



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

**KRİYOBALON İLE PAROKSİZMAL ATRİYAL FİBRİLASYON
ABLASYONU YAPILAN HASTALARDA KARDİYAK
OTOANTİKORLARIN REKÜRRENSİ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. Muhammed Ulvi YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

**ANKARA
2014**

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

**KRİYOBALON İLE PAROKSİZMAL ATRİYAL FİBRİLASYON
ABLASYONU YAPILAN HASTALARDA KARDİYAK
OTOANTİKORLARIN REKÜRRENSİ ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

DR. Muhammed Ulvi YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. Necla ÖZER**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Necla Özer'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen ve yetişmemde büyük emeği olan başta Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kudret Aytemir ve Prof. Dr. Ali Oto olmak üzere diğer bütün değerli öğretim üyelerimize teşekkür ederim.

Hem tezin hazırlanmasında hem de eğitim sürecinde bilgi ve görüşlerinden sıkça faydalandığım, her zaman desteklerini gördüğüm Doç. Dr. E. Barış Kaya'ya, Doç Dr. M. Levent Şahiner'e ve Yar. Doç. Dr. Hikmet Yorgun'a teşekkür ederim.

Tezin her aşamasında beraber çalıştığım, benden desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Kadri Murat Gürses ve hasta verilerini paylaşarak desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Uğur Canpolat başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Hakan Çakır' a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığımız tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri, hemşireleri, teknisyenleri ve diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emeği ve desteği olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yalçın M. U., Kriyobalon ile Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu Yapılan Hastalarda Kardiyak Otoantikörlerin Rekürrensi Öngörmede Rolü, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2014. Antiaritmik tedaviye dirençli semptomatik paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde kateter ile ablasyon yapılması önerilmektedir. Literatüre göre paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastaların yaklaşık %30'unda AF tekrarlamaktadır. AF etyopatogenezindeki moleküler ve hücresel düzeyde altta yatan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Son dönemde AF gelişmesinde otoimmün antikörlerin de rol oynadığına yönelik kanıtlar bildirilmektedir. B1 adrenerjik reseptör, M2 muskarinik reseptör, myosin ve ısı şok protein otoantikörlerinin atriyal fibrilasyon gelişimi ve rekürrensi ile ilgili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda kriyobalon ile ablasyon sonrasında rekürrensi öngörmede işlem öncesi B1 mimetik ve M2 muskarinik otoantikör düzeylerinin yol gösterici olup olmadığını incelemektir. Çalışmaya semptomatik paroksizmal AF nedeniyle kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan 80 hasta (ortalama yaş 54,25±7,7 yıl; %40 erkek) alındı. Hastalarda 36 aydır (ortanca değer) paroksizmal AF öyküsü olup 2 farklı antiaritmik ilaç (ortanca değer) kullanmasına rağmen ortalama EHRA skoru 2,5'idi. İşlem öncesi tüm hastaların M2 muskarinik asetilkolin (mAChRM2) reseptörüne ve Beta-1 adrenerjik reseptöre (B1AR) karşı otoantikör düzeyleri, klinik ve ekokardiyografik verileri kaydedildi. Tüm hastaların işlem sırasında PV'lere yapılan kriyobalon süresi ve sıcaklık değerleri kaydedildi. İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Çalışmaya alınan hiçbir hastada major komplikasyon gelişmedi. Ablasyon sonrası ilk üç ay kör dönem kabul edildi. Rekürrensi öngörmek için tüm hastalara işlemden sonraki 3.ayda, 6. ayda ve 9. ayda 24 saatlik Holter izlemi yapıldı. Çalışma sonucunda ortalama 14 aylık izlemde

atriyal fibrilasyon rekürrensi %21,25 olarak bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,281, %95 GA: 1,108-18,175 p= 0.039) ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,313, %95 GA: 11,151-16,164, p= 0.030) rekürrens gelişmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'in üstünde olması 4,281 kat, M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'in üstünde olması 4,313 kat daha fazla rekürrens oluşma riski ile ilişkili bulundu. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'den fazla olması, %70,59 duyarlılık ve %90,48 özgüllük ile rekürrens gelişiminin öngördürücüsü olarak bulundu. M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'den büyük olması %70,59 duyarlılık ve %95,24 özgüllük ile rekürrens gelişiminin öngördürücüsü olarak bulundu. Sonuç olarak B1 mimetik ve M2 muskarinik reseptör otoantikorların düzeyleri AF rekürrensi ile ilişkilidir ve otoantikor düzeylerinin yüksek olması AF ablasyonu için hasta seçiminde yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, kriyobalon, pulmoner ven izolasyonu, M2 muskarinik reseptör otoantikor, B1 mimetik reseptör otoantikor

Tezin Yapımında Desteği Olan Kuruluşlar:

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (Proje No: 845)

ABSTRACT

Yalçın M. U., Role of Cardiac Autoantibodies for the Prediction of Recurrence Following Cryoballoon Based Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Cardiology Thesis. Ankara, 2014. Catheter ablation is recommended for the treatment of patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) resistant to antiarrhythmic therapy. According to the literature, AF recurs in approximately 30% of the patients with paroxysmal atrial fibrillation. The mechanisms underlying AF etiopathogenesis at molecular and cellular levels is still not completely understood. Recent evidence suggests that autoimmune antibodies also play a role in the development of AF. There are studies demonstrating the association of B1 adrenergic receptor, M2 muscarinic receptor, myosin and heat shock protein autoantibodies with atrial fibrillation development and recurrence. The objective of this study is to determine the predictive role of pre-procedural levels of B1 mimetic and M2 muscarinic receptor autoantibodies on recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation after cryoablation. 80 patients (mean age 54.25 ± 7.7 ; 40% males) with symptomatic paroxysmal AF in whom ablation was performed with cryoballoon were included in this study. Patients had paroxysmal AF for a median duration of 36 months and a median EHRA score of 2.5. Symptoms were present despite the use of 2 different antiarrhythmic drugs (median value). Pre-procedural levels of autoantibodies against M2 muscarinic acetylcholine (mAChRM2) receptor and beta-1 adrenergic receptor (b1AR), and clinic and echocardiographic parameters were determined in all patients. The duration and temperature of cryoballoon performed in PV's were noted in all the patients. Transthoracic echocardiography was performed in all patients after the procedure to evaluate the presence of pericardial effusion. Major complication was not seen in any of the patients. The first three months after ablation was regarded as the blind period. 24-hour Holter

monitorization was performed 3, 6 and 9 months after the procedure to evaluate recurrence. Patients were followed up for a mean duration of 14 months and atrial fibrillation recurrence was found in 21.25% of the patients. In the multivariate Cox regression analysis, B1 mimetic receptor autoantibody levels greater than 159.88 ng/ml (HR: 4.281, 95% CI: 1.108-18.175, p= 0.039) and M2 muscarinic receptor autoantibody levels greater than 277.65 ng/ml (HR: 4.313, 95% CI: 11.151-16.164, p= 0.030) were found to be independent predictors of recurrence. Recurrence risk was 4.281 times higher when B1 mimetic receptor autoantibody level was greater than 159.88 ng/ml and 4.313 times higher when M2 muscarinic receptor autoantibody level was greater than 277.65 ng/ml. B1 mimetic receptor autoantibody level greater than 159.88 ng/ml was found to be a risk factor for recurrence with 70.59% sensitivity and 90.48% specificity. Similarly, M2 muscarinic receptor autoantibody level greater than 277.65 ng/ml was found to be a risk factor of recurrence with a sensitivity of 70.59% and specificity of 95.24%. In conclusion, B1 mimetic and M2 muscarinic receptor autoantibody levels are associated with AF recurrence and may be useful in the selection of patients for AF ablation.

Keywords: Atrial fibrillation, cryoballoon, pulmonary vein isolation, M2 muscarinic receptor autoantibody, B1 mimetic receptor autoantibody

This study has been conducted under the support of Hacettepe University Scientific Research Unit (Project No: 845)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.2. Atriyal Fibrilasyonun Sebep Olduğu Durumlar	4
2.3. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Kardiyovasküler ve Diğer Durumlar.....	5
2.4. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması.....	8
2.5. Doğal Gidiş	10
2.6. Atriyal Fibrilasyon Patogenezi.....	11
2.6.1. Atriyal Fibrilasyon Başlangıç Mekanizmaları.....	13
2.6.1.1. Fokal Tetikleyciler.....	14
2.6.1.2. Çoklu Dalgacık Hipotezi.....	15
2.6.2. Atriyal Fibrilasyonun Sürdürülmesinin Mekanizması.....	16
2.6.2.1. Atriyal Fibrilasyon Devam Etmesinde Atriyal Faktörler	17
2.6.2.1.1. Atriyal Elektriksel Yeniden Şekillenme.....	17
2.6.2.1.2. Atriyal Kontraktil Yeniden Şekillenme.....	19
2.6.2.1.3. Atriyal Yapısal Yeniden Şekillenme	20
2.6.3. Atriyal Fibrilasyonda Otonom Sinir Sisteminin Rolü	22
2.6.4. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü	23
2.6.4.1. Pulmoner Ven Anatomisi	23
2.6.4.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri	24
2.6.5. Atriyal Fibrilasyon Patogenezinde Otoimmün Antikorlar	25

2.7. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi	27
2.7.1. Atriyal Fibrilasyonu Ablasyonla Ortadan Kaldırmanın Gerekliliği ve Kateter Ablasyonu.....	27
2.7.2. AF Kateter Ablasyonunun Elektrofizyolojik Temelleri.....	31
2.7.3. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı.....	31
2.7.4. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı	34
2.7.5. PVİ için Ablasyon Teknolojileri ve Enerji Kaynakları.....	34
2.7.5.1. Radyofrekans Ablasyon.....	34
2.7.5.2. Kriyoablasyon.....	35
2.7.5.3. RF Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması.....	36
2.7.6. PVİ Sonlanım Noktası	38
2.7.7. Ablasyon öncesi değerlendirme.....	38
2.7.8. İzlem.....	38
3. HASTALAR VE YÖNTEM	40
3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü.....	40
3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve B1 Mimetik ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikor Düzeylerinin Ölçülmesi	41
3.3. Ablasyon Öncesi Değerlendirme.....	42
3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi	42
3.3.2. Transözefajiyel Ekokardiyografi	44
3.3.3. Bilgisayarlı Tomografi.....	44
3.3. Kriyobalon ile AF Ablasyon İşlemi	44
3.5. Ablasyon Sonrası İzlem	48
3.6. İstatiksel Analiz.....	48
3.7. Etik	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Hastaların Temel Özellikleri	50
4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme	50
4.3. İşlem Öncesi Laboratuar Bulgular	53
4.4. Kriyoablasyon İşlemi Yapılan Hastaların Pulmoner Ven Anatomisi, Yapılan İşlemin Özellikleri ve Gelişen Komplikasyonlar	54
4.5. AF Rekürrensini Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri	56
4.6. AF Rekürrensini Gelişimi ile İlgili Bağımsız Öngördürücüler	56

4.7. B1 Mimetik Reseptör Otoantikor ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikor Biyobelirteçlerinin İşlem Karakteristik Eğrisi Analizleri.....	59
4.8. B1 Mimetik Reseptör Otoantikor ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikor Düzeylerinin Korelasyon İncelemesi	60
4.8. AF Ablasyonu Yapılan Hastaların Bazal Ekokardiyografik Bulguların Takiplerde Değişimi.....	65
5. TARTIŞMA.....	68
5.1. B1 Mimetik Otoantikor	71
5.2. M2 Muskarinik Otoantikor.....	72
5.3. Diyastolik Fonksiyonlar	74
5.4. Sol Atrium Hacim İndeksi	76
6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI.....	78
7. SONUÇLAR.....	79
8. REFERANSLAR.....	80

KISALTMALAR

AEV: Atriyal erken vuru

AF: Atriyal Fibrilasyon

AFCI: AF siklus uzunluğu

Ang II: Anjiyotensin II

AP: Aksiyon potansiyeli

B1AR: Beta-1 adrenerjik reseptöre

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DCC: Doğrudan akım kardiyoversiyon

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

EAD: Erken ard depolarizasyon

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EHRA: European Heart Rhythm Association

EKG: Elektrokardiyografi

G.A.: Güven aralığı

GAD: Geç ard depolarizasyon

GİA: Geçici iskemik atak

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

İKE: İtrakardiyak ekokardiyografi

IVRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı

KV: Kardiyoversiyon

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LAVİ: Sol atriyum volüm indeksi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

mAChRM2: M2 muskarinik asetilkolin

NYHA: New York Kalp Derneği

PAB: pulmoner arter basıncı

PAF: Paroksizmal Atrial Fibrilasyon

PV: Pulmoner ven

PVI: Pulmoner ven izolasyonu

PVP: Pulmoner ven potansiyeli

RF: Radyofrekans

RP: refraktör periyod

SağA: Sağ atriyum

SolA: Sol atriyum

SolV: sol ventrikül

SVO: Serebro Vasküler Olay

TAPSE: Tricüspit anuler plane sistolic excursionsi

TÖE: Transözefagial ekokardiyografi

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

Ufh: Unfraksiyone heparin

VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Farklı AF tipleri.....	9
Şekil 2.2. AF'nin "doğal" zaman süreci.....	11
Şekil 2.3. Atriyal elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden şekillenmenin atriyal fibrilasyon üzerindeki potansiyel etkileri şematize edilmiştir	12
Şekil 2.4. Atriyal fibrilasyonun devam etmesini sağlayan temel mekanizmalar	16
Şekil 2.5. AF ablasyonunda oluşturulan lezyonların ortak şeması	33
Şekil 3.1. Sol atriyum volum indeksi hesaplanmasında	43
Şekil 3.2. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile pulmoner ven anatomisinin değerlendirilmesi	44
Şekil 3.3. Lasso kateter ile sol üst pulmoner vende potansiyel saptanması.....	46
Şekil 3.4. Kontrast madde verilerek sol üst (A), sol alt (B) ve sağ üst (C) ve sağ alt (D) pulmoner venlerin tamamen tıkanığının gösterilmesi.....	46
Şekil 3.5. İşlem sonrası pulmoner ven potansiyeli tamamen kaybolan (A) ve pulmoner ven potansiyeli disosiyeye olan (B) hastaların intrakardiyak ve yüzey elektrogramları.....	47
Şekil 4.1. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin rekürrensi öngörmede kestirim değeri	60
Şekil 4.2. M2 Muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin rekürrensi öngörmede kestirim değeri	60
Şekil 4.3. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ile LAVI'nin korelasyon diyagramı	62
Şekil 4.4. LAVI'nin rekürrens varlığına göre işlem sonrası değişimi	66

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru.....	10
Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal özellikleri.....	51
Tablo 4.2: Çalışma grubunun işlem öncesi ekokardiyografik bulguları.....	52
Tablo 4.3: Çalışma grubunun işlem öncesi Laboratuar bulguları.....	53
Tablo 4.4: Kriyoablasyon İşlemi Yapılan Hastaların Pulmoner Ven Anatomisi, Yapılan İşlemin Özellikleri ve Gelişen Komplikasyonlar	55
Tablo 4.5: AF rekürrensi gelişimini öngören faktörler	58
Tablo 4.6: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor biyobelirteçlerinin ROC analizleri.....	59
Tablo 4.7: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile bazal özelliklerin korelasyon incelemesi	61
Tablo 4.8: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizi.....	63
Tablo 4.9: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile Laboratuar bulguları arasındaki ilişki	64
Tablo 4.10: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri için öngördürücüler ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizi.....	65
Tablo 4.11: AF ablasyonu yapılan hastaların bazal ekokardiyografik bulguların takiplerde değişimi	67

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Düzensiz atriyal aktivasyon ve bunun sonucu olarak atriyumun elektriksel, yapısal ve mekanik fonksiyonlarında bozulma olarak tanımlanan atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık görülen ritim bozukluğu olmasının yanında, ritim bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların üçte birini oluşturan önemli bir kardiyovasküler hastalıktır (1,2). AF; kalp yetmezliği, inme ve tüm nedenlere bağlı ölümleri de arttırmaktadır (3,4). Toplumdaki AF sıklığının 20 yaş üzerinde ortalama %1 olduğu düşünülmekte, bu sayının 2050 yılından sonra en az iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir (5). AF riski yaşla birlikte artmakta, 50 yaş sonrasında her on yaş için ikiye katlanmaktadır. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve obezite gibi kardiyovasküler risk faktörleri de AF gelişimine neden olmaktadır (6). Bunların dışında akut koroner sendrom, akut perikardit, akut miyokardit, pulmoner tromboembolizm, hipertiroidi, kardiyak cerrahi veya alkol kullanımı da AF'ye neden olabilmektedir. AF günlük pratikte klinik seyir, ventrikül hızı veya etyoloji gibi birçok parametreye göre sınıflandırılmaktadır (7). AF oluşumunda birçok kardiyovasküler hastalık ve mekanizma rol oynayabilmekte, etyolojide yapısal bir kalp hastalığı veya AF oluşumuna neden olabilecek herhangi bir sistemik hastalık olmadan meydana gelen AF ise "**Lone AF**" olarak adlandırılmaktadır (7). AF'nin mortalite ve morbiditeyi artırması yanında yaşam kalitesini azaltması ve özellikle yaşlı hastalarda sağlık sistemine önemli bir yük oluşturması nedeniyle bu ritim bozukluğunun güncel kanıtlar ve kılavuzlar eşliğinde etkin bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir (8).

Atriyal fibrilasyonun elektrofizyolojik mekanizmaları çok uzun bir süredir merak edilen, üzerinde birçok çalışma yapılmasına rağmen henüz net olarak tüm yönleriyle açıklanamayan bir durumdur. İlk yıllarda AF'nin oluşumunda atriyumdaki birçok mikrodevrenin (reentry) kaotik aktivitesinin rolü olduğu düşünülürken; Haissaguerre ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalarda paroksizmal AF'nin pulmoner ven içerisine uzanan atriyal miyokarttan kaynaklanan ektopik uyarılarla başlayabileceği gösterilmiştir

(9,10). Bu mekanizmanın ayrıntılarının anlaşılmasıyla pulmoner venler AF'de bir tedavi hedefi haline gelmiştir. Paroksizmal AF'li hastalarda kateter ablasyonu ile pulmoner ven izolasyonu yapılmasının tedavi edici olduğu gösterilmiştir (11).

Devam eden AF, atriumlarda iyon kanallarının ekspresyonundaki değişikliklerin neden olduğu atriyal refrakterliğin kısalmasıyla karakterize elektriksel yeniden şekillenme, atriyum kontraktilesinin bozulmasıyla sonuçlanan kontraktıl yeniden şekillenme ve atriyal miyositlerin hücresel yapısında değişikliklere neden olan yapısal yeniden şekillenmeye neden olmaktadır. Tüm bu değişiklikler de birbirini etkileyerek AF sürecinin devamlılığına yol açmaktadır. Böylece AF'yi başlatan çeşitli mekanizmalardan farklı olarak, yapısal değişikliklerin zemin hazırladığı atriumlardaki çok sayıda reentran halkaları, bu aritminin devamlılığına katkı sağlamaktadır (9,10).

Pulmoner ven izolasyonu, pulmoner ven potansiyellerinin sol atriyumdan ayrıştırılmasını hedefleyen ve kateter ile pulmoner ven ostiumlarının değişik enerjilerle ablasyonuna dayalı bir tedavi şeklidir. Uygulanmaya başlandığı ilk yıllardan günümüze kadar gelen süreçte paroksizmal AF yanında sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu da içeren kronik AF'nin tedavisinde tercih edilmiştir (12,13). Bu hastalarda kateter ablasyonunun hastanın prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir (14). Ablasyonda enerji kaynağı olarak en çok monopolar ve bipolar şekilde radyofrekans (RF) akımı kullanılmakla birlikte kriyotermi, ultrason, lazer enerjileri de alternatif enerji kaynağı olarak kullanılabilir.

Pulmoner ven izolasyonunda kriyoterminin kullanımı son yıllarda artmaktadır. Kriyotermal enerji çok az endotelial ve endokardiyal bozulmaya neden olur ve doku mimarisinin korunmasını sağlar. Kriyoablasyon ile AF ablasyonu antiaritmik tedavi almadan 1 yıllık başarı oranı yaklaşık %83'tür ve bu da literatürdeki RF ablasyonu sonuçlarıyla benzerdir (15). Kriyoablasyon sonrası rekürrensi öngörme ile ilgili daha önce çalışmalar

yapılmıştır. Bu çalışmalarda AF'nin süresi, persistan olması, uyku apnesi ve obesite gibi komorbiditelerin varlığı, sol atrium boyut artışı, ileri yaş, hipertansiyon, manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilen kardiyak fibrozis rekürrensle ilişkili bulunmuştur (16-19).

Bunların yanı sıra AF etyopatogenezindeki moleküler ve hücresel düzeyde altta yatan mekanizmalar halen tam manasıyla bilinmemektedir. Son dönemde AF gelişmesinde otoimmün antikorların da rol oynadığına yönelik kanıtlar bildirilmektedir. B1 adrenerjik reseptör, M2 muskarinik reseptör, myosin ve ısı şok protein otoantikorlarının atriyal fibrilasyon gelişimi ve rekürrensi ile ilgili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (20). Bu çalışmanın amacı paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalarda kriyobalon ile ablasyon sonrasında rekürrensi öngörmede işlem öncesi B1 mimetik ve M2 muskarinik otoantikor düzeylerinin yol gösterici olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon (AF) aşağıdaki karakteristik özelliklere sahip bir kardiyak aritmi olarak tanımlanmaktadır (21).

1)Yüzey EKG'si "mutlak olarak" düzensiz RR aralıkları göstermektedir (dolayısıyla, AF bazen *mutlak aritmi* olarak bilinmektedir).– yani, tekrarlayıcı bir patern izlemeyen RR aralıkları.

2) Yüzey elektrokardiyografi (EKG)'sinde belirgin bir P dalgası bulunmamaktadır. Görünürde düzenli olan bazı atriyal elektriksel aktiviteler, en çok V1'de olmak üzere bazı EKG derivasyonlarında görülebilir.

(3) Atriyal siklus uzunluğu (gözle görünür olduğunda) – yani, iki atriyum aktivasyonu arasındaki aralık – çoğunlukla değişkendir ve <200 ms'dir (>300 bpm).

Elektrokardiyogramda P dalgaları yerine; hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atriyoventriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişken ve düzensizdir (22).

Atriyal fibrilasyon klinikte en yaygın aritmidir (23). Yaşla prevalansı artmakta olup, popülasyonun %1-2'sini etkilemektedir (1,23). Artan yaşlı nüfusla birlikte gelecek 50 yılda oranının artması beklenmektedir (1). AF prevalansı 40-50 yaşlarında <0.5 iken 80 yaşında %5-15 civarındadır (1,5,24). Erkeklerde prevalansı kadınlardan daha siktir.

2.2. Atriyal Fibrilasyonun Sebep Olduğu Durumlar

Atriyal fibrilasyon ölüm, inme ve diğer tromboembolik olayların oranında artış, kalp yetersizliği ve hastaneye yatışlar, bozulmuş yaşam kalitesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (25-27).

Ölüm oranları diğer bilinen mortalite öngördürücülerinden bağımsız olarak AF ile iki katına çıkmaktadır (25).

Atriyal fibrilasyonda inme çoğunlukla kötü prognozludur ve uzun vadede efor kapasitesinde kısıtlılık ve ölüm ile sonuçlanmaktadır. İnmelerin yaklaşık beşte biri AF'ye bağlıdır. Bunun yanında tanı konulmamış "sessiz AF" büyük ihtimalle bazı kriptojenik inmelerin nedenidir (25,26). Paroksizmal AF kalıcı-ısrarcı AF ile eşit inme riski taşımaktadır (27).

Atriyal fibrilasyona bağlı hastaneye yatışlar kardiyak aritmiler nedeniyle yapılan tüm başvuruların üçte birinden sorumludur.

2.3. Atriyal Fibrilasyonla İlişkili Kardiyovasküler ve Diğer Durumlar

Atriyal fibrilasyon çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (28). Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçtirler (28).

Yaşlanma olasılıkla yaşa bağlı atriyal miyokart kaybı ve izolasyonu ve bununla ilişkili iletim sorunları nedeniyle, AF gelişim riskini arttırmaktadır (28).

Hipertansiyon yeni tanı konan AF için ve inme ve sistemik tromboembolizm gibi AF ile ilgili komplikasyonlar için bir risk faktörüdür (28).

Semptomatik kalp yetersizliği [New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II-IV] AF hastalarının %30'unda bulunmakta ve AF altta yatan nedene ve kalp yetersizliği şiddetine bağlı olarak kalp yetersizliği olan hastaların %30-40'ına varan bir kısmında bulunmaktadır (28,29). Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati veya akut başlangıçlı AF'de dekompanseasyon) hem de artmış atriyal basınca ve aşırı hacim yükü, ikincil

valvüleri disfonksiyon veya kronik nörohumoral stimülasyona bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık %30'unda bulunmaktadır (28,29). Sol atriyal gerilmeye bağlı olarak gelişen AF, mitral darlık ve/veya yetmezliğinin erken evre belirtilerinden birisidir. AF aort kapakçık hastalığının geç evrelerinde meydana gelmektedir.

Birincil elektriksel kardiyak hastalıklar da dâhil olmak üzere kardiyomiyopatiler özellikle genç hastalarda artmış AF riski taşımaktadır (30). "Tek başına" AF'si olan hastaların küçük bir kısmı "elektriksel" kardiyomiyopatiler için bilinen mutasyonları taşımaktadır (30).

Atriyal septal defekt daha eski anketlerde hastaların %10-15'inde AF ile ilişkilendirilmektedir. Bu ilişki geçmişte inme veya geçici iskemik atak (GİA) geçirmiş ve atriyal septal defekti olan hastaların antitrombotik tedavisi için önemli klinik etkilere sahiptir (31).

AF riski oluşturan diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonundan sonra veya Fontan ameliyatından sonra, tek ventrikülü olan hastalar yer almaktadır (32).

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur (29). Komplike olmayan koroner arter hastalığının tek başına (atriyal iskemi) AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir (33).

Tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlaştırabilir. Yeni anketlerde, hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir (28, 29).

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m^2 olarak belirlenmiştir (29,34).

Tıbbi tedavi gerektiren diabetes mellitus, AF hastalarının %20'sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir (34).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatıklaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir.

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir (35).

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir (36).

Yukarıda belirtildiği üzere AF oluşumunda birçok kardiyovasküler ve/veya sistemik hastalık ve mekanizma rol oynayabilmektedir. 60 yaşından önce ortaya çıkan ve etyolojide yapısal bir kalp hastalığı veya AF oluşumuna neden olabilecek herhangi bir sistemik hastalık olmadan meydana gelen AF tipi ise "**Lone AF**" olarak adlandırılmaktadır. Bütün atriyal fibrilasyonlu hastaların %10-30'u lone AF'dir (37). Yapılan çalışmalar sonucunda AF gelişimini tetikleyebilecek birçok faktörün bulunması nedeniyle, lone AF'nin genel kabul gören bir tanımı bulunmamaktadır. Her ne kadar bu hastaların ölüm ve tromboemboli gibi risklerinin az olması nedeniyle iyi prognozlu olduğu düşünülse de, hastalığın ilerleyici karakterde olması sonucunda gelişebilecek kardiyak komorbiditeler bu hastalardaki riski de arttırmaktadır (38) .

2.4. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Atriyal fibrilasyon klinik olarak, aritminin ortaya çıkma şekline ve süresine göre beşe ayrılabilir: İlk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve sürekli AF (Şekil 2.1) (39);

(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.

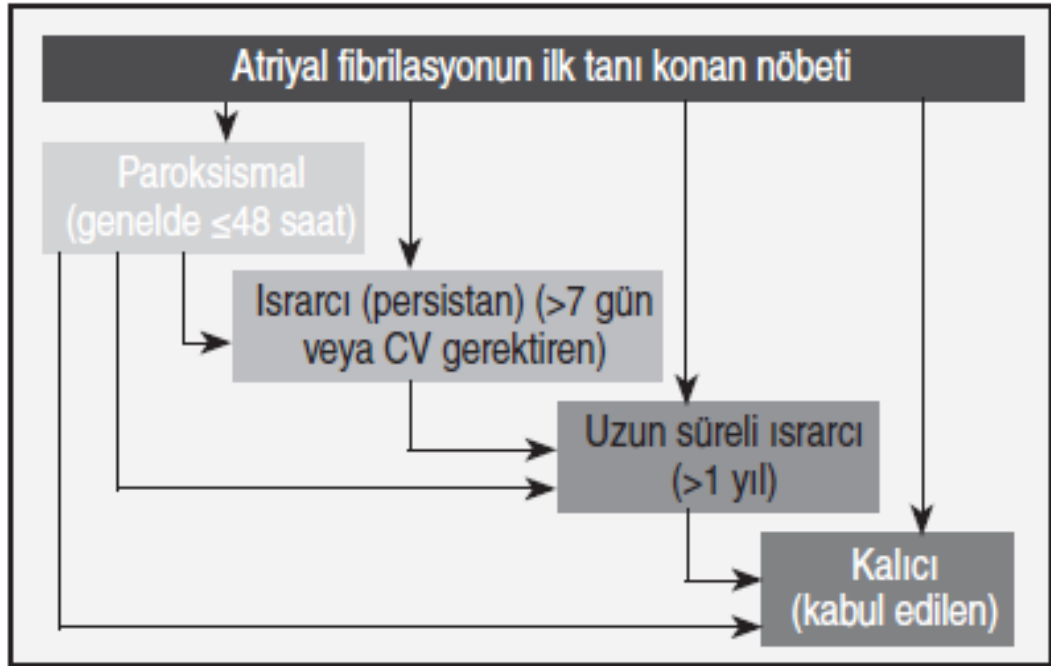
(2) **Paroksizmal AF** çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir – bu zaman noktasından sonra, spontan sinus ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

(3) **ısrarcı (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 . Hastalara ne yapılacağı konusunda pek çok karar bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir.



Şekil 2.1. Farklı AF tipleri. Aritmi paroksizmalinden israrcıya, uzun süreli israrcıya ve nihayetinde kalıcı AF'ye ilerleme eğilimi göstermektedir. Yeni tanı AF tekrarlayan atakların ilki olabilir veya hâlihazırda kalıcı olarak adlandırılabilir. AF = atriyal fibrilasyon. KV = kardiyoversiyon.

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

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.) (39) .

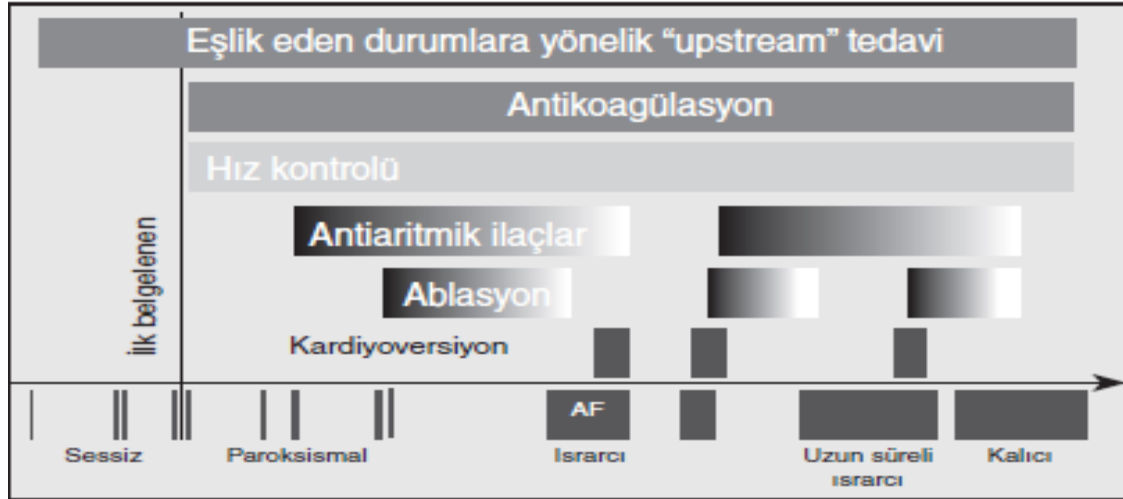
Tablo 2.1. AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

AF ile ilgili semptomların sınıflandırması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Semptom yok”
EHRA II	“Hafif semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	“Ciddi semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA III	“Özürüllüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği

2.5. Doğal Gidiş

Atriyal fibrilasyon 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 yalnızca %2-3'ü paroksizmal AF şeklinde devam eder (40) . Her hastada “AF yükü” aylar ve hatta yıllar boyunca belirgin derecede farklılık gösterebilir. 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 (Şekil 2.2) (39).



Şekil 2.2. AF'nin "doğal" zaman süreci. AF = atriyal fibrilasyon. Koyu gri kutular zemindeki sinüs ritmine karşı AF'de tipik bir dönem dizisini göstermekte ve sessiz ve tanı almamış AF'den zaman zaman semptomatik olan, paroksizmal ve kronik AF formlarına AF ilerlemesini göstermektedir. Üst çubuklar alınabilecek terapötik önlemleri göstermektedir. Açık gri kutular inme veya akut kalp yetersizliği gibi, AF'deki "sert sonuçlar" üzerine kanıtlanmış etkileri olan tedavileri göstermektedir. Açık gri kutular güncel olarak semptomların ortadan kaldırılması için kullanılan ancak gelecekte AF ile ilgili komplikasyonların azaltılmasına katkıda bulunabilecek olan tedavileri göstermektedir. Hız kontrolü (gri kutu) semptomun ortadan kaldırılması için değerlidir ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirebilir (39).

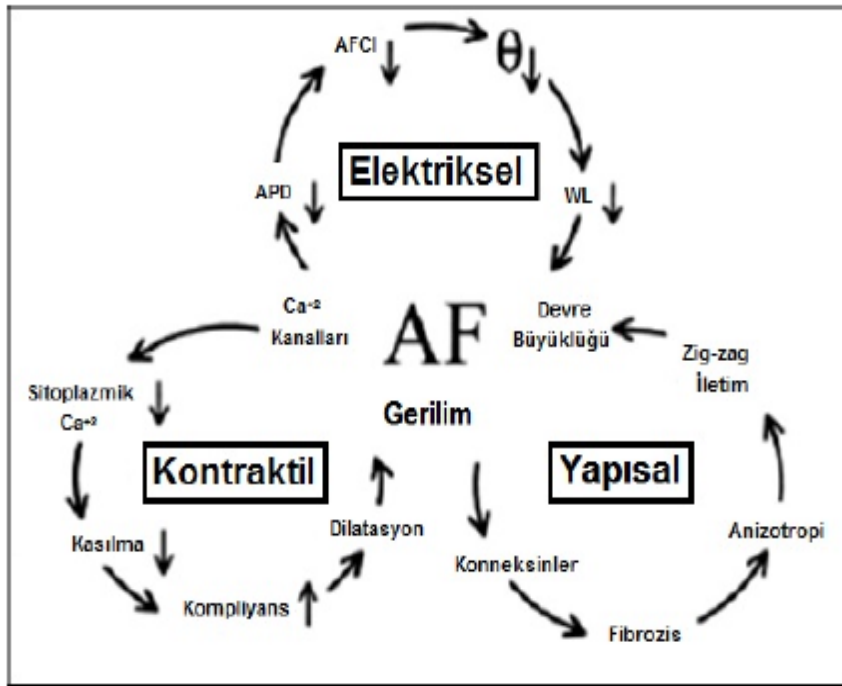
2.6. Atriyal Fibrilasyon Patogenezi

Atriyal fibrilasyonun başlaması ve devam etmesi için hem başlatan tetikleyicilere hem de devam etmesini sağlayan bir substrata gerek vardır. Atriyal fibrilasyonun birbiriyle ilişkili çok faktörlü bir mekanizması vardır ve bunlar atriyal fibrilasyon gelişimine birlikte katkıda bulunurlar (41).

Kardiyak haritalama yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeler ve yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ışığında AF patogenezinde sanıldığından daha karmaşık patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı belirlenmiştir.

Atriyal fibrilasyon gelişiminden sorumlu elektrofizyolojik mekanizma; PV'deki hızlı fokal takiaritmi ve/veya atriyumun diğer kısımlarında fibrilatuvar iletinin olması, erken atriyal vuru ile başlatılan çoklu reentran dalgacık iletimi ve/veya atriyal takiaritmi ve/veya fibrilatuvar ileti oluşturan çok kısa sıklus uzunluğu olan kararlı veya kararsız reentran halkalar olabilir (41).

Ek olarak AF'nin kendisi atriyal miyokarda devamlılığını sağlayacak fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Bu yeniden şekillenme süreci yüksek hız aktivitesi ve hücre içi kalsiyum birikimi ve ardından birçok hücre içi mekanizmanın aktivasyonu ve artırılmasıyla sağlanmaktadır (42) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Atriyal elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden şekillenmenin atriyal fibrilasyon üzerindeki potansiyel etkileri şematize edilmiştir.

(AF: Atriyal fibrilasyon; APD: aksiyon potansiyel süresi; Ca²⁺: kalsiyum; AFCI: AF sıklus uzunluğu)

2.6.1. Atriyal Fibrilasyon Başlangıç Mekanizmaları

Atriyal fibrilasyonun başlamasından sorumlu faktörler, aritmiyi indükleyen **tetikleyicileri** ve devam etmesini sağlayan **substratı** içerir. Sempatik ve parasempatik aktivite, bradikardi, atriyal erken vurular (AEV, en sık neden), supraventriküler taşikardiler ve akut atriyal gerilme AF'yi tetikleyici faktörler arasında yer almaktadır. AF'nin patofizyolojisi şematik olarak şekil 2.3'de gösterilmiştir. AF oluşumunda rol oynayan iki çeşit aritmi vardır: AF'yi başlatan atriyal erken vurular (fokal tetikleyici) veya atriyumda AF'yi indükleyen ya da atriyumda hızlı ve düzensiz depolarizasyon dalgaları oluşturarak AF'yi taklit eden fokal taşikardilerdir (43).

Yapılan çalışmalar sonucunda çoğu olguda AF'nin pulmoner venlerden, daha az sıklıkla da superior vena kava, koroner sinüs veya Marshall ligamentinden kaynaklanan hızlı fokal aktiviteyle başladığı saptanmıştır (10). Atriyal fibrilasyonun başlama mekanizması çoğu olguda net değildir ve sıklıkla çok faktörlüdür. Atriyal miyokarda ilerleyen tetikleyiciler çoklu tekrarlayan dalgacıkları başlatabilirler. Paroksizmal AF'li hastalarda ektopik fokal aktiviteyle başlatılan uyarılar sol atriya ilerler 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 bulunması gerekmektedir.

Tetiklenmenin ardından AF kendi kendini devam ettirebilir. 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 devam etmesi kesintisiz aktivite gösteren sol atriya yerleşik belirli reentran kaynağa bağlı olabilir, bu kaynaktan iki atriya da yayılır ve fonksiyonel ya da anatomik engellerle karşılaşır ve dalgacıklara bölünür.

Sempatik veya parasempatik aktivite, bradikardi, atriyal erken vuru (en sık neden), atriyal flutter, supraventriküler taşikardiler (özellikle

atriyoventriküler bağlantı yoluyla oluşanlar), akut atriyal gerilme AF'yi tetikleyici faktörler arasında geçmektedir.

2.6.1.1. Fokal Tetikleyiciler

Günümüzde pulmoner ven (PV)'lerden (10,44) daha seyrek olarak da vena kava süperior (45) ve Marshall ligamanından (46) kaynaklanan fokal bir aktivite artışının atriyal fibrilasyon patogeneğinde önemli olduğu ileri sürülmüştür. Bunların yanı sıra sol atriyum duvarından veya sağ atriyumda krista terminalis boyunca da başlatıcı odaklar saptanabilmektedir (47).

Haissaguerre ve arkadaşları pulmoner venlerdeki odaklardan kaynaklanan ektopik uyarıların AF'yi tetiklediğini ve bu odakların ablasyonunun AF tedavisinde etkili olabileceğini göstermesi, AF patofizyolojisini aydınlatma konusunda dönüm noktalarından biri olmuştur (10). Chen ve arkadaşları, PV kaynaklı ektopik uyarıların elektrofizyolojik özelliklerinin atriyumların elektrofizyolojik özelliklerinden farklı olduğunu göstermişlerdir (9). Pulmoner venlerin içerisine uzanan atriyal miyokard kollarındaki hızlı ateşleme yapan tetikleyici hücre odaklarının çoğunun paroksizmal AF'nin oluşum mekanizması olduğu gösterilmiştir. İzole edilmiş kas lifleri reentran uyarıyı, otomatisiteyi ve tetiklenmiş aktiviteyi oluşturabilir. Bu bölgeler koroner sinüs ve atriyoventriküler kapakta üst üste dizilmiş atriyal miyokard ve vasküler düz kas adacıklarına benzerler. Normal koşullarda belirgin olarak senkronize aktivite gösterirken, katekolamin uyarısı, atriyal uyarma veya akut gerilme durumlarında geç ardepolarizasyon ve tetiklenmiş aktivite geliştirirler (9). Paroksizmal AF'si bulunan hastaların PV'leri anormal ileti özellikleri gösterirler (48). Bu nedenle PV'lerde belirgin olarak azalmış refrakter periyotlar vardır ve PV'de hızlı uyarma veya programlı uyarıya bağlı dereceli ileti gecikmesi ve PV – sol atriyum arasında ileti bloğu olur. Bu bulgular paroksizmal AF'si bulunan hastalarda normal insanlara göre daha sık bulunmaktadır (48). Pulmoner venlerin içerisinde sol atriyuma bloklu iletim yapan hızlı ateşleme odakları sıklıkla kaydedilmektedir. İsopterenol gibi katekolaminlerin uygulanması SolA'nın refrakter

periyodunun kısalmasına ve bu odakların sol atriya yayılmasına ve AF'nin indüklenmesine neden olur (49). Öte yandan PV aktivitesinin AF'nin sadece tetiklenmesinde rol oynamadığı, aynı zamanda süreklilik kazanmasında rol aldığı öne sürülmüştür (9). Bu gözlemler AF'ye bağlı gelişen atriyal yeniden şekillenmenin fokal kaynak ortadan kaldırıldığında ya da anatomik substrat bir şekilde değiştirildiğinde geri dönebileceğini düşündürmektedir.

2.6.1.2. Çoklu Dalgacık Hipotezi

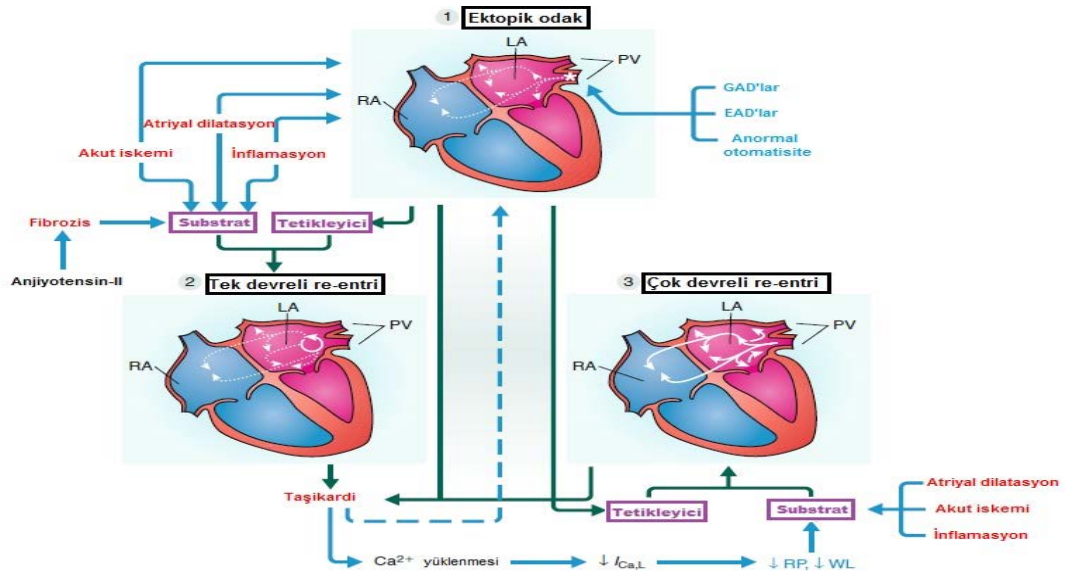
1980'li yılların sonlarına kadar çoklu dalgacık hipotezi yaygın olarak kabul görmüş ve AF'nin baskın mekanizması olarak kabul edilmiştir (50). Bu hipotez Moe ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve deneysel bir çalışma ile de kanıtlanmıştır. Atriyal fibrilasyon patogenezindeki çoklu dalgacık hipotezinin temelini reentri oluşturur (51). Bu hipoteze göre, sol atriyum ve sağ atriyum boyunca kendiliğinden oluşan ve rastgele yayılan çoklu birbirinden bağımsız dalgacıklar bulunmaktadır. Atriyumun alt yapısı dalga uzunluğuna (iletim hızı \times 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 (51,52).

Fibrilasyon sürecinin kararlılığını sağlayan faktörler; refrakter periyodun kısalması, refrakterliğin heterojenliğinde artış, iletinin yavaşlaması ve doku kütleindeki artıştır. Refraktörlüğün uzaysal dispersiyonunun artması heterojen ileti gecikmesi ve bloğu ile AF'nin devam etmesini sağlar. Aksine refrakterliğin uzaması, ileti hızının artması ve yeterli substratın olmaması ilerleyen dalgaları azaltıp aritmiyi sonlandırır. Çoklu dalgaların ve fibrilatuvar 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 (53).

Deneysel ve klinik çalışmalarda bazı hastalarda AF devamlılığı rastgele yayılan bu dalgacıklar ile sağlanırken, her hastada atriyal refraktör periyot ve siklus uzunluğu rastgele dağılmamaktadır. Daha ziyade, köpek atriyumunda gösterildiği üzere, AF siklus uzunluğu sol atriyumda sağa göre daha kısadır ve sol atriyumun posteriyor duvarında bir bölgede AF siklus uzunluğunun daha da kısa olduğu gösterilmiştir (54).

2.6.2. Atriyal Fibrilasyonun Sürdürülmesinin Mekanizması

Atriyal fibrilasyon başladıktan sonra kısa sürebilir, fakat birçok faktör onun devam etmesine neden olabilir. Bunlardan biri de 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 (55) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Atriyal fibrilasyonun devam etmesini sağlayan temel mekanizmalar. 1. Bölgesel ektopik ateşleme, 2. Tek devreli re-entri, 3. Çok devreli re-entri (43). (EAD: Erken ard depolarizasyon; GAD: geç ard depolarizasyon; LA: sol atriyum; PV: pulmoner ven; RA: sağ atriyum; RP: refraktör periyod; WL: dalgacık uzunluğu)

2.6.2.1. Atriyal Fibrilasyon Devam Etmesinde Atriyal Faktörler

Atriyal fibrilasyon öncesinde gözlenen fizyopatolojik değişiklikler

Atriyumlarda fibroblastların miyofibroslara proliferasyonu ve farklılaşması, bağ dokusu birikimi ve fibrozis artışı bu sürecin belirgin özellikleridir. Yapısal yeniden şekillenme kas demetleri ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlaması ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır. Bu elektroanatomik substrat aritmiyi stabilize edebilen birçok küçük reentren devreye izin vermektedir.

Atriyal fibrilasyonun bir sonucu olarak fizyopatolojik değişiklikler

Klinik deneyimlerden AF'nin ilerleyici bir aritmi olduğu bilinmektedir. Paroksizmal AF'li hastaların %14-24'ünde altta yatan ilerleyici kalp hastalığı olmasa da persistan AF gelişir. AF'nin elektriksel veya farmakolojik olarak sinüs ritmine çevrilmesi aritmi süresi uzadıkça zorlaşır. AF'nin başlamasından sonra atriyal elektrofizyolojik özelliklerde mekanik işlevlerde ve atriyal yapılardaki değişiklikler farklı zaman süreçlerinde ve farklı fizyopatolojik mekanizmalar ile meydana gelmektedir (56).

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) ve yapısal değişikliklerle birlikte atriyal dilatasyondur. Atriyal yeniden şekillenme şekilde gösterilmiştir ve aşağıda ayrı başlıklar halinde anlatılmaktadır (Şekil 2.39).

2.6.2.1.1. Atriyal Elektriksel Yeniden Şekillenme

Atriyumda taşikardiyle birlikte elektriksel yeniden şekillenme olduğu görüşü iki ayrı deneysel çalışmayla gündeme gelmiştir. Morillo ve ark. uzun süre yüksek hızla atriyal pacing yapılan bir köpek modelinde atriyal refrakter periyodun %15 civarında azaldığını bulmuşlardır (54). Wijffels ve ark. ise çalışmalarında sinüs ritmi çıktıkça otomatik olarak uyarı salvoları veren bir

fibrilasyon pacemakeri ile atriyal fibrilasyonun süreklilik kazandığını göstermişlerdir. Atriyal refrakterlikte belirgin kısalmalar ve refrakter periyodun hıza adaptasyonun kaybolduğu gözlenmiştir. Atriyal refrakterlikte taşikardiyle oluşan bu değişikliklerin iyon kanallarının ekspresyonundaki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmüş ve bu değişiklikler elektriksel yeniden şekillenme olarak ifade edilmiştir (57). Kalıcı AF için taşikardinin bir substrat oluşturduğu sonucuna yol açan bu gözlem “atriyal fibrilasyon atriyal fibrilasyona yol açar” kavramının kullanılmasına yol açmıştır (57).

Taşikardiyle oluşan elektriksel yeniden şekillenmenin gösterilmesinden kısa bir süre sonra bu aritmojenik sürecin iyon kanalları ile ilişkili mekanizmaları açıklanmaya başlanmıştır (58,59). AF'nin iyon kanalları üzerindeki en önemli etkisi L- tipi kanallardaki kalsiyum akımında belirgin azalmadır. Bu durum atriyumun aksiyon potansiyelindeki (AP) kısalmayı ve AP süresinin fizyolojik hıza adaptasyonundaki bozulmayı açıklamaktadır (60). Genişlemiş atriyum hücrelerinde dışa doğru geçici akımlarla birlikte L tipi kanallarda kalsiyum akımlarında azalma saptanmış ancak kalsiyum akımlarındaki azalmanın daha fazla olduğu görülmüştür. Böylece kalsiyum akımlarının tek başına azalması halinde AP'nin uzamasına neden olabilecek olan dışa doğru geçici akımlara karşı baskın hale geldiği, bu yolla da AP'nin kısaldığı ve platonun kaybolmasına neden olduğu düşünülmüştür (60). AP'de kısalma ve fizyolojik hıza uyumun kaybı ilk 24 saatte ortaya çıkmaktadır. Elektriksel yeniden şekillenmenin tamamlanması ise AF'nin ilk günlerinde gerçekleşmekte ve refrakter periyod yeni kararlı durumuna yaklaşık 2-3 gün sonra ulaşmaktadır.

İnsan atriyumlarında uzun süren takiaritmilerden sonra gelişen elektriksel yeniden şekillenmeyi gösteren ilk klinik çalışma Franz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, AF'si olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyondan 15-30 dakika sonra yapılan yavaş hızlı pacing sırasında ölçülen AP süresi kontrol grubuna göre 130-150 msn daha kısa bulunmuştur (61). Bu hastalarda hem dışa doğru geçici akım hem de L tipi kanallardaki kalsiyum akımı yaklaşık %70 oranında azalmıştır. Ek olarak

kalsiyum akımlarının inaktivasyonundan kurtulup toparlanmaları AF hastalarında daha yavaş olmakla birlikte bu durum yüksek hızlarda kalsiyum akışında bir azalma olmasına da katkıda bulunmaktadır (58).

Sinüs ritmi sağlandıktan sonra AF ile oluşan değişikliklerin geri dönebilirliği ve bu sürecin zamansal seyri incelenmiş, uzun AF dönemlerinden sonra bile atriyal refrakterlikteki kısalma ve hız uyumundaki kaybın tam olarak dönebileceği gösterilmiştir (57).

Atriyal gap junction değişikliklerinin atriyal iletimi azaltıp azaltmadığı da açık değildir. Elvan ve ark.'ları köpeklerde konneksin 43'ün ekspresyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir (62). Van der Velden ve ark.'ın çalışmasında ise konneksin 43'te bir değişim saptanmamış ancak konneksin 40'ta azalma ve heterojen bir dağılım izlendiği bildirilmiştir (63). Gap junctionların iletimde önemli bir rolü olmasına karşın atriyal uyarının ilerleme hızı konneksinlerde %40'tan fazla azalma olmadan etkilenmemektedir. Konneksinlerdeki heterojenite iletimde engel teşkil eder. Bu nedenle gap junctionların yeniden şekillenmesinin kalıcı AF için substrat oluşmasında rol alabileceği düşünülmektedir. Kalıcı AF gelişmesinde AP kısalmasının tek etmen olmadığı düşünülmektedir. AF'nin sürekli hale gelmesi için çok daha yavaş bir ikinci faktörün rol aldığı düşünülmektedir (64). Doku fibrozisi ve gap junction proteinlerinin lokal ekspresyonunda değişiklikten kaynaklanan doku anizotropisinde artış kalp yetersizliğinin hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bu modelde atriyal refrakter periyodun ve refrakterliğin dispersiyonunun değişmediği, AF stabilitesindeki artış nedeninin ise yavaş iletimli bölgeler olduğu gösterilmiştir (65).

2.6.2.1.2. Atriyal Kontraktil Yeniden Şekillenme

AF'den sonraki birkaç gün içinde atriyal kontraktil fonksiyon bozulmaktadır. Bu durumun ana hücresel mekanizmaları; içeri kalsiyum down regülasyonu, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriler enerjetiklerin değişimidir.

Atriyal kontraktiledaki bozulmanın AF'nin süresiyle ilişkili olduğu ve atriyal kasılmanın tam olarak geriye dönmesinin aylar alabileceği, ekokardiyografi çalışmalarında ortaya konmuştur (66). Harjai ve ark. elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon yapılan hastalara göre daha fazla atriyal kasılma bozukluğu görüldüğünü bildirmişlerdir (67). Ancak kardiyoversiyon yöntemi ile atriyal stunning (sersemleme) arasında böyle bir ilişki olduğu sonraki çalışmalarda desteklenmemiş ve AF kendiliğinden sonlansa bile benzer ölçüde atriyal kasılma kaybı olduğu gösterilmiştir (68). Tromboembolik olaylar sıklıkla kardiyoversiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıksa da birkaç gün hatta birkaç hafta sonra bile gelişebilir. AF'li hastalarda geç tromboembolik olayların ortaya çıkmasında, sinüs ritminin sağlanmasından sonra atriyum kasılmasındaki baskılanma ve yavaşlamış toparlanmanın rolü olabileceği öne sürülmüştür (69). Fibrilasyon sonrası gelişen kasılma bozukluğundan sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Başta elektriksel şokun bizzat kendisinin atriyal sersemlemeye yol açtığı düşünülse de (69); kısa süre sonra farmakolojik olarak veya kendiliğinden sinüs ritmine dönen AF'li hastalarda da atriyal kasılma fonksiyonunun azaldığı anlaşılmıştır (70). Kısa AF ataklarından sonra bile atriyum fonksiyonlarında bozulma saptanmasının nedeninin hücrel metabolizmadaki değişiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sürekli atriyal taşikardileri olan köpeklerde izole atriyal miyositlerin kısalabilme derecelerinin azaldığı ve bunun nedeninin geçici kalsiyum akımlarında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (71).

2.6.2.1.3. Atriyal Yapısal Yeniden Şekillenme

Kronik atriyal hızlı pacing ile indüklenen AF; gap junctionlarda yeniden şekillenme, hücrel yeniden şekillenme ve sinus nod yeniden şekillenmesine neden olur. Atriyal miyositlerde AF'ye bağlı gelişen yapısal değişiklikler; miyofibrillerin kaybolması, perinükleer glikojen birikimi, mitokondri şekil ve boyutunun değişmesi, sarkoplazmik retikulumun fragmentasyonu ve nükleer koromatinlerin dağılmasıdır (72). Sürekli fibrilasyon miyosit hipertrofisi, miyosit ölümü, atriyal kasılmada azalma, atriyal

gerilme ve dilatasyona neden olur. Bu yapısal yeniden şekillenmeler de atriyal fibrilasyonun devamı için önemli bir substrat teşkil eder.

İnterstisyel atriyal fibrozis

İnterstisyel atriyal fibrozis atriyumda iletideki homojeniteyi bozar, böylece ileti bloğuna ve atriyum içi reentriye ve AF'ye neden olur (73). Atriyumdaki refrakterliğin dispersiyonuna homojenitenin kaybolması da eklenince ileti bloğu reentri için ideal substratı oluşturur. Skarlı miyokartta ileti hızı yavaşladıkça reentran halkayı sürdürmesi gereken anatomik devre kısalır.

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 da 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 AF'nin devam etmesini sağlar. Uzun süreli AF miyofibril kaybına, glukojen granüllerinin birikmesine, gap junction hücre-hücre etkileşiminin ve organellerin bozulmasına neden olur. Apoptoz AF'nin yapısal substratına katkıda bulunur. Apoptoz normalde özel hücre tiplerinin oluşumunu kontrol eder, fakat patofizyolojik durumlarda uygunsuz olabilir. Bu durum kalpte olduğunda miyositler ölür ve kasılma kapasitesi ve elektriksel aktivite tamamen değişir (73).

Atriyal dilatasyon ve gerilme

Dilate atriyum yapısı atriyal miyokarttaki gerilmeyle ilişkili olarak önemli elektrofizyolojik etkilere sahip olabilir ve bu da reentri ve otomatisiteye neden olabilir (73). Elektromekanik geri-besleme sol atriyumda dilatasyon veya basınç artışıyla (hacim ya da basınç artışının neden olduğu) indüklenen

elektrofizyolojik özelliklerdeki değişiklikleri ifade eder. Bu durum da atriyal refrakter periyotta ve aksiyon potansiyeli süresinde bir kısalmayla ve refrakterliğin dispersiyonunda artışla ortaya çıkar. Böylece AF'ye yatkınlığı artırır. SolA basıncını azaltmak aritminin iyileşmesine neden olabilir (72,73). Normal kalplerde bile gerilmedeki değişikliklerin etkisi büyüktür. Otuz dakikadan kısa süren atriyal gerilme erken gen programını aktive eder ve etkilenmiş bölgelerde hipertrofi ve aksiyon potansiyelinde değişimi başlatır. Dahası akut olarak değişmiş stres ve gerilme biçimleri anjiyotensin II (Ang II) sentezini artırır, bu da miyosit hipertrofisini uyarır. Ang II bölgesel olarak L tip kalsiyum kanalı akımını arttırarak ve geçici dışarıya doğru potasyum akımını azaltarak aritmojenik elektriksel dispersiyona katkı sağlar (73). 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 kalsiyum akımını ve sarkoplasmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırır ve ard-depolarizasyona ve tetiklenmiş aktiviteye neden olur.

2.6.3. Atriyal Fibrilasyonda Otonom Sinir Sisteminin Rolü

Atriyal fibrilasyonun başlamasında otonom sinir sisteminin 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 (74,75). Kalp hızı değişkenliği ölçümleri, sempatik ya da parasempatik tonus düzeyinde görece otonom modülasyondaki değişiklikleri yansıtmaktadır.

Ganglion pleksus ablasyonu ya da vagal denervasyon paroksizmal AF'yi kontrol etmek veya tamamen düzeltmek için kullanılan tedavi yöntemleri olarak da kullanılmıştır ve kullanılmaktadır. Henüz uzun dönem sonuçları olmasa da, çalışmalar tek başına PV izolasyonuna üstünlüğünü gösterememiştir (39,76).

2.6.4. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü

Haissaguerre ve ark.'ları çoğu AF hastasında (%94) odağın PV'lerden biri olduğunu göstermiştir (77). PV'ler dışındaki bölgeler de AF'yi indükleyebilir, fakat bu tüm hastaların sadece %6-10'unda görülmektedir. AF mikroreentan devrelerle ve rotorlarla sürdürülür. Rotorlardan uzaklaştıkça fibrilatuar iletiye neden olan atriyal yapısal yeniden şekillenme nedeniyle ileti yavaşlar ve daha az organize olur. Atriyal fibrilasyonda baskın rotorlar öncelikle SolA-PV kavşağında yerleşirler (77). Bir çalışmada SolA-PV kavşağının reentriyi (mikro/makro) sürdürebilecek heterojen elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Atriyal fibrilasyonun tetiklenmesi ve sürdürülmesinde vagal uyarılar önemli olabilir ve bu uyarıcıların çoğu SolA-PV kavşağında kümelenmiştir. Bu nedenlerle PV'ler AF'nin tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rol oynar.

2.6.4.1. Pulmoner Ven Anatomisi

Pulmoner ven anatomisi toplumda geniş bireysel farklılıklar gösterir. Çoğu kalpte ayrı ostiyumlarla SolA'ya açılan dört PV varken, yaklaşık olarak %25'inde PV'lerin sağ ya da sol ortak ostiyumla SolA'ya açıldığı saptanmıştır (78).

Pulmoner ven ostiyumları süperiyor - inferiyor boyutta daha uzun olmakla birlikte genellikle elips şeklindedir ve AF hastalarında sıklıkla huni şeklinde görülmektedir. Sağ üst PV, süperiyor vena kava ya da SağA'ya yakındır ve sağ alt PV horizontal yerleşimlidir. Sol üst PV sol atriyal apendikse yakınken, sol alt PV desendan aortaya yakındır. Pulmoner ven genişliği, erkeklerde kadınlara göre ve persistan AF'de paroksizmal AF hastalarına göre daha fazladır. Sağ PV'lerin sayısı hastaların yaklaşık %8-29'unda fazla olabilir, çoklu dallanmalar olabilir ve genellikle sol PV'ler, nadiren de sağ PV'ler ortak ostiyum ile SolA'ya açılabilir (79).

Pulmoner venler bir veya birden fazla miyokard lifi katının dairesel, uzunlamasına, oblik veya spiral olarak dizildiği miyokard kollarıyla

kaplanmıştır. Bu kollar SolA'dan PV'lere kadar ortalama 13 mm (2-25 mm) kadar devam ederler. Miyokard kollarının uzunluğu farklılık gösterebilmektedir; süperiyor PV'lerdeki miyokard kolları inferiyordakinden daha uzun ve daha iyi gelişmiştir. Bu farklılık da aritmi odaklarının süperiyor PV'lerde neden daha fazla olduğunu açıklar (79,80).

Pulmoner ven duvarları içte ince endotelden, ortada düz kas ve en dışta da kalın bir fibröz adventisyadan oluşur. Atriyum duvarından venöz duvara geçiş kademelidir. Bu nedenle SolA'dan miyokard kolları venöz duvarın düz kasıyla üst üste gelir. Miyokard kolları veno-atriyal kavşakta en kalındır (ortalama 1.1 mm) ve distale gittikçe de azalır. Bu miyokard kollarının kalınlığı da birbirinden farklılık göstermektedir. Süperiyor venlerin alt duvarları ve inferiyor venlerin üst duvarlarında kollar daha kalındır. PV boyunca ve hatta veno-atriyal kavşakta miyokard kollarında boşluklar vardır ve bunları fibröz doku doldurur. Kollar içinde miyosit liflerinin düzeni de karışıktır. Kas demetlerinin ağımsı bir düzenlenmesi vardır ve dairesel lifler uzunlamasını dizilmiş olanlarla birleşir. Aralarda yama şeklinde fibröz dokular bulunmaktadır. Pulmoner venlerin SolA'la olan bu anatomik ve embriyolojik ilişkisi AF'yi başlatmadaki rolüyle ilgili olabilir (79,80).

2.6.4.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri

Pulmoner venlerin aritmojenitesi ile ilgili olarak iyonik mekanizmaya ilişkin elde edilen veriler azdır. Ayrıntılı haritalama çalışmaları PV'lerdeki reentrinin aritmojeniteden sorumlu olduğunu söylerken, fokal veya tetiklenmiş aktivite de dışlanamaz. Farklı bölgelerde yavaş ileti olması, iletide uzama, farklı anizotropi ve heterojen repolarizasyon reentri için potansiyel substrattır. Birçok çalışmada anormal otomatisitenin ya da tetiklenmiş aktivitenin reentriyle birlikte veya tek başına AF'nin başlamasında rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda posteriyor SolA'nın AF oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar persistan AF'de PV'lerle birlikte posteriyor SolA'nın AF oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermiştir. Atriyal

fibrilasyon oluşumunda kritik bölgenin posteriyor SolA, PV ya da her ikisinin de birlikte olduğu konusu tartışmalıdır (81).

2.6.5. Atriyal Fibrilasyon Patogenezinde Otoimmün Antikorlar

Son dönemde AF gelişmesinde otoimmün antikorların da rol oynadığına yönelik kanıtlar bildirilmektedir. B1 adrenerjik reseptör, M2 muskarinik reseptör, myosin ve ısı şok protein otoantikorlarının atriyal fibrilasyon gelişimi ve rekürrensi ile ilgili olabileceğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır.

B1 adrenerjik reseptöre karşı oluşan antikorlar reseptörün ekstraselüler ikinci kısmına bağlanırlar. B1 adrenerjik reseptör otoantikorları; idiopatik dilate kardiyomyopati, Chagas hastalığı, uygunsuz sinus taşikardisi ve atriyal fibrilasyon gelişen Graves hastalarında normal topluma göre daha yüksek oranda saptanmıştır (82). B1 adrenerjik reseptör otoantikorları pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir. Yapılan hayvan çalışmalarında B1 adrenerjik reseptör otoantikorlarının cAMP ve protein kinaz A üretimini artırarak L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini artırdığı bulunmuştur. Hücre içi kalsiyum miktarının artması progresif myosit yıkımı, fibrotik tamir ve kalbin elektriksel instabilitesine yol açmaktadır (83-85). Bununla birlikte aksiyon potansiyeli süresi ve QT intervalinin uzamasının, potasyum miktarındaki azalma ile birlikte erken art depolarizasyona neden olduğu öne sürülmüştür (83-85). Tavşanlarla yapılan bir çalışmada atriyumlarda sinüs noduna yakın bölgede lokalize B1 reseptörlerinin yanısıra periferik yerleşimli B2 reseptörlerinin de varlığı gösterilmiştir (86). Yine, Hongliang Li ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir başka çalışmada ise B2 adrenerjik reseptör otoantikorlarının da atriyal taşikardi gelişmesini provoke ettiği bildirilmiştir (87).

M2 muskarinik reseptörler kardiyak G-protein ailesindedir. Dolaşımda bulunan otoantikorlar M2 muskarinik asetilkolin reseptörlerinin ikinci ekstraselüler kısmına bağlanır. İdiopatik kardiyomyopati, Chagas hastalığı, idiopatik atriyal fibrilasyon gibi kardiyak hastalıkların birçoğunda saptanmıştır

(82,88). Daha önceki çalışmalarda idiyomatik dilate kardiyomyopati ve Graves hastalığında atriyal fibrilasyon gelişmesi için öngörücü olduğu tesbit edilmiştir (89). M2 muskarinik reseptör otoantikörleri negatif kronotropik etkiye sahiptir ve izole edilen kardiyomyositlerde aksiyon potansiyel süresini kısaltır. AF potansiyel aktivasyon süresinin ve efektif refrakter periyodun azalması ile bağlantılıdır, bu da asetilkolin kapılı potasyum kanalı IK-Ach ile ilişkilidir (88). Bu elektrofizyolojik değişiklikler atriyal fibrilasyonun başlamasına ve devam etmesine katkıda bulunmaktadır. Otonomik sinir sistemi AF gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Vagal uyarı atriyal aktivasyon zamanı ve efektif refrakter periyodu kısaltır. M2 muskarinik reseptör otoantikörlerinin negatif kronotropik etki ile sinus nod fonksiyonlarını bozarak ve atriyal prematür atımların sıklığını artırarak da proaritmik etkileri olduğu gösterilmiştir (88,89). Baba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada M2 muskarinik reseptörlere karşı oluşan otoantikör miktarı dilate kardiyomyopati hastalarında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda ve normal sağlıklı insanlarda sırasıyla %40, %24 ve %8 oranında bulunmuştur (88).

Graves hastalarında yapılan bir çalışmada atriyal fibrilasyonu olan grupta, B1 adrenerjik ve M2 muskarinik reseptör otoantikörleri sinus ritmi olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Otoantikör pozitif hastaların IgG'lerinin; köpek pulmoner arterinde hiperpolarizasyona yol açtığı, aksiyon potansiyel süresini kısalttığı, erken art depolarizasyon oluşumunu ve tetiklenmiş aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (20).

B1, B2 adrenerjik ve M2 muskarinik reseptörlere karşı oluşan otoantikörler dışında Myozin ağır zincirine ve ısı şok protein 65'e yönelik oluşan otoantikörlerin da atriyal fibrilasyon gelişiminde etkili olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (90-92). Buna karşın, bu otoantikörler ile atriyal fibrilasyon gelişimi arasında patofizyolojik açıdan net bir ilişki henüz gösterilememiştir.

2.7. Atriyal Fibrilasyonda Tedavi

AF hastalarının tedavisi AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesini ve semptomların azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu tedavi hedefleri özellikle yeni saptanan AF'nin ilk başvurusuyla birlikte, paralel olarak izlenmelidir. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler hali hazırda yakınmaları hafifletebilir, ancak yakınmaların ortadan kalkması KV, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi ile yapılacak ilave bir ritim kontrolü tedavisi gerektirebilir (93).

AF'si olan hastaların klinik tedavisi aşağıda belirtilen beş amacı içermektedir:

- (1) Tromboembolizmin önlenmesi
- (2) Semptomların ortadan kaldırılması
- (3) Eşzamanlı kardiyovasküler hastalığın optimal tedavisi
- (4) Hız kontrolü
- (5) Ritm bozukluğunun düzeltilmesi

Bu hedefler münferit değildir ve eşzamanlı olarak izlenebilirler. İlk strateji uzun vadeli terapötik hedeften farklı olabilir.

2.7.1. Atriyal Fibrilasyonu Ablasyonla Ortadan Kaldırmanın Gerekliği ve Kateter Ablasyonu

AF tedavisinde ablasyon işleminin uygulanması için çeşitli nedenler bulunmaktadır. Bunlar yaşam kalitesinde iyileşme, azalmış inme riski, azalmış kalp yetersizliği riski ve yaşam süresinde iyileşmedir. Bununla birlikte, AF ablasyonu işlemi için birincil neden semptomatik AF'nin varlığı

olmalıdır ve hastanın yaşam kalitesinde iyileşme hedeflenmelidir. Diğer etkenler randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

Ritim kontrolü ile hız kontrolünü çeşitli sonuçları açısından karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ritim kontrolü için antiaritmik tedavi kullanılmıştır. Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (**PIAF**) (94), RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation (**RACE**) (95), Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (**STAF**) (96) çalışmalarında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir. Persistan AF'li hastaların izlendiği diğer bir çalışmada ritim kontrolüyle yaşam kalitesinde artış ve 12 aylık egzersiz performansında artış izlenmiştir (97). Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (**AFFIRM**) 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 (98). Fakat AFFIRM çalışmasının yakın zamanda yapılan post-hoc tedavi altındaki (on-treatment) analizinde sinüs ritminin varlığı mortalitede anlamlı bir azalmayla ilişkili bulunmuştur, fakat antiaritmik kullanımı mortaliteyi %49 arttırmaktadır (99), böylece sinüs ritmi sağlanmasının sağ kalıma etkisi antiaritmiklerin yan etkileriyle dengelenmektedir. Retrospektif bir analiz olan Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (**DIAMOND**) çalışmasında sinüs ritminin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100), ancak sağ kalımdaki iyileşmenin sinüs ritmi dışındaki nedenlerden de olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışmalar; sinüs ritminin sağlanmasındaki potansiyel faydaların, antiaritmik ilaçların yan etkileri ile dengelenebileceğini düşündürmektedir.

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izleminde sinus ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğu, fakat geç nökslerin seyrek olmadığı görülmüştür (101). Çalışmaların çoğunluğunda semptomatik paroksizmal AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan veya

minimal düzeyde olan hastalar alınmıştır. İlk çalışmalarda, kateter ablasyonu hız ve ritim kontrolü de dâhil olmak üzere optimal ilaç tedavisine karşın semptomatik kalan AF hastaları için saklanmıştır (102-106). Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmaması yönünde karar alırken, atriyal hastalık evresi (yani AF tipi, SoLA 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 tedavisinin 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 (102-106).

Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu antiaritmik ilaç tedavisine hali hazırda 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 (107), ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve SoLA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır (103). 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 (108). ThermoCool çalışmasında en az bir antiaritmik tedaviyle semptomlarında iyileşme olmayan paroksizmal AF hastalarına RF kateter ablasyon ile PVI, ikinci

antiaritmik ilaç eklenmesiyle karşılaştırıldığında, AF tekrarlarında belirgin azalma saptanmıştır (102). Kateter ablasyonu yapılan hastalarda 3. aydan sonra yaşam kalitesinde ve semptom şiddeti skorlamasında belirgin iyileşme saptanmıştır. İlk 30 gündeki tedaviyle ilişkili majör advers olaylar iki grupta da 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.

Isırcı AF'si veya uzun süreli ısırcı 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 düşünülmeden önce antiaritmik ilaçlar denenmeli ve antiaritmik ilaçlara dirençli oldukları gösterilmelidir. 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 (109).

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. Isırcı ve uzun süreli ısırcı 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 PVI'ye 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, SolA boyutu, komorbiditeler ve hasta tercihi göz önünde bulundurulur. AF ile ilgili komorbiditesi olan hastaların birincil ablasyon stratejisinden kazanç

sağlayabileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Örneğin, kalp yetersizliği olan hastalar SoLA ablasyonundan yarar sağlamaktadırlar, çünkü ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransı gibi fonksiyonel sonlanım noktaları anlamlı olarak iyileşmektedir (110,111). AF ablasyonunun asemptomatik hastalarda yararı gösterilmemiştir.

2.7.2. AF Kateter Ablasyonunun Elektrofizyolojik Temelleri

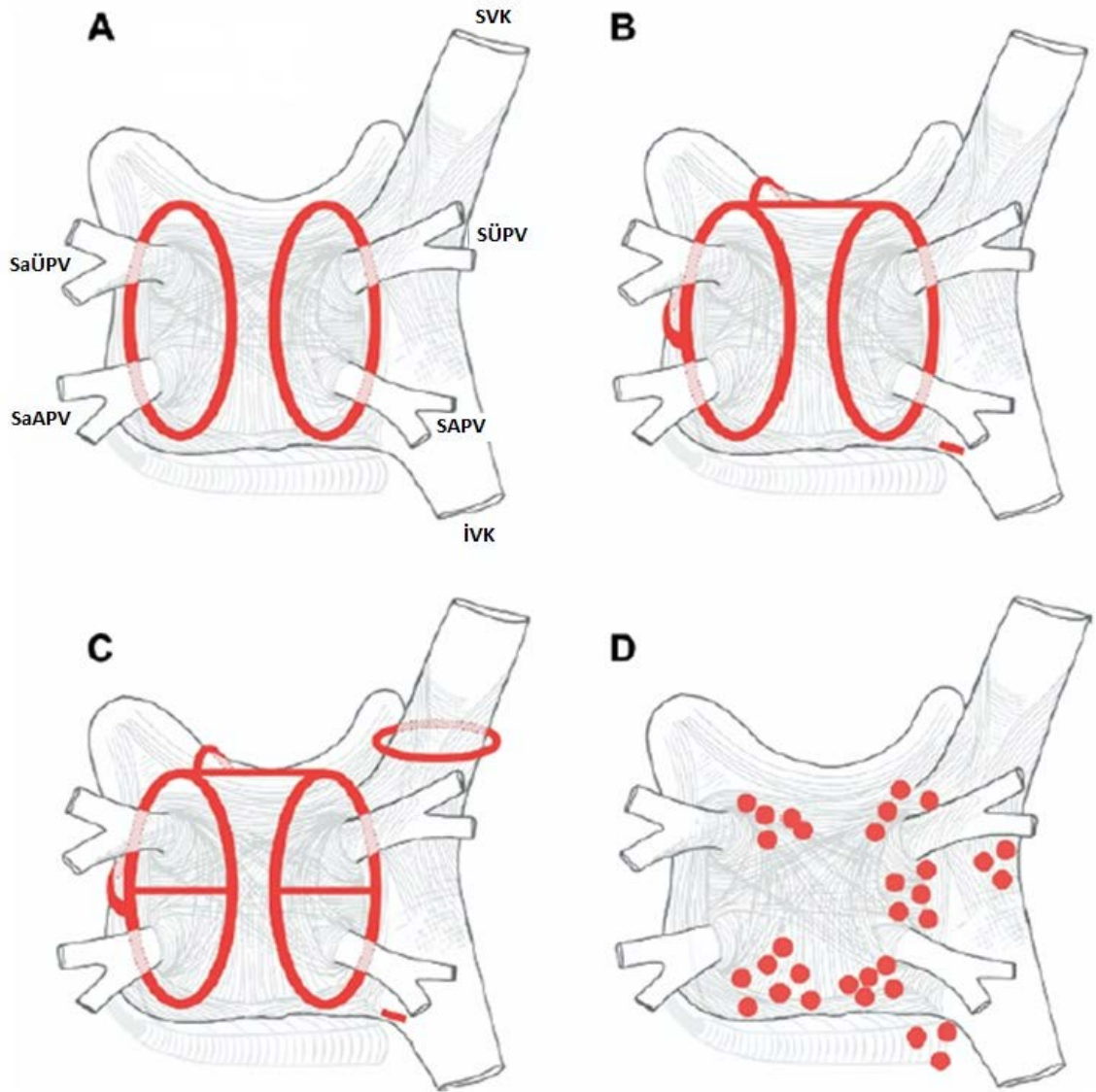
AF gelişimi için hem tetikleyici hem de uygun bir substrat gerektiği bilinmektedir. AF ablasyon işlemlerinin hedefleri ya AF'yi başlatan tetikleyiciyi ortadan kaldırmak ya da aritmojenik substratı değiştirmektir. Son zamanlarda en sık uygulanan ablasyon stratejisi, sağ ve sol PV ostiyumlarında dairesel lezyonlar yaratarak, PV'lerin elektriksel izolasyonunu içerir ve bu uygulama AF'nin hem tetikleyicilerini hem de substratını etkiler (112-114) (Şekil 2.5.). Bu dairesel lezyonlar SoLA-PV kavşağının yanındaki dokuyu da elimine ederek aritmojenik substratı değiştirir (115). Dairesel lezyon konulması AF'nin potansiyel tetikleyicisi olarak görülen otonomik gangliyonlardan sempatik ve parasempatik inervasyon gelmesine de engel olur (116,117).

2.7.3. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı

AF'yi başlatan tetikleyicilerin PV'lerden kaynaklandığının öğrenilmesi AF tekrarını önlemek için bu tetikleyici odakların ablasyonuna neden olmuştur (118,119). Kateter ablasyonu sırasında AF'nin tetiklenmesi sık olmadığı için tetikleyicilerin direk kateter ablasyonu sınırlıdır. Bu yaklaşımın diğer bir sınırlayıcısı da sıklıkla birçok tetikleyici odak görülmesidir. Bu sınırlılıkları yenmek için Haissaguerre ve ark. (120) tarafından PV miyokardını elektriksel olarak izole etmeye yönelik yeni bir ablasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu segmenter PVI tekniği PV ostiyumlarının ven kaslarının erken aktivasyon bölgelerine yakın kısımlarının sıralı olarak belirlenmesini ve ablasyonunu içerir. Bu işlem genellikle PV'lerin çevresinin %30-80'ine RF enerjisi verilmesini içerir. Bu işlemin sonlanım noktası en az 3 PV'nin elektriksel izolasyonudur. Daha sonra, Pappone ve ark. (11) tarafından 3 boyutlu elektro-anatomik haritalama yardımıyla PV etrafını 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 kendisindense, PV antrumunu hedef almaya başlamıştır (113,121). Bu bölgelerde ablasyon ya dairesel bir haritalama kateterinin PV ostiyumuna yaklaştırılması ile segmenter olarak ya da sağ ve sol PV'lerde devamlı bir dairesel lezyon oluşturacak şekilde yapılır (122). Dairesel ablasyon çizgisi ya aynı taraftaki PV'leri ayrı ayrı ya da ikisini birarada kapsar (şekil 2.5.). Dairesel ablasyon / izolasyon hattı 3 boyutlu elektroanatomik haritalama (11,123), floroskopi (124) veya intrakardiyak ekokardiyografi (İKE) (113,125) yardımıyla yapılabilir. Bu işlemin sonlanım noktası ablasyon yapılan bölgede amplitüdde azalma (11,123), dairesel haritalama kateteriyle ve basket kateterle PV potansiyelinin kaybolduğunun veya disosiyasyon olduğunun gösterilmesi (113,114,124,126-128) veya PV'de giriş/çıkış bloğunun gösterilmesidir (129).

Pulmoner venleri hedefleyen ablasyon stratejileri hem paroksizmal hem de persistan AF ablasyonu için köşe taşı olsa da ablasyona yeni stratejiler de eklenmektedir. Bunlardan biri SolA'ya ek bir düz çizgi şeklinde lezyon koymaktır. En sık bölgeler sol ve sağ st PV'lerin st kısmını birleştiren SolA'nın çatısına konulan bir lezyon, mitral kapak ve sol inferiyor PV'leri birleştiren bir çizgi (mitral istmus) ve sol/sağ dairesel lezyona yakın nde çatı çizgisi ve mitral anulus arasında bir çizgidir (130) (şekil 2.5.).



Şekil 2.5. AF ablasyonunda oluşturulan lezyonların ortak şeması. **(A)** Sağ ve sol PV'ler etrafında dairesel olarak oluşturulan dairesel ablasyon lezyonları. **(B)** En sık çizgisel ablasyon lezyonu yapılan bölgeler. **(C)** B'ye benzer fakat ayrıca üst ve alt PV'ler arasına konan çizgisel ablasyon lezyonlarını gösterir (8'e benzer), süperiyor vena kavanın (SVK) elektriksel izolasyonu için dairesel lezyonu da gösterir. **(D)** Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların (CFAE) hedeflendiği ablasyon bölgeleri(131)

SVK: Süperiyor vena kava. IVK: inferior vena kava. SaÜPV: Sağ üst PV. SaAPV: Sağ alt PV. SÜPV: Sol üst PV. SAPV: Sol alt PV

2.7.4. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı

Paroksizmal AF'nin kateter ablasyonu planlanan hastaların üçte birinde PV'ler dışında AF'yi başlatan tetikleyiciler saptanmaktadır (132,133). AF ablasyonu için katetere alınan hastaların %4'ünde AF tetikleyicisi olarak atriyoventriküler (AV) nodal reentri ve atriyoventriküler reentran taşikardi gibi supraventriküler taşikardiler saptanmaktadır (134). Seçilmiş hastalarda sadece PV dışı tetikleyicilerin ortadan kaldırılması AF'nin sonlanmasına neden olur (132,134).

Pulmoner venler dışında atriyal tetikleyici bölgeler; SolA'nın posteriyor duvarı, süperiyör vena kava, krista terminalis, fossa ovalis, koroner sinüs, östaki ridge'in arka kısmı, Marshall ligamenti, AV kapak anülüsleridir (132,133,135). Dahası AF'nin devamını sağlayan reentran halkalar SağA ve SolA içinde olabilir (136).

2.7.5. PVI 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 PVI'nin sağlanmasına yönelik olarak çeşitli "tek vuruşluk" cihazlar önerilmiştir. Çoğunlukla yapısal kalp hastalığı veya SolA'nın 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 RF akımı kullanarak çalışırken, kriyotermi, ultrason ve lazer enerjisi gibi alternatif enerji kaynakları da vardır.

2.7.5.1. Radyofrekans Ablasyon

Sıcaklık kontrollü 4 veya 8 milimetre (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 <70Watt (W) ayarlanarak ve 20-60 saniye (sn) yapılır. Sol alt inferiyör PV için güç sınırı

25W'a ve PV çapı <15 mm ise 20W'a ayarlanır. İrrigasyon uçlu kateterler için güç <50W'a ve sıcaklık da <40C°'ye ayarlanır. Maksimum 60 sn kadar ablasyon yapılır ve ablasyon bölgesinde 5-10 ohm (Ω)'luk bir impedans düşüşü beklenir. Pulmoner venin tam elektriksel izolasyonu, AF sırasında PV'e giriş bloğunun olması ve sinüs ritmi veya atriyal uyarma 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 (137).

2.7.5.2. Kriyoablasyon

Kriyotermal enerji RF enerjisine göre 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. Kriyoablasyon lezyonlarında RF enerjisi ile oluşan kıkırdak oluşumu çok azdır ve kronik inflamasyon bulguları yoktur ve lezyon içinde canlı miyositler yoktur(138). 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 uyarabilir. Erimesinden bir hafta sonra lezyon çevresi inflamasyon sızıntısı, fibrin, kollajen ve kapiller gelişimle keskin olarak belirlenir (139). Kararlı kriyoablasyon lezyonunun 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 (140).

2.7.5.3. RF Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması

Kriyoablasyonun tersine RF enerjisi dokuyu ısıtarak lezyon oluşturur, sıcaklık 45C°'nin üzerine çıkınca hücre zarının kalsiyum geçirgenliği artar ve hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonu artar. Ek olarak sarkoplazmik retikulumun ATPaz (adenozin trifosfataz) aktivitesi 50C°'de inhibe olur (141). RF ablasyonun mikrodolaşım üzerinde direk etkileri vardır, akut lezyon sınırınının 6 mm ötesine kadar genişleyecek bir alanda mikrovasküler perfüzyonda azalmaya neden olur (142). RF alanının doğrudan elektriksel etkileri de olur, hücreler delinir, hücre geçirgenliği artar, hücre depolarizasyonu ve ileti bloğu olur (143). Makroskopik olarak RF uygulanmasının ilk birkaç saatinde endokardiyum soluk görünür ve özellikle etrafındaki doku hemorajik olur. Elektrot kontağı olan noktada doku küçülür. Endokardın yüzeyi sıklıkla kömürleşir ve dağılır. Lezyonun yanında fibrinöz madde ve sıklıkla trombus oluşur. Ablasyondan 5 gün sonra etrafında kanama ve inflamasyonun olduğu sınırları belirli 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 (144). 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 (145,146). Aksine kriyoablasyonla tromboemboli riski azdır, çünkü ablasyon sırasında kömürleşme oluşmaz ve endokardiyum yüzeyi bozulmaz (144).

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 atriyoözefajiyel fistül) olabilmektedir. Bu

nedenle yeni ablasyon teknolojileri geliştirilmiştir; bunlardan biri de kriyobalon bazlı ablasyondur.

Kriyoablasyon hücre zarını parçalayan buz kristalleri oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Kriyobalon sistemi (Arctic Front; Medtronic, Minneapolis, MN) poliüretan bir balon ve 12F'lik steerable kılıfı içerir. Ablasyon balonu PV ağzında şişirerek ve balonu N₂O (nitroz oksit) ile -80°C'ye kadar soğutarak yapılır. Kriyobalonun haritalama gerektirmemesi, floroskopi süresinin kısa olması, tüm PV çevresine aynı anda kriyoenerji vermesi ve kararlı bir temasının olması avantajlarıdır. Balonun PV ağzı içindeki pozisyonu kateterle yapılandırılana göre daha distalde olmasına karşın RF ablasyondaki gibi boşluklar bırakmadan dairesel olması daha uzun süreli PVI'ye neden olur. Fakat kriyoenerjinin RF ablasyon kadar uzun süreli hücre ölümüne neden olmadığına ve bu yüzden rekonneksiyonlar olduğuna dair bilgiler de vardır. 10.5F 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 verilebilmesi için bir lümen bulunmaktadır. Balon kateteri 60°C'ye kadar yönlendirilebilir. Balon kateteri PV'lere 12F'lik steerable kateter ile yönlendirilir.

Kriyobalon ile AF ablasyonu antiaritmik tedavi almadan 1 yıllık başarı oranı yaklaşık %73'tür ve bu da literatürdeki RF ablasyon sonuçlarıyla benzerdir (147). Paroksizmal AF'li hastalarda RF ablasyon ve kriyobalon ablasyonun karşılaştırıldığı iki küçük çalışma bulunmaktadır ve ikisinde de her iki yaklaşımın başarı oranları benzer olarak bulunmuştur (148,149). En sık komplikasyonu frenik sinir felcidir ve çoğunlukla geçicidir (147).

2.7.6. PVİ Sonlanım Noktası

Tam elektriksel PVİ işlemin hedefi olmalıdır(150). En az üç PV'nin tam izolasyonu yapılmalıdır(150). Pulmoner venlerde giriş-çıkış bloğu sağlanmalıdır. Fakat ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla PVİ tek başına yeterli olmamaktadır ve substrat modifikasyonu da gerekmektedir.

2.7.7. 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. Herhangi bir sol atriyum ablasyon işlemi sırasında tromboembolik olay riskini azaltmak amacıyla, sol atriyumda trombüs (çoğunlukla sol atriyal apendiks (SAA) içinde) olmadığı gösterilmelidir. SAA trombüsünün transözefagial ekokardiyografi (TÖE) ile dışlanması ve işlemle arasında geçen zamanı "köprülemek" için (en fazla 48 saat önerilmektedir) uygun antikoagülasyon yapılmalıdır (93).

2.7.8 İzlem

(i) Antikoagülasyon

Sistemik antikoagülasyon yeniden sağlanana kadar köprü tedavi olarak düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya intravenöz unfraksiyone heparin (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 (13).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü

Çalışma prospektif ve gözlemsel araştırma olarak yapıldı. Tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya Ekim 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran en az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik paroksizmal AF'si olup kriyobalon ile AF ablasyonu planlanan 80 hasta alındı. 80 hastanın kriyobalon ile AF ablasyonu yapıldıktan sonra izleme alındı. Tüm hastalardan işlem öncesi B1 mimetik ve M2 muskarinik reseptör otoantikör seviyelerini ölçmek için kan alındı.

Yapısal kalp hastalığı bulunan, persistan/ısrarcı persistan/sürekli AF tanısı olanlar, orta/ciddi kapak hastalığı bulunanlar, SolA'da trombüs saptananlar, tiroid disfonksiyonu bulunanlar, tip 1 diyabetes mellitusu bulunanlar, koroner arter hastalığı bulunanlar, gebeler, antikoagülasyonun kontraendike olduğu hastalar, belirgin SolA dilatasyonu olan hastalar (SolA antero-posterior çapı >55mm), kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, otoimmün ya da inflamasyon ile seyreden hastalığı bulunanlar, sistemik ya da lokal enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan çalışmaya alındıkları anda ayrıntılı öykü alındı ve fizik inceleme yapıldı. Hastaların yakınmalarının derecelendirilmesi için güncel kılavuzlarda önerilen EHRA skoru saptandı. Bütün hastalar yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), koroner arter hastalığı öyküsü, diyabetes mellitus öyküsü, hipertansiyon öyküsü, tiroid disfonksiyonu (hipo- ya da hipertiroidi), uyku apnesi, antiaritmik kullanımı (tipi, sayısı, süresi), paroksizmal AF öyküsü (süresi, sıklığı), ailede AF öyküsü, alkol kullanımı, sigara kullanımı gibi AF ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar yönünden sorgulandı. Tüm hastalara başvurdukları anda standart 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Standart parametreleri ve ayrıntılı doku Doppler ölçümleri de içeren transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı.

Hastaların tümünden işlemden 24 saat önce hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içeren biyokimya paneli, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri için kan örnekleri alındı. Paroksizmal AF, çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan, ancak AF ataklarının 7 güne kadar devam edebildiği AF tipi olarak tanımlandı (109).

3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve B1 Mimetik ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikör Düzeylerinin Ölçülmesi

Hastalardan venostaz oluşturulmadan, turnikesiz yöntemle sitratlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri en geç 30 dakika içinde, Hastaların serum örnekleri, periferik kan örneklerinin 1000 g'de 10 dakika santrifüjü sonrasında 1,5 ml'lik eppendorf tüpleri içinde toplandı, etiketlendi ve daha sonra kullanılmak üzere -80°C dondurucuda saklandı. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Hasta serumlarındaki M2 muskarinik asetilkolin (mAChRM2) reseptörüne ve beta-1 adrenerjik reseptöre (B1AR) karşı otoantikör düzeyleri, ilgili test kitleri kullanılarak, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ve üretici firma talimatnamelerine uygun olarak değerlendirildi. Spektrofotometrik olarak ölçülen OD değerlerinden yapılan hesaplamalar için SOFTmaxPro yazılımının 2.6.1 versiyonu kullanıldı (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA, USA). Hasta örneklerinde mAChRM2 reseptörüne karşı otoantikörleri belirlemek üzere "Human muscarinic acetylcholine receptor M2 (mAChRM2) autoantibody ELISA KIT (EASTBIOPHARM, Hangzhou, Çin Halk Cumhuriyeti, Katalog No: CK-E90715)" kullanıldı. Otoantikör konsantrasyonları, 4-parametrelili standart eğri çizilerek ve her bir örneğin ölçülen optik yoğunluğu kullanılarak hesaplandı. Standart eğri çizimi için 5 adet standart kullanıldı: 320 ng/ml, 160 ng/ml, 80 ng/ml, 40 ng/ml ve 20 ng/ml. Test kitinin ölçüm limiti, üretici firmanın talimatnamesinde 3,21 ng/ml olarak belirtilmiştir. Hasta örneklerinde B1AR reseptörüne karşı otoantikör düzeyleri ise, "Human anti-beta1-adrenergic receptor (B1AR) autoantibody ELISA KIT (EASTBIOPHARM, Hangzhou, Çin Halk Cumhuriyeti, Katalog No: CK-E90714)" kullanılarak belirlendi. Otoantikör konsantrasyonları, 4-

parametrelili standart eğri çizilerek ve her bir örneğin ölçülen optik yoğunluğu (OD) kullanılarak hesaplandı. Standart eğri çizimi için 5 adet standart kullanıldı: 240 ng/ml, 120 ng/ml, 60 ng/ml, 30 ng/ml ve 15 ng/ml. Test kitinin ölçüm limiti, üretici firmanın talimatnamesinde 2,12 ng/ml olarak belirtilmiştir.

Her iki test kitinde de hasta serum örnekleri seyreltilmeden kullanıldı. Her örneğe ait OD değeri, duplike olarak çalışılan aynı iki örneğe ait OD değerlerinin ortalaması alınarak belirlendi. Aynı örneğe ait iki farklı kuyudan yapılan OD ölçümlerinde % CV (varyasyon katsayısı) her zaman %10'dan az ve her iki kit için çizilen 4-parametrelili standart eğri denklemlerinde $R^2 \geq 0,98$ olarak belirlenmiştir.

3.3. Ablasyon Öncesi Değerlendirme

Hastalara işlem öncesi standart ve ayrıntılı parametreleri içeren TTE, SolA trombüsün dışlanması için transözefajiyel ekokardiyografi (TÖE) ve pulmoner ven anatomisini değerlendirmek için BT anjiyografi kullanıldı. İşlem öncesi antikoagulan ajan kullanmakta olan hastaların ilaçları işlemde en az 48 saat önce kesilerek, INR (International Normalized Ratio) < 2 olduğunda kriyoablasyon işlemi yapıldı.

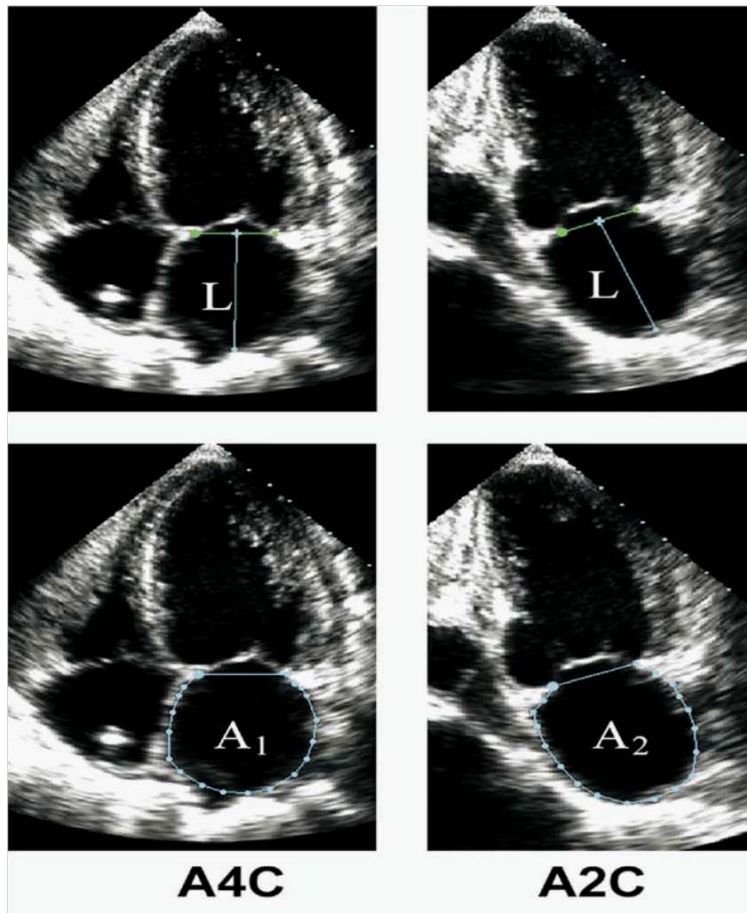
3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi

Standart ekokardiyografik görüntüleme sol lateral dekübitis pozisyonda parasternal ve apikal pencereler kullanılarak uygulandı. Tüm hastalara ekokardiyografik inceleme aynı kardiyolog tarafından 2-boyutlu, M-mod, pulsed ve renkli Doppler ölçümlerini içerecek şekilde Vingmed System Five (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway), 2.5–3.5 mHz (megaHertz) phased array transdüser cihazı kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standartlar baz alınarak yapıldı ve önerilen tüm parametreler kayıt edildi (151,152).

SolA boyutları hem parasternal uzun eksen pencerede antero-posterior çap olarak, hem de apikal dört boşluk pencerede supero-inferiyör çap olarak ölçüldü.

Sol atriyal volum indeksi hesaplanırken apikal dört boşluk ve apikal 2 boşluktan en geniş sol atrium alanları hesaplanarak aşağıdaki formül uygulandı(151) (Şekil 3.1.)

Sol atrium volum indeksi: $\frac{8}{3}\pi (A_1 \times A_2 / L)$



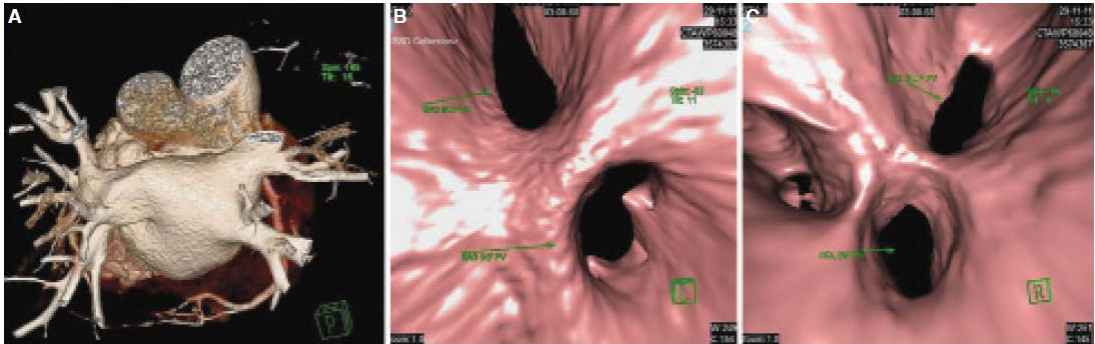
Şekil 3.1. Sol atriyum volum indeksi hesaplanmasında kullanılan A1, A2 ve L şekilde görülmektedir (151).

3.3.2. Transözefajiyel Ekokardiyografi

Tüm hastalara SolA apendikte trombüsün dışlanması için işlemden 24 saat önce TÖE yapıldı. Tetkik Vingmed System Five (GE ultrasound, Horten, Norway) 4,4-8 MHz multiplan transdüseri kullanılarak yapıldı. Birden fazla düzlemde devam eden, etrafındaki dokulardan ayırdedilen SolA apendiks içindeki ekojen görünüm trombüs olarak kabul edildi ve trombüs saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3.3. Bilgisayarlı Tomografi

Tüm hastalara işlem öncesi koroner arterlerin ve pulmoner ven anatomisinin tesbiti için bilgisayarlı tomografi yapıldı. Görüntüler üç boyutlu rekonstrikte edildi (Şekil 3.2.). Koroner BT anjiyografide koronerlerde önemli lezyon olanlara işlem öncesi konvansiyonel koroner anjiyografi yapıldı ve koronerlerde önemli lezyon olanlar çalışma dışında bırakıldı.

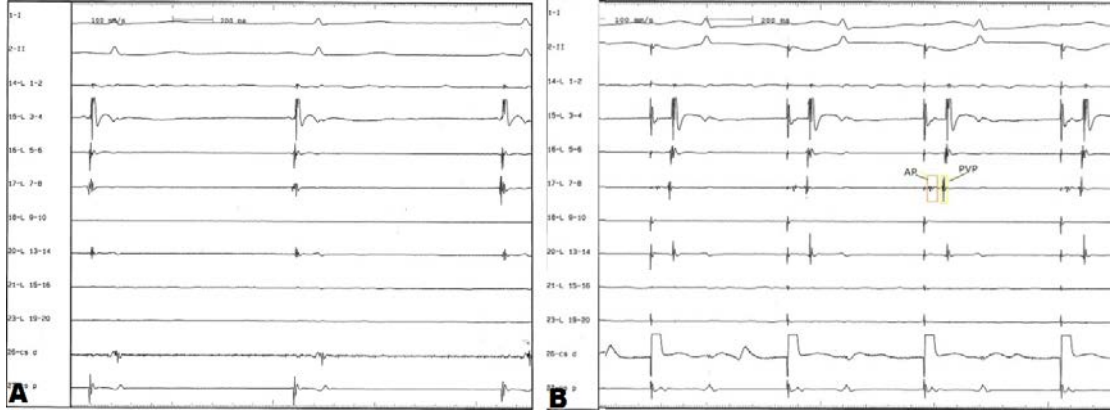


Şekil 3.2. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile pulmoner ven anatomisinin değerlendirilmesi. A) Üç boyutlu rekonstrüksiyon ile ön-arka pencereden sol ve sağ pulmoner venler. B) Endoskopik hacimsel gösterimde sağ alt ve üst pulmoner venler. C) Endoskopik hacimsel gösterimde sol alt ve üst pulmoner venler.

3.3. Kriyobalon ile AF Ablasyon İşlemi

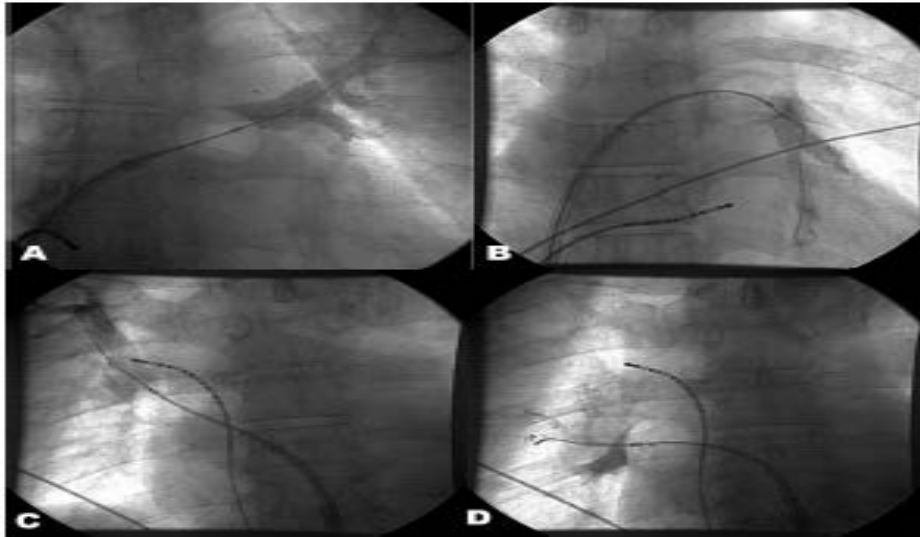
İşlem midazolam ile bilinçli sedasyon altında yapıldı. İşlem süresince invaziv arteriyel basınç, oksijen saturasyonu ve EKG takibi yapıldı. Seldinger

tekniki ile sağ femoral ven ve sol femoral arter/ven ponksiyonları yapıldı. Gerek görölmesi halinde atriyal uyarma için koroner sinüse 6F steerable deka-polar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) yerleştirildi. Bu kateter aynı zamanda sağ PVİ sırasında frenik sinir uyarılması için superiyor vena kavaya ilerletildi. İnrakardiyak ve yüzeyel elektrokardiyogramlar 100 mm/sn hızında kaydedildi. (Prucka, GE Medical Systems). Transseptal ponksiyonlar Brockenbrough transseptal iğnesiyle (BRK-1, St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) floroskopi altında ve TTE eşliğinde yapıldı. İşlem sırasında İKE ya da TÖE kullanılmadı. Sol anterior oblik pozisyonda kılıf/dilatatör ve iğne superiyor vena kavadan fossa ovalise düşecek şekilde çekilerek iğnenin fossa ovalise takıldığı yerden SolA'ya geçildi ve iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla 8F transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, USA) sol atriyuma yerleştirildi. Daha sonra standart transseptal kılıf çıkarılarak, 12F deflectable taşıyıcı kılıf (FlexCath, Cryocath, Montreal, Quebec, Kanada) ile değiştirildi. İşlem sırasında antikoagulasyon transseptal ponksiyon sonrası bakılan aktive pıhtılaşma zamanı 300-350 sn olacak şekilde intravenöz fraksiyone olmayan heparin ile sağlandı. Tek transseptal kılıftan önce dairesel haritalama kateteri (Lasso, Biosense Webster, Inc., Diamond Bar, CA, USA) geçirilerek PV potansiyelleri (şekil 3.3.) araştırıldı. PV potansiyelini atriyal potansiyelden ayırmak için koroner sinüsten uyarı verildi. PV potansiyelleri saptandıktan sonra dairesel haritalama kateteri çıkarılarak, 28 mm kriyobalon kateteri (Arctic Front©, Medtronic CryoCath LP, Kirkland, Canada) bu transseptal kılıftan kılavuz tel (0.032 inç, 180 cm SuperStiff, St Jude Medical, St. Paul, MN, USA) aracılığıyla PV'lere 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 (A) ve koroner sinüsten uyarılarak atriyum potansiyelinden ayrılması (B) (AP: Atriyum potansiyeli, PVP: pulmoner ven potansiyeli)

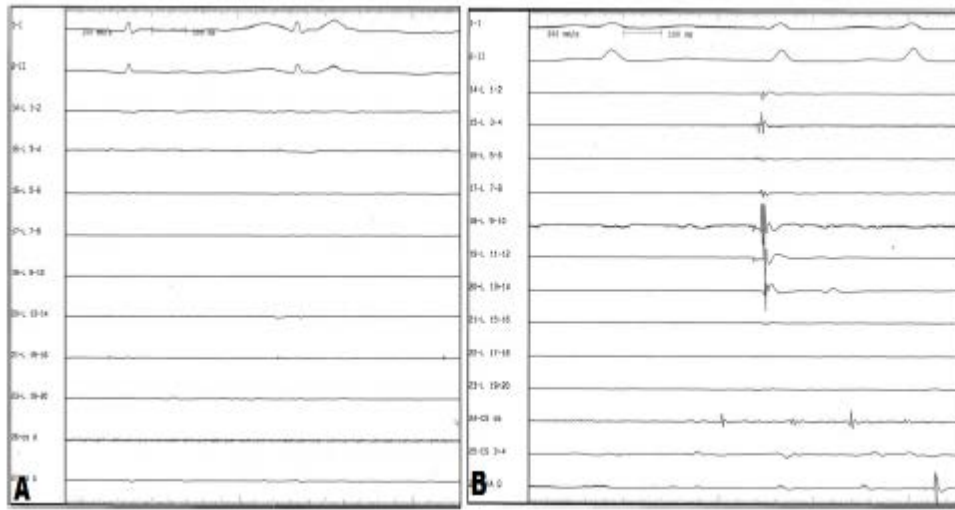
Hedeflenen damara kılavuz tel ile girildikten sonra, balon SolA içerisinde şişirilerek PV ağzına doğru yönlendirildi. Daha sonra balonun iç lümeninden %50 salin ile dilüe edilmiş kontrast madde verilerek PV'nin tıkanıp tıkanmadığı belirlendi. Pulmoner venlerin tıkanması (Şekil 3.4.) balonla endokardiyum temasının iyi olduğunun bir göstergesidir ve etkin enerji uygulaması için gereklidir.



Şekil 3.4. Kontrast madde verilerek sol üst (A), sol alt (B) ve sağ üst (C) ve sağ alt (D) pulmoner venlerin tamamen tıkanığının gösterilmesi.

Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi olduğuna karar verildikten sonra standart olarak 5 dakikalık dondurma döngüsüne başlandı, bazen bu süre artırılıp azaltıldı. Dondurma süresince lokal sıcaklık kriyobalonun proksimal kısmındaki bir sensör aracılığıyla izlendi. Sağ PV'lere ablasyon yapılırken koroner sinüsteki dekapolar kateter superiyor vena kavaya yerleştirilip frenik sinir felcini önlemek için frenik sinir uyarılması yapıldı. İşlem süresince elle abdomen palpasyonu yapılarak uyarının şiddeti izlendi. Her PV için 2 kez beşer dakikalık dondurma uygulandı ve tüm PV'lere ablasyon yapıldıktan sonra dairesel haritalama kateteri PVI'yi belirlemek için PV'lere yerleştirildi.

Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, PV potansiyelinin disosiasyonu ya da giriş bloğunun olması (Şekil 3.5.) sonlanım noktası olarak kabul edildi. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadığında, tekrar kriyobalonla ilgili vene dondurma işlemi yapıldı.



Şekil 3.5. İşlem sonrası pulmoner ven potansiyeli tamamen kaybolan (A) ve pulmoner ven potansiyeli disosiyeye olan (B) hastaların intrakardiyak ve yüzey elektrogramları.

3.5. Ablasyon Sonrası İzlem

İşlemden hemen sonra ve hastaneden çıkış öncesinde tüm hastalara perikard efüzyonunun varlığını değerlendirmek için TTE yapıldı. İşlemden 4-6 saat sonra ilk warfarin dozu verildi ve etkin INR (2.0-3.0) sağlanana kadar beraberinde enaksoparin 1mg/kg 12 saatte bir yapıldı. Hastalar işlem sonrası Yoğun Bakım Ünitesi'nde yakın hemodinamik ve EKG monitorizasyonu ile izlendi. Hastaneden çıkarken tüm hastalara en az 3 ay süreyle kullanmak üzere warfarin ile antikoagülasyon ve hekimin tercihine göre bir antiaritmik tedavi verildi.

Çalışmaya alınan hastalar en az 12 ay süreyle izlendi. Tüm hastalar 3, 6 ve 12. aylarda kontrol vizitlerine çağrıldı. Her kontrol vizitinde hastaların yakınmaları sorgulandı. 12-derivasyonlu EKG ve standart ve ayrıntılı TTE uygulandı. Yakınmalarından bağımsız olarak tüm hastalara kontrol vizitlerinde 24-saatlik Holter monitorizasyonu yapıldı. Gerek duyulan hastalarda olay kaydedici cihaz takıldı.

Ablasyon işleminden sonraki ilk 3 ay **kör (blanking) dönem** olarak tanımlandı. Bu süre içerisinde gelişen, EKG ya da kayıt cihazları ile saptanan >30 sn süren AF, atriyal flutter ya da atriyal taşikardi atakları "**erken rekürrens**" olarak kabul edildi. Kör dönem sonrası gelişen, EKG ya da kayıt cihazları ile saptanan >30 sn süren AF, atriyal flutter ya da atriyal taşikardi atakları ise "**rekürrens**" olarak kabul edildi.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows 20) (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup

karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi ve Fisher'in kesin Ki-kare testi kullanıldı. Karakteristik özellikler, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik bulgulardan rekürrens ile ilişkilili olduğu tespit edilen risk faktörlerinin etkilerini değerlendirmek için izlem süresi dikkate alınarak tek değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon modeline dâhil edildi. B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ilişkili faktörlerin incelenmesinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri öngören risk faktörlerin tespitinde linear regresyonun varsayımları sağlanmadığında alternatif tercih olan Robust regresyon analizi kullanıldı. B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeylerinin kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Rekürrens gelişmesine göre işlem öncesi ve izlem süresinde yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin değerlendirilmesi ve rekürrens varlığına farklılığını incelemek için tekrarlayan ölçümlerde çift yönlü varyans analizi (TANOVA) kullanıldı.

3.7. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylanmıştır (Proje No: GO 13/346, Karar No: GO 13/346-16) (Ek 1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Temel Özellikleri

Kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan 80 hasta (ortalama yaş 54,25±7,7 yıl; %40 erkek) çalışmaya alındı. Çalışma grubunda 9 (%11,3) hastada alkol kullanımı ve 24 (%30) hastada sigara kullanımı öyküsü vardı. Hastalarda 36 aydır (ortanca değer) paroksizmal AF öyküsü olup ortalama EHRA skoru 2,5'idi. Hastaların 2 farklı antiaritmik ilaç (ortanca değer) kullanmasına rağmen yakınmaları devam ediyordu. İşlem öncesi hastaların %20'si varfarin kullanırken işlem sonrası bütün hastalar varfarin kullanmıştır. Çalışma sonucuna göre ortalama 14 aylık izlemde atriyal fibrilasyon rekürrensi %21,25 olarak bulundu. Aspirin, propafenon, sotalol kullanımı rekürrens olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermezken, amiodaron kullanımı rekürrens olan hastalarda daha yüksektir (%36,5 karşı %88,2, p<0,05). Rekürrens olan hastaların %64,7'sinde ilk üç aylık periyotta AF atağı saptanırken, rekürrens olmayan hastaların %9,5'inde ilk 3 aylık dönemde AF atağı belirlendi (p<0.05). Rekürrens olan hastaların %29,4'üne tekrar ablasyon yapıldığı saptandı. Hastalara ait temel özellikler Tablo 4.1'de gösterildi.

4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası 12. ayda TTE yapıldı. İşlem öncesi kayıtlarda ortalama SolV diyastol sonu çapı 46,97±5,9 mm, SolV ejeksiyon fraksiyonu % 65,16±3,2, PAB 28,86±5,9 mmHg ve LAVI 30,34±3,2 mm olarak ölçüldü. LAVI, mitral inflow A, deselerasyon zamanı, IVRZ, mitral inflow E/A, septal E/E', septal E, septal A rekürrens olan grup ile olmayan grupta farklılık gösterirken diğer ekokardiyografik bulgular benzerlik gösteriyordu. Hastalara ait işlem öncesi ekokardiyografik parametreler Tablo 4.2'te ayrıntılı olarak gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun bazal özellikleri

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=80)	Rekürrens		P
		Yok (n=63)	Var (n=17)	
Yaş, yıl, ortalama	54,25±7,7	54,10±7,8	54,82±7,5	0,731
VKI, kg/m ²	24,75±3,8	24,45±4,1	25,88±2,9	0,177
Vücut yüzey alanı, m ²	1,70±0,08	1,69±0,07	1,70±0,08	0,894
Cinsiyet (erkek)	32 (40,0)	26 (41,3)	6 (35,3)	0,783
Diyabet	10 (12,5)	7 (11,1)	3 (17,6)	0,436
Hipertansiyon	17 (21,3)	13 (20,6)	4 (23,5)	0,749
SVO	-	-	-	-
KOAH	-	-	-	-
Sigara kullanımı	24 (30,0)	15 (23,8)	9 (52,9)	0,035*
Alkol kullanımı	9 (11,3)	6 (9,5)	3 (17,6)	0,392
EHRA skoru	2,5 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-3)	0,548
PAF Süresi	36 (12-120)	30 (12-120)	48 (12-100)	0,036*
Kullanılan antiaritmik sayısı	2 (1-3)	1 (1-3)	2 (1-3)	0,010*
İşlem Öncesi Varfarin kullanımı	16 (20,0)	10 (15,9)	6 (35,3)	0,093
İşlem Sonrası Varfarin kullanımı	80 (100,0)	63 (100)	17 (100)	-
Aspirin kullanımı	67 (83,8)	54 (85,7)	13 (76,5)	0,458
Propafenon kullanımı	77 (96,3)	60 (95,2)	17 (100)	0,843
Amiadaron kullanımı	38 (47,5)	23 (36,5)	15 (88,2)	0,001*
Sotalol kullanımı	15 (18,8)	12 (19,0)	3 (17,6)	0,896
Takip Süresi, ay	14 (12-36)	13 (12-36)	18 (12-36)	0,199
İlk üç ayda rekürrens varlığı	17 (21,3)	6 (9,5)	11 (64,7)	0,001*
Rekürrens Ayı (n=17)	1 (1-3)	-	1 (1-3)	-
Tekrar Ablasyon	5 (6,3)	-	5 (29,4)	-

EHRA: European Heart Rhythm Association, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, PAF: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon, SVO: Serebro Vasküler Olay, VKİ: vücut kitle indeksi
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

Tablo 4.2: Çalışma grubunun işlem öncesi ekokardiyografik bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=80)	Rekürrens		P
		Yok (n=63)	Var (n=17)	
SolV diyastol sonu çapı, mm	46,97±5,9	46,84±6,5	47,41±3	0,728
SolV sistol sonu çapı, mm	30,75±2,9	30,7±3	30,94±2,8	0,764
SolV ejeksiyon fraksiyonu, %	65,16±3,2	65,1±3,1	65,41±3,8	0,722
SolV fraksiyonel kısalma, %	34,9±2,8	34,7±2,6	35,65±3,4	0,211
Mitral inflow E, cm/sn	66,53±10,1	66,68±9,1	65,94±13,3	0,789
Mitral inflow A, cm/sn	75,21±12,3	72,19±10,1	86,41±13,5	0,001*
Deselerasyon Zamanı, msn	198,99±20	192,37±14	223,53±20,7	0,001*
IVRZ, msn	95,5±10,4	92,33±7,8	107,24±10,4	0,001*
Mitral inflow E/A oranı,	0,91±0,2	0,94±0,2	0,78±0,2	0,004*
Septal E/E' oranı	9,04±2,4	8,48±1,7	11,1±3,6	0,009*
Septal E, cm/sn	7,62±2	8,13±1,9	5,74±1,1	0,001*
Septal A, cm/sn	8,51±2,3	7,8±1,7	11,12±2,3	0,001*
SolV diyastol sonu hacmi, mL	96,89±3,1	96,71±3,1	97,53±3	0,337
SolV sistol sonu hacmi, mL	34,56±2,2	34,33±2,2	35,41±1,9	0,067
Mitral yetersizlik	1,23±0,4	1,24±0,4	1,18±0,4	0,595
Mitral yetersizlik vena kontrakta, mm	1,32±0,4	1,31±0,4	1,33±0,4	0,950
Sağ atrium çapı, mm	3,43±0,3	3,43±0,3	3,40±0,2	0,596
TAPSE	19,51±2	19,44±1,9	19,76±2,3	0,567
Triküspit yetersizliği	1,1±0,3	1,08±0,3	1,18±0,4	0,349
Triküspit yetersizliği venakontrakta, mm	1,31±0,4	1,32±0,4	1,28±0,4	0,539
PAB, mmHg	28,86±5,9	28,32±5,9	30,88±5,6	0,115
LAVI, cm ³ /m ²	30,34±3,2	29,51±2,9	33,42±2,4	0,001*

LAVI: left atrium volüm indeksi IVRZ: izovolümetrik relaksasyon zamanı, PAB: pulmoner arter basıncı, SolV: sol ventrikül, TAPSE: tricüspit anuler plane sistolic excursion SolV: sol ventrikül *p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. *p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4.3. İşlem Öncesi Laboratuvar Bulguları

Tüm hastaların işlem öncesi bakılan B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ortancası 100,9 ng/mL, M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi ortancası 134,88 ng/mL'di. Rekürrens olmayan ve olan hastalarda B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyleri sırasıyla 94,15 ng/mL ve 258,28 ng/mL ($p=0.002$), M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri rekürrens olmayan ve olan grupta sırasıyla 124,52 ng/mL ve 382,98 ng/mL ($p=0.001$) olarak tesbit edildi. Beyaz küre sayısı, açlık kan şekeri, kreatinin düzeyi, HDL, LDL ve trigliserit düzeyleri rekürrens olan ve olmayan gruplarda farklılık göstermiyordu. Laboratuvar bulgularına ait bilgiler Tablo 4.3'de gösterildi.

Tablo 4.3: Çalışma grubunun işlem öncesi Laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=80)	Rekürrens		P
		Yok (n=63)	Var (n=17)	
B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi, ng/mL	100,9 (65,2-397,15)	94,15 (65,2-343,9)	258,28 (74,5-397,2)	0,002*
M2 muskarinik reseptör otoantikor, ng/mL	134,88 (77,7-655,5)	124,52 (77,7-481,3)	382,98 (106,6-655,5)	0,001*
Beyaz küre sayısı, adet	6900 (4400-60000)	6900 (4400-60000)	6500 (4900-8100)	0,462
Açlık kan glukoza, mg/dL	96,0±18,1	97,97±14,6	88,71±26,7	0,060
Kreatinin, mg/dL	0,82±0,18	0,82±0,18	0,80±0,18	0,698
Trigliserit, mg/dL	125,6±42,4	118 (36-231)	126 (80-214)	0,791
HDL, mg/dL	50,3±10,3	49,65±10,7	52,71±8,3	0,281
LDL, mg/dL	127,25±27,7	126,73±27,9	129,18±27,4	0,749

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4.4. Kriyoablasyon İşlemi Yapılan Hastaların Pulmoner Ven Anatomisi, Yapılan İşlemin Özellikleri ve Gelişen Komplikasyonlar

Çalışmaya alınan 80 hastada PV sayısı ortalama $4,19 \pm 0,5$ idi. 16 (%20) hastada sol ortak PV ve 1 (%1,3) hastada da sağ ortak PV vardı. Ortalama işlem süresi $79,40 \pm 9,1$ dk olup, floroskopi süresi ise $11,47 \pm 1,7$ dk kaydedildi. Her PV için kriyobalon uygulama süresi ve ulaşılan en düşük ısı değerleri Tablo 4.4'te gösterildi. 29 (%36,3) hastada işlem hipotansiyon, bradikardi, mide bulantısı ve baş ağrısı gibi vagal reaksiyon bulguları gözlemlendi. Çalışmaya alınan hastalarda işlem sırasında ya da sonrasında majör komplikasyon izlenmedi. İşlemden hemen sonra yapılan kontrol TTE'de 14 (%17,5) hastada minimal perikardiyal efüzyon saptandı. 4 (%5,0) hastada işlemden sonra inguinal bölgede hafif düzeyde hematoma gözlemlendi.

Kriyoablasyon işlemi yapılan hastaların pulmoner ven anatomisi, yapılan işlemin özellikleri ve gelişen komplikasyonlara dair bulgular Tablo 4'te gösterildi. Kriyoablasyon işlemi yapılan hastaların pulmoner ven anatomisi, yapılan işlemin özellikleri ve gelişen komplikasyonlar rekürrens varlığı açısından incelendiğinde rekürren olan ve olmayan hastalar arasında farklılık bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.4: Kriyoablasyon İşlemi Yapılan Hastaların Pulmoner Ven Anatomisi, Yapılan İşlemin Özellikleri ve Gelişen Komplikasyonlar

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n=80)	Rekürrens		P
		Yok (n=63)	Var (n=17)	
PV , sayısı, ortalama+/- SD	4,19±0,5	4,14±0,5	4,35±0,6	0,148
Sol ortak PV, n (%)	16 (20,0)	14 (22,2)	2 (11,8)	0,500
Sağ ortak PV, n(%)	1 (1,3)	1 (1,6)	-	0,999
İşlem süresi, dk	79,40±9,1	79,08±10,3	79,88±8,1	0,768
Skopi süresi, dk	11,47±1,7	11,61±1,6	10,96±1,8	0,152
Sol üst PV dondurma süresi, sn	640 (52-1200)	600 (52-1200)	700 (600-940)	0,748
Sol üst PV dondurma ısısı, °C	48,0±5,17	48,90±5,1	48,77±5,4	0,611
Sol alt PV dondurma süresi, sn	700 (49-1440)	700 (49-1440)	700 (400-1440)	0,437
Sol alt PV dondurma ısısı, °C	43,5 (35-600)	43 (35-600)	44 (35-54)	0,293
Sağ üst PV dondurma süresi, sn	600 (300-1150)	600 (300-1150)	700 (300-1000)	0,078
Sağ üst PV dondurma ısısı, °C	47,64±5,8	47,37±5,8	48,65±5,7	0,423
Sağ alt PV dondurma süresi, sn	600 (300-900)	600 (300-900)	600 (300-700)	0,796
Sağ alt PV dondurma ısısı, °C	40,26±7,7	40,25±7,3	40,30±9,3	0,985
Sol ortak PV dondurma süresi, sn	920 (600-1200)	975 (850-1200)	880 (600-940)	0,058
Sol ortak PV dondurma ısısı, °C	46,50±3,6	47,14±2,6	44,25±5,9	0,159
Sağ ortak PV dondurma süresi, sn (n=1)	900	900	-	
Sağ ortak PV dondurma ısısı, °C (n=1)	54	54	-	
Komplikasyon oluşması	4 (5,0)	3 (4,8)	1 (5,9)	0,851
İşlemden vagal reaksiyon gelişmesi	29 (36,3)	25 (39,7)	4 (23,5)	0,266
İşlem sonrası perikardiyal efüzyon	14 (17,5)	11 (17,5)	3 (17,6)	0,999
Toplan balon süresi, sn	2560 (1200-3400)	2500 (1200-3400)	2680 (1200-3400)	0,745

PV: pulmoner ven, SD: standart sapma

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4.5. AF Rekürrensini Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri

Rekürrens varlığı ile ilişkili risk faktörleri öncelikli olarak tek değişkenli Cox regresyon analizinde incelendi. Antiaritmik sayısı (HR: 2,165, p=0,033), Erken rekürrens varlığı (HR: 5,787, p=0,001), B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi (HR: 1,080, p=0,001), M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi (HR: 1,040, p=0,007), PAF süresi (HR: 1,005, p=0,047), mitral inflow A (HR: 1,067, p=0,001), septal E (HR: 0,459, p=0,001), septal A (HR: 1,596, p=0,001), mitral inflow E/A oranı (HR: 0,013, p=0,006), Septal E/E' (HR: 1,225, p=0,015), LAVI (HR: 1,297, p=0,015), deselerasyon zamanı (HR: 1,031, p=0,001) ve IVRZ (HR: 1,107, p=0,001)'nin diğer risk faktörleri dikkate alınmadan tek başlarına rekürrens gelişiminde etkili birer risk faktörleri olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Sigara içme oranının rekürrens olan hastalarda olmayanlara kıyasla daha yüksek çıktığı gözlemlense de rekürrens gelişmesinde tek başına etkili bir risk faktörü olmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 4.5).

B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'den fazla olması %70,59 duyarlılık ve %90,48 özgüllük ile rekürrens için bir prediktör olarak bulundu. Benzer şekilde M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'den fazla olması %70,59 duyarlılık ve %95,24 özgüllük ile AF rekürrensi için bir prediktör olarak bulundu.

4.6. AF Rekürrensini Gelişimi ile İlgili Bağımsız Öngördürücüler

Rekürrens üzerinde tek başlarına etkili olan risk faktörleri arasında bağımsız öngördürücülerinin tespiti için çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı. Tek başlarına anlamlı çıkan LAVI ve diyastolik fonksiyon belirteçleri arasında çoklu bağlantı olması nedeniyle LAVI parametresi çok değişkenli modele dâhil edilip diğer diyastolik fonksiyon belirteçleri analize dâhil edilmedi. Ayrıca B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik

reseptör otoantikor düzeylerinin kestirim değerlerinden oluşturulan kategorik parametreleri modele dâhil edildi.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,281, %95 GA: 1,108-18,175 p= 0.039) ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,313, %95 GA: 11,151-16,164, p= 0.030) rekürrens gelişmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi (Tablo 4.5). B1 mimetik reseptör otoantikor >159,88 ng/mL düzeyinin üstünde olması 4,281 kat, M2 muskarinik reseptör otoantikor >277,65 ng/mL düzeyinin üstünde olması 4,313 kat daha fazla rekürrens oluşma riski ile ilişkili bulundu.

Tablo 4.5: AF rekürrensi gelişimini öngören faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Antiaritmik Sayısı	2,165 (1,063-4,410)	0,033*	0,838 (0,319-2,206)	0,721
İlk üç ayda rekürrens varlığı	5,787 (2,134-15,963)	0,001*	3,058 (0,624-14,982)	0,168
B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi, ng/mL	1,080 (1,040-1,130)	0,001*	–	–
B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi, ng/mL >(Cutoff=159,88)	7,770 (2,732-22,098)	0,001*	4,281 (1,108-18,175)	0,039*
M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi, ng/mL	1,040 (1,010-1,070)	0,007*	–	–
M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi, ng/mL > (Cutoff=277,65)	6,719 (2,331-19,363)	0,001*	4,313 (1,151-16,164)	0,030*
PAF Süresi, ay	1,005 (0,989-1,021)	0,047*	0,983 (0,959-1,007)	0,167
Mitral inflow A, cm/s	1,067 (1,032-1,103)	0,001*	–	–
Septal E, cm/s	0,459 (0,304-0,694)	0,001*	–	–
Septal A cm/s	1,596 (1,299-1,959)	0,001*	–	–
Mitral inflow E/A oranı	0,013 (0,001-0,296)	0,006*	–	–
Septal E/E' oranı	1,225 (1,041-1,441)	0,015*	–	–
LAVI, cm ³ /m ²	1,297 (1,101-1,528)	0,002*	0,989 (0,959-1,007)	0,714
Sigara kullanımı	1,964 (0,751-5,136)	0,169	–	–
Deselerasyon zamanı, msn	1,031 (1,013-1,050)	0,001*	–	–
IVRZ, msn	1,107 (1,063-1,154)	0,001*	–	–

IVRZ: izovolumetrik relaksasyon zamanı, LAVI: sol atrium volüm indeski, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4.7. B1 Mimetik ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikor Biyobelirteçlerinin İşlem Karakteristik Eğrisi Analizleri

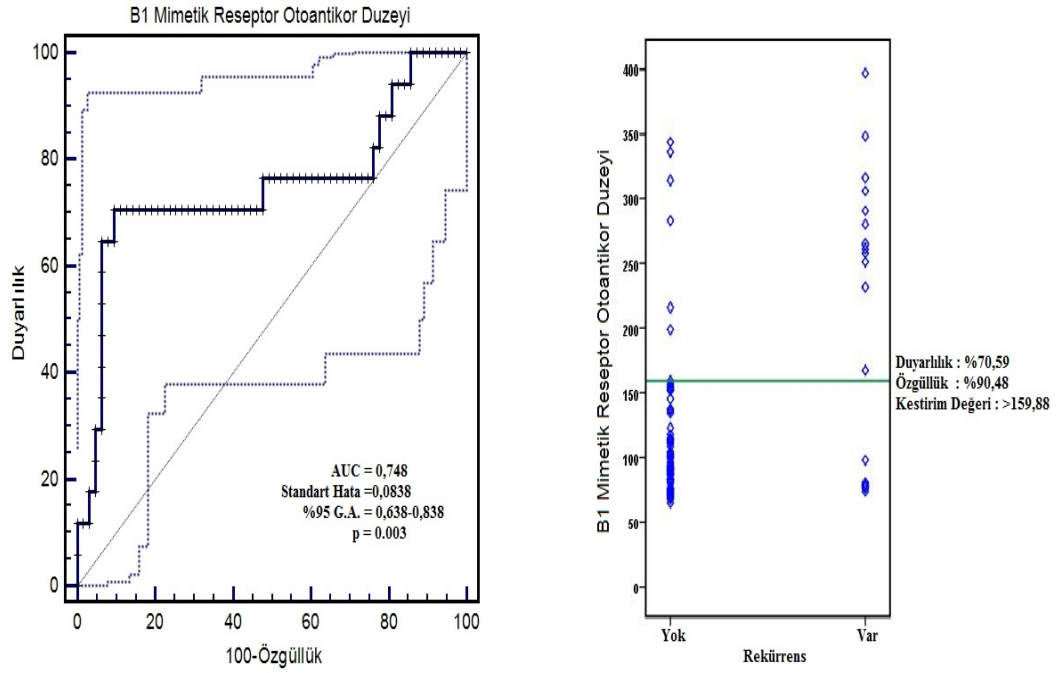
B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 ng/mL'den fazla olması, %70,59 duyarlılık ve %90,48 özgüllük ile rekürrens gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyine ait kestirim değerinin modelini gösteren AUC alanı 0,748 olarak hesaplandı ve kabul edilebilir bir düzeyde olduğu tespit edildi ($p<0.003$). Ayrıca bu değer üstünde seçilen bir hastanın rekürrens varlığı tespitinde yanılma oranı 7.41 iken, rekürrens yokluğu tespitinde yanılma oranı 0.33 olarak saptandı (Tablo 4.6, Şekil 4.1.) M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'den fazla olması %70,59 duyarlılık ve %95,24 özgüllük ile rekürrens gelişimi için bir risk faktörü olarak saptandı. M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyine ait kestirim değerinin modelini gösteren AUC alanı 0,793 olarak hesaplandı ve kabul edilebilir bir düzeyde olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca bu değer üstünde seçilen bir hastanın rekürrens varlığı tespitinde yanılma oranı 14,82 iken, rekürrens yokluğu tespitinde yanılma oranı 0.31 olarak saptandı (Tablo 4.6, Şekil 4.2.).

Tablo 4.6: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor biyobelirteçlerinin ROC analizleri

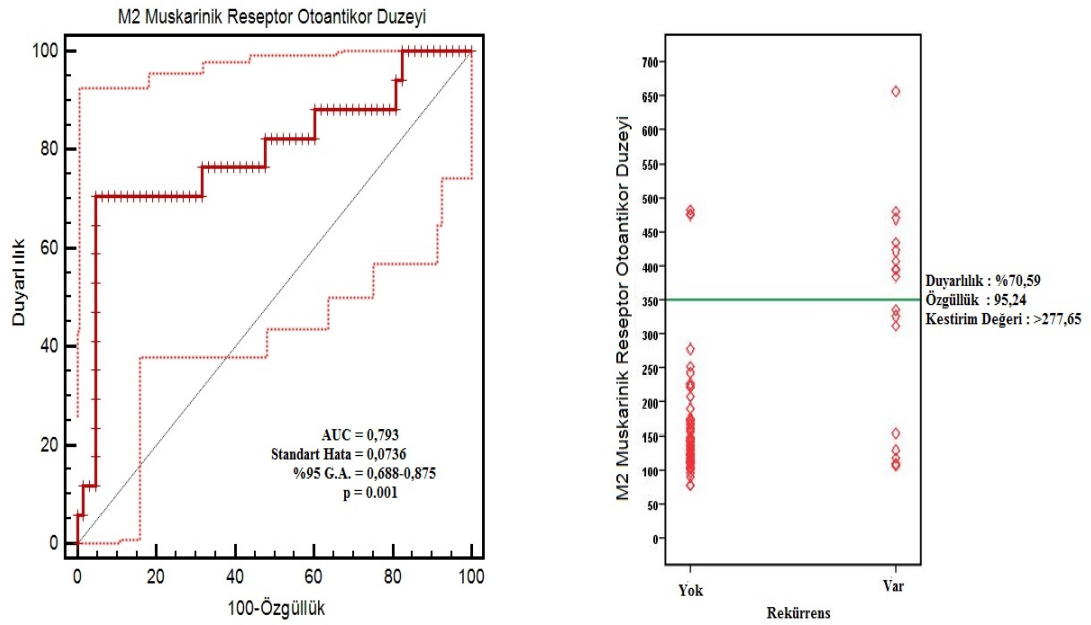
İşlem Karakteristik İstatistikleri	B1 mimetik reseptör otoantikor	M2 muskarinik reseptör otoantikor
Duyarlılık % (%95 G.A.)	70,59 (44,0-89,7)	70,59 (44,0-89,7)
Özgüllük % (%95 G.A.)	90,48 (80,4-96,4)	95,24 (86,7-99,0)
Pozitif Prediktif Değer % (%95 G.A.)	66,7 (41,0 - 86,7)	80 (51,9 - 95,7)
Negatif Prediktif Değer % (%95 G.A.)	91,9 (82,1 - 97,4)	92,3 (82,9 - 97,5)
Pozitif Olabilirlik Oranı	7,41 (5,4-10,2)	14,82 (10,9 - 20,2)
Negatif Olabilirlik Oranı	0,33 (0,1 - 0,9)	0,31 (0,08 - 1,2)
ROC eğrisi		
(AUC)	0,748	0,793
Standart Hata	0,0838	0,0736
%95 Güven Aralığı	0,638-0,838	0,688-0,875
p Değeri	0,003*	0,001*
Kestirim Değeri	>159,88	>277,65

G.A.: güven aralığı

* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi.



Şekil 4.1. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin rekürrensi öngörmeye kestirim değeri



Şekil 4.2. M2 Muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin rekürrensi öngörmeye kestirim değeri

4.8. B1 Mimetik Reseptör Otoantikor ve M2 Muskarinik Reseptör Otoantikor Düzeylerinin Korelasyon İncelemesi

BAZAL ÖZELLİKLER İLE KORELASYON İNCELEMESİ

B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ile bazal özellikler arasında korelasyon saptanmazken, M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi ile VKİ arasında pozitif yönde düşük düzeyde bir ilişki mevcuttu ($r=0,239$, $p=0.033$). M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi ile diğer bazal özellikler arasında ilişki mevcut değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

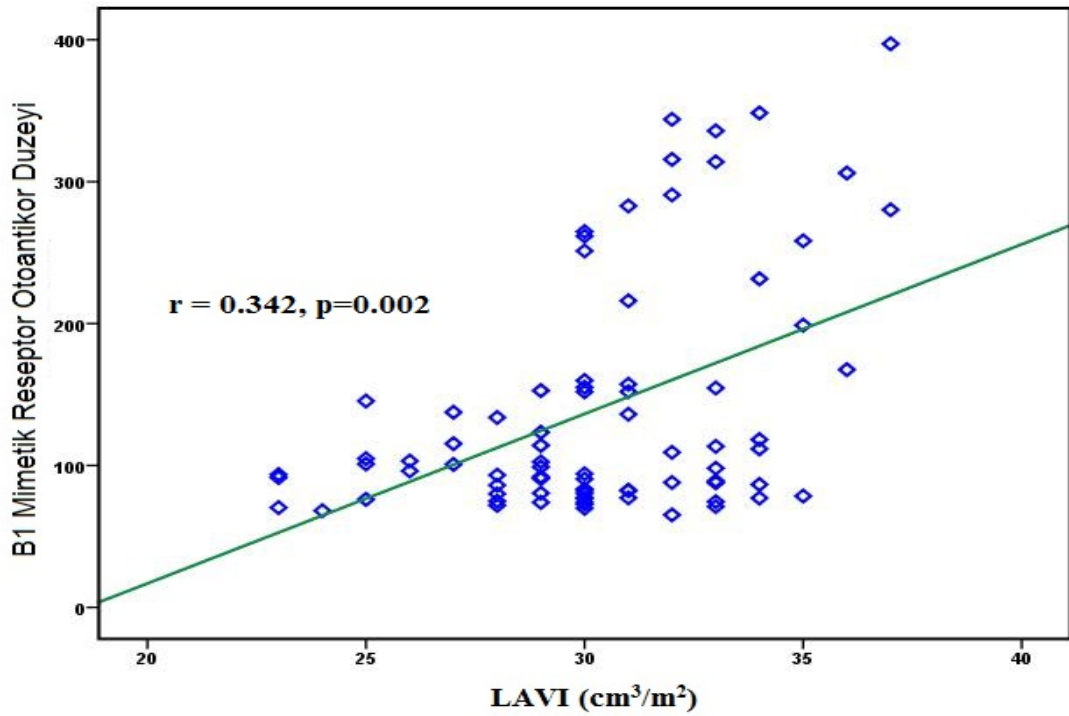
Tablo 4.7: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile bazal özelliklerin korelasyon incelemesi

Değişkenler	B1 mimetik reseptör otoantikor		M2 muskarinik reseptör otoantikor	
	R	p	r	p
Yaş, yıl, ortalama	0,056	0,619	-0,007	0,952
VKİ, kg/m ²	-0,121	0,285	0,239	0,033*
Vücut yüzey alanı, m ²	-0,015	0,898	0,043	0,707
Cinsiyet (erkek)	-0,211	0,060	-0,041	0,719
Diyabet	0,003	0,977	0,173	0,124
Hipertansiyon	-0,099	0,384	0,014	0,903
Sigara kullanımı	-0,063	0,581	0,158	0,161
Alkol kullanımı	-0,210	0,062	0,042	0,712
EHRA skoru	-0,143	0,205	0,090	0,429
PAF Süresi, ay	0,087	0,444	0,116	0,307
Kullanılan antiaritmik sayısı	0,013	0,908	0,011	0,925
İşlem Öncesi Varfarin kullanımı	-0,027	0,812	0,199	0,077
Aspirin kullanımı	0,076	0,505	-0,128	0,256
Propafenon kullanımı	-0,081	0,474	0,207	0,066
Amiaron kullanımı	0,092	0,416	0,158	0,161
Sotalol kullanımı	0,095	0,402	-0,170	0,132
İlk üç ayda rekürrens varlığı	0,126	0,264	0,177	0,117

EHRA: European Heart Rhythm Association, PAF: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon, VKİ: vücut kitle indeksi
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR İLE KORELASYON İNCELENMESİ

B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyleri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde; B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ile mitral inflow A ($r=0.221$, $p=0.045$), IVRZ ($r=0.457$, $p=0.001$), Septal A ($r=0.255$, $p=0.022$) ve LAVI ($r=0.342$, $p=0.002$) arasında pozitif yönde bir korelasyon varken, mitral inflow E/A ile negatif yönde bir korelasyon mevcuttu ($r=-0.224$, $p=0.046$). M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde; deselerasyon zamanı ($r=0.319$, $p=0.004$), Septal E/E' ($r=0.326$, $p=0.006$) ve LAVI ($r=0.254$, $p=0.023$) arasında pozitif yönde bir ilişki mevcutken, Septal E ile negatif yönde bir ilişkiye sahipti ($r= -0.305$, $p=0.006$). B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ekokardiyografi bulgularının ilişkisi Tablo 4.8'de gösterildi.



Şekil 4.3. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ile LAVI'nin korelasyon diyagramı

Tablo 4.8: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizi

Değişkenler	B1 mimetik reseptör otoantikor		M2 muskarinik reseptör otoantikor	
	R	p	r	p
SolV diyastol sonu çapı, mm	-0,128	0,257	-0,078	0,491
SolV sistol sonu çapı, mm	0,072	0,523	-0,135	0,234
SolV ejeksiyon fraksiyonu, %	-0,151	0,182	0,069	0,546
SolV fraksiyonel kısalma, %	-0,157	0,164	0,142	0,210
Mitral inflow E, cm/sn	-0,143	0,206	-0,024	0,836
Mitral inflow A, cm/sn	0,221	0,045*	0,125	0,269
Deselerasyon Zamanı, msn	0,061	0,591	0,319	0,004*
IVRZ, msn	0,457	0,001*	0,187	0,096
Mitral inflow E/A oranı,	-0,224	0,046*	-0,155	0,170
Septal E/E' oranı	0,028	0,802	0,326	0,003*
Septal E, cm/sn	-0,178	0,113	-0,305	0,006*
Septal A, cm/sn	0,256	0,022*	0,097	0,391
SolV diyastol sonu hacmi, mL	-0,019	0,867	-0,030	0,789
SolV sistol sonu hacmi, mL	0,134	0,235	0,077	0,498
Mitral yetersizlik	0,034	0,767	0,201	0,074
Mitral yetersizlik vena kontrakta, mm	0,116	0,305	0,083	0,465
Sağ atrium çapı, mm	0,028	0,802	-0,005	0,962
TAPSE	0,104	0,360	0,078	0,489
Triküspit yetersizliği	-0,007	0,949	0,103	0,364
Triküspit yetersizliği venakontrahta, mm	0,079	0,487	-0,043	0,705
PAB, mmHg	0,125	0,268	0,193	0,087
LAVI, cm ³ /m ²	0,342	0,002*	0,254	0,023*

LAVI: left atrium volüm indeksi IVRZ: izovolümetrik relaksasyon zamanı, PAB: pulmoner arter basıncı, SolV: sol ventrikül, TAPSE: tricüspit anuler plane sistolic excursion, SolV: sol ventrikül

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

LABORATUAR BULGULARI İLE KORELASYON İNCELEMESİ

B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri; beyaz küre sayısı, açlık kan şekeri, kreatinin düzeyi, trigliserid ve LDL düzeyleri ile ilişkili değildi. M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri, HDL ile ($r=0,263$, $p=0,019$) pozitif yönde bir korelasyona sahipken, B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyleri ile HDL arasında bir ilişki mevcut değildi ($p>0,05$).). B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki Tablo 4.9'de gösterildi.

Tablo 4.9: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile Laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	B1 mimetik reseptör otoantikor		M2 muskarinik reseptör otoantikor	
	R	p	r	p
Beyaz küre sayısı, adet	0,016	0,889	0,059	0,606
Açlık kan glukoza, mg/dL	0,038	0,735	-0,028	0,808
Kreatinin, mg/dL	-0,210	0,061	-0,089	0,434
Trigliserit, mg/dL	-0,043	0,705	-0,118	0,295
HDL, mg/dL	0,007	0,954	0,263	0,019*
LDL, mg/dL	-0,020	0,862	-0,004	0,972

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein
* $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

BİYOBELİRTEÇ ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİ

Biyobelirteç ile ilişkili bulunan risk faktörlerinin etkilerinin incelenmesi için robust regresyon analizi kullanıldı. Doğrusal regresyon analizinin varsayımları (normal dağılım, otokorelasyon olması ve multicollinearity olması) bozulduğunda robust regresyon analizi alternatif olarak kullanılan analiz yöntemidir.

B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyi ile ilişkili çıkan LAVI düzeyi; bir birimlik değişim gösterdiğinde B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinde 6.839 katlık bir değişim gerçekleşmektedir (Şekil 4.3.). M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyi ile ilişkili çıkan LAVI, VKİ ve HDL düzeylerinin M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeylerinin değişiminde etkili birer risk faktörleri olmadığı saptandı. B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri ile ilgili öngördürücüleri gösteren değişkenler Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10: B1 mimetik reseptör otoantikor ve M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyleri için öngördürücüler ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon analizi

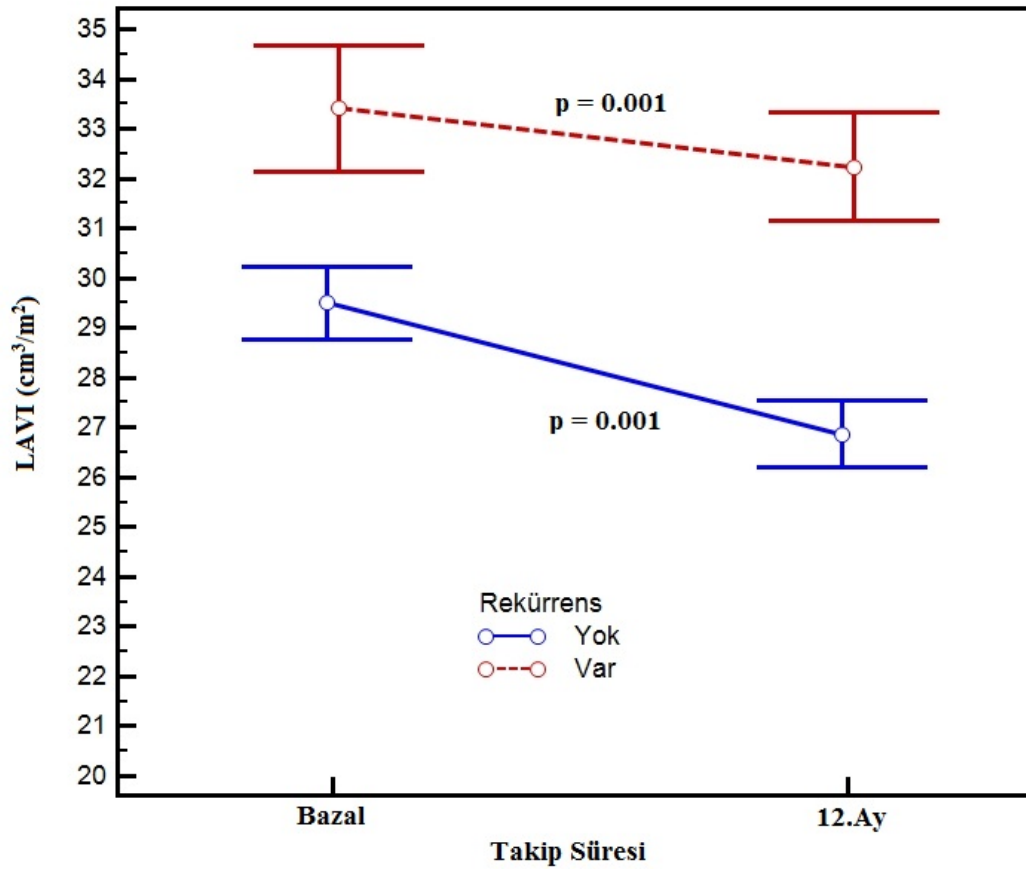
Değişkenler	B1 mimetik reseptör otoantikor †			M2 muskarinik reseptör otoantikor ‡		
	B±SE	(95% CI)	p	B±SE	(95% CI)	p
LAVI, cm ³ /m ²	6,83±2,3	(2,28)-(11,39)	0,004*	0,33±1,5	(-2,71)-(3,37)	0,829
VKİ, kg/m ²	–	–	–	1,05±1,3	(-1,49)-(3,59)	0,413
HDL, mg/dL	–	–	–	0,27±0,5	(-0,67)-(1,21)	0,564

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LAVI: left atrium volüm indeksi, VKİ: vücut kütle indeksi
†Modele sadece LAVI dâhil edilmiştir. Modelin anlamlılığı F_{1,78}=8,95, p=0,003
‡Modele LAVI, VKİ, HDL dâhil edilmiştir. Modelin anlamlılığı F_{2,77}=0,38, p=0,683
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

4.8. AF Ablasyonu Yapılan Hastaların Bazal Ekokardiyografik Bulguların Takiplerde Değişimi

SolV diyastol sonu çapı, SolV sistol sonu çapı, SolV ejeksiyon fraksiyonu, SolV fraksiyonel kısalma, mitral inflow E, mitral inflow A, deselerasyon zamanı, IVRZ, mitral inflow E/A oranı, septal E/E' oranı, septal E, septal A, SolV diyastol sonu hacmi SolV sistol sonu hacmi, mitral yetersizliği, mitral yetersizlik vena kontraktası, sağ atrium çapı, TAPSE, triküspit yetersizliği, triküspit yetersizliği venakontraktası, PAB parametreleri rekürrens olan ve olmayan grupta işlem sonrası anlamlı farklılık göstermemekle beraber, her iki grupta rekürrens açısından bu değişimler

benzerlik göstermekteydi. LAVI ise işlem sonrası her iki grupta da farklılık göstermekle beraber rekürrens olmayan hastalarda işlem sonrası düşüş rekürrens olan hastalara kıyasla daha fazlaydı (rekürrens olmayan grupta işlem öncesi: $29,51 \pm 2,9 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, işlem sonrası: $26,87 \pm 2,6 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, $p=0,001$; rekürrens olan grupta işlem öncesi: $33,42 \pm 2,4 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, işlem sonrası: $32,24 \pm 2,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$, $p=0,001$).



Şekil 4.4. LAVI'nin rekürrens varlığına göre işlem sonrası değişimi

Tablo 4.11: AF ablasyonu yapılan hastaların bazal ekokardiyografik bulguların takiplerde değişimi

Değişkenler	Rekürrens						Değişimin Gruplar Arasındaki Farklılığı p değeri
	Yok (n=63)			Var (n=17)			
	Bazal	12. ay	p	Bazal	12. ay	p	
SolV diyastol sonu çapı, mm	46,84±6,5	47,43±3,5	0,398	47,41±3	48,00±2,8	0,212	0,074
SolV sistol sonu çapı, mm	30,7±3	31,16±2,8	0,280	30,94±2,8	31,65±2,7	0,090	0,890
SolV ejeksiyon fraksiyonu, %	65,1±3,1	65,03±2,6	0,852	65,41±3,8	64,41±2,6	0,116	0,222
SolV fraksiyonel kısalma, %	34,7±2,6	34,41±2,2	0,341	34,65±3,4	34,06±2,7	0,073	0,095
Mitral inflow E, cm/sn	66,68±9,1	66,76±9,3	0,568	65,94±13,3	66,18±13,4	0,553	0,729
Mitral inflow A, cm/sn	72,19±10,1	72,37±10,1	0,355	86,41±13,5	84,82±12,7	0,071	0,235
Deselerasyon Zamanı, msn	192,37±14,0	192,67±14,1	0,076	223,53±20,7	223,35±20,5	0,332	0,085
IVRZ, msn	92,33±7,8	92,55±7,6	0,114	107,24±10,4	107,06±10,2	0,332	0,099
Mitral inflow E/A oranı,	0,94±0,2	0,94±0,2	0,772	0,78±0,2	0,80±0,2	0,317	0,680
Septal E/E' oranı	8,48±1,7	8,67±1,8	0,112	11,1±3,6	10,98±3,7	0,893	0,466
Septal E, cm/sn	8,13±1,9	7,96±1,7	0,152	5,74±1,1	5,91±1,5	0,655	0,411
Septal A, cm/sn	7,8±1,7	7,91±1,7	0,247	11,12±2,3	11,38±2,1	0,998	0,791
SolV diyastol sonu hacmi, mL	96,71±3,1	96,43±3,0	0,075	97,53±3,0	97,53±3,0	0,999	0,249
SolV sistol sonu hacmi, mL	34,33±2,2	34,1±2,3	0,079	35,41±1,9	35,41±1,9	0,999	0,362
Mitral yetersizlik	1,24±0,4	1,21±0,4	0,157	1,18±0,4	1,24±0,4	0,332	0,090
Mitral yetersizlik vena kontrakta, mm	1,31±0,4	1,3±0,41	0,400	1,33±0,4	1,38±0,4	0,332	0,219
Sağ atrium çapı, mm	3,43±0,3	3,44±0,2	0,135	3,40±0,2	3,40±0,2	0,999	0,475
TAPSE	19,44±1,9	19,56±2,0	0,146	19,76±2,3	19,82±2,3	0,332	0,790
Triküspit yetersizliği	1,08±0,3	1,08±0,2	0,999	1,18±0,4	1,18±0,3	0,999	0,999
PAB, mmHg	28,32±5,9	27,92±5,7	0,255	30,88±5,6	29,41±6,1	0,264	0,838
LAVI, cm ³ /m ²	29,51±2,9	26,87±2,6	0,001*	33,42±2,4	32,24±2,1	0,001*	0,001*

LAVİ: left atrium volüm indeksi IVRZ: izovolumetrik relaksasyon zamanı, PAB: pulmoner arter basıncı, SolV: sol ventrikül, TAPSE: tricüspit anuler plane sistolic excursion, SolV: sol ventrikül
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya kriyobalon ile kateter ablasyonu yapılan 80 paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hasta çalışmaya alındı. Hastaların kriyobalon ile ablasyon sonrasında izleminde rekürrensi öngörmede işlem öncesi B1 mimetik ve M2 muskarinik otoantikor düzeylerinin yol gösterici olup olmadığı incelendi. Çalışma sonucuna göre 14 aylık (ortalama) izlemde rekürrens oranı %21,25 olarak bulundu. Rekürrens olan hastalarda B1mimetik ve M2 muskarinik otoantikorlarının rekürrens olmayan hastalara kıyasla daha yüksekti (B1 mimetik otoantikor→94,15 karşı 258,28,p=0.002; M2 muskarinik otoantikor→124,52 karşı 382,98, p=0.001).

Atriyal fibrilasyon düzensiz atriyal aktivasyon ve atriyal mekanik fonksiyonların kaybı ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Sıklıkla ventriküler yanıt hızlı ve düzensizdir. AF'nin ritm kontrolü ve hız kontrolü stratejilerini karşılaştıran çalışmalarda iki tedavi stratejisi arasında belirgin fark bulunmamıştır. Sinüs ritminin sağlanması her hastada mümkün olmamaktadır. Sinüs ritmine döndürülen hastaların neredeyse yarıya yakınında antiaritmik tedaviye rağmen AF nüks etmektedir. Ayrıca antiaritmiklerin ciddi yan etkileri bu tedavi stratejisini sınırlamaktadır. Ritim kontrolü ile hız kontrolünü çeşitli sonuçları açısından karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ritim kontrolü için antiaritmik tedavi kullanılmıştır. Pharmacological Intervention in Atriyal Fibrillation (**PIAF**) (94), RAte Control Efficacy in permanent atriyal fibrillation (**RACE**) (95), Strategies of Treatment of Atriyal Fibrillation (**STAF**) (96) çalışmalarında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir. Atriyal Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (**AFFIRM**) 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 (98). Fakat AFFIRM çalışmasının yakın zamanda yapılan post-hoc tedavi altındaki (on-treatment) analizinde sinüs ritminin varlığı mortalitede anlamlı bir azalmayla ilişkili

bulunmuştur, fakat antiaritmik kullanımı mortaliteyi %49 arttırmaktadır (99), böylece sinüs ritmi sağlanmasının sağ kalıma etkisi antiaritmiklerin yan etkileriyle dengelenmektedir. Retrospektif bir analiz olan Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (**DIAMOND**) çalışmasında sinüs ritminin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100), ancak sağ kalımdaki iyileşmenin sinüs ritmi dışındaki nedenlerden de olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışmalar; sinüs ritminin sağlanmasındaki potansiyel faydaların , antiaritmik ilaçların yan etkileri ile dengelenebileceğini düşündürmektedir. Antiaritmik ilaçların yan etki profilleri ablasyon stratejilerini popüler hale getirmiştir.

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izleminde sinus ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğu, fakat geç nökslerin seyrek olmadığı görülmüştür (101). Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu antiaritmik ilaç tedavisine hali hazırda 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 (107), ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve SolA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır (103).

RF kateter ablasyonunun anti-aritmik ilaçlarla karşılaştırıldığında semptomatik AF tedavisinde daha başarılı olduğu birçok çalışma sonuçları ile gösterilmiştir (102,103) ancak RF enerjisi ile ablasyon sonrasında tromboembolizm, kardiyak perforasyon ve komşu yapıların hasarlanması gibi majör komplikasyonların görülme sıklığı sanıldığından fazladır (103,153,154). Dages N. ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek volümlü bir merkezde atriyal fibrilasyona yönelik pulmoner venlere radyofrekans uygulanan 1000 hastada işlem ilgili majör komplikasyon oranının %3,9 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca işlemin operatör deneyimine fazlasıyla bağlı olması ve daha fazla işlem süresi gerektirmesi diğer kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Dolayısıyla PV

izolasyonu için daha güvenli ve etkin ve daha az operatör bağımlı teknolojilerin geliştirilmesi yönünde çabalar artmıştır. Klinik çalışmalarda gösterilmiş olan balon kateteri kullanılarak kriyotermal ablasyon yöntemi AF tedavisinde seçenek olarak kullanıma girmiştir. Kriyobalon ile yapılan ilk randomize çalışma olan Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP-AF) ile hastalar antiaritmik ilaç ve kriyoablasyon kollarına randomize edilmiştir. 12 aylık izlem süresinde rekürren AF'siz yaşam kriyobalon grubunda %69.9 iken, antiaritmik ilaç grubunda %7.3 saptanmıştır (155) Bizim çalışmamızda ilk 3 aylık süre değerlendirme dışında bırakıldığında ortalama 14 aylık izlemde rekürrens AF'siz yaşam paroksizmal AF için %78,75 olarak bulundu. İşlem başarısının hasta grubumuzda önceki çalışma raporlarına göre görece yüksek olmasının nedenleri arasında; otoantikor düzeylerini etkileyebilecek eşlik eden hastalıkları bulunan hastaların çalışmaya alınmaması, eşlik eden hastalığı az seçilmiş hasta grubunun alınması, hastaların ortalama yaşlarının düşük olması, yapısal kalp hastalıklarının bulunmaması, hasta sayısının az olması ve merkezimizin kriyobalon ile AF ablasyonu konusundaki tecrübesi sayılabilir.

Kriyoablasyon sonrası takiplerde hastaların yaklaşık %20-30'unda rekürrens olması, rekürrensin klinik öngördürücüleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasını beraberinde getirmiştir. Daha önceki çalışmalarda vücut kitle indeksi, uyku apnesi, obezite, sol atriyum boyutunda artış, ileri yaş, hipertansiyon, sedimentasyon, CRP, TAİZ, erken rekürrens, kardiyak MRG ile saptanan atriyal fibrozis ilişkili öngördürücüler olarak bildirilmiştir (156-159). Bizim çalışmamızda da tek değişkenli Cox regresyon analizinde antiaritmik sayısı (HR: 2,165, p=0,033), erken rekürrens varlığı (HR: 5,787, p=0,001), B1 mimetik otoantikor düzeyi (HR: 1,080, p=0,001), M2 muskarinik otoantikor düzeyi (HR: 1,040, p=0,007), PAF süresi (HR: 1,005, p=0,047), mitral A (HR: 1,067, p=0,001), septal E (HR: 0,459, p=0,001), Septal A (HR: 1,596, p=0,001), E/A oranı (HR: 0,013, p=0,006), E/ septal E' (HR: 1,225, p=0,015), LAVI (HR: 1,297, p=0,015), deselerasyon zamanı (HR: 1,031, p=0,001) ve IVRT (HR: 1,107, p=0,001) diğer risk faktörleri dikkate alınmadan tek başlarına rekürrenste etkili birer risk faktörleri olarak saptanırken; çok

değişkenli Cox regresyon analizinde B1mimetik otoantikör düzeyinin 159,88 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,281, %95 GA: 1,108-18,175 p= 0.039) ve M2 muskarinik otoantikör düzeyinin 277,65 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,313, %95 GA: 11,151-16,164, p= 0.030) rekürrens gelişmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi.

Kriyobalon ile AF ablasyonunda akut işleme bağılı komplikasyon hızı RF ablasyona göre daha az olup, <%3-5 gibi görece daha az bildirilmiştir (160,161). Kriyobalon bazlı ablasyonda geçici iskemik atak ya da inme sıklığı %0.3, kardiyak tamponad %0.6 ve inguinal bölgeyle ilgili komplikasyonlar %1.8 olarak bildirilmiştir(15). Aynı meta-analizde kriyobalon ile PV stenozu nadiren bildirilirken (%0.17), atriyo-özefajiyel fistül hiç bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda 29 (%36,3) hastada işleme bağılı hipotansiyon, bradikardi, mide bulantısı ve baş ağrısı gibi vagal reaksiyon bulguları gözlemlendi. İşlemden hemen sonra yapılan kontrol TTE'de 14 (%17,5) hastada minimal perikardiyal efüzyon saptandı. 4 hastada işlemden sonra inguinal bölgede hafif düzeyde hematoma gözlemlendi. Hiçbir hastada kalıcı frenik sinir felci gözlenmedi. Çalışmaya alınan hastalarda işlem sırasında ya da sonrasında majör komplikasyon izlenmedi. Komplikasyon hızının literatürdeki raporlara göre nispeten düşük olmasının nedeni, merkezimizin kriyobalon ile AF ablasyonu konusundaki deneyimine ve hasta sayısının az olmasına bağılı olabilir.

5.1. B1 Mimetik Otoantikör

B1 adrenerjik reseptöre karşı oluşan antikörler reseptörün ekstraselüler ikinci kısmına bağlanırlar. B1 adrenerjik reseptör otoantikörleri; idiyopatik dilate kardiyomyopati, Chagas hastalığı, uygunsuz sinus taşikardisi ve atriyal fibrilasyon gelişen Graves hastalarında normal topluma göre daha yüksek oranda saptanmıştır (82). B1 adrenerjik reseptör otoantikörleri pozitif inotropik ve kronotropik etkilere sahiptir. Yapılan hayvan çalışmalarında B1

adrenerjik reseptör otoantikörlerinin cAMP ve protein kinaz A üretimini artırarak L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini artırdığı bulunmuştur. Hücre içi kalsiyum miktarının artması progresif myosit yıkımı, fibrotik tamir ve kalbin elektriksel instabilitesine yol açmaktadır (83-85). Bununla birlikte aksiyon potansiyeli süresi ve QT intervalinin uzamasının, potasyum miktarındaki azalma ile birlikte erken art depolarizasyona neden olduğu öne sürülmüştür (83-85). Tavşanlarla yapılan bir çalışmada atriyumlarda sinüs noduna yakın bölgede lokalize B1 reseptörlerinin yanısıra periferik yerleşimli B2 reseptörlerinin de varlığı gösterilmiştir(86). Yine, Hongliang Li ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir başka çalışmada ise B2 adrenerjik reseptör otoantikörlerinin da atriyal taşikardi gelişmesini provoke ettiği bildirilmiştir (87).

Novikova DS. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF'li 12 hastanın beşinde (%41.6) direkt immunassay yöntemi ile B1 mimetik otoantikör saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda 20 hastanın 2'sinde B1 mimetik otoantikör saptanmıştır (162). Literatürde AF ablasyonu sonrası rekürrensi öngörmede B1 mimetik otoantikörlerin etkisini araştıran çalışma bulunmamasına rağmen Novikova DS: ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF'li grupta otoantikör düzeyinin yüksek olması B1 mimetik otoantikörlerin atriyal fibrilasyon patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda çok değişkenli Cox regresyon analizinde B1mimetik otoantikör düzeyinin 159,88 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,281, %95 GA: 1,108-18,175 p= 0.039) rekürrens gelişmesi için bağımsız bir öngördürücü olarak belirlendi.

5.2. M2 Muskarinik Otoantikör

M2 muskarinik reseptörler kardiyak G-protein ailesindedir. Dolaşımda bulunan otoantikörler M2 muskarinik asetilkolin reseptörlerinin ikinci ekstraselüler kısmına bağlanır. İdiopatik kardiyomiyopati, Chagas hastalığı, idiyopatik atriyal fibrilasyon gibi kardiyak hastalıkların birçoğunda saptanmıştır

(82,88). Daha önceki çalışmalarda idiyomatik dilate kardiyomiyopati ve Graves hastalığında atriyal fibrilasyon gelişmesi için öngörücü olduğu tesbit edilmiştir. AF potansiyel aktivasyon süresinin ve efektif refrakter periyodun azalması ile bağlantılıdır, bu da asetilkolin kapılı potasyum kanalı IK-Ach ile ilişkilidir (88). M2 muskarinik reseptör otoantikörleri negatif kronotropik etkiye sahiptir ve izole edilen kardiyomyositlerde aksiyon potansiyel süresini kısaltır. Bu elektrofizyolojik değişiklikler atriyal fibrilasyonun başlamasına ve devam etmesine katkıda bulunmaktadır. Otonomik sinir sistemi AF gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Vagal uyarı atriyal aktivasyon zamanı ve efektif refrakter periyodu kısaltır. M2 muskarinik reseptör otoantikörlerinin negatif kronotropik etki ile sinus nod fonksiyonlarını bozarak ve atriyal prematür atımların sıklığını artırarak da proaritmik etkileri olduğu gösterilmiştir (88,89). Baba ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada M2 muskarinik reseptörlere karşı oluşan otoantikör miktarı dilate kardiyomyopati hastalarında, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olmayan kronik atriyal fibrilasyonlu hastalarda ve normal sağlıklı insanlarda sırasıyla %40, %24 ve %8 oranında bulunmuştur ($p < 0,03$) (88).

Graves hastalarında yapılan bir çalışmada atriyal fibrilasyonu olan grupta, B1 adrenerjik ve M2 muskarinik reseptör otoantikörleri sinus ritmi olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. Otoantikör pozitif hastaların IgG'lerinin; köpek pulmoner arterinde hiperpolarizasyona yol açtığı, aksiyon potansiyel süresini kısalttığı, erken art depolarizasyon oluşumunu ve tetiklenmiş aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (20).

Zou C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AF'li grupta serum M2 muskarinik otoantikörü hastaların %40,8'inde tesbit edilirken, kontrol grubunda grubun %11,7'sinde tesbit edilmiştir. Ayrıca AF'li grupta otoantikör titresini kontrol grubuna göre daha yüksek titrede bulunmuştur. ($p < 0.001$). AF'li hastaların RF ile ablasyonu sonrasında 1 yıllık takibinde hastaların %32,9'unda rekürrens gelişmiş ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde işlem öncesi görülen M2 muskarinik otoantikör düzeylerinin AF ablasyonu

sonrası 12 aylık takipte rekürrensin bağımsız öngördürücüsü olduğu bulunmuştur. (odds ratio: 4.701; 95% güven aralığı: 1.590-13.894; p = 0.005)

Literatürde kriyoablasyon sonrası rekürrensi öngörmede M2 muskarinik otoantikorların öngördürücülüğüne dair çalışma bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızla yukarıda belirtilen Zou C. ve arkadaşlarının RF ablasyon sonrası rekürrensi öngörmede M2 muskarinik otoantikor düzeylerini ölçtükleri çalışma sonucu ile uyumaktadır. Bizim çalışmamızda çok değişkenli Cox regresyon analizinde M2 muskarinik otoantikor düzeyinin 277,65 ng/mL'in üstünde olması (HR: 4,313, %95 GA: 11,151-16,164, p= 0.030) rekürrens gelişmesinin bağımsız öngördürücüsü olarak bulunmuştur. Ayrıca M2 muskarinik otoantikor düzeyinin 277,65 değerinden fazla olması %70,59 duyarlılık ve %95,24 özgüllük ile rekürrens gelişimini öngördürdüğü saptanmıştır.

B1 mimetik ve M2 muskarinik otoantikorların AF patogenezindeki rollerinin tam aydınlatılması bize tedavide yeni ufuklar açacaktır. Bu otoantikorlar iyon kanalları aracılığı ile etki etmektedirler. Bu otoantikorların yüksek seviyede pozitif olduğu hastalarda etki ettikleri iyon kanallarına spesifik ilaç geliştirilmesi durumunda ilaç tedavisinin başarısı artabilecektir.

5.3. Diyastolik Fonksiyonlar

Toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda LV diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda AF prevalansının yüksek olduğu (% 25-30) bildirilmiştir (163,164). LV diyastolik fonksiyonlarını incelemede doku Doppler görüntüleme ile mitral anülüs dinamiklerinin değerlendirilmesi çeşitli sınırlılıkları olan standart mitral inflow indekslerinden daha üstündür. Erken diyastolik mitral anülüs tepe hızı (E') LV relaksasyonunun önyükten bağımsız bir göstergesidir ve erken diyastolik transmitral tepe akım hızı (E)'nin (E')'ne oranı LV doluş basıncını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (165).

LV relaksasyon anormallikleri pasif LA boşalmasında azalmaya ve atriyal diyastol sırasında atriyal basıncın yükselmesine neden olur. Bu da atriyal sistolün başlangıcında daha geniş bir sol atriyum hacmine ve atriyal ejeksiyonun kompensatuar artışına yol açar (166). Zamanla LA ve pulmoner venler genişler. Bu genişleme ve gerilme atriyal etkin refrakter periyodun kısalmasıyla ya da refrakterlik dispersiyonunda artışla birlikte elektriksel yeniden şekillenmeye neden olarak AF'yi tetikler (167).

AF ile diyastolik disfonksiyonun ilişkisini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, AF hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığına işaret eden ekokardiyografik bulgular olmasa da, hemodinamik değerlendirmede LV diyastol sonu basınçlarının anlamlı oranda daha yüksek olduğu Jais ve ark.'ın yaptığı çalışmada gösterilmiştir (13 ± 5 'e karşı 8 ± 3) (168). Thamilarasan ve ark. LPAF'ı olan 24 hastayla 24 sağlıklı olguyu karşılaştırdıkları çalışmalarında LPAF 'lı hastalarda transmitral E dalga hızını, E/A oranını, DDG ile mitral anüler E' hızlarını ve E'/A' oranlarını daha düşük saptayarak diyastolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (169).

Tsang ve ark. 840 yaşlı hastada yaptıkları bir çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonunda 80 hastada nonvalvuler AF geliştiğini, diyastolik disfonksiyon varlığının ve ciddiyetinin yaşlılarda ilk nonvalvuler AF atağının bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir (163).

Diyastolik disfonksiyonun elektriksel kardiyoversiyon veya PV izolasyonu sonrası AF tekrarlarında da önemli olduğu bildirilmiştir (170). Caputo ve ark. elektriksel kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine dönen AF'li hastalarda E/E' oranının 2. Hafta ve 1. yıldaki tekrarların bağımsız öngördürücüsü olduğunu belirtmişlerdir (170). Chen ve ark. da PV izolasyonu yapılan 103 hastanın 3 aylık takiplerinde E/E' oranının 80,8 duyarlılık ve % 81,8 özgüllükle AF tekrarının bağımsız öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (164).

Bizim çalışmamızda mitral A (HR: 1,067, p=0,001), septal E (HR: 0,459, p=0,001), Septal A (HR: 1,596, p=0,001), E/A oranı (HR: 0,013, p=0,006), E/ septal E' (HR: 1,225, p=0,015), LAVI (HR: 1,297, p=0,015), deselerasyon zamanı (HR: 1,031, p=0,001) ve IVRT (HR: 1,107, p=0,001) diğer risk faktörleri dikkate alınmadan tek başlarına rekürrenste etkili birer risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Ancak LAVİ ile diğer diyastolik fonksiyonlar klinik korele olduğundan çok değişkenli regresyon analizine diğer diyastolik fonksiyonlar katılmayıp sadece LAVİ katılmıştır. Bu bulgular literatürü destekler niteliktedir. Bunun yanı sıra çalışmamızda işlem öncesi ve 12. aydaki diyastolik fonksiyonlar karşılaştırılmış ve işlem sonrası takiplerde diyastolik fonksiyonlarda anlamlı değişim saptanmamıştır.

Diyastolik disfonksiyon saptanan olgularda AF rekürrensi açısından dikkatli olunması, diyastolik disfonksiyona sebep olabilecek nedenlerin araştırılması ve tedaviye yönelik güncel yaklaşımların göz önünde bulundurulması gerekir.

5.4. Sol Atrium Hacim İndeksi

Atriyum boyutları, atriyal fonksiyonun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Sol atriyal genişleme atriyal yapısal yeniden şekillenmenin progresyonuna neden olur ve AF'nin başlangıcı ve sürdürülmesinde anahtar rol oynar (171). LAV PAF'ı olan hastalarda artmıştır ve AF oluşumunu da içeren kardiyovasküler sonlanımların önemli bir öngördürücüsüdür

AF'nin uzun süre devam etmesiyle LA dilatasyonu daha da artıp atriyal kasılma fonksiyonu bozulabilir. AF'nin kateter ablasyonundan sonra sinüs ritminin sağlanmasıyla sol atriyumda yapısal ve fonksiyonel düzelmeler görülebilmektedir. Bu da AF'nin kendisinin de sol atriyal genişlemeye neden olduğunu destekler niteliktedir (172). LPAF hastalarında yapılan çeşitli çalışmalarda sol atriyum çapının, alanının, hacminin ve hacim indeksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (173).

Caputo ve arkadaşları başarılı elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların birinci yıl sonundaki takiplerinde LAVI'nin AF tekrarlarıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (170). Li ve arkadaşlarının çalışmasında AF'nin başarılı kateter ablasyonundan sonra 3.ayda LA çapının % 69,2 duyarlılık ve % 66,2 özgüllükle sinüs ritminin idamesini öngördüğü belirtilmiştir (174).

Beukema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AF ablasyonu sonrası 6 aylık izlemde başarılı ablasyon sonrası sol atrium çapının azaldığı gösterilmiştir (175). Başka bir çalışmada da başarılı RF ablasyon sonrası takiplerde sol atrium sistol sonu ve diastol sonu hacimlerinin azaldığı gösterilmiştir (176).

Çalışmamızda LAVI diğer risk faktörleri dikkate alınmadan tek başına etkili bir risk faktörü olduğu belirlendi. Ancak çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda LAVI rekürrensi öngörmede etkisiz bulundu. Bu sonuç çok değişkenli Cox regresyon analizinde bulunan B1 mimetik otoantikor düzeyi ile LAVI arasında pozitif bir korelasyon olması ile açıklandı.

Ayrıca hastaların 1 yıllık takiplerinde rekürens olmayan grupta LAVI değerlerinde bazal ölçümlere göre anlamlı azalma saptandı. Bu da başarılı bir ablasyon işlemi sonrası sol atrium kavitesinde ters yeniden şekillenme olduğunu göstermektedir.

6. ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, çalışmanın kesitsel olması ve takip süresinin görece kısa olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Çalışmada AF rekürrensi, 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.

7. SONUÇLAR

1. Kriyobalon ile atriyal fibrilasyon ablasyonu literatürde belirtilen RF ablasyona benzer etkinlik ve güvenilirlikte sonuçlar vermektedir.
2. B1 mimetik reseptör otoantikor düzeyinin 159,88 değerinden fazla olması %70,59 duyarlılık ve %90,48 özgüllük ile rekürrens gelişimi için risk temsil etmektedir.
3. M2 muskarinik reseptör otoantikor düzeyinin 277,65 değerinden fazla olması %70,59 duyarlılık ve %95,24 özgüllük ile rekürrens gelişimini için risk temsil etmektedir.
4. Başarılı kriyoablasyon işleminden sonra sol atriumda ters yeniden biçimlenme oluşmaktadır.

8. REFERANSLAR

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001;285:2370-5.
2. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation* 2003;108:711-6.
3. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-84.
4. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
5. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *The American journal of cardiology* 2009;104:1534-9.
6. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455-61.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*;33:2719-47.
8. Overbeck P. [Update 2012: new European guidelines for atrial fibrillation]. *MMW Fortschr Med*;154:18-9.
9. Chen PS, Wu TJ, Hwang C et al. Thoracic veins and the mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 2002;54:295-301.
10. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine* 1998;339:659-66.
11. Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
12. Natale A, Raviele A, Arentz T et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
13. Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. 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 : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on*

- cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2007;9:335-79.
14. Nademanee K, Schwab MC, Kosar EM et al. Clinical outcomes of catheter substrate ablation for high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:843-9.
 15. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011;8:1444-51.
 16. Abecasis J, Dourado R, Ferreira A et al. Left atrial volume calculated by multi-detector computed tomography may predict successful pulmonary vein isolation in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:1289-94.
 17. Arya A, Hindricks G, Sommer P et al. 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*;12:173-80.
 18. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*;21:1208-16.
 19. Akoum N, Daccarett M, McGann C et al. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2011;22:16-22.
 20. Stavrakis S, Yu X, Patterson E et al. Activating autoantibodies to the beta-1 adrenergic and m2 muscarinic receptors facilitate atrial fibrillation in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1309-16.
 21. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guideline for procedures in patients with atrial fibrillation. *Kardiologia polska* 2010;68:S487-S568.
 22. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: 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. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2006;8:651-745.
 23. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-21.
 24. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
 25. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2007;9:1006-23.
 26. Knecht S, Oelschlager C, Duning T et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *European heart journal* 2008;29:2125-32.

27. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *European heart journal* 2010;31:967-75.
28. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2009;11:423-34.
29. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal* 2005;26:2422-34.
30. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
31. Pepi S, Vincenzi M. [Atrial fibrillation in congenital heart diseases]. *Il Friuli medico* 1961;16:387-99.
32. Gow RM. [Atrial fibrillation and flutter in children and young adults with congenital cardiopathies]. *The Canadian journal of cardiology* 1996;12 Suppl A:43A-48A.
33. Goette A, Bukowska A, Dobrev D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European heart journal* 2009;30:1411-20.
34. Asghar O, Alam U, Hayat SA, Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM, Malik RA. Obesity, diabetes and atrial fibrillation; epidemiology, mechanisms and interventions. *Current cardiology reviews* 2012;8:253-64.
35. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Current cardiology reviews* 2012;8:265-72.
36. Shutov AM, Serov VA, Kurzina EV, Gerdt AM, Serova DV. [Chronic renal disease and atrial fibrillation in patients with chronic heart failure]. *Ter Arkh* 2009;81:23-6.
37. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *The New England journal of medicine* 1987;317:669-74.
38. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. [Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1329.
39. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010;12:1360-1420.
40. Jahangir A, Lee V, Friedman PA et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation - A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007;115:3050-3056.
41. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.
42. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJ. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases* 2005;48:153-68.

43. Nattel S. Defining "culprit mechanisms" in arrhythmogenic cardiac remodeling. *Circulation research* 2004;94:1403-5.
44. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879-86.
45. Chen SA, Tai CT, Yu WC et al. Right atrial focal atrial fibrillation: electrophysiologic characteristics and radiofrequency catheter ablation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1999;10:328-35.
46. Kim DT, Lai AC, Hwang C et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *Journal of the American College of Cardiology* 2000;36:1324-7.
47. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-83.
48. Jais P, Hocini M, Macle L et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-85.
49. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006;17:220-4.
50. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *American heart journal* 1964;67:200-20.
51. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *Journal of electrocardiology* 1968;1:145-6.
52. Moe GK, Abildskov JA. Atrial Fibrillation as a Self-Sustaining Arrhythmia Independent of Focal Discharge. *American heart journal* 1959;58:59-70.
53. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: From ion channels to rotors in the human heart. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2008;5:872-879.
54. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic Rapid Atrial-Pacing - Structural, Functional, and Electrophysiological Characteristics of a New Model of Sustained Atrial-Fibrillation. *Circulation* 1995;91:1588-1595.
55. Harada M, Nattel SN, Nattel S. AMP-Activated Protein Kinase Potential Role in Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. *Circ-Arrhythmia Elec* 2012;5:860-867.
56. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev* 2011;91:265-325.
57. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial-Fibrillation Begets Atrial-Fibrillation - a Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation* 1995;92:1954-1968.
58. Bosch RF, Zeng XR, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 1999;44:121-131.
59. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circulation research* 1999;85:428-436.
60. Yue LX, Feng JL, Gaspo R, Li GR, Wang ZG, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation research* 1997;81:512-525.
61. Franz MR, Karasik PL, Li CL, Moubarak J, Chavez M. Electrical remodeling of the human atrium: Similar effects in patients with chronic atrial fibrillation and atrial flutter. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:1785-1792.

62. Elvan A, Huang XD, Pressler ML, Zipes DP. Radiofrequency catheter ablation of the atria eliminates pacing-induced sustained atrial fibrillation and reduces connexin 43 in dogs. *Circulation* 1997;96:1675-1685.
63. van der Velden HMW, Ausma J, Rook MB et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovascular research* 2000;46:476-486.
64. Todd DM, Fynn SP, Walden AP, Hobbs WJ, Arya S, Garratt CJ. Repetitive 4-week periods of atrial electrical remodeling promote stability of atrial fibrillation - Time course of a second factor involved in the self-perpetuation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:1434-1439.
65. Li DS, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs - Atrial remodeling of a different sort. *Circulation* 1999;100:87-95.
66. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE et al. Temporal Dependence of the Return of Atrial Mechanical Function on the Mode of Cardioversion Atrial-Fibrillation to Sinus Rhythm. *American Journal of Cardiology* 1995;75:624-626.
67. Harjai KJ, Mobarek SK, Cheirif J, Boulos LM, Murgo JP, AbiSamra F. Clinical variables affecting recovery of left atrial mechanical function after cardioversion from atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;30:481-486.
68. Falk RH, Decara J, Abascal V. Is pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation really preferable to electrical cardioversion? *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:1446-1446.
69. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal Echocardiography before and during Direct-Current Cardioversion of Atrial-Fibrillation - Evidence for Atrial Stunning as a Mechanism of Thromboembolic Complications. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;23:307-316.
70. Grimm RA, Leung DY, Black IW, Stewart WJ, Thomas JD, Klein AL. Left Atrial Appendage Stunning after Spontaneous Conversion of Atrial-Fibrillation Demonstrated by Transesophageal Doppler-Echocardiography. *American heart journal* 1995;130:174-176.
71. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998;98:719-727.
72. Schoonderwoerd BA, Van Gelder IC, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Crijns HJGM. Electrical and structural remodeling: Role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases* 2005;48:153-168.
73. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-777.
74. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pace* 1999;22:743-749.
75. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology* 1998;82:869-874.
76. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2010;12:342-346.
77. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New Engl J Med* 1998;339:659-666.

78. Nattel S. Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation: Precipitators, perpetuators, and perplexers. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2003;14:1372-1375.
79. Everett TH, Olgin JE. Basic mechanisms of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 2004;22:9-+.
80. Chen PS, Chou CC, Tan AY et al. The mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006;17:S2-S7.
81. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006;17:220-224.
82. Pei J, Li N, Chen J et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*;14:887-94.
83. Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac beta adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006;3:1182-6.
84. Chiale PA, Rosenbaum MB, Elizari MV et al. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:864-9.
85. Christ T, Wettwer E, Dobrev D et al. Autoantibodies against the beta1 adrenoceptor from patients with dilated cardiomyopathy prolong action potential duration and enhance contractility in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1515-25.
86. Tenner TE, Jr., Young JA, Earley KJ, Yen YC. Functional characterization of beta-adrenoceptor subtypes in rabbit right atria. *Life Sci* 1989;44:651-60.
87. Li H, Scherlag BJ, Kem DC et al. Atrial tachycardia provoked in the presence of activating autoantibodies to beta2-adrenergic receptor in the rabbit. *Heart Rhythm*;10:436-41.
88. Baba A, Yoshikawa T, Fukuda Y et al. Autoantibodies against M2-muscarinic acetylcholine receptors: new upstream targets in atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2004;25:1108-15.
89. Baba A, Yoshikawa T, Chino M et al. [Autoantibodies: new upstream targets of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure]. *J Cardiol* 2002;40:217-23.
90. Maixent JM, Paganelli F, Scaglione J, Levy S. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1998;9:612-7.
91. Neumann DA, Rose NR, Ansari AA, Herskowitz A. Induction of multiple heart autoantibodies in mice with coxsackievirus B3- and cardiac myosin-induced autoimmune myocarditis. *Journal of immunology* 1994;152:343-50.
92. Mandal K, Jahangiri M, Mukhin M, Poloniecki J, Camm AJ, Xu Q. Association of anti-heat shock protein 65 antibodies with development of postoperative atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2588-90.
93. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2010;31:2369-2429.
94. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, Investigators P. Rhythm or rate control in atrial fibrillation - Pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-1794.
95. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2002;347:1834-1840.

96. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation - The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:1690-1696.
97. Singh SN, Tang XC, Singh BN et al. Quality of life and exercise performance in patients in sinus rhythm versus persistent atrial fibrillation - A veterans affairs cooperative studies program substudy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:721-730.
98. Hu CL, Jiang H, Tang QZ et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: a randomised controlled study. *Heart* 2006;92:1096-1101.
99. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004;109:1509-1513.
100. Pedersen OD, Bagger H, Keller N et al. 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* 2001;104:292-296.
101. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: Pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008;19:661-667.
102. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2010;303:333-40.
103. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2009;2:349-61.
104. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Archives of internal medicine* 2008;168:581-6.
105. Jais P, Cauchemez B, Macle L et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
106. Pappone C, Augello G, Sala S et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:2340-7.
107. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2005;293:2634-40.
108. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57:1330-7.
109. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of*

- the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2010;12:1360-420.
110. Hsu LF, Jais P, Sanders P et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2004;351:2373-83.
 111. Khan MN, Jais P, Cummings J et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *The New England journal of medicine* 2008;359:1778-85.
 112. Pappone C, Rosanio S, Augello G et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:185-97.
 113. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003;107:2710-6.
 114. Ouyang F, Bansch D, Ernst S et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:2090-6.
 115. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:2044-53.
 116. Pappone C, Santinelli V, Manguso F et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:327-34.
 117. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing* 2005;13 Suppl 1:37-42.
 118. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1994;5:743-51.
 119. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409-17.
 120. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5.
 121. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1769-75.
 122. Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-1208.
 123. Pappone C, Oreto G, Rosanio S et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539-44.
 124. Takahashi A, Iesaka Y, Takahashi Y et al. Electrical connections between pulmonary veins: implication for ostial ablation of pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105:2998-3003.
 125. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2004;15:1050-5.

126. Arentz T, von Rosenthal J, Blum T et al. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:2484-2490.
127. Karch MR, Zrenner B, Deisenhofer I et al. Freedom from atrial tachyarrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation - A randomized comparison between 2 current ablation strategies. *Circulation* 2005;111:2875-2880.
128. Yamada T, Murakami Y, Okada T et al. 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 : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2006;3:377-384.
129. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2002;13:971-979.
130. Ernst S, Ouyang FF, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation - An electroanatomic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1271-1282.
131. Ames A, Stevenson WG. Cardiology patient page. Catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2006;113:e666-8.
132. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2005;16:229-232.
133. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation - Implication for catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1054-1059.
134. Sauer WH, Alonso C, Zado E et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients referred for atrial fibrillation ablation - Response to ablation that incorporates slow-pathway modification. *Circulation* 2006;114:191-195.
135. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003;107:3176-3183.
136. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation* 2006;113:616-625.
137. Kettering K, Greil GF, Fenchel M et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using the Navx-/Ensite-system and a CT-/MRI-guided approach. *Clin Res Cardiol* 2009;98:285-96.
138. Shyu KG, Cheng JJ, Chen JJ et al. Recovery of atrial function after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24:392-8.
139. Mikat EM, Hackel DB, Harrison L, Gallagher JJ, Wallace AG. Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1977;37:632-41.
140. Harrison L, Gallagher JJ, Kasell J et al. Cryosurgical ablation of the A-V node-His bundle: a new method for producing A-V block. *Circulation* 1977;55:463-70.
141. Inesi G, Millman M, Eletr S. Temperature-induced transitions of function and structure in sarcoplasmic reticulum membranes. *Journal of molecular biology* 1973;81:483-504.
142. Nath S, Wayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome. *Circulation* 1994;89:2667-72.

143. Chang DC, Reese TS. Changes in Membrane-Structure Induced by Electroporation as Revealed by Rapid-Freezing Electron-Microscopy. *Biophysical journal* 1990;58:1-12.
144. Avital B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2003;14:281-286.
145. Epstein MR, Knapp LD, Martindill M et al. Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. *American Journal of Cardiology* 1996;77:655-&.
146. Thakur RK, Klein GJ, Yee R, Zardini M. Embolic Complications after Radiofrequency Catheter Ablation. *American Journal of Cardiology* 1994;74:278-279.
147. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies (vol 8, pg 1444, 2011). *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011;8:1828-1828.
148. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E et al. Comparison of Cryoballoon and Radiofrequency Ablation of Pulmonary Veins in 40 Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;20:1343-1348.
149. Kuhne M, Suter Y, Altmann D et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: Biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2010;7:1770-1776.
150. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2012;9:632-+.
151. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2005;18:1440-63.
152. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of

- Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 2009;22:975-1014; quiz 1082-4.
153. European Heart Rhythm A, European Society of C, Heart Rhythm S et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2012;14:1236-86.
 154. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H et al. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2009;20:1014-9.
 155. Andrade JG, Khairy P, Macle L et al. Incidence and Significance of Early Recurrences of Atrial Fibrillation After Cryoballoon Ablation: Insights From the Multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2014;7:69-75.
 156. Appelbaum E, Manning WJ. Left atrial fibrosis by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance predicts recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: do you see what I see? *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2014;7:2-4.
 157. Evranos B, Aytemir K, Oto A et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after atrial fibrillation ablation with cryoballoon. *Cardiol J* 2013;20:294-303.
 158. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG et al. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014;15:235-53.
 159. Montserrat S, Gabrielli L, Borrás R et al. Left atrial size and function by three-dimensional echocardiography to predict arrhythmia recurrence after first and repeated ablation of atrial fibrillation. *European heart journal cardiovascular Imaging* 2014;15:515-22.
 160. Gupta A, Perera T, Ganesan A et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:1082-8.
 161. Kim YH. Cryoballoon approach for atrial fibrillation ablation: free from complications? *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2010;21:875-6.
 162. Novikova DS, Bekbosynova MS, Antidze T et al. [Autoantibodies Against beta(1)-Adrenoreceptors in Patients With Cardiac Rhythm Disorders. Prevalence and Possible Role in Development of Arrhythmia]. *Kardiologiya* 2004;44:17-22.
 163. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:1636-44.
 164. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *Journal of cardiac failure* 2002;8:279-87.
 165. Roberts JD, Gollob MH. Impact of genetic discoveries on the classification of lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:705-12.

166. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 1995;8:801-9.
167. Ravelli F, Allesie M. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation* 1997;96:1686-95.
168. Jais P, Peng JT, Shah DC et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2000;11:623-5.
169. Thamilarasan M, Grimm RA, Rodriguez LL et al. Left ventricular diastolic dysfunction in lone atrial fibrillation determined by Doppler tissue imaging of mitral annular motion. *The American journal of cardiology* 2000;86:1026-9, A10.
170. Caputo M, Urselli R, Capati E et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. *The American journal of cardiology* 2011;108:698-704.
171. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999;100:427-36.
172. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertension* 2010;55:1150-6.
173. Donal E, Ollivier R, Veillard D et al. Left atrial function assessed by trans-thoracic echocardiography in patients treated by ablation for a lone paroxysmal atrial fibrillation. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 2010;11:845-52.
174. Li C, Ding XS, Zhang JQ, Zhou C, Chen Y, Rao L. Does the E/e' Index Predict the Maintenance of Sinus Rhythm after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation? *Echocardiogr-J Card* 2010;27:630-636.
175. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier ARR, Wellens HJJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089-2095.
176. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MRM, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *American Journal of Cardiology* 2006;97:1220-1222.