü, antiaritmik kullanımı, PAF öyküsü, alkol kullanımı yönünden sorgulandı. Alkol içme durumu içmeyenler, az ve ılımlı içenler ve aşırı içenler şeklinde sınıflandırıldı. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı miktar olan 10-15 gram alkol içeren miktardaki içki standart içki olarak kabul edildi (yarım duble rakı, viski, cin, bir kadeh şarap, bir bardak bira). Aşırı alkol alımı erkekler için günde 2 standart içkiden fazlası ve kadınlar için günde 1 içkiden fazlası olarak tanımlandı(110)). Hastaların tümüne 12 derivasyonlu EKG çekildi. Tüm hastalara işlemden önce, 3. ayda, 6. ayda ve 9. ayda 24 saat Holter izlemi yapıldı. Otuz saniye ve üzerinde AF/flutter/taşikardi saptanması başarısızlık olarak kabul edildi(21) . Bütün hastalara işlem öncesinde transtorasik ekokardiyografi yapıldı, işlemden önce 48 saat içinde SAA trombus olmadığını göstermek için transözafagiyal ekokardiyografi yapıldı ve tüm hastalara işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra doku doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme bakıldı, pulmoner ven anatomisini belirlemek için bilgisayarlı tomografi yapıldı. Varfarin kullanan hastaların varfarini kesildi, köprü tedavi olarak subkutan enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir verildi, işlem sabahı enoksaparin yapılmadı ve $INR < 1.5$ ise işleme alındı. Tüm hastaların işlem sırasında PV'lere yapılan kriyobalon süresi ve sıcaklıkları kaydedildi. İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İşlem akşamı varfarin başlandı ve $INR \geq 2,0$ olana kadar subkutan enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir yapıldı. İşlem öncesinde ve sonrasında tüm hastaların CK-MB, Troponin T, myoglobin, ESR ve CRP'sine bakıldı. İlk 3 ay boyunca antiaritmik tedaviye ve

antikoagulasyona devam edildi. Üçüncü aydan sonra antiaritmik tedavi kesildi ve antikoagulasyona hastaların CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorlarına göre karar verildi. Hastaların semptom hissettiklerinde EKG çektirmeleri ve ekibimize ulaşmaları önerildi.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Persistan atriyal fibrilasyonu olan hastalar

Ejeksiyon fraksiyonu %55'in altında olan hastalar

Yapısal kalp hastalığı olan hastalar

Orta-ciddi kapak hastalığı olan hastalar

SA'da trombus olan hastalar

KontROLSÜZ hipertiroidisi olan hastalar

Gebeler

Antikoagülasyonun kontraindike olduğu hastalar

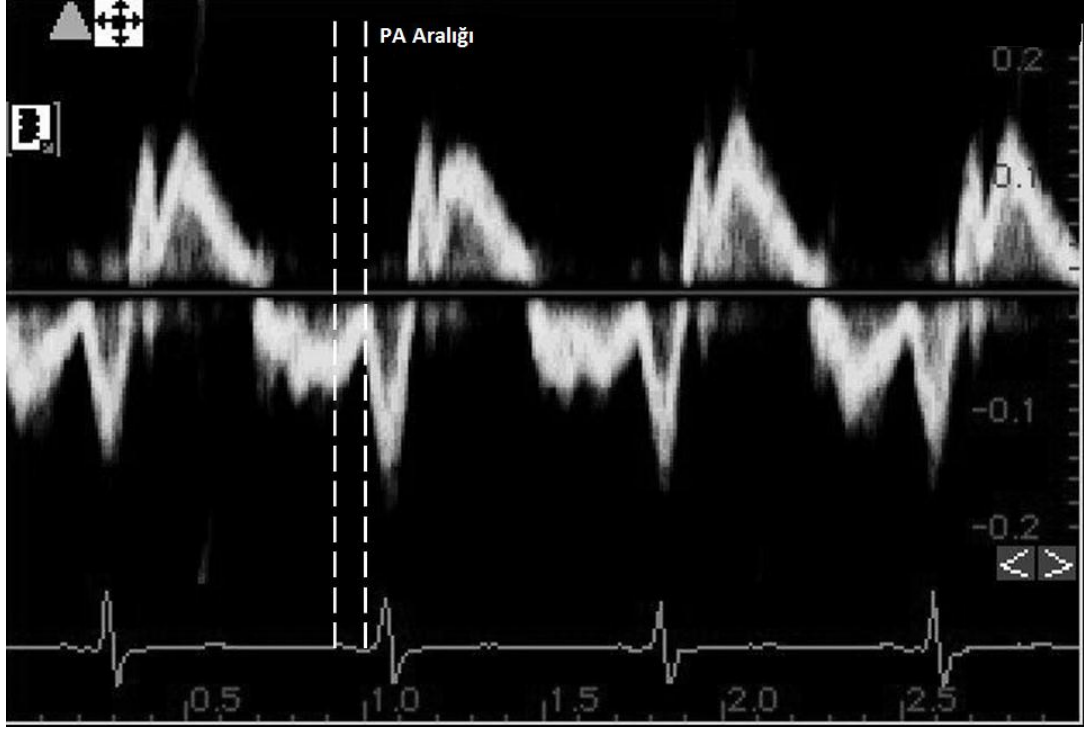
Belirgin sol atriyum dilatasyonu olan hastalar (parasternal uzun eksen görüntüsü SA>50mm) çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Transtorasik Ekokardiyografi

Hastaların kriyobalon ile AF ablasyonu öncesinde ve ablasyondan 3 ay sonra transtorasik ekokardiyografileri yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda “Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway” ekokardiyografi cihazı 2.5-3.5 MHz transduser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks apikal 2, 4 boşluk görüntülerinden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi derneğinin önerdiği kriterler(111) baz alınarak yapıldı. Hastalara M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, PW doppler, renkli doppler, PW doku doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Sol atriyal hacim $(D1 \times D2 \times D3) \times 0,523$ formülü kullanılarak (D1, D2, D3; parasternal uzun aks ve apikal dört boşluktan iki ortogonal çap) hesaplandı.

İşlem öncesinde ve işlemde 3 ay sonra Pulse wave doku Doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme hesaplandı. Spektral pulse doppler sinyali 15-20 cm/sn Nyquist limit elde edilecek şekilde ayarlandı. Monitörün kayma hızı 50-100 mm/sn'e ayarlandı. Apikal 4 boşluk görüntüde pulse doppler volüm örneği sol ventrikül lateral mitral anülüs, septal mitral anulus ve sağ ventrikülün triküspit anülüsüne yerleştirildi. Atriyal elektromekanik süre yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından pulse wave doku doppler ile belirlenen geç diyastolik dalganın (A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre, PA aralığı (şekil 3.1.), olarak tanımlandı ve lateral mitral anülüsten (PA lateral), septal mitral anülüsten (PA septal) ve sağ ventrikül triküspit anülüsten (PA triküspit) hesaplandı. Bütün PA aralıkları 3 ardışık kardiyak siklüsün ortalaması olarak alındı. Lateral ve triküspit PA aralıkları arasındaki süre atriyumlar arası mekanik gecikme, septal ve triküspit PA aralıkları arasındaki süre sağ atriyum içi mekanik gecikme, septal ve lateral PA aralıkları arasındaki süre de sol atriyum içi mekanik gecikme olarak belirlendi(112).

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



Şekil 3.1. PA aralığı: Yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından doppler ekokardiyografideki geç diyastolik dalganın (A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre .

3.3. Transözafagiyal Ekokardiyografi (TÖE)

Tüm hastalara işlemden önce 48 saat içinde TÖE yapıldı. “Vingmed System Five GE ultrasound, Horten, Norway” ekokardiyografi cihazının 4,4-8 MHz multiplan transduseri kullanıldı. Prob 0°’den 180°’ye sürekli olarak açılarak SAA izlendi. Bir den fazla planda devam eden etrafındaki dokulardan ayırd edilen SAA içindeki ekojen kitle trombus olarak kabul edildi ve SAA’da trombusu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Bilgisayarlı Tomografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara çift tüplü 64 kesit bilgisayarlı tomografi cihazı (Somatom Definition, Siemens, Erlangen, Almanya) ile sol atriyum görüntülemesi yapıldı. Cihazda kullanılan teknik parametreler şöyleydi: Detektör kolimasyonu 32x0.6 mm; kesit alımı 64x0.6 mm; gantry rotasyon zamanı 330 ms; temporal çözünürlük 83 ms; kalp hızına göre otomatik olarak ayarlanan pitch değeri 0.2-0.47; tüp akımı 390 mAs; tüp potansiyeli 120 kV. Çift tüplü BTA'nın zamansal çözünürlüğünün iyi olması nedeniyle, hastalara kalp hızını düşürmek için beta-bloker verilmedi.

Antekübital vene 18-20 G intravenöz damaryolu açıldıktan sonra, hastalara elektrokardiyografi bağlanarak ritim izlemesi yapıldı. Sol atriyum görüntüsü, 80 ml iyonik olmayan kontrast maddenin (350 mgr I/ml iohexsol, Amersham Health Omnipaque) 6 ml/sn hızla infüzyonu ve ardından 50 ml serum fizyolojik solüsyonun aynı hızla gönderilip sağ atriyumu yıkaması sonrasında alınmaya başlandı. Görüntüler tek nefeste yaklaşık 5.7-8.4 sn'de kraniyokaudal yönde, karinadan diyaframa kadar tarama yapılarak alındı. Daha sonra görüntüler Leonardo (Siemens, Erlangen, Almanya) çalışma istasyonunda incelendi. Sol atriyum ve pulmoner ven rekonstrüksiyonları, geriye dönük elektrokardiyografi eşleme tekniğine göre artefakt içermeyen 0.75 mm kesit kalınlığındaki görüntülerden, 0.5 mm artış yapılarak elde edildi. İnce aksiyel kesitlerden ikiboyutlu maksimum yoğunluk projeksiyon, multiplanar reformat ve üçboyutlu hacimsel gösterim (volume rendering) formatında görüntüler oluşturuldu. Atriyumun 2 ve 4 boşluk görüntüleri rekonstrükte edildi, daha sonra orta sol atriyum düzeyinde bu iki görüntüye dik olarak kısa aks görüntüsü rekonstrükte edildi. Bu kısa aks görüntüsünde periaatriyal yağın orta sol atriyumla 3 anatomik bölge (özafagus (SA-Öza), ana pulmoner arter (SA-PA), desendan aorta (SA-TA)) arasındaki kalınlığı cm cinsinde ölçüldü(113) (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Periaortik yağ: Orta sol atriyumla 3 anatomik bölge (özofagus (SA-Öza), ana pulmoner arter (SA-PA), desendan aorta (SA-TA)) arasındaki kalınlığı cm cinsinde ölçümü

3.5. Kan alınması ve biyokimyasal belirteçler

Troponin t, CK-MB, myoglobin, ESR ve CRP için kan örnekleri işlemden önce, işlem sonrası ve işlemden 24 saat sonra alındı. Kanlar alınır alınmaz biyokimya laboratuvarına gönderildi. Troponin t, CK-MB ve myoglobin Elecsys Assay (Roche) ile analiz edildi. Normal değerler sırasıyla < 0.014 ng/mL, $0 - 4.94$ ng/mL, $28 - 72$ ng/mL olarak kabul edildi. CRP ve ESR Beckman Coulter IMMAGE cihazı kullanılarak ölçüldü. Normal değerler sırasıyla $0 - 0.8$ mg/dl, $0-20$ mm/saat olarak kabul edildi. Bütün biyokimyasal belirteçler işlem öncesinde normal düzeydeydi, işlem sonrasında biyokimyasal belirteçlerin en yüksek değerleri alındı.

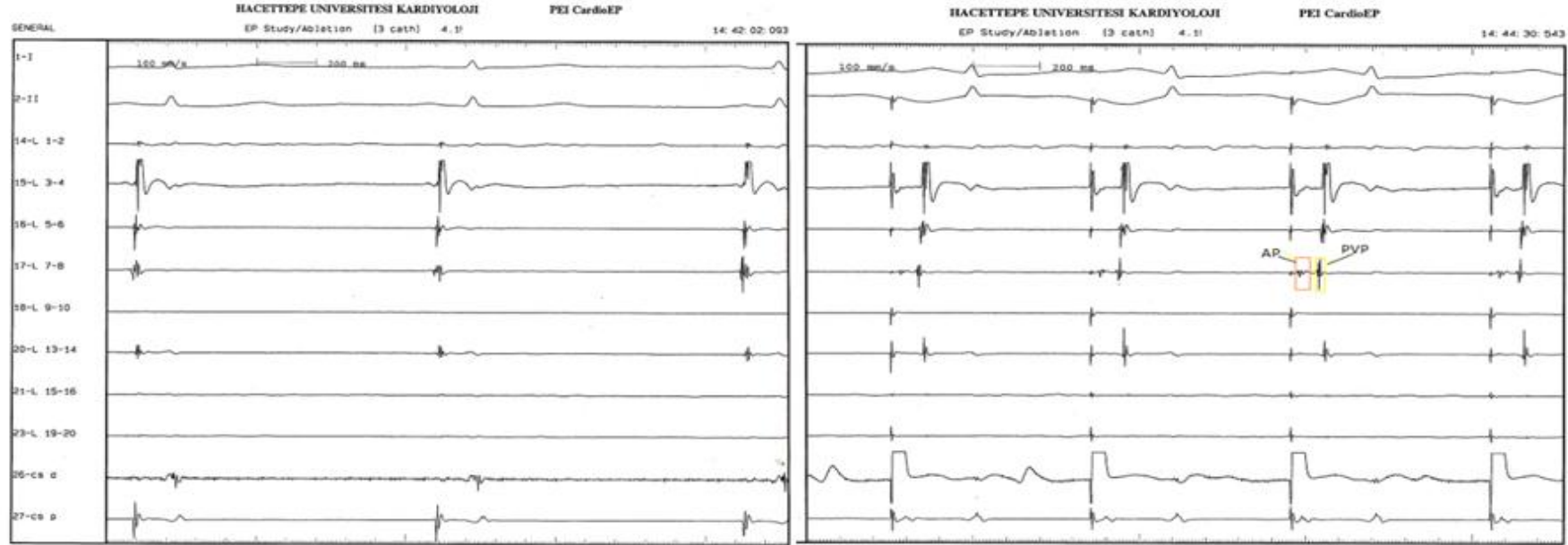
3.6. Holter

Tüm hastalara işlem öncesinde ve işlemden sonra 3., 6., 9. aylarda 24 saatlik Holter izlemi yapıldı. İşlem öncesi ve işlemden sonra 3. aydaki Holter kayıtları ELATEC Holter sistemiyle analiz edildi ve KHD (kalp hızı değişkenliği) parametreleri ölçüldü. Bunlardan SDNN (RR aralıklarının standart sapması), SDANN (5 dakikalık sürede yer alan ortalama RR aralıklarının standart sapması) ve RMSDD (Komşu RR aralıklarının farklarının karelerinin ortalamalarının karekökü) analizlerde kullanıldı.

3.7. Elektrofizyolojik İşlem

İşlem midazolam ile bilinçli sedasyon altında yapıldı. İşlem süresince invaziv arteriyel basınç, saturasyon ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Damar girişi bilateral femoral venler ve sol femoral arter kullanılarak yapıldı. 6Fr steerable deka-polar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) koroner sinüse atriyal pacing için referans olmak için yerleştirildi. Sağ PVİ sırasında bu kateter frenik sinir stimülasyonu için superior vena kavaya yerleştirildi. İntrakardiyak ve yüzeysel elektrokardiyogramlar 100mm/sn hızında kaydedildi (Prucka, GE Medical Systems). Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough (BRK) transseptal iğnesiyle (St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) floroskopi altında ve transtorasik ekokardiyografi eşliğinde yapıldı. İntrakardiyak veya TÖE kullanılmadı. Sol anteriyor oblik pozisyonda kılıf/dilatatör ve iğne superior vena kavadan fossa ovalise düşecek şekilde çekilerek iğnenin fossa ovalise takıldığı yerden sol atriyuma geçildi ve iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla kılıf sol atriyuma yerleştirildi ve sonra 8 Fr transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, USA) 12 Fr transseptal kılıf (FlexCath, Montreal, Canada) ile değiştirildi. Transseptal ponksiyon sonrası antikoagülasyon aktive pıhtılaşma zamanını 300-350 sn tutacak şekilde intravenöz heparinle sağlandı. Tek transseptal kılıftan önce dairesel haritalama kateteri (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) ile pulmoner ven potansiyelleri (Şekil 3.3.) (atriyal potansiyelden (AP) ayırmak için koroner sinüsten pace edildi) belirlendikten sonra kateter çıkarılarak 28 mm kriyobalon kateteri (Arctic Front, Cryocath) bu transseptal kılıftan kılavuz tel (0.035 inç, 180 cm Super Stiff G.W., St Jude Medical, St. Paul,

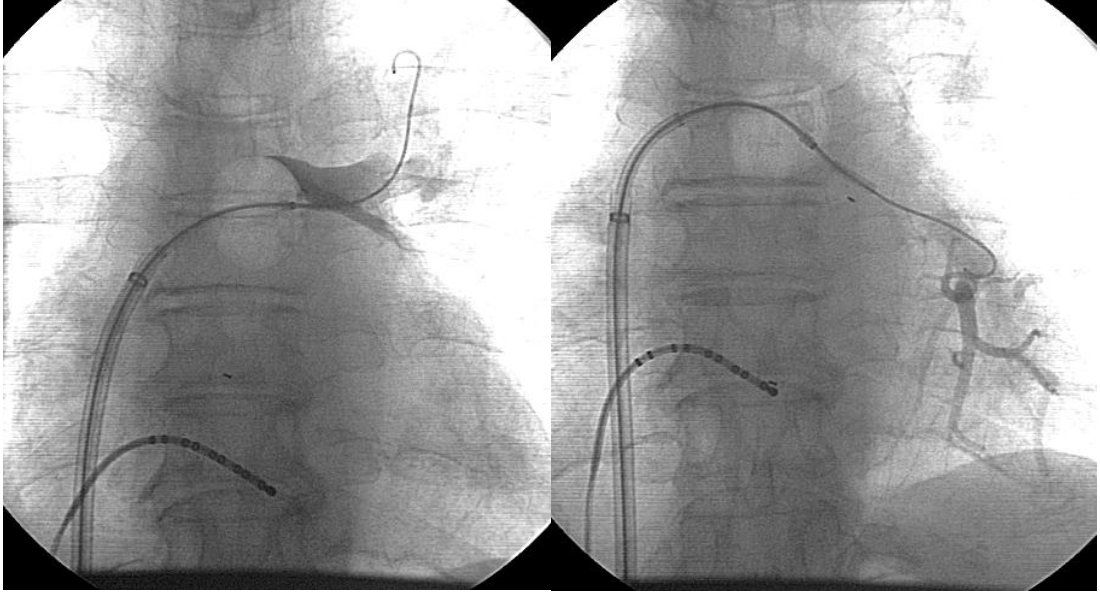
MN, USA) aracılığıyla pulmoner venlere yönlendirildi. Transseptal kılıf sürekli olarak 3-4 ml/sn hızla heparinize salinle yıkandı.



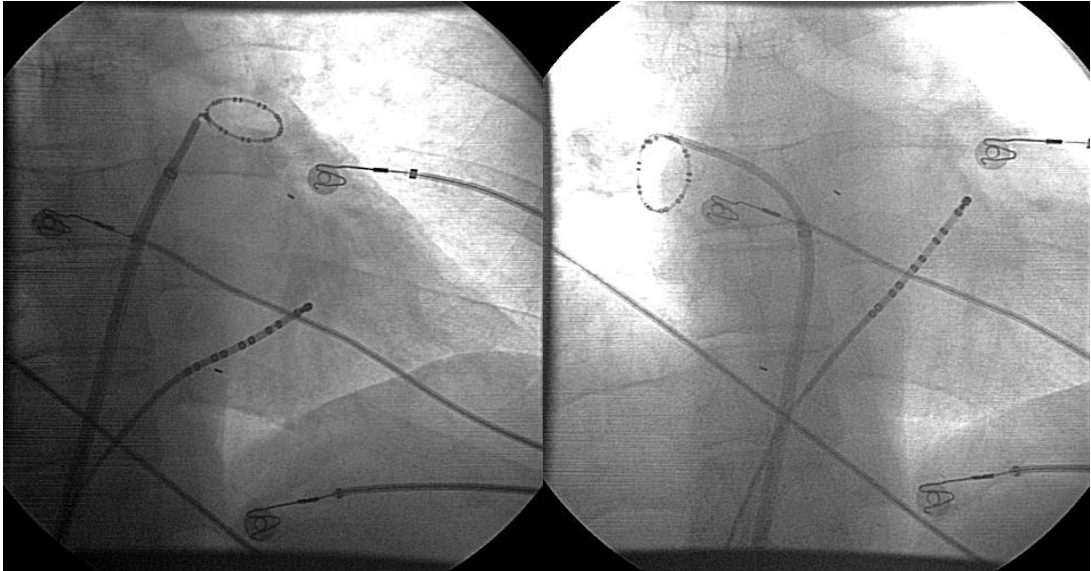
Şekil 3.3 . Lasso kateter ile sol üst pulmoner vende potansiyel saptanması ve koroner sinüsten pace edilerek atriyum potansiyelinden ayrılması. AP: Atriyum potansiyeli, PVP: Pulmoner ven potansiyeli

3.8. Kriyobalon Ablasyonu

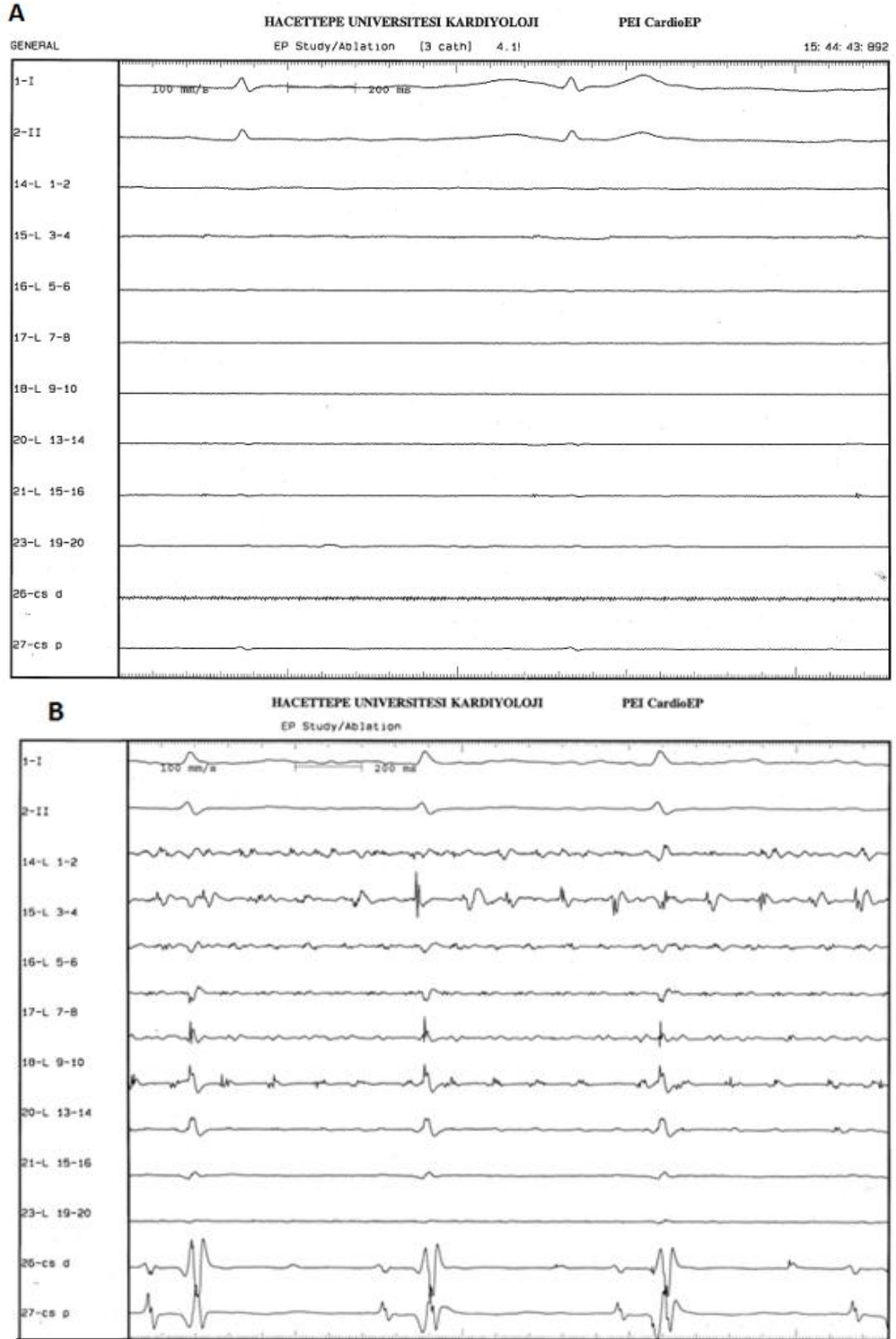
Bütün hastalarda 28 mm kriyobalon (Arctic Front, Cryocath) kullanılmıştır. Dondurucu nitroz oksit kriyoenerji uygulama sırasında iç ve dış lümeni olan balonun sadece iç lümenine verilmektedir. Böylece iç balonu $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar soğutabilmektedir. Kriyobalonun içinde kılavuz telin geçebileceği ve pulmoner venin tıkanmış olduğunu göstermek için kontrast maddenin verilebileceği bir lümen vardır. Steerable kılıf, kateterin yönlendirilmesiyle ve kılavuz tel aracılığıyla balona pozisyon verilebilmektedir. Balona pozisyon verilip balon şişirildikten sonra balonun iç lümeninden kontrast madde verilerek pulmoner venin tıkanıp tıkanmadığı belirlenebilmektedir. Pulmoner venin tıkanması (Şekil 3.4.) balonla endokard temasının iyi olduğunun bir göstergesidir ve etkin enerji uygulaması için gereklidir. Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi olduğuna karar verildikten sonra standart olarak 5 dakikalık dondurma döngüsüne başlanmıştır, bazen bu süre arttırılıp azaltılmıştır. Dondurma süresince lokal sıcaklık kriyobalonun proksimal kısmındaki bir sensör aracılığıyla izlenmektedir. Sağ pulmoner venlere ablasyon yapılırken koroner sinüsteki dekapolar kateter superior vena kavaya yerleştirilip frenik sinir felcini önlemek için frenik sinir stimülasyonu yapılmıştır. En az 2 kez beşer dakikalık dondurma sonrası diğer pulmoner venlere geçilmiştir ve tüm pulmoner venlere ablasyon yapıldıktan sonra dairesel haritalama kateteri pulmoner ven izolasyonunu belirlemek için pulmoner venlere yerleştirilmiştir (Şekil 3.5.). Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, pulmoner ven potansiyelinin disosiasyonu (Şekil 3.6.) sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadıysa tekrar kriyobalonla izolasyon sağlanana kadar ablasyon yapılmıştır.



Şekil 3.4. Kontrast madde verilerek sol üst ve alt pulmoner venlerin tamamen tıkanmışının gösterilmesi



Şekil 3.5. İşlem sonrasında lasso kateter ile pulmoner ven potansiyellerinin değerlendirilmesi



Şekil 3.6. İşlem sonrası pulmoner ven potansiyeli kaybolan (A) ve pulmoner ven potansiyeli disosiyeye olan (pulmoner vende atriyal fibrilasyon varken sol atriyum sinüs ritminde) hastanın intrakardiyak ve yüzey elektrogramları (B).

İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve sedim (ESR), C reaktif protein (CRP) ve kardiyak enzimler bakıldı. İşlem akşamı varfarin başlandı ve $INR \geq 2,0$ olana kadar subkutan enoksaparin 1mg/kg 12 saatte bir yapıldı. Hastalar 3. 6. ve 9. aylarda kontrole çağrıldı. Kontrolde semptomları sorgulandı, 12 derivasyonlu EKG çekildi ve 24 saatlik Holter izlemi yapıldı. Otuz saniye üzerinde süren AF/AFL/atriyal taşikardi epizodu rekürrens olarak kabul edildi. İlk 3 ay içinde olan tekrarlar AF'nin erken tekrarı (AFET), 3. aydan sonra olan tekrarlar da AF'nin geç tekrarı (AFGT) olarak kabul edildi. Hastalara 3 ay antikoagülan ve antiaritmik tedavi verildi ve 3. ayda hastaların CHADS₂ ve CHA₂DS₂-VASc skorlarına göre antikoagülasyonun devamına karar verildi. 3. aydan sonra antiaritmik tedavi kesildi.

3.9. Değişkenler

Bu çalışmada değerlendirilmeye alınan klinik değişkenler; cinsiyet, yaş, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, EHRA skoru, PAF süresi (ay), alkol kullanımı, başarısız antiaritmik sayısı, amiodaron kullanımı, parasternal uzun akstan SA çapı, EF, tüm pulmoner venlerdeki balon süresi ve ulaşılabilen maksimum sıcaklık, işlemden önceki ve işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri (SDNN, SDANN, RMSDD), işlem sırasındaki vagal reaksiyon, işlemden önceki ve işlemden 3 ay sonraki atriyum içi ve atriyumlar arası mekanik gecikmeler, BT'de periaatriyal yağ doku, işlem sonrası biyokimyasal parametreler ve ilk 3 aydaki AF tekrarıdır (AFET).

3.10. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı almıştır (Karar no: HEK 11/82-31). Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirme ve onay formu alınmıştır.

3.11. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Numerik değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal

dağılım sergilemeyenler ise ortanca (median) ile yanında minimum ve maksimum değerler veya çeyrekler arası genişlik (Inter quartile range (IQR)) olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi ve normal dağılıma uyanlara paired t test , nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi ve wilcoxon Rank Testi uygulandı. Değişkenlerle rekürrens arasındaki ilişkiyi belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İşlem başarısını göstermek için Kaplan-Meier eğrisi çizildi ve ROC (Receiver Operating Curve) altındaki alan kesim değerini belirlemek için kullanıldı. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

5.

4.1. Hasta Grubunun Özellikleri

En az bir antiaritmik ilaca karşın PAF'ı olan 61 hasta işleme alındı. Ancak 1 hastada transseptal geçilirken tamponad gelişti; işleme devam edilmedi ve bu hastaya perkütan yolla perikardiyosentez yapıldı, cerrahi gerekmedi ve sorunsuz izlendi. Bu nedenle 60 hastaya (36 erkek, ortalama yaşları $54,6 \pm 10,7$) kriyobalon ile ablasyon yapıldı ve 60 hasta analiz edildi. Hastaların hepsi en az bir antiaritmik kullanmış ve 16'sı (%26) amiodaron almıştı. Amiodaron dışında kullanılan antiaritmik ilaçlar; propafenon, sotalol ve dronedarondur. Hastaların sadece 5'inde (%8,3) koroner arter hastalığı ve 23'ünde (%38,3) hipertansiyon vardı. Hastalardan 13'ü (%21,6) alkol kullanıyordu, ve hastaların hepsi hafif ve ılımlı alkol kullanıcısıydı, ağır alkol alımı olan hasta yoktu. Yedisine (%11,6) daha önceden AF ablasyonu denenmişti ve hiçbirinde yapısal kalp hastalığı yoktu. Hastaların bazaldeki sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu, ortalama kullanılan başarısız antiaritmik sayısı, ortanca EHRA skoru ve ortanca izlem süresi sırasıyla, $3,74 \pm 0,39$ mm; $66,00 \pm 5,09$; $1,36 \pm 0,6$; 3 ve 8 aydır (Tablo4.1.). Hastaların 8'inin (%13,3) uzun akstaki SA çapı 4. 0'ün üzerindeydi ve sadece 3'ünün (%5) EF'si %60'ın altındaydı.

Tablo 4.1. Hastaların bazal özellikleri

Yaş ortalaması	54,6±10,7
Erkek	36 (%60)
KAH	5 (%8,3)
HT	23 (%38,3)
Alkol kullanımı	13 (%21,6)
Önceden AF ablasyonu yapılanlar	7 (%11.6)
AF süresi ay ortanca, (IQR)	36 ay (24-96)
Amiodaron kullanan hasta	16 (%26,6)
Sol atriyum uzun aks çapı	3,74 ± 0,39 mm
Sol atriyum hacmi	48±3 ml
Ejeksiyon fraksiyonu (EF)	66,00± 5,09
Başarısız antiaritmik sayısı ortalama	1,36±0,6
EHRA skoru ortanca	3
İzlem süresi ortanca (min, maks)	8 (4-12) ay

Hastaların işlem öncesinde takılan 24 saatlik Holter izlemleriyle elde edilen KHD parametreleri ile işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri karşılaştırıldığında SDNN, SDANN ve RMSDD'de azalma görülse de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo4.2.).

Tablo 4.2. Hastaların işlem öncesi ve işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri

	Ablasyon öncesi	Ablasyondan 3 ay sonra	P değeri
SDNN (ms)	112±18,24	108,69±9,24	0,191
SDANN (ms)	109,84±25,31	87,41±25,73	0,083
RMSDD (ms)	32,41±17,02	28,78±10,9	0,55

İşlem öncesinde ve işlemten 3 ay sonra pulse doku doppler ile bakılan atriyum içi ve atriyumlar arası gecikmeler arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo4.3.).

Tablo 4.3. İşlem öncesinde ve işlemten 3 ay sonra pulse doku doppler ile bakılan, PA, atriyum içi ve atriyumlar arası gecikmeler

	Önce (ms)	3 ay sonra(ms)	P
PA Septal	106,28±15,96	112,15±14,99	0,275
PA Lateral	126,57±26,6	132,25±16,87	0,983
PA Triküspit	88,64±17,57	92,8±15,79	0,611
Sağ atriyum içi elektromekanik gecikme	16,9±9,2	23,7±15,6	0,317
Sol atriyum içi elektromekanik gecikme	24,43±6,96	23,67±5,09	0,190
Atriyumlar arası elektromekanik gecikme	40,44±17,08	46,44±17,83	0,890

4.2. İşlem ve İşlem Sonrası İzlem

İşlem sırasında tek transseptal ponksiyon yapılarak transseptal kılıftan dairesel haritalama kateteri ve ablasyon balonu sıralı olarak geçirildi. Ortalama işlem süresi 90,97±8,20 dakika, ortalama floroskopi süresi 21,05±2,44 dakikaydı. Kişi başına yapılan kriyobalon süresi 36,69(20-49)dakikaydı. Her dondurma için uygulama süresi 300 sn (40-400), kişi başına ortanca uygulama sayısı 8 (5-10) idi. Pulmoner ven başına uygulama sayısının ortancası 3 (2-5) idi. Dondurma işlemini erken sonlandırma nedenleri arasında frenik sinir stimülasyonu ile bakılan diyafram kasılmasının durması ve yeterli ısıya ulaşamaması vardı. Toplamda 246 pulmoner venin 241' i (%98) 28 mm balonla izole edilebildi. İzole edilemeyen pulmoner venlerden üçü sağ alt pulmoner ven ikisi sol alt pulmoner ven idi. 28 (%46.6) hastada sol ortak pulmoner ven varken 2 (%3.3) hastada sağ pulmoner venler ortak orifisle sol atriyuma açıliyordu ve 13 (%21.6) hastada aksesuar bir sağ pulmoner ven vardı. Sol üst pulmoner ven 10 (%16,6) hastada, sol alt pulmoner ven 24 (%40) hastada sağ üst

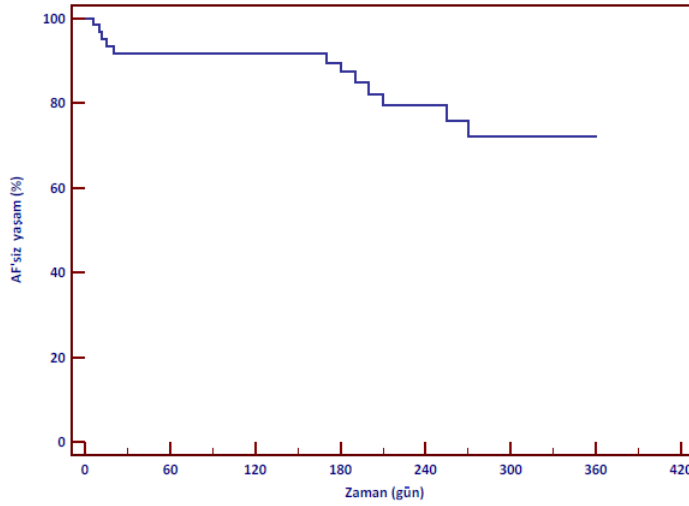
pulmoner ven 17 (%28.3) hastada, sağ alt pulmoner ven 24 (%40) hastada horizontal yerleşimliydi ve hastaların 42'sinde (%70) en az bir pulmoner ven horizontal yerleşimliydi. İşlem sırasında 7 hastada sol üst pulmoner veni dondururken birinde sol alt pulmoner veni dondururken ve ikisinde de sol üst pulmoner vende balon erime süresinde vagal reaksiyon gelişti, sekizinde 1 mg atropinle düzeldi, ikisinde atropine ek olarak sağ ventrikülden kısa süreli pacing ihtiyacı oldu. İşlem sonrasında 5 (%8.3) hastada minimal perikardiyal efüzyon gelişti. İşlem sonrasında bakılan biyokimyasal parametreler tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. İşlem sonrasında bakılan biyokimyasal parametreler

ESR ortanca (min, max)	3,0 (2-52)mm/saat
CRP ortanca (min, max)	0,80 (0,01-4,07) mg/dl
Troponin t ortanca (min, max)	0,41 (0,01-1,16) ng/mL
Myoglobin ortanca (min, max)	61 (25-243) ng/mL
CK-MB ortanca (min, max)	18,4 (2,69-56,88) ng/mL

4.3. İzlem sonuçları

Ortanca izlem süresi 8 (4-12) aydı. Hastaların 12'si (%20) 12 ay izlendi. Hastaların 46'sı (%76) 6 ay ve üzerinde izlendi. Hastaların tamamı ilk 3 ay boyunca antiaritmik tedavi aldı. Hastalar 3. ve 6. ve 9. aylarda poliklinik kontrolüne çağrıldı; 24 saatlik Holter izlemi yapıldı ve semptom sorgulaması yapıldı ve yakınmaları olduğunda başvurdular. Hastalardan 10'unda (%17) ilk 3 ayda AF tekrar (AFET) etti ve bu hastaların 8'inde (%80) AF 3. aydan sonra da tekrarladı. Bu hastalardan ikisine radyofrekans ile tekrar AF ablasyonu yapıldı ve ikisinde de sol üst ve sol alt pulmoner venlerde rekonneksiyon olduğu izlendi; altısı antiaritmik tedaviyle izleniyor. Üç hastada tipik atriyal flutter bir hastada sol atriyal taşikardi gelişti ve dördü de antiaritmik tedaviyle asemptomatik olarak izleniyor. Hastaların 48'i (%80) izlem süresince sinüs ritminde kaldı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. AF'siz yaşam Kaplan- Meier eğrisi. 12 ay sonunda hastaların %80'i sinüs ritmindeydi.

4.4. Geç tekrarlar ilişkili Risk faktörleri

AF'nin geç tekrarı (AFGT) için risk faktörleri için öncelikle tek değişkenli logistik regresyon analizi yapıldı. AFGT olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri tablo 5'te gösterildi. Yaş (OR= 1,18; % 95 CI, 1,05 –1,33; $p=0,006$), EHRA skoru (OR= 13,43, % 95 CI, 2,21-81,71, $p=0,005$), işlem öncesindeki sol atriyum içi elektromekanik gecikme (OR=1,57, % 95 CI, 1,16-2,12, $p=0,003$), işlemden 3 ay sonraki sol atriyum içi elektromekanik gecikme (OR=2,58, % 95 CI, 1,305-5,104, $p=0,006$) ve erken AF tekrarı (OR=60, % 95 CI, 18,61-417,86, $p<0,001$) AFGT ile ilişkili bulundu (Tablo 4.5.). Çok değişkenli regresyon analizinde de bütün bu değişkenlerle olan ilişki devam etti ($p<0,05$). Cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, PAF süresi, LA çapı, EF, horizontal pulmoner ven varlığı, işlem sonrası bakılan biyokimyasal belirteçler, alkol kullanımı, perikardiyal sıvı varlığı, vagal reaksiyonlar, KHD parametreleri, işlem süresi, skopi süresi, her bir pulmoner vene balon uygulama süresi ve ulaşılan minimum sıcaklık değerleri, toplam balon süresi, epikardiyal yağ miktarı geç AF tekrarı ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.5. AF tekrarı olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

Değişken	Geç tekrar var	Geç tekrar yok	P değeri
Yaş	61,75±9,91	52,80±10,25	0,002
Cinsiyet (E/K)	29/19	7/5	0,98
Hipertansiyon	6 (%50)	17 (%35.4)	0,41
EHRA skoru	4	3	0,001
Alkol kullanımı	5/12(%41.66)	8/48 (%16.6)	0,07
İşlem öncesindeki sol atriyum içi elektromekanik gecikme	34,14±9,45	23,09±5,43	<0,001
İşlemden 3 ay sonraki sol atriyum içi elektromekanik gecikme	31,00±3,31	22,66±4,40	<0,001
Erken AF tekrarı	8/12 (%66.7)	2/46 (%4.2)	<0.001
PAF süresi ay (ortanca)	60	36	0,35
SA çapı	3,75±0,39	3,68±0,39	0,55
SA hacmi	49±3 m	46±2 ml	0,72
EF (%)	65,50±3,52	66,15±5,45	0,63
İşlem süresi	84,33±8,64	94,51±20,84	0,22
Skopi süresi	21,25±11,31	20,13±8,43	0,55
Toplam balon süresi	2002±153	2191±527	0,74
SA-ESO (cm)	0,48±0,07	0,46±0,09	0,56
SA-PA (cm)	0,62±0,16	0,68±0,2	0,42
SA-TA (cm)	0,39±0,11	0,50±0,14	0,053

Tablo 4.6. AF'nin geç tekrarı ile ilişkili risk faktörleri

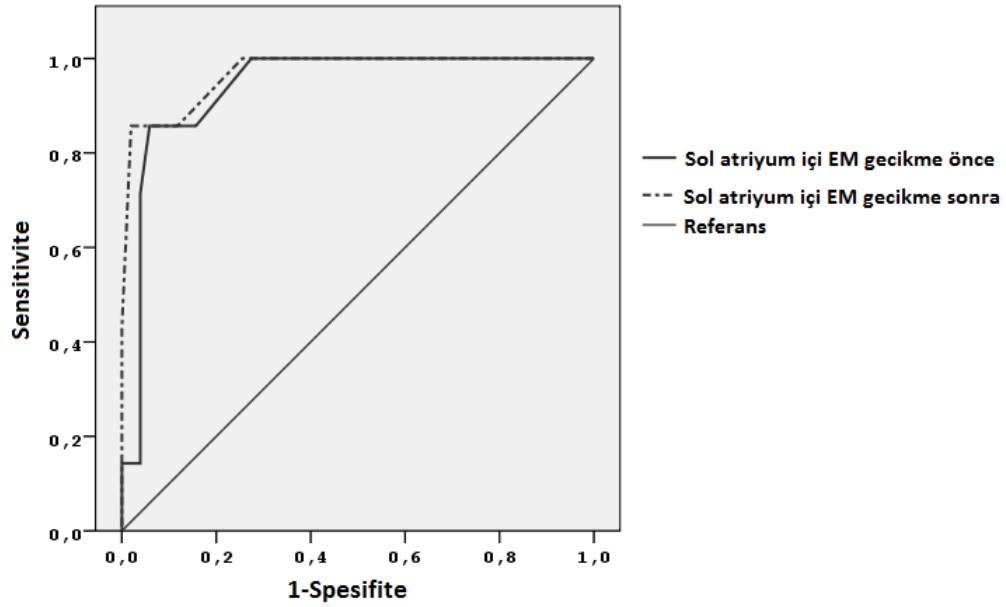
Risk faktörü	OR (%95 GA)	P değeri
Yaş	1,18 (1,05 –1,33)	0,006
EHRA skoru	13,43 (2,21-81,71)	0,005
İşlem öncesindeki sol atriyum içi elektromekanik gecikme	1,57 (1,16-2,12)	0,003
İşlemden 3 ay sonraki sol atriyum içi elektromekanik gecikme	2,58 (1,305-5,104)	0,006
Erken AF tekrarı	60 (18,61-417,86)	0.001

Yapılan ROC analizinde işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra bakılan sol atriyum içi elektromekanik gecikmelerin geç AF tekrarı öngörmede eğrinin altında kalan alan (AUC) değerleri sırasıyla 0.940 ($p < 0,001$) ve 0,969 ($p < 0,001$) olarak bulundu (Tablo 4.6.). İşlem öncesi sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %98 özgüllük ile geç AF tekrarı öngörmektedir. İşlem sonrası sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %94 özgüllük ile geç AF tekrarı öngörmektedir (şekil 4.2.).

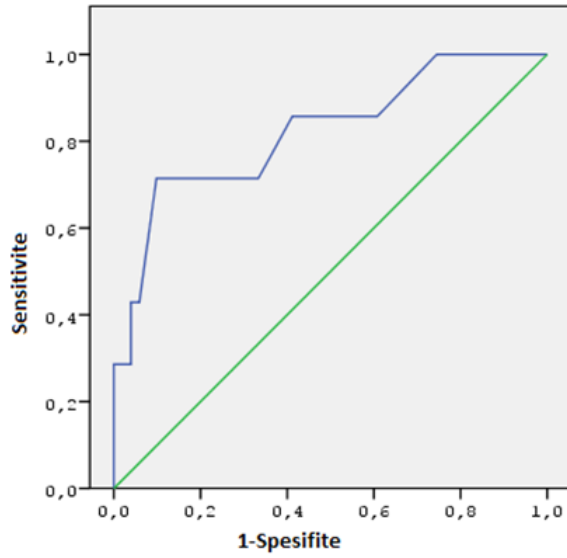
Yapılan ROC analizinde yaşın geç AF tekrarı öngörmede eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0,822($p=0,006$) olarak bulundu (Tablo 4.7.). Yaş kesim noktası 64 alındığında %71 duyarlılık ve %90 özgüllük ile geç AF tekrarı öngördürmektedir (Şekil 4.3.).

Tablo 4.7. Geç AF tekrarını öngörmede risk faktörlerinin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri

Faktör	AUC	P değeri
İşlem ncesi sol atriyum içi EM gecikme	0,940	p<0,001
İşlem sonrası sol atriyum içi EM gecikme	0,969	p<0,001
Yaş	0,822	p=0,006



şekil 4.2. Geç AF tekrarını öngörmede işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra sol atriyum içi elektromekanik (EM) gecikme için ROC analizi



Şekil 4.3. Geç AF tekrarını öngörmeye yaş için ROC analizi

4.5. İşlem komplikasyonları

Bu analizlere alınmayan fakat bu dönemde işleme alınan 1 hastada tamponad gelişti, perikardiyosentez uygulandı ve işleme devam edilmedi. Hiçbir hastada kasık hematomu, retroperitoneal kanama ve psödoanevrizma olmadı, bir hastada işlem sonrası femoral arteriyovenöz fistül gelişti ve fistül cerrahi olarak kapatıldı. Bir hastada sağ üst pulmoner vene ablasyon yapılıyorken sağ frenik sinir felci gelişti ve kriyoenerjinin erken sonlandırılmasıyla düzeldi. Uzun dönemde frenik sinir felci gelişen hasta olmadı. Hiçbir hastada atriyoözafajiyal fistül, inme, ölüm ve başka işlem komplikasyonu olmadı.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada 28 mm kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastaların işlem sonrasında AF tekrarının öngördürücüleri araştırılmıştır. Ortanca 8 (4-12) ay izlem sonrasındaki başarı %80 olarak bulunmuştur. İlk 3 aylık periyodu kör dönem olarak kabul eden önceki çalışmalardaki 1 yıllık AF'siz yaşam oranı %72,83'dir (519 hasta, %95 CI, %68,79-76,62)(104) . Paroksizmal AF için başarısız antiaritmik ilaç sonrasında kriyobalon ablasyonla antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştıran randomize STOP-AF çalışmasında, 3 aylık kör dönem kabul edildiğinde kriyobalon ablasyon yapılan hastaların 1 yıllık AF'siz yaşam oranları %69.9 (114/163) iken antiaritmik ilaç grubunda bu oran %7.3 (6/82) olarak bulunmuştur(114) . Bizim çalışmamızda başarı oranının biraz daha yüksek olması; hastaların yapısal kalp hastalığı olmamasına, sol atriyum boyutlarının normal olmasına, sadece paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarının alınmasına, bu konuda deneyimli olan tek merkez çalışması olması ve 12 aylık izleme ulaşan hasta sayısının az olmasına 12 (%20) bağlı olabilir.

Ortalama işlem süresi (90,97±8,20 dakika) ve ortalama floroskopi süresi (21,05±2,44 dakika) diğer çalışmalarla(104) karşılaştırıldığında daha kısadır. Bu tek transseptal ponksiyon yapılmasına, pulmoner ven anatomisinin işlem öncesinde BT pulmoner anjiyografi ile değerlendirilmiş olmasına ve merkezimizin AF ablasyonundaki deneyimine bağlı olabilir.

Atriyal fibrilasyonda RF ile ablasyonla başarı son 10 yılda artmış olsa da tromboembolik olaylar, pulmoner ven stenozu, sol atriyal flutter, atriyoözofajiyal fistül oluşumu önemli komplikasyonlardır(115-118) . Kriyoablasyonun RF ablasyonla karşılaştırıldığında güvenliliğinin yanında potansiyel avantajları da vardır. Kriyoablasyonla oluşturulan lezyonlar RF ablasyonla oluşturulan lezyonlardan farklıdır, kriyoablasyonla oluşturulan lezyonlar daha keskin sınırlı ve endotel hasarı daha az olduğundan yüzey trombozu daha azdır(119,120) . Kriyoablasyona başlandığında buz kristalleri olduğundan kateter duvara yapışır ve daha sabit bir pozisyon alır. Venlerin içine RF enerjisi verilmesi venöz stenoz, endoluminal tromboz veya tamponada ve yan arterlerde hasara neden olarak perforasyona neden olabilir, kriyotermal enerjinin bu konuda daha avantajlı olduğu gösterilmiştir(121) . Bizim serimizde de komplikasyon oranı azdır. Bir tamponad olgusu (%1,6) da

perkütan perikardiyosentezle tedavi edilmiş ve cerrahi gerekmemiştir, bir hastada arteriyovenöz fistül (%1.6) geliştiği için cerrahi yapılmıştır, bir hastada frenik sinir felci (FSF) gelişmiş (%1.6) ve dondurma işlemine son verilir verilmez düzelme olmuştur, hiçbir hastada atriyoözafagiyal fistül, inme, ölüm ve başka işlem komplikasyonu olmamıştır.

Kriyobalonla AF ablasyonu yapılan çalışmaları analiz eden son zamanlarda yayınlanan sistematik bir review'de abdominal palpasyon ve sağ PV'lerin ablasyonu sırasında SVK'dan frenik sinir stimülasyonuna karşın FSF oranının %6.38 (86/1,349 işlem) olduğu, ablasyon sonrasında devam eden FSF oranı 4.73% (67/1,349) olduğu belirtilmiştir. Frenik sinir SÜPV ağzının çok yakınından geçtiğinden SÜPV antrumunun daha distal düzeyinden ablasyon yapmak balonla frenik sinir arasındaki mesafeyi açacaktır(122) . PV içinde derin kriyoablasyon kan akımının ısıtıcı etkisi daha az olacağından soğucu daha derin dokulara transfer eder. Bu nedenle PV'lerin içine giren küçük çaptaki balonlar FSF riskini artırır. Büyük balonların kullanımı FSF'yi azaltsa da tam olarak ortadan kaldırmamıştır(122) . Bizim çalışmamızda bu oranın daha düşük olma nedeni sadece 28 mm balon kullanılması, olgu sayısının az olması ve işlem sırasında FSF'nin iyi izlenmesi olabilir.

Kriyobalon ablasyonunda pulmoner ven stenozu (PVS) insidansı tartışmalıdır. STOP-AF çalışmasından önce kriyobalon ablasyonla PVS olmadığı düşünülüyordu(123) . Sistematik tarama yapan birçok çalışma hiç PVS bildirmemişti(124-131) . Fakat STOP-AF çalışmasında bu oran %3,07 olarak saptandı. Bu muhtemelen farklı sonlanım tanımlamalarından kaynaklanmaktaydı. AF literatüründe PVS en sık çap ölçümleri temel alınarak belirtilir(tipik olarak PV çapında %70 azalma). STOP-AF çalışması PVS'u bazal kesit alanından %75 azalma olarak tanımlamıştı; bu da PV çapındaki %50 azalmaya denk gelir. Bu nedenle bu tanımlama PVS'yi olduğundan fazla gösterir ve bu onun diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını sınırlar. Semptomatik veya girişim gerektiren PVS oranının düşük olduğu (%0,17) güvenle söylenebilir(104) . Bizim çalışmamızda hiç semptomatik PVS olmadı.

Cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, PAF süresi, LA çapı, EF, horizontal pulmoner ven varlığı, işlem sonrası bakılan biyokimyasal belirteçler, perikardiyal sıvı varlığı, alkol kullanımı, vagal reaksiyonlar, KHD parametreleri, işlem süresi, skopi süresi, her bir pulmoner vene balon uygulama süresi ve ulaşılan minimum sıcaklık değerleri, toplam balon süresi, epikardiyal yağ miktarı geç AF tekrarı ile ilişkili bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kardiyak otonom sinir sistemi modülasyonu

PV izolasyonu sonrasında AF'nin tam iyileşmesinden sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. PV'lerin yakınında bulunan intrinsik kardiyak otonom sinir sisteminin (İKOSS) de PV ablasyonu sırasında ablate edilmesinin başarılı AF ablasyonunda rolü olduğu ortaya atılmıştır. İKOSS sol atriyumun arka tarafında birbiriyle ilişkili nöral ağı olan 4 gangliyon pleksusunu (GP) içerir, serbest sinir uçları PV'lerin ön yüzünde subendotel olarak kümelenmiştir. 4 gangliyon pleksusu, sağ üst pulmoner ven (ön sağ GP), inferiyor vena kava ile iki atriyumun birleşim yerinde (inferiyor sağ GP), sol üst pulmoner venin kökünde (üst sol GP) ve sol alt pulmoner venin kökünde (alt sol GP) epikardiyal yağ yastıkçıkları içinde yer alırlar. GP'lerin PV ostiumlarına yakınlıklarından dolayı sadece PV'lerdeki iletinin yok edilmesinin mi yoksa GP'lerinin yok edilmesinin mi AF'yi tedavi ettiği açık değildir(132) .

Köpeklerde GP ablasyonu hem aynı taraftaki hem de karşı taraftaki PV'lerden AF indüklenebilirliğini önemli derecede azaltır(133) . Diğer bir köpek modelinde de kolinerjik AF'nin sürdürülebilmesi için PV iletisinin intakt olmasının değil intakt GP'nin olması gerektiği gösterilmiştir(134) . İnsan atriyal fibrilasyonundaki sonuçlar farklı hasta populasyonları, farklı işlem yaklaşımları ve farklı sonlanım noktaları tanımlamaları nedeniyle tartışmalıdır. Dairesel PV izolasyonu ile karşılaştırıldığında tek başına GP ablasyonunun AF tekrarlama ve AF'nin indüklenmesi üzerindeki sonuçları iyi değildir(69,135-137) . Holter EKG kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliği(KHD) gibi parametreler İKOSS modülasyonunun göstergeleridir(138) . Sol ve sağ PV'leri RF enerjisiyle dairesel ablasyonunun kardiyak otonom inervasyonu önemli şekilde etkilediği işlem öncesinde ve sonrasında 5 dakikalık

kısa EKG kayıtlarında KHD'deki belirgin azalma ile gösterilmiştir(139) . Daha uzun süreli gözlemler dairesel RF ablasyonu sonrasında ilk 3-6 aylık sürede KHD'de belirgin azalma olduğunu göstermiştir(69) . Dairesel RF ablasyonu ile PV izolasyonu yapılan hastalarda izlem süresince KHD'de anlamlı azalma olan hastalarda klinik başarıda iyileşme izlenmiştir(69) .

Kriyobalon ile AF ablasyonu da RF ablasyona göre yeni bir ablasyon yöntemidir. Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonunun İKOSS üzerine etkisinin varlığı ve bu etkinin ablasyon başarısına etkisini belirlemek için hastalara işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra Holter izlemi ile KHD değerlendirildi ve işlem sırasındaki vagal yanıt kaydedildi ve bunların işlem başarısına etkisi araştırıldı. Çalışmanın sonunda işlem öncesi KHD ile işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). İşlem öncesindeki ve sonrasındaki KHD parametreleri ile geç AF tekrarı arasında yapılan tek değişkenli varyans analizinde ilişki saptanmadı($p>0,05$). Oswald ve ark(132) .'ın yaptığı bir çalışmada kriyobalon ile AF ablasyonunun İKOSS'i anlamlı olarak değiştirdiği fakat bu etkinin geçici olup 3. ayda normale döndüğünü göstermiştir. Bu nedenle bizim serimizde işlem öncesi ve işlemden 3 ay sonraki KHD parametreleri arasında fark olmamasının nedeni KHD'de işlem sonrası geçici değişim süresinin normale döndüğü üçüncü ayda bakılmış olması olabilir. Vagal etki ve KHD ile geç AF tekrarıyla ilişki bulunamamasının nedeni AF başarısı üzerinde İKOSS modülasyonunun PV izolasyonundan daha az etkili olmasına bağlı olabilir.

Kardiyak enzimler, ESR, CRP

Daha önceki çalışmalarda ablasyon sonrası PV'ler etrafında oluşan inflamasyona bağlı olarak hem inflamasyon belirteçlerinin hem de troponinin yükseldiği gösterilmiştir(105,140) . Bizim çalışmamızda da bu belirteçler yükseldi, fakat belirteçlerin yükselme miktarı ile geç atriyal fibrilasyon tekrarı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Bu belirteçler toplamda oluşan inflamasyonu ve hasarı gösterdiklerinden spesifik olarak sadece PV- SA bileşkesini göstermezler, işlem sırasında oluşan sol atriyum duvarındaki inflamasyonu ve hasarı da gösterirler.

Perikardiyal efüzyon

Perikardiyal efüzyon AF ablasyonunun en sık komplikasyonlarından biridir; bazen tamponad bazen de asemptomatik efüzyon olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların %10'unda perikardiyal efüzyon vardı. Bunlardan biri tamponadken beşi minimal perikardiyal efüzyondu. Bu sonuçlar Chierchia ve ark.(141) 'ın yaptığı kriyobalonla RF ablasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarında kriyobalon ablasyonu sonrasında oluşan perikardiyal efüzyon oranına benzemektedir. Perikardiyal efüzyon varlığı birçok faktörle açıklanabilir. AF ablasyonu sırasında SA'da geniş lezyonlar oluşturulması perikard efüzyonu oluşmasında merkezi rolü oynuyor olabilir. Bizim çalışmamızda bütün ablasyonlar 28 mm çaplı balonla yapıldı. Son zamanlardaki çalışmalar bu daha büyük olan balonun atriyumun daha geniş kısmını hedef aldığını ve böylece RF ile yapılan dairesel PV izolasyonuna benzer genişlikte lezyonlar oluşturduğunu belirtmektedir(142,143) . Ek olarak perikard efüzyonu lezyon derinliğinin bir göstergesi olabilir. RF ile gösterilmiş olmasına karşın birçok deneysel çalışmada kriyoablasyon ile transmural lezyon oluşturmanın daha zor olduğu gösterilmiştir(144-146) . Fakat bu çalışmalar fokal uçlu kriyokateterle yapılmış olan ablasyonların sonuçlarıdır. Son zamanlardaki verilerde kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan bir grup hastada özafagus ülserlerinin %17 oranında olduğu kaydedilmiştir(147) .Hiç fistül görülmemesine ve kontrolde bütün bu ülserasyonların iyileşmesine karşın bu kriyobalon ile derin lezyonlar oluşturulabildiğinin kanıtı olabilir. Bu durumda perikardiyal sıvı da lezyonun transmural olduğunun bir göstergesi olabilir. Bizim çalışmamızda perikardiyal sıvı ile geç AF tekrarı arasında bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$). Perikardiyal efüzyon tüm PV'deki derin lezyondan değil de herhangi bir PV'deki derin lezyona bağlı olabilir; özgül değildir. Bu nedenle geç AF tekrarıyla ilişkili olmayabilir. SA duvarının mikroperforasyonları kriyobalonla ablasyondansa daha çok RF ablasyonla ilişkili olsada SA'da büyük bir kılıfla (12F) kateter manipülasyonu sırasında travmanın da kriyobalon sırasında perikard sıvısının nedeni olabileceği akıld tutulmalıdır.

Periatriyal yağ doku

Batal ve ark.(113) çalışmalarında sol atriyumun arkasındaki yağ doku kalınlığındaki artışın yaş, vücut kitle indeksi ve SA alanından bağımsız olarak AF yüküyle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu epikardiyal yağ dokusunun inflamatuvar medyatörlerin kaynağı olmasına ve bölgesel inflamatuvar yanıtın AF gelişimine katkısı olmasına bağlandı. SA arkasındaki periatriyal epikardiyal yağ tarafından oluşturulan inflamatuvar medyatörlerin PV ostiyumlarındaki ektopik odakların aktivasyonunu arttırdığı düşünüldü. Fakat bu çalışmada kesin neden sonuç ilişkisi kurulamamıştı ve daha fazla çalışmanın gerekliliği vurgulanmıştı. Bizim çalışmamızda periatriyal yağ dokusuyla AF rekürrensi arasında ilişki saptanamadı.

Çalışmamızda AFGT ve EF ve SA boyutu arasında ilişki olmamasının nedeni hastaların EF ve SA boyutlarının normal olması olabilir, gerçekten de hastaların sadece 8'inin (%13,3) uzun aksdaki SA çapı 4. 0'ün üzerindeydi ve sadece 3'ünün (%5) EF'si %60'ın altındaydı. Bu nedenle sol atriyum yeniden şekillenmesinin daha az olduğu bir gruptu. AF öyküsünün süresiyle AFGT arasında ilişki bulunmaması da AF süresinin AF epizotlarının asıl uzunluğuna eşit olmadığıyla ve böylece atriyal yeniden şekillenmenin boyutunu yansıtmayacağıyla açıklanabilir.

Yaş

Önceki çalışmalarda yaş artışının hem maze ameliyatı yapılan hastalarda hem de RF ile ablasyon yapılan hastalarda AF rekürrensi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (148-151) . Normal yaşlanma süreci iletide homojenliği bozacak anatomik değişikliklere neden olur ve bu da reentrinin oluşması için gerekli ortamı oluşturur . Yaşla ilişkili interstisyel fibrozis gelişimi ileti hızında azalmaya neden olur ve reentri için substrat oluşturur. Yaşlılarda AF patogenezinde atriyal miyositlerin interstisyel fibrozisle yer değiştirmesinin önemli olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda yaş artışı geç AF tekrarı için risk faktörü olarak bulundu ve yaş kesim noktası 64 alındığında %71 duyarlılık ve %90 özgüllük ile geç AF tekrarını öngördürdüğü saptandı. Bu sonuç da AF'nin tekrarlaması için substrat değişikliğinin önemini ortaya koyar.

Alkol

Epizodik ağır alkol alımının AF'ye neden olması uzun süreler “tatil kalp sendromu” (holiday heart syndrome) olarak adlandırılmıştır(152) . Son zamanlarda sadece epizodik alkol alımının değil sürekli ağır alkol alımı alışkanlığının da AF ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür(153) . Fakat bu hipotezi doğrulamaya çalışan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Son zamanlarda yayınlanan bir metaanalizde ağır alkol alma alışkanlığının AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(154) . Bizim çalışmamızdaki hastalar hafif-orta düzeyde alkol tükettikleri için ve çalışmada hiç ağır alkol tüketimi olan hasta olmadığı için AF tekrarıyla alkol kullanımı ilişkisiz bulunmuş olabilir.

EHRA skoru

Çalışmada geç AF tekrarı olmayan hastaların EHRA skor ortancası 3'ken, geç AF tekrarı olan Hastaların EHRA skor ortancası 4 olarak bulundu ($p=0,005$). Daha yüksek EHRA skorunun geç AF tekrarıyla ilişkili olmasının nedeni bu hastalarda AF tekrarının daha fazla olmasına değil bu hastaların ataklarının daha semptomatik olmasına ve daha çok tanı almasına bağlandı.

Sol Atriyum İçi Elektromekanik Gecikme

AF atriyal mekanik fonksiyonun bozulması ile sonuçlanan düzensiz atriyal aktivasyonla karakterizedir. AF'nin başlaması ve sürdürülmesi hem başlatıcı faktörü hem de anatomik substratı gerektirir. AF ile ilgili önemli nokta aritmi başladığında aritminin kendi kendini sürdürmesidir. Bunun nedeni muhtemelen atriyumun yeniden şekillenmesidir. Atriyumun yeniden şekillenmesi anatomik, hücresel ve elektrofizyolojik düzeylerde olur(155) . AF'deki elektriksel yeniden şekillenme; atriyal efektif refrakter periyodun kısalması, atriyal efektif refrakter periyodun kalp hızındaki değişmelere uyumsuzluğu ve atriyum içi ileti zamanında uzama olarak tanımlanır(156) . Birçok çalışmada atriyumlar arası ve atriyum içi ileti bloğuyla AF arasında ilişki gösterilmiştir(157,158) .

Kumagai ve ark.(159) lone AF'si olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyon sonrasında inter ve atriyum içi iletinin uzadığını göstermiştir. Kısa refrakter periyot ve ileti gecikmesi AF sırasında reentran dalgacık sayısını arttırabilir.

İnteratriyal ve atriyum içi iletideki gecikme atriyal refrakterliğin homojen olmamasına neden olur. PAF'ı olup yapısal kalp hastalığı olmayan 43 hastanın incelendiği bir çalışmada atriyal refrakterliğin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Yapısal atriyal yeniden şekillenme sürecinde AF'nin sürekliliği konneksin 40 miktarında azalmaya ve bu nedenle bölgesel ileti anormalliklerine neden olur ve bu da reentran yolların da kendi kendini sürdürmesine neden olur(160) . AF'de sol atriyumda fibrozis olabilir, bu da anizotropiye neden olur, anizotropik atriyal ileti ileti gecikmesini sürdürür ve atriyum içinde refrakterliği değiştirir ve reentran ritim bozukluğunun devam etmesini sağlar. Çalışmada işlem öncesinde ve işlemden 3 ay sonra intrasol atriyal gecikmenin geç AF tekrarının öngördürücüsü olduğu saptandı ($p<0,001$). Deniz ve ark.'ın(161) çalışmasında sol atriyum içi mekanik gecikmenin PAF'lı hastalarda arttığı ve PAF'ın bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmişti. Bizim çalışmamızda da işlem öncesi ve işlemden 3 ay sonraki sol atriyum içi EM geç AF tekrarıyla ilişkili bulundu. Bu da işlem öncesinden başlayan atriyal yeniden şekillenmenin ablasyon sonrasında da devam ettiği ve AF'nin başlatıcısı dışında atriyal substratın da aritminin sürekliliğinde önemli olduğunun bir göstergesidir. Deniz ve ark.(161) çalışmasında 25 ms üzerindeki atriyum içi EM gecikmenin %79 duyarlılık ve %66 özgüllük ile PAF'ı öngördüğünü belirtmişti. Bizim çalışmamızda İşlem öncesi sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %98 özgüllük ile geç AF tekrarını öngördürdüğünü, İşlem sonrası sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %94 özgüllük ile geç AF tekrarını öngördürdüğü bulundu. Bu değer Deniz ve ark'.ın (161) çalışmasındaki değerden daha fazladır, bunun nedeni Deniz ve ark'.ın PAF'lı hastaları normal hastalarla karşılaştırıyor olması ve bizim zaten PAF'lı hasta grubuyla çalışıyor olmamızdan olabilir.

Erken AF tekrarı

Önceki çalışmalarda AFET'in , RF ile ablasyon sonrasında yaklaşık olarak hastaların %33.8–54'ünde görülen sık bir durum olduğu gösterilmiştir(162-165) . AFET'in olası nedenleri: (1) RF enerjisinin neden olduğu histopatolojik hasar sonrası akut inflamatuvar yanıtın neden olduğu geçici uyarıcı etki; (2) SA ve PV arasındaki elektriksel iletinin yeniden sağlanması ve/veya ablasyon hattında elektriksel aktivitenin tekrar başlaması; (3) PV dışında AF'yi tetikleyen bir odak varlığı; (4) otonom sinir sisteminin geçici dengesizliğidir. Richter ve ark(163) . ve Arya ve ark(166) . çoklu değişkenli analizlerinde AFET'in uzun dönemde ablasyon başarısızlığının önemli öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdi. Lee ve ark(167) . ve Cai ve ark(165) ., Khayhin ve ark.(168) AFET'in PAF için yapılan kateter ablasyonunun uzun dönem başarısını etkilediğini ve geç dönem AF tekrarı öngördürdüğünü gözlemlemiştir. Tao ve ark .(169) AFET'in çok geç AF tekrarı öngördürdüğünü göstermişti. Bizim çalışmamızda da ve erken AF tekrarı (OR=60, % 95 CI, 18,61-417,86, p<0.001) AF'nin geç tekrarı en önemli öngördürücüsüdür. Bizim çalışmamızda hastalardan 10'unda (%17) ilk 3 ayda AF tekrarlardı. Bu çalışmada AFET oranının daha düşük olma nedeni ablasyonun kriyobalonla yapılmasına ve bu nedenle RF ile ablasyonda olandan daha az inflamasyon yanıtının ve daha az uyarıcı etkinin olmasına ve hastaların tamamının PAF'lı hastalar olması ve SA boyutlarının normal olmasına PV dışı tetikleyicilerin daha az olmasına bağlı olabilir. Daha önceki çalışmalarda AFET olan hastaların yaklaşık yarısının geç dönemde AF'leri tekrarlamamıştır(162,163,170,171) , fakat bizim çalışmamızda hastalarımızın 2'sinde (%20) PAF 3. aydan sonra tekrar etmemiştir. Bizim çalışmamızda PAF tekrarı 3. ay sonrasında daha fazla devam etmesi bu çalışmanın kriyo enerji, diğer çalışmaların RF enerjiyle yapılmasından kaynaklanabilir. Bu RF enerjisiyle oluşan inflamasyonun geçici tetikleyici etkisi ile erken dönemde AF tekrarı daha fazla olmasına, kriyoenerjiyle inflamasyonun ve tetikleyici etkisinin daha az olmasına ve erken dönemdeki AF'nin nedeninin aslında PV rekonneksiyonuna bağlı olmasına ve bu nedenle de devam etmesine bağlanabilir. RF ablasyon için blanking periyottan bahsedilirken, kriyoablasyon için kör dönemin gerçekten var olup olmadığı tekrar düşünülmelidir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmamızda birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hasta sayısı görece olarak düşüktür. İzlem süresi 12 ayla sınırlıdır ve hastaların sadece 12 (%20)'si bu süreye ulaşabilmiştir, bu nedenle uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Çalışmada AF tekrarlama 24 saatlik Holter izlemi ve hastaların yakınmaları olduğunda çekilen EKG değerlendirilerek belirlenmiştir. Bu nedenle asemptomatik ve Holter izlemi süresinin dışında olan AF tekrarlamaları gözden kaçmış olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri olan ve AF'nin tekrarlamaında önemlilik gösteren substrat varlığının (fibrozis) belirlenmesi için manyetik rezonans görüntülemenin kullanımı da ekokardiyografi ile birlikte yararlı bir yöntem olabilir.

7. SONUÇLAR

1. Kriyobalon ile atriyal fibrilasyon ablasyonu RF ablasyona benzer etkinlik ve güvenilirlikte sonuçlar vermektedir.
2. Yaş kesim noktası 64 alındığında %71 duyarlılık ve %90 özgüllük ile geç AF tekrarını öngördürmektedir.
3. İşlem öncesi sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %98 özgüllük ile geç AF tekrarını öngörmektedir. İşlem sonrası sol atriyum içi elektromekanik gecikme 29,5 ms alındığında %85 duyarlılık ve %94 özgüllük ile geç AF tekrarını öngörmektedir. Bu da AF tekrarında substrat varlığının da önemli bir etken olduğunu göstermektedir.
4. Çalışmada erken AF tekrarı (OR=60, % 95 CI, 18,61-417,86, p<0.001) AF'nin geç tekrarının en önemli öngördürücüsü olarak bulundu. Bu da kriyoablasyonda RF ablasyondakine benzer üç aylık kör dönem varlığını tekrar sorgulama gerektiğini düşündürür.

8. Kaynaklar

- 1.Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A. ve diğ erleri. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 114 (7), e257-354.
- 2.Stewart, S., Hart, C.L., Hole, D.J., McMurray, J.J. (2001) Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 86 (5), 516-521.
- 3.Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V. ve diğ erleri. (2001) 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*, 285 (18), 2370-2375.
- 4.Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Abhayaratna, W.P. ve diğ erleri. (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, 114 (2), 119-125.
- 5.Heeringa, J., van der Kuip, D.A., Hofman, A., Kors, J.A., van Herpen, G., Stricker, B.H. ve diğ erleri. (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27 (8), 949-953.
- 6.Naccarelli, G.V., Varker, H., Lin, J., Schulman, K.L. (2009) Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 104 (11), 1534-1539.
- 7.Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S. ve diğ erleri. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task

- Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31 (19), 2369-2429.
8. Wyse, D.G., Waldo, A.L., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Rosenberg, Y., Schron, E.B. ve diğerleri. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347 (23), 1825-1833.
 9. Van Gelder, I.C., Hagens, V.E., Bosker, H.A., Kingma, J.H., Kamp, O., Kingma, T. ve diğerleri. (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347 (23), 1834-1840.
 10. Hsu, L.F., Jais, P., Sanders, P., Garrigue, S., Hocini, M., Sacher, F. ve diğerleri. (2004) Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 351 (23), 2373-2383.
 11. Khan, M.N., Jais, P., Cummings, J., Di Biase, L., Sanders, P., Martin, D.O. ve diğerleri. (2008) Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med*, 359 (17), 1778-1785.
 12. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., Wyse, D.G., Dorian, P., Lee, K.L. ve diğerleri. (2008) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, 358 (25), 2667-2677.
 13. Hohnloser, S.H., Crijns, H.J., van Eickels, M., Gaudin, C., Page, R.L., Torp-Pedersen, C. ve diğerleri. (2009) Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 360 (7), 668-678.
 14. Shah, A.N., Mittal, S., Sichrovsky, T.C., Cotiga, D., Arshad, A., Maleki, K. ve diğerleri. (2008) Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 19 (7), 661-667.
 15. Wilber, D.J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A. ve diğerleri. (2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303 (4), 333-340.
 16. Calkins, H., Reynolds, M.R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A. ve diğerleri. (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or

- radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2 (4), 349-361.
- 17.Noheria, A., Kumar, A., Wylie, J.V., Jr., Josephson, M.E. (2008) Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*, 168 (6), 581-586.
- 18.Jais, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R. ve diğerleri. (2008) Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118 (24), 2498-2505.
- 19.Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W. ve diğerleri. (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 293 (21), 2634-2640.
- 20.Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S. ve diğerleri. (2006) A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48 (11), 2340-2347.
- 21.Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J. ve diğerleri. (2007) HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 4 (6), 816-861.
- 22.Linhart, M., Bellmann, B., Mittmann-Braun, E., Schrickel, J.W., Bitzen, A., Andrie, R. ve diğerleri. (2009) Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20 (12), 1343-1348.
- 23.Kozluk, E., Gaj, S., Piatkowska, A., Kiliszek, M., Lodzinski, P., Dabrowski, P. ve diğerleri. (2010) Evaluation of safety and the success rate of cryoballoon ablation of the pulmonary vein ostia in patients with atrial fibrillation--a preliminary report. *Kardiol Pol*, 68 (2), 175-180.

24. Kuhne, M., Schaer, B., Ammann, P., Suter, Y., Osswald, S., Sticherling, C. (2010) Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly*, 140 (15-16), 214-221.
25. Bitter, T., Nolker, G., Vogt, J., Prinz, C., Horstkotte, D., Oldenburg, O. (2011) Predictors of Recurrence in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation: The Independent Role of Sleep-Disordered Breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
26. Lloyd-Jones, D.M., Wang, T.J., Leip, E.P., Larson, M.G., Levy, D., Vasan, R.S. ve diğeri. (2004) Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110 (9), 1042-1046.
27. Kirchhof, P., Auricchio, A., Bax, J., Crijns, H., Camm, J., Diener, H.C. ve diğeri. (2007) Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 28 (22), 2803-2817.
28. Jahangir, A., Lee, V., Friedman, P.A., Trusty, J.M., Hodge, D.O., Kopecky, S.L. ve diğeri. (2007) Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*, 115 (24), 3050-3056.
29. Allessie, M.A., Boyden, P.A., Camm, A.J., Kleber, A.G., Lab, M.J., Legato, M.J. ve diğeri. (2001) Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation*, 103 (5), 769-777.
30. Nattel S, E.J. (2004). Atrial fibrillation. J. J. Zipes DP (Ed.). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (4th ed. bs., s. 512-522). Philadelphia: WB Saunders
31. Schoonderwoerd, B.A., Van Gelder, I.C., Van Veldhuisen, D.J., Van den Berg, M.P., Crijns, H.J. (2005) Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, 48 (3), 153-168.
32. JE, O. (2004). Electrophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. J. J. Zipes DP (Ed.). *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* (s. 355-362). Philadelphia: WB Saunders

33. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G. ve diğerleri. (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339 (10), 659-666.
34. Chen, P.S., Chou, C.C., Tan, A.Y., Zhou, S., Fishbein, M.C., Hwang, C. ve diğerleri. (2006) The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17 Suppl 3, S2-7.
35. Arora, R., Verheule, S., Scott, L., Navarrete, A., Katari, V., Wilson, E. ve diğerleri. (2003) Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*, 107 (13), 1816-1821.
36. Chen, Y.J., Chen, S.A. (2006) Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 17 (2), 220-224.
37. Ho, S.Y., Anderson, R.H., Sanchez-Quintana, D. (2002) Atrial structure and fibres: morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovasc Res*, 54 (2), 325-336.
38. Jais, P., Hocini, M., Macle, L., Choi, K.J., Deisenhofer, I., Weerasooriya, R. ve diğerleri. (2002) Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 106 (19), 2479-2485.
39. Lin, W.S., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Lin, Y.K., Tsao, H.M. ve diğerleri. (2003) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*, 107 (25), 3176-3183.
40. Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A. (1964) A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, 67, 200-220.
41. Allesie MA, e.a. (1985). Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. J. J. Zipes DP (Ed.). *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York: Grune & Stratton
42. Moe, G.K. (1968) A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*, 1 (2), 145-146.
43. Moe, G.K., Abildskov, J.A. (1959) Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58 (1), 59-70.
44. Vaquero, M., Calvo, D., Jalife, J. (2008) Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm*, 5 (6), 872-879.

45. Jalife, J., Berenfeld, O., Mansour, M. (2002) Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54 (2), 204-216.
46. Atrial Fibrillation (2009). J. M. M. Ziad Issa, Douglas P. Zipes (Ed.). Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease (s. 208-286). Philadelphia: Saunders Elsevier
47. Schotten, U., Duytschaever, M., Ausma, J., Eijssbouts, S., Neuberger, H.R., Allessie, M. (2003) Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation*, 107 (10), 1433-1439.
48. Nattel, S. (2002) New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, 415 (6868), 219-226.
49. Fioranelli, M., Piccoli, M., Mileto, G.M., Sgreccia, F., Azzolini, P., Risa, M.P. ve diğerleri. (1999) Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22 (5), 743-749.
50. Herweg, B., Dalal, P., Nagy, B., Schweitzer, P. (1998) Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82 (7), 869-874.
51. Pokushalov, E., Romanov, A., Artyomenko, S., Turov, A., Shugayev, P., Shirokova, N. ve diğerleri. (2010) Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace*, 12 (3), 342-346.
52. Alboni, P., Botto, G.L., Baldi, N., Luzi, M., Russo, V., Gianfranchi, L. ve diğerleri. (2004) Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med*, 351 (23), 2384-2391.
53. Kirchhof, P., Bax, J., Blomstrom-Lundquist, C., Calkins, H., Camm, A.J., Cappato, R. ve diğerleri. (2009) Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*, 30 (24), 2969-2977c.
54. Cosio, F.G., Aliot, E., Botto, G.L., Heidbuchel, H., Geller, C.J., Kirchhof, P. ve diğerleri. (2008) Delayed rhythm control of atrial fibrillation may be a cause

- of failure to prevent recurrences: reasons for change to active antiarrhythmic treatment at the time of the first detected episode. *Europace*, 10 (1), 21-27.
55. Kirchhof, P. (2009) Can we improve outcomes in AF patients by early therapy? *BMC Med*, 7, 72.
56. Van Gelder, I.C., Groenveld, H.F., Crijns, H.J., Tuininga, Y.S., Tijssen, J.G., Alings, A.M. ve diğerleri. (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362 (15), 1363-1373.
57. McNamara RL, B.E., Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL. (2001). Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/Technology assessment) In: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ 01-E026. bs.).
- 58.
59. Hohnloser, S.H., Kuck, K.H., Lilienthal, J. (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, 356 (9244), 1789-1794.
60. Carlsson, J., Miketic, S., Windeler, J., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S. ve diğerleri. (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, 41 (10), 1690-1696.
61. Singh, S.N., Tang, X.C., Singh, B.N., Dorian, P., Reda, D.J., Harris, C.L. ve diğerleri. (2006) Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation: a Veterans Affairs Cooperative Studies Program Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 48 (4), 721-730.
62. Corley, S.D., Epstein, A.E., DiMarco, J.P., Domanski, M.J., Geller, N., Greene, H.L. ve diğerleri. (2004) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, 109 (12), 1509-1513.
63. Pedersen, O.D., Bagger, H., Keller, N., Marchant, B., Kober, L., Torp-Pedersen, C. (2001) Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*, 104 (3), 292-296.

- 64.Pappone, C., Rosanio, S., Augello, G., Gallus, G., Vicedomini, G., Mazzone, P. ve diğerleri. (2003) Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol*, 42 (2), 185-197.
- 65.Wann, L.S., Curtis, A.B., January, C.T., Ellenbogen, K.A., Lowe, J.E., Estes, N.A., 3rd ve diğerleri. (2011) 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Heart Rhythm*, 8 (1), 157-176.
- 66.Marrouche, N.F., Martin, D.O., Wazni, O., Gillinov, A.M., Klein, A., Bhargava, M. ve diğerleri. (2003) Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation*, 107 (21), 2710-2716.
- 67.Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M. ve diğerleri. (2004) Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 110 (15), 2090-2096.
- 68.Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T. ve diğerleri. (2004) A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, 43 (11), 2044-2053.
- 69.Pappone, C., Santinelli, V., Manguso, F., Vicedomini, G., Gugliotta, F., Augello, G. ve diğerleri. (2004) Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 109 (3), 327-334.
- 70.Scherlag, B.J., Nakagawa, H., Jackman, W.M., Yamanashi, W.S., Patterson, E., Po, S. ve diğerleri. (2005) Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 13 Suppl 1, 37-42.

71. Haissaguerre, M., Marcus, F.I., Fischer, B., Clementy, J. (1994) Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 5 (9), 743-751.
72. Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M. ve diğeri. (1997) A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*, 95 (3), 572-576.
73. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Garrigue, S., Takahashi, A., Lavergne, T. ve diğeri. (2000) Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*, 101 (12), 1409-1417.
74. Haissaguerre, M., Shah, D.C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I. ve diğeri. (2000) Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 102 (20), 2463-2465.
75. Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., Vicedomini, G., Loricchio, M.L., Shpun, S. ve diğeri. (1999) Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*, 100 (11), 1203-1208.
76. Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G. ve diğeri. (2000) Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*, 102 (21), 2619-2628.
77. Robbins, I.M., Colvin, E.V., Doyle, T.P., Kemp, W.E., Loyd, J.E., McMahon, W.S. ve diğeri. (1998) Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 98 (17), 1769-1775.
78. Pappone, C., Oreto, G., Rosanio, S., Vicedomini, G., Tocchi, M., Gugliotta, F. ve diğeri. (2001) Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 104 (21), 2539-2544.
79. Takahashi, A., Iesaka, Y., Takahashi, Y., Takahashi, R., Kobayashi, K., Takagi, K. ve diğeri. (2002) Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 105 (25), 2998-3003.

- 80.Callans, D.J., Gerstenfeld, E.P., Dixit, S., Zado, E., Vanderhoff, M., Ren, J.F. ve diğerleri. (2004) Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 15 (9), 1050-1055.
- 81.Arentz, T., von Rosenthal, J., Blum, T., Stockinger, J., Burkle, G., Weber, R. ve diğerleri. (2003) Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation*, 108 (20), 2484-2490.
- 82.Karch, M.R., Zrenner, B., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Ndrepepa, G., Dong, J. ve diğerleri. (2005) Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation: a randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation*, 111 (22), 2875-2880.
- 83.Oral, H., Scharf, C., Chugh, A., Hall, B., Cheung, P., Good, E. ve diğerleri. (2003) Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation*, 108 (19), 2355-2360.
- 84.Yamada, T., Murakami, Y., Okada, T., Okamoto, M., Shimizu, T., Toyama, J. ve diğerleri. (2006) Electrophysiological pulmonary vein antrum isolation with a multielectrode basket catheter is feasible and effective for curing paroxysmal atrial fibrillation: efficacy of minimally extensive pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*, 3 (4), 377-384.
- 85.Gerstenfeld, E.P., Dixit, S., Callans, D., Rho, R., Rajawat, Y., Zado, E. ve diğerleri. (2002) Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13 (10), 971-979.
- 86.Ernst, S., Ouyang, F., Lober, F., Antz, M.,Kuck, K.H. (2003) Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol*, 42 (7), 1271-1282.
- 87.Chen, S.A.,Tai, C.T. (2005) Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (2), 229-232.
- 88.Chen, S.A., Hsieh, M.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Prakash, V.S., Yu, W.C. ve diğerleri. (1999) Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating

- from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100 (18), 1879-1886.
- 89.Lee, S.H., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsao, H.M., Lin, Y.J., Chang, S.L. ve diğeri. (2005) Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, 46 (6), 1054-1059.
- 90.Shah, D., Haissaguerre, M., Jais, P.,Hocini, M. (2003) Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing Clin Electrophysiol*, 26 (7 Pt 2), 1631-1635.
- 91.Sauer, W.H., Alonso, C., Zado, E., Cooper, J.M., Lin, D., Dixit, S. ve diğeri. (2006) Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation: response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation*, 114 (3), 191-195.
- 92.Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F. ve diğeri. (2006) Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*, 113 (5), 616-625.
- 93.Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S.,Clementy, J. (1996) Regional disparities of endocardial atrial activation in paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 19 (11 Pt 2), 1998-2003.
- 94.Konings, K.T., Smeets, J.L., Penn, O.C., Wellens, H.J.,Allessie, M.A. (1997) Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 95 (5), 1231-1241.
- 95.Shyu, K.G., Cheng, J.J., Chen, J.J., Lin, J.L., Lin, F.Y., Tseng, Y.Z. ve diğeri. (1994) Recovery of atrial function after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 24 (2), 392-398.
- 96.Mikat, E.M., Hackel, D.B., Harrison, L., Gallagher, J.J.,Wallace, A.G. (1977) Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Lab Invest*, 37 (6), 632-641.
- 97.Harrison, L., Gallagher, J.J., Kasell, J., Anderson, R.H., Mikat, E., Hackel, D.B. ve diğeri. (1977) Cryosurgical ablation of the A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block. *Circulation*, 55 (3), 463-470.

98. Inesi, G., Millman, M., Eletr, S. (1973) Temperature-induced transitions of function and structure in sarcoplasmic reticulum membranes. *J Mol Biol*, 81 (4), 483-504.
99. Nath, S., Whayne, J.G., Kaul, S., Goodman, N.C., Jayaweera, A.R., Haines, D.E. (1994) Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation*, 89 (6), 2667-2672.
100. Chang, D.C., Reese, T.S. (1990) Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy. *Biophys J*, 58 (1), 1-12.
101. Avitall, B., Urboniene, D., Rozmus, G., Lafontaine, D., Helms, R., Urbonas, A. (2003) New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14 (3), 281-286.
102. Epstein, M.R., Knapp, L.D., Martindill, M., Lulu, J.A., Triedman, J.K., Calkins, H. ve diğeri. (1996) Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group. *Am J Cardiol*, 77 (8), 655-658.
103. Thakur, R.K., Klein, G.J., Yee, R., Zardini, M. (1994) Embolic complications after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol*, 74 (3), 278-279.
104. Andrade, J.G., Khairy, P., Guerra, P.G., Deyell, M.W., Rivard, L., Macle, L. ve diğeri. (2011) Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm*.
105. Kuhne, M., Suter, Y., Altmann, D., Ammann, P., Schaer, B., Osswald, S. ve diğeri. (2010) Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm*, 7 (12), 1770-1776.
106. Ngaage, D.L., Schaff, H.V., Mullany, C.J., Barnes, S., Dearani, J.A., Daly, R.C. ve diğeri. (2007) Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*, 84 (2), 434-442; discussion 442-433.

- 107.Cox, J.L., Boineau, J.P., Schuessler, R.B., Ferguson, T.B., Jr., Cain, M.E., Lindsay, B.D. ve diğeri. (1991) Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, 266 (14), 1976-1980.
- 108.Gaita, F., Riccardi, R., Gallotti, R. (2002) Surgical approaches to atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev*, 6 (4), 401-405.
- 109.Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J. ve diğeri. (2007) HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 9 (6), 335-379.
- 110.Centers for Disease Control and Prevention. Ağ Sitesi: <http://www.cdc.gov/alcohol/faqs.htm#heavyDrinking>
- 111.Quinones, M.A., Otto, C.M., Stoddard, M., Waggoner, A., Zoghbi, W.A. (2002) Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 15 (2), 167-184.
- 112.Ozer, N., Yavuz, B., Can, I., Atalar, E., Aksoyek, S., Ovunc, K. ve diğeri. (2005) Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 18 (9), 945-948.
- 113.Batal, O., Schoenhagen, P., Shao, M., Ayyad, A.E., Van Waggoner, D.R., Halliburton, S.S. ve diğeri. (2010) Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3 (3), 230-236.

- 114.Packer DL, I.J., Champagne J, et al. (2010) Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 55, E3015-3016.
- 115.Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J. ve diğerleri. (2005) Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation*, 111 (9), 1100-1105.
- 116.Jin, Y., Ross, D.L.,Thomas, S.P. (2004) Pulmonary vein stenosis and remodeling after electrical isolation for treatment of atrial fibrillation: short- and medium-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27 (10), 1362-1370.
- 117.Pappone, C., Oral, H., Santinelli, V., Vicedomini, G., Lang, C.C., Manguso, F. ve diğerleri. (2004) Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*, 109 (22), 2724-2726.
- 118.O'Neill, M.D., Jais, P., Hocini, M., Sacher, F., Klein, G.J., Clementy, J. ve diğerleri. (2007) Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*, 116 (13), 1515-1523.
- 119.Oswald, H., Gardiwal, A., Lissel, C., Yu, H.,Klein, G. (2007) Difference in humoral biomarkers for myocardial injury and inflammation in radiofrequency ablation versus cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 30 (7), 885-890.
- 120.Khairiy, P., Chauvet, P., Lehmann, J., Lambert, J., Macle, L., Tanguay, J.F. ve diğerleri. (2003) Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*, 107 (15), 2045-2050.
- 121.Gaita, F., Paperini, L., Riccardi, R.,Ferraro, A. (2002) Cryothermic ablation within the coronary sinus of an epicardial posterolateral pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 13 (11), 1160-1163.
- 122.Sarabanda, A.V., Bunch, T.J., Johnson, S.B., Mahapatra, S., Milton, M.A., Leite, L.R. ve diğerleri. (2005) Efficacy and safety of circumferential pulmonary vein isolation using a novel cryothermal balloon ablation system. *J Am Coll Cardiol*, 46 (10), 1902-1912.

- 123.Tse, H.F., Reek, S., Timmermans, C., Lee, K.L., Geller, J.C., Rodriguez, L.M. ve diğeri. (2003) Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 42 (4), 752-758.
- 124.Neumann, T., Vogt, J., Schumacher, B., Dorszewski, A., Kuniss, M., Neuser, H. ve diğeri. (2008) Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol*, 52 (4), 273-278.
- 125.Van Belle, Y., Janse, P., Theuns, D., Szili-Torok, T.,Jordaens, L. (2008) One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, 10 (11), 1271-1276.
- 126.Siklody, C.H., Minners, J., Allgeier, M., Allgeier, H.J., Jander, N., Weber, R. ve diğeri. (2009) Cryoballoon pulmonary vein isolation guided by transesophageal echocardiography: novel aspects on an emerging ablation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20 (11), 1197-1202.
- 127.Paylos, J.M., Hoyt, R.H., Ferrero, C., Berrio, C., Rey, A., Delgado, I. ve diğeri. (2009) Complete pulmonary vein isolation using balloon cryoablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol*, 62 (11), 1326-1331.
- 128.Siklody, C.H., Minners, J., Allgeier, M., Allgeier, H.J., Jander, N., Keyl, C. ve diğeri. (2010) Pressure-guided cryoballoon isolation of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21 (2), 120-125.
- 129.Kuck, K.H.,Furnkranz, A. (2010) Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21 (12), 1427-1431.
- 130.Schmidt, M., Daccarett, M., Marschang, H., Ritscher, G., Turschner, O., Brachmann, J. ve diğeri. (2010) Intracardiac echocardiography improves procedural efficiency during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21 (11), 1202-1207.
- 131.Tang, M., Kriatselis, C., Nedijs, S., Ye, G., Roser, M., Fleck, E. ve diğeri. (2010) A novel cryoballoon technique for mapping and isolating pulmonary

- veins: a feasibility and efficacy study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21 (6), 626-631.
- 132.Oswald, H., Klein, G., Koenig, T., Luesebrink, U., Duncker, D.,Gardiwal, A. (2010) Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol*, 29 (1), 57-62.
- 133.Lu, Z., Scherlag, B.J., Lin, J., Yu, L., Guo, J.H., Niu, G. ve diğ erleri. (2009) Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins: evidence by ablation of ganglionated plexi. *Cardiovasc Res*, 84 (2), 245-252.
- 134.Lemola, K., Chartier, D., Yeh, Y.H., Dubuc, M., Cartier, R., Armour, A. ve diğ erleri. (2008) Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation*, 117 (4), 470-477.
- 135.Danik, S., Neuzil, P., d'Avila, A., Malchano, Z.J., Kralovec, S., Ruskin, J.N. ve diğ erleri. (2008) Evaluation of catheter ablation of periatrial ganglionic plexi in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 102 (5), 578-583.
- 136.Katrtsis, D., Giazitzoglou, E., Sougiannis, D., Goumas, N., Paxinos, G.,Camm, A.J. (2008) Anatomic approach for ganglionic plexi ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 102 (3), 330-334.
- 137.Scanavacca, M., Pisani, C.F., Hachul, D., Lara, S., Hardy, C., Darrieux, F. ve diğ erleri. (2006) Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 114 (9), 876-885.
- 138.Redfearn, D.P., Skanes, A.C., Gula, L.J., Griffith, M.J., Marshall, H.J., Stafford, P.J. ve diğ erleri. (2007) Noninvasive assessment of atrial substrate change after wide area circumferential ablation: a comparison with segmental pulmonary vein isolation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 12 (4), 329-337.
- 139.Ketels, S., Houben, R., Van Beumen, K., Tavernier, R.,Duytschaever, M. (2008) Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace*, 10 (12), 1406-1414.

- 140.Schmidt, M., Marschang, H., Clifford, S., Harald, R., Guido, R., Oliver, T. ve diğerleri. (2011) Trends in inflammatory biomarkers during atrial fibrillation ablation across different catheter ablation strategies. *Int J Cardiol.*
- 141.Chierchia, G.B., Capulzini, L., Droogmans, S., Sorgente, A., Sarkozy, A., Muller-Burri, A. ve diğerleri. (2010) Pericardial effusion in atrial fibrillation ablation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace*, 12 (3), 337-341.
- 142.Van Belle, Y., Knops, P., Janse, P., Rivero-Ayerza, M., Jessurun, E., Szili-Torok, T. ve diğerleri. (2009) Electro-anatomical mapping of the left atrium before and after cryothermal balloon isolation of the pulmonary veins. *J Interv Card Electrophysiol*, 25 (1), 59-65.
- 143.Klein, G., Gardiwal, A.,Oswald, H. (2008) Catheter-based cryoablation of atrial fibrillation: state of the art. *Minerva Cardioangiol*, 56 (6), 623-633.
- 144.Stevenson, W.G. (2005) To freeze or burn the epicardium? *Heart Rhythm*, 2 (1), 91-92.
- 145.Reek, S., Geller, J.C., Schildhaus, H.U., Ripley, K.L.,Klein, H.U. (2004) Feasibility of catheter cryoablation in normal ventricular myocardium and healed myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27 (11), 1530-1539.
- 146.Kettering, K., Al-Ghobainy, R., Wehrmann, M., Vonthein, R.,Mewis, C. (2006) Atrial linear lesions: feasibility using cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 29 (3), 283-289.
- 147.Ahmed, H., Neuzil, P., d'Avila, A., Cha, Y.M., Laragy, M., Mares, K. ve diğerleri. (2009) The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 6 (7), 962-969.
- 148.Lee, S.H., Kim, J.B., Cho, W.C., Chung, C.H., Jung, S.H., Choo, S.J. ve diğerleri. (2011) The influence of age on atrial fibrillation recurrence after the maze procedure in patients with giant left atrium. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 141 (4), 1015-1019.
- 149.Tzou, W.S., Marchlinski, F.E., Zado, E.S., Lin, D., Dixit, S., Callans, D.J. ve diğerleri. (2010) Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3 (3), 237-242.

150. Winkle, R.A., Mead, R.H., Engel, G., Patrawala, R.A. (2011) Long-term results of atrial fibrillation ablation: The importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *Am Heart J*, 162 (1), 193-200.
151. Gerstenfeld, E.P., Sauer, W., Callans, D.J., Dixit, S., Lin, D., Russo, A.M. ve diğeri. (2006) Predictors of success after selective pulmonary vein isolation of arrhythmogenic pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, 3 (2), 165-170.
152. Ettinger, P.O., Wu, C.F., De La Cruz, C., Jr., Weisse, A.B., Ahmed, S.S., Regan, T.J. (1978) Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J*, 95 (5), 555-562.
153. Balbao, C.E., de Paola, A.A., Fenelon, G. (2009) Effects of alcohol on atrial fibrillation: myths and truths. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 3 (1), 53-63.
154. Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Horikawa, C., Saito, A., Heianza, Y. ve diğeri. (2011) Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 57 (4), 427-436.
155. Ausma, J., Wijffels, M., Thone, F., Wouters, L., Allessie, M., Borgers, M. (1997) Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation*, 96 (9), 3157-3163.
156. Wijffels, M.C., Kirchhof, C.J., Dorland, R., Allessie, M.A. (1995) Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92 (7), 1954-1968.
157. Simpson, R.J., Jr., Amara, I., Foster, J.R., Woelfel, A., Gettes, L.S. (1988) Thresholds, refractory periods, and conduction times of the normal and diseased human atrium. *Am Heart J*, 116 (4), 1080-1090.
158. Platonov, P.G., Yuan, S., Hertvig, E., Kongstad, O., Roijer, A., Vygovsky, A.B. ve diğeri. (2001) Further evidence of localized posterior interatrial conduction delay in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*, 3 (2), 100-107.
159. Kumagai, K., Akimitsu, S., Kawahira, K., Kawanami, F., Yamanouchi, Y., Hiroki, T. ve diğeri. (1991) Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. *Circulation*, 84 (4), 1662-1668.

160. Wilhelm, M., Kirste, W., Kuly, S., Amann, K., Neuhuber, W., Weyand, M. ve diğerleri. (2006) Atrial distribution of connexin 40 and 43 in patients with intermittent, persistent, and postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*, 15 (1), 30-37.
161. Deniz, A., Yavuz, B., Aytemir, K., Hayran, M., Kose, S., Okutucu, S. ve diğerleri. (2009) Intra-left atrial mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*, 26 (7), 779-784.
162. Joshi, S., Choi, A.D., Kamath, G.S., Raiszadeh, F., Marrero, D., Badheka, A. ve diğerleri. (2009) Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20 (10), 1089-1094.
163. Richter, B., Gwechenberger, M., Socas, A., Marx, M., Gossinger, H.D. (2008) Frequency of recurrence of atrial fibrillation within 48 hours after ablation and its impact on long-term outcome. *Am J Cardiol*, 101 (6), 843-847.
164. Jiang, H., Lu, Z., Lei, H., Zhao, D., Yang, B., Huang, C. (2006) Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease. *J Interv Card Electrophysiol*, 15 (3), 157-163.
165. Cai, L., Yin, Y., Ling, Z., Su, L., Liu, Z., Wu, J. ve diğerleri. (2011) Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol*.
166. Arya, A., Hindricks, G., Sommer, P., Huo, Y., Bollmann, A., Gaspar, T. ve diğerleri. (2010) Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 12 (2), 173-180.
167. Lee, S.H., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsai, C.F., Lin, Y.K., Tsao, H.M. ve diğerleri. (2004) Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 10 (3), 221-226.
168. Khaykin, Y., Oosthuizen, R., Zarnett, L., Essebag, V., Parkash, R., Seabrook, C. ve diğerleri. (2011) Clinical Predictors of Arrhythmia Recurrences Following

Pulmonary Vein Antrum Isolation for Atrial Fibrillation: Predicting Arrhythmia Recurrence Post-PVAI. *J Cardiovasc Electrophysiol*.

169. Tao, H., Liu, X., Dong, J., Long, D., Tang, R., Zheng, B. ve diğerleri. (2008) Predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. *Clin Cardiol*, 31 (10), 463-468.
170. Tao, H., Dong, J., Liu, X., Long, D., Yu, R., Tang, R. ve diğerleri. (2008) Long-term efficacy of delayed cure after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 23 (3), 183-188.
171. Bertaglia, E., Stabile, G., Senatore, G., Zoppo, F., Turco, P., Amellone, C. ve diğerleri. (2005) Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 28 (5), 366-371.