

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİNDE ATRİYAL
FİBROZİSİN ROLÜ VE PULMONER VEN İZOLASYONU
BAŞARISINA ETKİSİ**

Dr. Uğur CANPOLAT

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2012

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİNDE ATRİYAL
FİBROZİSİN ROLÜ VE PULMONER VEN İZOLASYONU
BAŞARISINA ETKİSİ**

Dr. Uğur CANPOLAT

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanı

Prof. Dr. M. Ali OTO

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen, sonsuz hoşgörü ve sabırla bana her zaman yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. M. Ali OTO' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

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

Hem tezin hazırlanmasında hem de eğitim sürecinde bilgi ve görüşlerinden sıkça faydalandığım, her zaman desteğini gördüğüm Doç. Dr. E. Barış KAYA' ya, Uzm. Dr. Levent ŞAHİNER' e ve Uzm. Dr. Hikmet YORGUN' a ve eğitim sürecine benimle birlikte başlayıp hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri Hamza SUNMAN' a, Ayşegül ÜLGEN' e, Edis DEMİRİ' ye, Ali TAHİR' e ve Cengiz ŞABANOV' a teşekkür ederim.

Hastaların Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiklerini büyük bir özveri ile değerlendiren Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay HAZIROLAN' a teşekkür ederim.

Çalışmanın analiz aşamasında büyük katkıları olan Kardiyoloji Anabilim Dalı' ndan Hakan ÇAKIR' 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; manevi desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Asena GÖKÇAY CANPOLAT' a sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Canpolat U., Atriyal Fibrilasyon Gelişiminde Atriyal Fibrozisin Rolü ve Pulmoner Ven İzolasyonu Başarısına Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Tezi. Ankara, 2012. Atriyal fibrilasyon (AF) tetikleyiciler ve atriyal substrat arasındaki karmaşık ilişki sonucunda başlamakta ve devam etmektedir. Yapısal (atriyal fibrozis), elektriksel ve kontraktıl yeniden şekillenme AF için hassas atriyal substrat oluşumunda önemli rol oynar. Serum dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β 1 atriyal fibrozis gelişiminde anahtar molekül olup fibrozis derecesi ile ilişkilidir. Pulmoner ven izolasyonu (PVİ) patogeneizde yer alan tetikleyicilerin ortadan kaldırılmasında etkili tedavi yöntemi iken, atriyal substratın PVİ başarısına etkisi net değildir. Bu çalışmanın amacı lone paroksizmal AF hastalarında serum TGF- β 1 düzeyi ile manyetik rezonans görüntüleme geç kontrast tutulumu (DE-MRG) tekniği ile saptanan sol atriyal (SolA) fibrozis derecesi ilişkisi ve PVİ başarısına etkisinin araştırılmasıdır. Toplam 41 semptomatik lone paroksizmal AF hastasına (24 erkek, %58.5; ort yaş: 49.2 \pm 7.6 yıl) kriyobalon ile kateter ablasyon yapıldı. Kriyoablasyon öncesi tüm hastalara ait DE-MRG ile atriyal fibrozis değerlendirilmesi, serum TGF- β 1 düzeyi, klinik ve ekokardiyografik veriler kayıt edildi. Ablasyon sonrası ilk 3 ay kör dönem olarak tanımlandı. Hastaların ortanca 60 aydır AF semptomları olup, ortalama EHRA skoru 3.0 \pm 0.55 bulundu. Çalışma grubunun ortalama SolA ön-arka çapı 37.4 \pm 3.3 mm ölçüldü. DE-MRG ile 27 (%65.9) hastada [13 (%31.7) hafif, 9 (22%) orta derece ve 5 (12.2%) ciddi fibrozis) SolA fibrozis saptandı ve ortanca geç kontrast tutulumu %5 hesaplandı. Toplam 179 PV majör komplikasyon gelişmeden başarı ile izole edildi. Kör dönemde 10 (%24.4) hastada erken rekürrens gelişti. Ortanca 18 aylık izlemde 32 (%78.1) hasta AF'siz izlendi. Sadece serum TGF- β 1 düzeyi (OR: 1.01, %95 GA: 1.004-1.016, p=0.008) SolA fibrozis varlığının bağımsız öngördürücüsü iken; hem serum TGF- β 1 düzeyi (β +SH=0.001 \pm 0,0002, p=0.001) hem de AF atağının süresi (β +SH=6.092 \pm 1.183, p=0.001) SolA fibrozis yaygınlığının bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde, SolA fibrozisinin yaygınlığı (HR: 1.127, %95 GA: 1.034-1.229, p= 0.007) ve erken rekürrens (HR: 1,442, %95 GA: 1.087-1.913, p= 0.011) AF rekürrensini bağımsız öngördürücüleri

olarak saptandı. Serum TGF β -1 düzeyi >15.894 pg/mL alındığında, %70.37 duyarlılık ve % 100 özgüllük ile SolA fibrozis varlığını öngördüğü gözlemlendi. SolA fibrozis alan genişliği >%20 alındığında %100 duyarlılık ve %93.75 özgüllük ile rekürrens gelişimini öngördüğü gözlemlendi. DE-MRG ile saptanan SolA fibrozis ve artmış serum TGF β -1 düzeyi SolA yapısal yeniden şekillenmede önemli role sahiptir ve PVİ başarısını etkilemektedir. DE-MRG ile saptanan SolA fibrozis varlığı ve yaygınlığı kateter bazlı AF ablasyonu için hasta seçiminde ve işlem başarısının artırılmasında yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme; TGF- β 1, atriyal fibrilasyon, kateter ablasyon, atriyal fibrozis

Tezin Yapımında Desteği Olan Kuruluşlar:

Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu (2010/2)

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi (011 D10 101 005)

ABSTRACT

Canpolat U., The role of atrial fibrosis in atrial fibrillation development and effect on the success of pulmonary vein isolation, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiology. Ankara, 2012. Atrial fibrillation (AF) is initiated and maintained by the complex interaction of triggers and atrial substrate. Structural (atrial fibrosis), electrical and contractile remodelling play major role in the development of a vulnerable atrial substrate for AF. Serum transforming growth factor (TGF)- β 1 is the key mediator and related to the degree of atrial fibrosis. Although pulmonary vein isolation (PVI) is an effective therapeutic method to eliminate triggers in the pathogenesis, the impact of atrial substrate on the PVI success remains unclear. In this study, we aimed to investigate the relation of serum TGF- β 1 level and degree of left atrium (LA) fibrosis using delayed-enhanced magnetic resonance imaging (DE-MRI) and effects on the success of PVI in patients with lone paroxysmal AF. A total of 41 symptomatic lone paroxysmal AF patients (24 male, 58.5%; mean age: 49.2 \pm 7.6 years) underwent cryoballoon based catheter ablation. Cardiac DE-MRI to quantify atrial fibrosis, serum TGF- β 1 levels, clinical and echocardiographic data were collected before cryoballoon ablation. Postablation blanking period was observed for 3 months. Duration of the AF symptoms was median 60 months and mean EHRA score was 3.0 \pm 0.55. Mean LA anteroposterior diameter was 37.4 \pm 3.3 mm in all patients. DE-MRI revealed left atrial fibrosis in 27 (65.9%) patients [13 (31.7%) mild, 9 (22%) moderate and 5 (12.2%) severe fibrosis] with the median enhancement of 5% of the LA. Totally 179 PVs were successfully isolated with no major complication. During blanking period, 10 (24.4%) patients developed early recurrence. At a median follow-up time of 18 months, 32 patients (78.1%) remained free of AF recurrence. While only serum TGF- β 1 level (OR: 1.01, 95% CI: 1.004-1.016, p=0.008) found as the predictor of the presence of LA fibrosis; both serum TGF- β 1 level (β +SH=0.001 \pm 0,0002, p=0.001) and duration of AF episode (β +SH=6.092 \pm 1.183, p=0.001) were found as the predictors of the extent of LA fibrosis. In multivariate cox regression analysis, extent of the LA fibrosis (HR: 1.127, 95% CI: 1.034-1.229, p= 0.007) and early AF recurrence (HR: 1.442, 95% CI: 1.087-1.913, p= 0.011) were found as the independent predictors of AF recurrence.

Serum TGF β -1 level of >15.894 pg/mL predicted the presence of LA fibrosis with a sensitivity of 70.37% and specificity of 100%. Also LA fibrosis extent of >20% predicted the development of AF recurrence with sensitivity of 100% and specificity of 93.75 %. Left atrial fibrosis determined by DE-MRI and increased serum TGF β -1 level play major role in LA structural remodelling and has an impact on the success of PVI. Presence and extent of LA fibrosis using DE-MRI may help select appropriate patients for catheter based AF ablation and improve procedural outcome.

Key words: Magnetic resonance imaging; TGF- β 1, atrial fibrillation, catheter ablation, atrial fibrosis

Funding/Supporting Institutions:

Turkish Society of Cardiology Research Support Fund (2010/2)

Hacettepe University Scientific Research Unit (011 D10 101 005)

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar ve Diğer Durumlar	3
2.3. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması	4
2.4. Doğal Seyir	7
2.5. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları	7
2.5.1. Atriyal Fibrilasyonun Başlangıcındaki Mekanizma	8
2.5.1.1. Pulmoner Ven Tetikleyicileri	9
2.5.1.2. Pulmoner Ven Dışındaki Tetikleyiciler	10
2.5.2. Atriyal Fibrilasyonun Sürdürülmesinin Mekanizması	10
2.5.2.1. Çoklu Dalgacık Hipotezi	11
2.5.2.2. Ana Devre	12

2.5.2.3. Fibrilatuvar İletili Fokal Sürükleyiciler	12
2.5.3. Atriyal Fibrilasyon için Substrat	13
2.5.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler	14
2.5.3.2. İnterstisyel Atriyal Fibrozis	14
2.5.3.3. Atriyal gerilme	15
2.5.3.4. Atriyal Fibrilasyon Atriyal Fibrilasyona Neden Olur	16
2.5.4. Atriyal Fibrilasyonda Otonom Sinir Sisteminin Rolü	17
2.5.5. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü	18
2.5.5.1. Pulmoner Ven Anatomisi	18
2.5.5.2. Pulmoner Ven Kaslarının Elektrofizyolojik Özellikleri	19
2.5.6. Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Fibrozis	19
2.5.6.1. Atriyal fibrozis ve Atriyal Fibrilasyon İlişkisi	19
2.5.6.2. Atriyal Fibrozis Mekanizması	20
2.5.6.2.1. Profibrotik Sinyal Yolakları	21
2.5.6.2.2. Hücresel Araçılar	22
2.5.6.3. Atriyal Fibrozisin Klinik Önemi	25
2.5.6.4. Atriyal Fibrozis ve Kardiyak MRG	26
2.6. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi	26
2.6.1. Atriyal Fibrilasyonu Ablasyonla Ortadan Kaldırmanın Gerekliliği ve Atriyal Fibrilasyonun Kateter Ablasyonu	27
2.6.2. Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonunun Elektrofizyolojik Temelleri	30

2.6.3. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı	30
2.6.4. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı	32
2.6.5. Pulmoner Ven İzolasyonu için Ablasyon Teknolojileri	33
ve Enerji Kaynakları	
2.6.5.1. Radyofrekans Ablasyon	33
2.6.5.2. Kriyoablasyon	34
2.6.5.3. Radyofrekans Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması	34
2.6.6. Pulmoner ven izolasyonu sonlanım noktası	36
3. HASTALAR VE YÖNTEM	37
3.1. Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü	37
3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve TGF- β 1 Ölçümü	38
3.3. Ablasyon Öncesi Değerlendirme	38
3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi	39
3.3.2. Transözefajiyel Ekokardiyografi	40
3.3.3. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	41
3.4. Kriyobalon ile AF Ablasyon İşlemi	45
3.5. Ablasyon Sonrası İzlem	48
3.6. İstatiksel Analiz	49
3.7. Etik Kurul Onayı	50
4. BULGULAR	51
4.1. Hastaların Temel Özellikleri	51
4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme	51

4.3. Kardiyak MRG Bulguları	51
4.4. Fibrozis ve İnflamasyon Biyobelirteçleri	55
4.5. Ablasyon İşlemi Özellikleri	55
4.6. İzlem Sonuçları	55
4.7. Atriyal Fibrozis ile İlişkili Faktörler	57
4.8. AF Rekürrensünün Öngördürücüleri	63
4.9. İşlem Karakteristik Eğrisi Analizi	68
4.9.1. Fibrozis Varlığı için Kestirim Değeri	68
4.9.2. Rekürrens için Kestirim Değeri	69
4.10. Korelasyon analizi	70
4.11. Rekürrens Gelişimi ve Fibrozis Varlığının Yapısal ve Elektriksel Yeniden Şekillenme Üzerine Etkileri	71
5. TARTIŞMA	79
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	87
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	88
8. KAYNAKLAR	89
9. EKLER	109
9.1. HEK Araştırma Projesi Değerlendirme Raporu	109

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

AFFIRM: Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management

AF: Atriyal fibrilasyon

Ang II: Anjiyotensin II

AP: Atriyum potansiyeli

AT1: Anjiyotensin 1

ATPaz: Adenozin trifosfataz

AUC: Eğrinin altında kalan alan

AV: Atriyoventriküler

C°: Celsius derece

cm: Santimetre

CFAE: Kompleks fraksiyone atriyal elektrogram

CRP: C-reaktif protein

DIAMOND: Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide

DZ: Deselerasyon zamanı

EAD: Erken ard depolarizasyon

EHRA: European Heart Rhythm Association

EKG: Elektrokardiyografi

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

EMG: Elektromekanik gecikme

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

F: French

GAD: Geç ard depolarizasyon

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol

İKE: İntrakardiyak ekokardiyografi

INR: International Normalized Ratio

IR-FGRE: Inversion recovery fast gradient echo

KV: Kardiyoversiyon

LDL-K: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol

mHz: MegaHertz

mm: Milimetre

mmol/kg: Milimol/kilogram

MMP: Matriks metalloproteinaz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

msn: Milisaniye

PDGF: Platelet-derived büyüme faktörü

PIAF: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation

PV: Pulmoner ven

PVİ: Pulmoner ven izolasyonu

PVP: Pulmoner ven potansiyeli

RACE: RAte Control Efficacy in permanent atrial fibrillation

RAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

RF: Radyofrekans

ROC: İşlem karakteristik eğrisi

RV: Sağ ventrikül

SğA: Sağ atriyum

SğV: Sağ ventrikül

sn: Saniye

SolA_{min} hacmi: Minimum sol atriyum hacmi

SolA_{maks} hacmi: Maksimum sol atriyum hacmi

SolA: Sol atriyum

SolV: sol ventrikül

STAF: Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation

STOP-AF: Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation

SVK: Süperiyor vena kava

TAİZ: Toplam atriyal ileti zamanı

TGF-β1: Dönüştürücü büyüme faktörü-β1

TIMMP: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri

TÖE: Transözefajiyel Ekokardiyografi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

W: Watt

Ω: Ohm

ŞEKİLLER	Sayfa No
Şekil 2.1. Farklı AF tipleri	5
Şekil 2.2. Elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden şekillenmenin atriyal fibrilasyon üzerindeki potansiyel etkileri	8
Şekil 2.3. Atriyal fibrilasyonun devam etmesini sağlayan temel mekanizmalar	11
Şekil 2.4. Atriyal fibrozis ve AF gelişimini düzenleyen karmaşık yollar	21
Şekil 2.5. Kardiyomiyosit – Fibroblast karşılıklı iletişimi	23
Şekil 2.6. AF ablasyonunda oluşturulan lezyonların ortak şeması	32
Şekil 3.1. Doku Doppler yöntemi ile atriyal elektromekanik sürenin ölçülmesi	40
Şekil 3.2. Sol atriyum lateral ve infero-medyal duvarlarında ve sağ atriyum inferiyor duvarında kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu	42
Şekil 3.3. Sol atriyum inferiyor duvarında hafif derecede geç kontrast tutulumu	42
Şekil 3.4. Normal sınırlarda kardiyak MRG bulguları	43
Şekil 3.5. Sol atriyum superiyor ve supero-medyal duvarlarında kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu	43
Şekil 3.6. Sağ üst pulmoner ven ile sol atriyum bileşkesinde posteriyor ve lateral duvarda kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu	44
Şekil 3.7. Sol atriyum posteriyor duvarında ve postero-superiyor duvarında kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu	44
Şekil 3.8. Lasso kateter ile sol üst pulmoner vende potansiyel saptanması ve koroner sinüsten uyarılarak atriyum potansiyelinden ayrılması	46
Şekil 3.9. Kontrast madde verilerek sol üst (A), sol alt (B) ve sağ üst (C) ve sağ alt (D) pulmoner venlerin tamamen tıklandığının gösterilmesi	46

- Şekil 3.10.** İşlem sonrasında Lasso kateter ile pulmoner ven potansiyellerinin 47 değerlendirilmesi
- Şekil 3.11.** İşlem sonrası pulmoner ven potansiyeli tamamen kaybolan (A) ve 48 pulmoner ven potansiyeli disosiyeye olan (B) hastaların intrakardiyak ve yüzey elektrogramları
- Şekil 4.1.** Hastalarda fibrozis varlığına göre sağ kalım (A) ve risk fonksiyonları (B) 67
- Şekil 4.2.** Hastalarda erken rekürrens gelişmesine göre sağ kalım (A) ve risk 68 fonksiyonları (B)
- Şekil 4.3.** TGF β -1 düzeyinin fibrozis gelişimi için çizilen ROC analizi sonucu 69
- Şekil 4.4.** Fibrozis alan genişliğinin (%) rekürrens gelişimini belirlemedeki kestirim 69 değeri için yapılan ROC analizi sonucu
- Şekil 4.5.** Ekokardiyografik ve kardiyak MRG ile ölçülen sol atriyum hacimleri 70 arasındaki ilişkinin gösterilmesi
- Şekil 4.6.** Rekürrens gelişmesi durumuna göre izlem süresinde LA hacminde (A) ve 72 hacim indeksindeki (B) değişimin gösterilmesi
- Şekil 4.7.** İzlem boyunca rekürrens gelişimine göre elektriksel yeniden şekillenme 75 parametrelerindeki değişim.
- Şekil 4.8.** Fibrozis varlığına göre izlem süresinde LA hacminde ve hacim 76 indeksindeki değişim
- Şekil 4.9.** Fibrozis varlığına göre izlem süresinde elektriksel yeniden şekillenme 78 parametrelerindeki değişim

TABLolar	Sayfa No
Tablo 2.1. AF ile ilgili yakınmaların derecelendirildiği EHRA skoru	6
Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel zellikleri	52
Tablo 4.2. Çalışma grubunun işlem öncesi ekokardiyografik verileri	53
Tablo 4.3. Hastalara ait işlem öncesi kardiyak MRG parametreleri	54
Tablo 4.4. Çalışma grubunun kriyobalon ile AF ablasyon işlemine ait zellikleri	56
Tablo 4.5. Fibrozis varlığına göre çalışma grubunun temel özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 4.6. Fibrozis varlığına göre kriyobalon ile AF ablasyonu öncesi hastaların transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.7. Fibrozis varlığını etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi	60
Tablo 4.8. Fibrozis varlığını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	61
Tablo 4.9. Atriyal fibrozis alan genişliğine (%) etki ettiği dşnlen risk faktörlerinin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi	62
Tablo 4.10. Atriyal fibrozis alan genişliğine (%) etki ettiği dşnlen risk faktörlerinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi	63
Tablo 4.11. Rekürrens gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi	65
Tablo 4.12. Rekürrens oluşmasını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi	67
Tablo 4.13. Rekürrens gelişmesine göre işlem öncesi ve izlem boyunca yapısal ve	73

elektriksel yeniden şekillenmenin değerlendirilmesi

Tablo 4.14. Fibrozis varlığına göre izlem boyunca değerlendirilen yapısal ve 77
elektriksel yeniden şekillenme parametreleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (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 (1).

Devam eden AF, atriyumlarda iyon kanallarının ekspresyonundaki değişikliklerin neden olduğu atriyal refrakterliğin kısalmasıyla karakterize **elektriksel yeniden şekillenme**, atriyum kasılmasının 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.

Atriyal fibrilasyon etyopatogenezine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalar, sol atriyum yeniden şekillenmesi ve fibrozisini incelemektedir. Pulmoner venlerdeki (PV) elektriksel aktivite odaklarının AF gelişimine neden olması yanında kronik veya rekürren AF'ye bağlı sol atriyumda (SolA) meydana gelen yapısal değişiklikler, yeniden şekillenme ve özellikle fibrozis, ritim bozukluğunun sürdürülmesine neden olmaktadır (2-4).

Pulmoner ven izolasyonu (PVI), PV potansiyellerinin SolA'dan ayrıştırılmasını hedefleyen ve kateter ile PV etrafının radyofrekans (RF), kriyobalon veya lazer yöntemleriyle ablasyonuna dayalı bir tedavi şeklidir (5-7). Sol atriyumdaki fibrozis ise, AF tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olan PVI etkinliğini azaltmaktadır (8). Fibrotik alanın yerleşimi AF dinamiğini etkilemekte, sol atriyal miyokardiyal yapının normal özelliklerini kaybetmesiyle reentran odakların oluşumuna ve AF'nin devamlılığına katkıda bulunmaktadır. Atriyal yeniden şekillenme ve fibrozis olan bölgenin yaygınlığının da AF'ye yatkınlığı arttıran ve AF'nin devamlılığını sağlayan bir etmen olduğu bildirilmiştir (9).

Kronik AF'de atriyal fibrozis belirteci olan TGF- β 1 (dönüştürücü büyüme faktörü- β 1)'in artmış olması hem atriyal fibrozis hem de AF gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (10). Ancak atriyal fibrozis olmayan hastalarda da lone AF'nin

gösterilmesi, fibrozisin AF gelişimi için gerekli ancak yeterli olmayan bir neden olduğu sonucunu doğurmuştur (11). Bunların yanında AF'nin kendisi de fibrozisle sonuçlanan bir sürece neden olabilmektedir (12). Bu sebeplerle ekstrasellüler matriks proteinlerinin atriyal fibrozisteki rolü ve AF gelişimine etkisi araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Günlük pratiğimizde elektrofizyolojik işlemler öncesinde ve sonrasında kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı giderek artmaktadır. Kardiyak MRG'nin en önemli özelliklerinden biri geç gadolinyum tutulumudur (delayed enhancement). Özellikle miyokardit ve miyokard infarktüsü gibi miyokardiyal fibrozis oluşabilen hastalıkların değerlendirilmesinde önemli rolü olan geç gadolinyum tutulumu, fibrotik ve yeniden şekillenmiş dokudan gadolinyumun geç temizlenmesine bağlıdır. Böylece miyokarddaki heterojen doku belirlenebilmektedir (9).

Bu çalışmanın amacı AF etyopatogenezinde önemli rolü olan sol atriyal yeniden şekillenmenin ve fibrozisin, AF tedavisinde önemli yeri olan kriyobalon ile PVİ başarısına etkisini araştırmaktır. Bunun için de lone paroksizmal AF hastalarında PVİ öncesinde kardiyak MRG ile SolA miyokardındaki geç gadolinyum tutulumunun yaygınlığı ve bölgesel yerleşimi değerlendirilmiştir. Ayrıca atriyal fibrozisin biyobelirteci olan serum TGF- β 1'in işlem öncesi düzeyi de ölçülerek, hem PVİ başarısına etkisi hem de kardiyak MRG bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Böylece bu bulgular PVİ öncesinde hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermesi yanında, işlem için hastaların seçiminde ve hastaların tedavi planlarının çizilmesinde yararlı bilgiler sağlayabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon Tanımı ve Epidemiyolojisi

Atriyal fibrilasyon; organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ve kaotik atriyal kontraksiyon ile karakterize supraventriküler bir takiaritmidir. Elektrokardiyografide P dalgaları yerine, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atrioventriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişici ve düzensizdir (13). Bu ritim bozukluğunun klinik AF olarak tanımlanabilmesi için en az 30 sn devam etmesi gerekmektedir (14).

Atriyal fibrilasyon genel nüfusun %1-2'sinde görülen en yaygın ve sürekli kardiyak ritim bozukluğudur. Hastalığın sıklığının nüfusun yaşlanması ile gelecek 50 yılda en az iki katına çıkması beklenmektedir (Son 20 yılda %13 artmıştır) (14-16). AF sıklığı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken, 80 yaşında %5-15 olacak şekilde, yaşla birlikte artmaktadır (15-19). Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir. Yaşam boyu AF gelişim riski 40 yaşına ulaşmış olanlarda yaklaşık %25'tir (20).

Kalp ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden AF sorumludur. AF, inme riskinde 5 kat artışa yol açmaktadır ve tüm inmelerin beşte biri bu ritim bozukluğuna bağlanmaktadır. AF ile ilişkili iskemik inmeler çoğunlukla ölümcüldür ve sağ kalan hastalar inme nedeniyle sakat kalmaktadır, ayrıca bu hastaların diğer inme nedenleri olan hastalara göre tekrar inme geçirme olasılığı daha fazladır. AF ile ilgili inmeye bağlı ölüm riski iki kat ve bakım maliyeti de 1.5 kat artmaktadır (14).

2.2. Atriyal Fibrilasyon ile İlişkili Kardiyovasküler Hastalıklar ve Diğer Durumlar

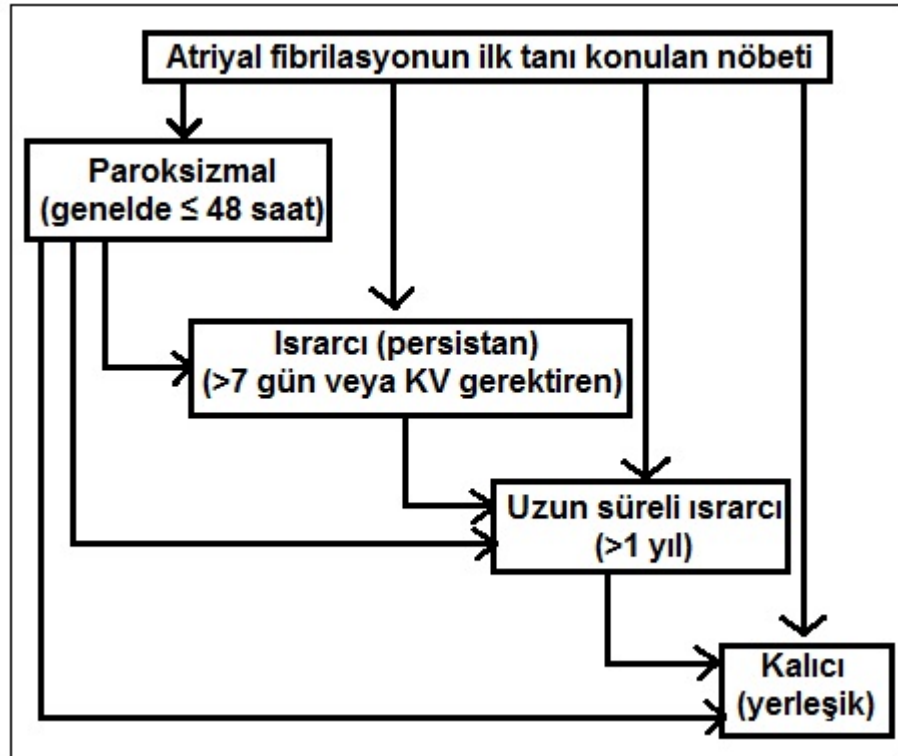
AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir (21,22). Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunmaktadır. AF ile ilişkili durumlar, basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçtir.

Yaşlanma, hipertansiyon, semptomatik kalp yetersizliği, takikardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları, kardiyomiyopatiler, atriyal septal defekt, diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonu veya Fontan ameliyatı, tek ventrikül olması, koroner arter hastalığı, aşikar tiroid işlev bozukluğu, obezite, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apnesi ve kronik böbrek hastalığı AF ile ilişkili durumlar arasında sayılabilir (14).

Yukarıda belirtildiği üzere AF oluşumunda birçok kardiyovasküler ve/veya sistemik hastalık ve mekanizma rol oynayabilmektedir. Yaşı <60 yıl olan 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. Lone AF, herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalardaki AF'nin %10-30'undan sorumludur (2,23). 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 (13).

2.3. Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Klinik olarak, ritim bozukluğunun tablosuna ve süresine bağlı olarak AF 5 alt tipe ayrılmaktadır: ilk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve kalıcı AF (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.1. Farklı AF tipleri (AF= Atrial fibrilasyon KV= kardiyoversiyon).

(1) İlk kez AF saptanan her hasta ritim bozukluğunun süresinden veya AF ile ilişkili yakınmaların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak, **ilk kez tanı alan AF** olarak kabul edilmektedir.

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

(3) **Israrcı (persistan) AF**, atağın 7 günden uzun sürmesi halinde veya ilaçlar veya elektriksel kardiyoversiyon (KV) ile sonlandırma gerektiğinde vardır.

(4) **Uzun süreli ısrarcı AF**, bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesine karar verildiğinde, en az 1 yıl sürmüştür.

(5) **Kalıcı (yerleşik) AF**, ritim bozukluğunun varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edildiğinde var olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ritim kontrolü

girişimleri, tanım itibariyle, kalıcı AF'si olan hastalarda izlenmemektedir. Bir ritim kontrol stratejisinin benimsenmesi halinde, aritmi “uzun süreli ısrarcı AF” olarak yeniden adlandırılmaktadır.

Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili yakınmalar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır (Şekil 2.1). Tedaviyle ilgili birçok karar, ek bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

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

Atriyal fibrilasyonu bulunan hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da, çoğu hasta semptomatiktir ve bu yakınmaları derecelendirmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için Avrupa Kalp Ritmi Birliği (European Heart Rhythm Association – EHRA) skorlaması oluşturulmuştur (Tablo 2.1) (24).

Tablo 2.1. AF ile ilgili yakınmaların derecelendirildiği EHRA skoru

EHRA Sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Yakınma yok”
EHRA II	“Hafif yakınmalar”; normal günlük aktiviteleri etkilememektedir
EHRA III	“Ciddi yakınmalar”; normal günlük aktiviteleri etkilemektedir
EHRA IV	“Özürlülüğe yol açan yakınmalar”; normal günlük aktiviteleri gerçekleştirememektedir

AF = atriyal fibrilasyon; EHRA = Avrupa Kalp Ritmi Birliği.

2.4. Doğal Seyir

Atriyal fibrilasyon kısa ve seyrek ataklarla başlayıp, zaman içerisinde daha uzun ve daha sık ataklarla seyredebilir. Yıllar içerisinde birçok hastada sürekli AF şekillerine geçiş söz konusudur. AF'yi tetikleyen altta yatan özel durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı paroksizmal AF olarak kalır, kalan hastalar zamanla AF'nin sürekli şekillerine dönüşüm gösterir (AF hastalarının %2-3'ü) (25). Paroksizmal AF nükslerinin dağılımı rastgele değildir, kümelenmiş şekildedir. Her hastada "AF yükü" aylar ve hatta yıllar içerisinde belirgin derecede farklılık gösterebilir (24). Asemptomatik AF başlangıç tablosunun ısrarcı veya paroksizmal olmasından bağımsız olarak, semptomatik hastalarda bile yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi ya da kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur (14).

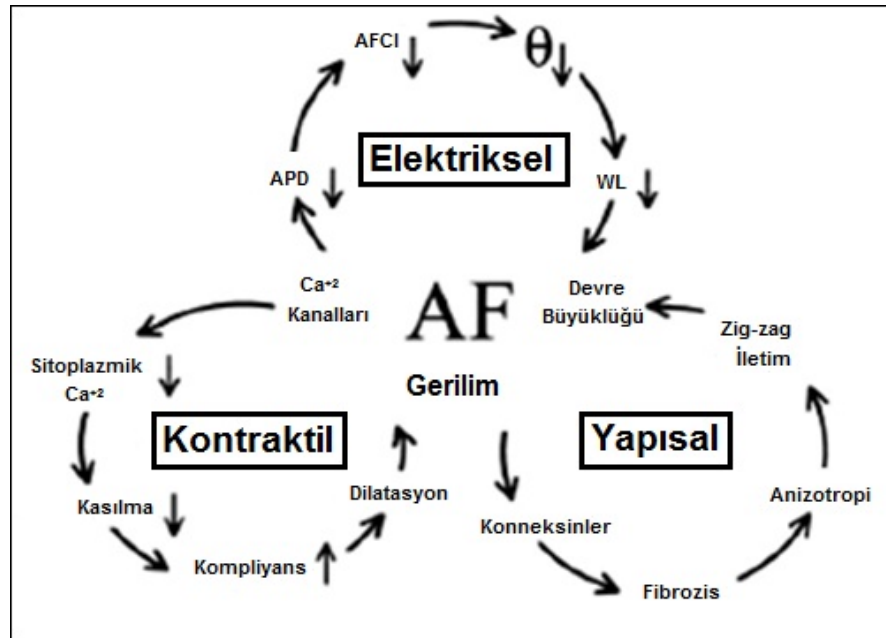
2.5. Atriyal Fibrilasyon Mekanizmaları

Atriyal fibrilasyonun başlaması ve devamı için hem başlatan tetikleyicilere hem de devam etmesini sağlayan bir substrata gerek vardır. Atriyal fibrilasyonun tamamen birbirinden ayrı olmayan çok faktörlü bir mekanizması vardır ve bunlar muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

Atriyal fibrilasyon mekanizmasında AF'nin başlamasını ve devam etmesini sağlayan faktörler önemlidir (26). Genellikle sık olup kendiliğinden sonlanan AF ataklarında AF'yi tetikleyen faktörler baskın iken, kendiliğinden sonlanmayan AF ataklarında genellikle devamını sağlayan faktörler baskındır. Fakat çoğunlukla bu mekanizmalar iç içe girmektedir. Tipik olarak paroksizmal AF'si olan hastalarda ritim bozukluğunu başlatan belirlenebilen bir odak varken, bu odak bazı hastalarda belirlenemez. Tersine ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda nadiren sadece tetikleyici odağın ablasyonu ile aritmi tedavi edilebilir.

Kardiyak haritalama yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeler ve yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen veriler ışığında AF oluşumunda sanıldığından daha karmaşık patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı saptanmıştır (26,27).

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 (26). 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 arttırılmasıyla sağlanmaktadır (28) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Elektriksel, kontraktıl ve yapısal yeniden şekillenmenin atriyal fibrilasyon üzerindeki potansiyel etkileri şematize edilmiştir (29).

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

2.5.1. Atriyal Fibrilasyonun Başlangıcındaki Mekanizma

Atriyal fibrilasyonun başlamasından sorumlu faktörler, aritmiyi indükleyen **tetikleyicileri** ve devam etmesini sağlayan **substratı** içerir. 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 (27)

Yapılan çalışmalar sonucunda çoğu olguda AF'nin PV'lerden, daha az sıklıkla da superior vena kava, koroner sinüs veya Marshall ligamentinden kaynaklanan hızlı fokal aktiviteyle başladığı saptanmıştır (4).

Atriyal fibrilasyonun başlama mekanizması çoğu olguda net değildir ve sıklıkla çok faktörlüdür. Atriyal miyokarda ilerleyen tetikleyiciler çoklu tekrarlayan dalgacıkları başlatabilirler. Paroksizmal AF'li bazı hastalarda ektopik fokal aktiviteyle başlatılan uyarılar SolA'ya ilerlerler ve heterojen olarak iyileşmiş dokuyla karşılaşır. 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 SolA'ya yerleşik belirli reentran kaynağa bağlı olabilir, bu kaynaktan iki atriyuma 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.

2.5.1.1. Pulmoner Ven Tetikleyicileri

Pulmoner venlerin içerisine uzanan atriyal miyokard kollarındaki hızlı ateşleme yapan tetikleyici hücre odaklarının çoğunun paroksizmal AF'nin oluşum mekanizması olduğu gösterilmiştir (4). Bazı özelliklerinden dolayı torasik venler de çok aritmojeniktir. PV – SolA kavşağında fibrotik dokuyla ayrılmış aralıklı kas lifleri bulunmaktadır ve bunlar çok anizotropiktir. İzole edilmiş kas lifleri reentran uyarıyı, otomatisiteyi ve tetiklenmiş aktiviteyi oluşturabilir. Bu bölgeler koroner sinüs ve atriyoventriküler kapakta üstüste dizilmiş atriyal miyokard ve vasküler düz kas adacıklarına benzerler. Normal koşullarda belirgin olarak senkronize aktivite

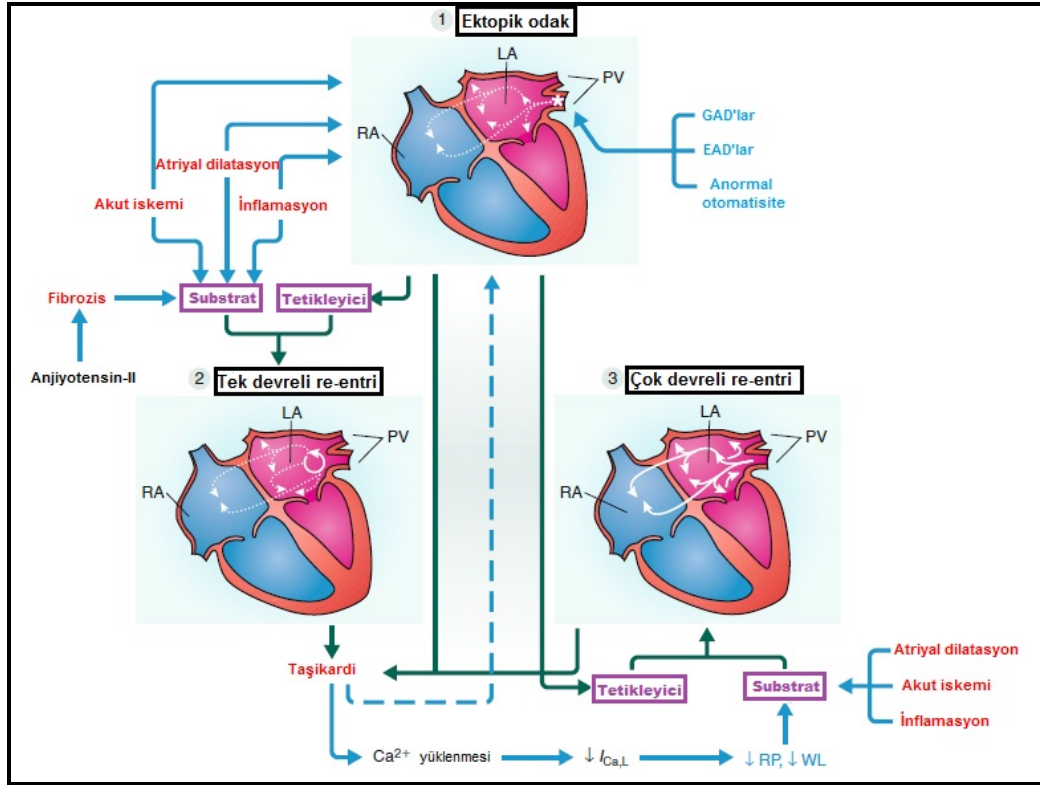
gösterirken, katekolamin uyarısı, atriyal uyarma veya akut gerilme durumlarında geç ardepolarizasyon ve tetiklenmiş aktivite geliştirirler (30). Paroksizmal AF'si bulunan hastaların PV'leri anormal ileti özellikleri gösterirler. Bu nedenle PV'lerde belirgin olarak azalmış refrakter periyotlar vardır ve PV'de hızlı uyarma veya programlı uyarıya bağlı dereceli ileti gecikmesi ve PV – SolA arasında ileti bloğu olur. Bu bulgular paroksizmal AF'si bulunan hastalarda normal insanlara göre daha sık bulunmaktadır (31). Pulmoner venlerin içerisinde SolA'ya bloklı iletim yapan hızlı ateşleme odakları sıklıkla kaydedilmektedir. İsopteranol gibi katekolaminlerin uygulanması SolA'nın refrakter periyodunun kısalmasına ve bu odakların SolA'ya yayılmasına ve AF'nin indüklenmesine neden olur (32).

2.5.1.2. Pulmoner Ven Dışındaki Tetikleyiciler

Paroksizmal AF'de tetikleyici odakların %90'ı PV'lerden kaynaklansa da; superior vena kava, Marshall ligamenti ve koroner sinüs kaslarında da tetikleyici odaklar tespit edilmiştir. Bu tetikleyici odaklar paroksizmal AF'de daha az olsa da, ortak etkili olan faktör odağın genellikle atriyuma açılan venden kaynaklanmasıdır. Sol atriyum duvarından veya sağ atriyumda (SğA) krista terminalis boyunca da başlatıcı odaklar saptanabilmektedir (30,33).

2.5.2. 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 (27) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Atriyal fibrilasyonun devam etmesini sağlayan temel mekanizmalar. 1. Bölgesel ektopik ateşleme, 2. Tek devreli re-entri, 3. Çok devreli re-entri (27).

(EAD: Erken ard depolarizasyon; GAD: geç ard depolarizasyon; LA: sol atriyum; PV: pulmoner ven; RA: sağ atriyum; RP: refraktör periyot; WL: dalgacık uzunluğu)

2.5.2.1. Çoklu Dalgacık Hipotezi

1980'li yılların sonlarına kadar çoklu dalgacık hipotezi yaygın olarak kabul görmüş ve AF'nin baskın mekanizması olarak kabul edilmiştir (34). Bu hipotez Moe ve ark. (34) tarafından geliştirilmiştir ve deneysel bir çalışma ile de kanıtlanmıştır.

Atriyal fibrilasyon patogenezindeki çoklu dalgacık hipotezinin temelini reentri oluşturur (35). Bu hipoteze göre, SolA ve SğA boyunca kendiliğinden oluşan ve rastgele yayılan çoklu birbirinden bağımsız dalgacıklar bulunmaktadır. Atriyumun alt yapısı dalga uzunluğuna (iletim hızı x etkin refrakter periyot) uyum sağlamalıdır. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleri ile etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarken, dalgaların bloğu, çarpışması ve füzyonu sayılarının azalmasına yol açar. İlerleyen dalga (wavefront) sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürür (34-36).

Fibrilasyon sürecinin kararlılığını sağlayan faktörler; refrakter periyodun kısalması, refrakterliğin heterojenliğinde artış, iletinin yavaşlaması ve doku kütesindeki 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 (37).

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 SolA'da sağa göre daha kısadır ve SolA'nın posteriyor duvarında bir bölgede AF siklus uzunluğunun daha da kısa olduğu gösterilmiştir (38).

2.5.2.2. Ana Devre

İzole insan atriyum preparatlarıyla yapılan çalışmalarda atriyal aktivitenin rastgeleliği sorgulanmıştır ve tek bir fonksiyonel reentran dalganın AF'yi oluşturduğu saptanmıştır (39). Bu model kararlı reentran aktivitenin tek bir kaynağı olduğunu öne sürmektedir (ana devre) ve bu kaynak periyodik zemin odağı olarak görev yapmaktadır. Anatomik engellerin varlığı (skar, ven ağızları) dalgaları ana devreden çoklu dalgacıklara ayırır ve bu dalgalar birçok yöne yayılır. Bazı deneylerde AF'ye neden olan bu baskın rotorların SolA'dan kaynaklandığı ve SağA'nın pasif olarak aktive olduğu gösterilmiştir (40).

2.5.2.3. Fibrilatuvar İletili Fokal Sürükleyiciler

Atriyal fibrilasyonların çoğundan çoklu gezici dalgacıklar sorumlu olsa da, elektrofizyolojik haritalama ile bazı olgulardan hızlı ateşleme yapan tek odakların sorumlu olduğu saptanmıştır. Ektopik fokal aktiviteyle başlatılan uyarılar atriyuma yayılır ve heterojen olarak düzelmiş atriyumla karşılaşılır. Kardiyak uyarılar herhangi bir kaynaktan veya herhangi bir mekanizmayla sürekli hızlı olarak

ürettilirlerse, bu kalp boşluğunu kritik bir hıza kadar birebir aktive eder. Fakat bu hız aşıldığında, kalp boşluğu birebir uyarıya yanıt veremez (sürükleyicinin siklus uzunluğu dokunun refrakter peryodundan daha kısaysa) ve fibrilatuvar ileti oluşur. Fibrilatuvar ileti bölgesel değişken refrakter peryotlarından veya atriyal dokunun yapısal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle fibrilatuvar ileti dokuların farklı siklus uzunluğunda aktivasyonu ile karakterizedir, farklı ileti bloklarından dolayı siklus uzunlukları sürükleyicinininkinden daha uzundur. Bu aynı zamanda PV'den çok kısa siklus uzunluğundaki uyarılarla atriyumun uyarılmasıyla oluşan AF'nin mekanizmasıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları göstermiştir ki, fokal tetikleyici olarak PV'den kaynaklanan uyarılar AF'yi başlatır ve sürdürür (40).

2.5.3. Atriyal Fibrilasyon için Substrat

Atriyal fibrilasyonun tetikleyiciler, sürdürücüler ve atriyal substrat arasındaki karmaşık ilişkinin sonucunda geliştiği ve devam ettiği birçok deneysel ve klinik çalışma ile gösterilmiştir (41). Atriyal miyokardiyum AF için substrat rolü üstlenerek diğer faktörlerden bağımsız olarak AF'nin devamlılığını sağlamaktadır. PV'lere göre daha hızlı SolA aktivite varlığı, atriyumların kritik AF sürdürücülerini barındırdığını düşündürmektedir (42,43). Yapısal ya da elektriksel yeniden şekillenme atriyal substrat oluşumunda temel rol oynamaktadır. Atriyal miyokarddaki bu yeniden şekillenme neticesinde hastalık aşamalı olarak paroksizmal AF olarak başlayıp zamanla kalıcı hale gelmektedir. Klinik çalışmalarda elektriksel yeniden şekillenmenin önlenmesi için aritminin hızlıca sonlandırılması etkili bulunurken (44), bu etkinin hastalığın progresyonunu önleyemediği saptanmıştır (45). Bu nedenle AF gelişimi ve progresyonuna katkı sağlayan “**ikincil faktör**” varlığı öne sürülmüştür. Ayrıca AF'nin kendisinin oluşturduğu atriyal yeniden şekillenmeden bağımsız olarak atriyal substrat varlığının olabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla, Stiles ve ark. (46) 25 lone paroksizmal AF hastasında aritmisiz dönemde yaptıkları elektrofizyolojik ve elektroanatomik değerlendirme ile yapısal anormallikler, ileti değişiklikleri ve sinüs nod disfonksiyonu ile karakterize biatriyal anormalliğin varlığını göstermiştir. Atriyal miyokardiyum kaybını gösteren atriyal dilatasyon ve düşük atriyal voltaj ile karakterize **yapısal değişiklikler**; ileti süresinde ve P dalga süresinde uzama, yavaş ileti hızı, karmaşık elektrogram oranında artış ile karakterize **ileti anormallikleri**;

bozulmuş sinüs nod fonksiyonu ve artmış efektif refraktör periyod lone paroksizmal AF hastalarında da anormal atriyal substrat varlığını desteklemektedir.

Bu bulgulardan yola çıkılarak yeniden şekillenmenin gösterilebildiği hastalarda ritim kontrolü stratejisinde uzun süreli etkinlik elde edebilmek için PVİ yanında atriyal substrat modifikasyonunun da işin içerisinde yer alması gerekmektedir.

2.5.3.1. Elektrofizyolojik Özellikler

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

İdiyopatik AF'si olan hastalarda atriyal refrakterliğin dispersiyonunda artış vardır ve bu durum da AF'nin daha kolay indüklenmesinden ve kendiliğinden atak gelişmesinden sorumludur. Bazı hastalarda bölgesel olarak atriyal refrakterlik dispersiyonunda artış ve atriyum içi ileti gecikmeleri vardır ki, bu da farklı atriyal anizotropiden kaynaklanmaktadır. Bu durum normal atriyal dokunun sık görülen ortak özelliğidir, fakat AF indüklenen hastalarda Koch üçgenine doğru ve bu üçgenin içinde daha fazla ileti gecikmeleri vardır. Bu durum AF oluşumunda aşağı SğA'nın önemli olduğunu düşündürür (40).

2.5.3.2. İnterstisyel Atriyal Fibrozis

İnterstisyel atriyal fibrozis atriyumda iletideki homojeniteyi bozar, böylece ileti bloğuna ve atriyum içi reentriye ve AF'ye neden olur (26). 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 kısalmaya başlar.

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 patogeneğinde 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, aralık kavşakta (gap junction) hücre-hücre etkileşiminin ve organellerin bozulmasına neden olur (40).

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 (26).

2.5.3.3. Atriyal gerilme

Dilate atriyum yapısı atriyal miyokarttaki gerilmeyle ilişkili olarak önemli elektrofizyolojik etkilere sahip olabilir ve bu da reentri ve otomatisiteye neden olabilir (26). Elektromekanik geri-besleme SoLA'da 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 (26,28).

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 (26). 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 (40).

2.5.3.4. Atriyal Fibrilasyon Atriyal Fibrilasyona Neden Olur

Klinik deneyimlerden AF'nin ilerleyici bir aritmi olduğu bilinmektedir. Paroksizmal AF'li hastaların %14-24'ünde altta yatan ilerleyen kalp hastalığı olmasa da persistan AF gelişmektedir. AF'nin elektriksel veya farmakolojik olarak sinüs ritmine çevrilmesi aritmi süresi uzadıkça zorlaşır. Bu da aritminin kendisinin atriyumda kademeli olarak elektriksel ve anatomik değişikliklere yol açmasına neden olduğunun ve böylece aritminin sürmesini kolaylaştırdığını gösterir (28). Tekrarlayan AF geri dönüşsüz atriyal yeniden şekillenmeye yol açabilir; paroksizmal AF'nin ısrarcı ve en sonunda kalıcı AF'ye dönüşmesine neden olacak ısrarcı yapısal değişikliklere neden olur. Böyle bir durumda elektriksel ve farmakolojik KV hastayı sinüs ritmine çeviremez. AF'nin atriyal elektrofizyolojide neden olduğu değişiklikler iyon kanal aktivitesinde kısmi depolarizasyon değişiklikleri, atriyal refrakter periyodun kısalması (elektriksel yeniden şekillenme), hücre içi kalsiyum kullanımındaki değişiklikler (kasılmanın yeniden şekillenmesi), yapısal değişikliklerle (yapısal yeniden şekillenme) birlikte atriyal dilatasyondur.

Elektriksel yeniden şekillenme elektriksel aktivitenin yüksek olmasından kaynaklanır. AF sırasında atriyal miyositlerdeki tipik elektrofizyolojik değişiklikler atriyal refrakter periyotta kısalma, aksiyon potansiyeli süresinde kısalma, aksiyon potansiyelinin plato amplitüdünde azalma ve aksiyon potansiyeli süresinin hızdaki değişikliklere yanıtının azalmasıdır (26). Oysa ki, normal aksiyon potansiyeli süresi kısa siklus uzunluğunda uyarılınca azalır. AF aksiyon potansiyel süresinin hıza bağımlılığını yok eder ve düşük hızlarda (örn. sinüs ritmine dönüşle birlikte) atriyal refrakter periyot uzayamaz. Bu değişiklikler çoklu dalgacık hipotezine göre AF süresindeki artışı açıklayabilir, kısa dalga uzunluğu daha küçük dalgacıklarla sonuçlanacak ve atriyum yüzeyindeki dalgacık sayısı artacaktır. Taşikardiyle indüklenen refrakterlikteki değişiklikler bölgesel olarak heterojendir. Atriyumun bir kısmında ve bölmeler arasında değişkenlikte artış vardır. Bu da atriyal duyarlılığı arttırır ve reentri için substrat oluşturur ve AF'nin sürmesini sağlayabilir (27,28).

Elektriksel yeniden şekillenmenin ve atriyal refrakter periyodun kısalmasının mekanizması çok açık değildir. Bu durum ile ilgili olarak iyon kanallarının yeniden şekillenmesi, Ang II'nin rolü ve atriyal iskemi gibi birçok mekanizma ile ilgili açıklama vardır.

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

Atriyal fibrilasyon atriyal hücrel altyapıda belirgin değişikliklere neden olur. Miyofibriller kaybolur, glikojen birikir, mitokodri şekli ve boyutu değişir, sarkoplazmik retikulum kırılır ve nükleer kromatin dağılır (28). Sürekli fibrilasyon miyosit hipertrofisi, miyosit ölümü, atriyal kasılmada azalma, atriyal gerilme ve dilatasyonla ilişkilidir ve bunlar da ileti hızını azaltır (28,47). Atriyumdaki yeniden şekillenmeye ek olarak sinüs düğümü de yeniden şekillenebilir. Bu da sinüs düğümünde otomatisitede azalma ve sinoatriyal iletide uzama sonucunda sinüs nod disfonksiyonu ve bradiaritmi ile sonuçlanır. Sinüs düğümü yeniden şekillenmesi süreci taşikardi-bradikardi sendromundaki bradikardi dönemlerine neden olur ve sinüs ritminin kararlılığını azaltıp AF'nin kararlılığını arttırabilir (28).

Atriyumda gerilme gibi yeniden şekillenme sonrasındaki yapısal değişiklikler PV aktivitesinde artışa neden olabilir. Atriyal gerilme atriyum içi basınçta artışa neden olur, bu da PV'lerden kaynaklanan elektriksel dalgaların hızında artışa ve zamansal-uzaysal organizasyonuna neden olur (41). Hızlı atriyal uyarmanın atriyal refrakter periyodu kısalttığı ve PV miyositlerinin aksiyon potansiyeli süresini azalttığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmenin ekotopik PV otomatisitesini arttırdığını ve AF'nin devam etmesini sağladığını gösterir. Dolayısıyla AF AF'ye neden olur demek yerine, "PV ile indüklenen paroksizmal AF, PV ile indüklenen kronik AF'ye neden olur" demek daha doğru olabilir (40).

2.5.4. 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 (48,49). 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 PVI'ye üstünlüğünü gösterememiştir (14,50).

2.5.5. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü

Haissaguerre ve ark. (4) çoğu AF hastasında (%94) odağın PV'lerden biri olduğunu göstermiştir. 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. 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 (40).

2.5.5.1. 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 (51).

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 SğA'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 (51).

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 (30,51).

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-atrilyal 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-atrilyal 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 uzunlamasına 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 (51).

2.5.5.2. 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 (40). 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 (32).

2.5.6. Atriyal Fibrilasyon ve Atriyal Fibrozis

2.5.6.1. Atriyal fibrozis ve Atriyal Fibrilasyon İlişkisi

Atriyal fibrozis ve AF birbiriyle ilişkili patolojiler olup eş zamanlı olarak birlikte görülebilmektedir (52). Ancak fibrozisin AF gelişiminde doğrudan neden

olup olmadığı, AF'nin etkisiyle olduğu ya da her ikisinin de kalpteki bağımsız patolojik değişiklikler nedeniyle geliştiği konusu net değildir (53). Bazı çalışmalarda atriyal fibrozisin her zaman AF'ye eşlik ettiği bildirilirken, başka bir çalışmada lone AF hastalarından alınan atriyal biyopsi örneklerinin histolojik analizinde %25 hastada atriyal fibrozis tespit edilememiştir (54). AF keçi modeliyle yapılan çalışmada AF gelişmesinin fibrozis üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (11). Bununla birlikte, diğer hayvanlarda kronik hızlı ventriküler uyarma ya da TGF- β 1 aşırı ekspresyonu kullanılarak oluşturulan kronik atriyal fibrozis modellerinde artan AF indüklenabilirliği ile atriyal fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (10).

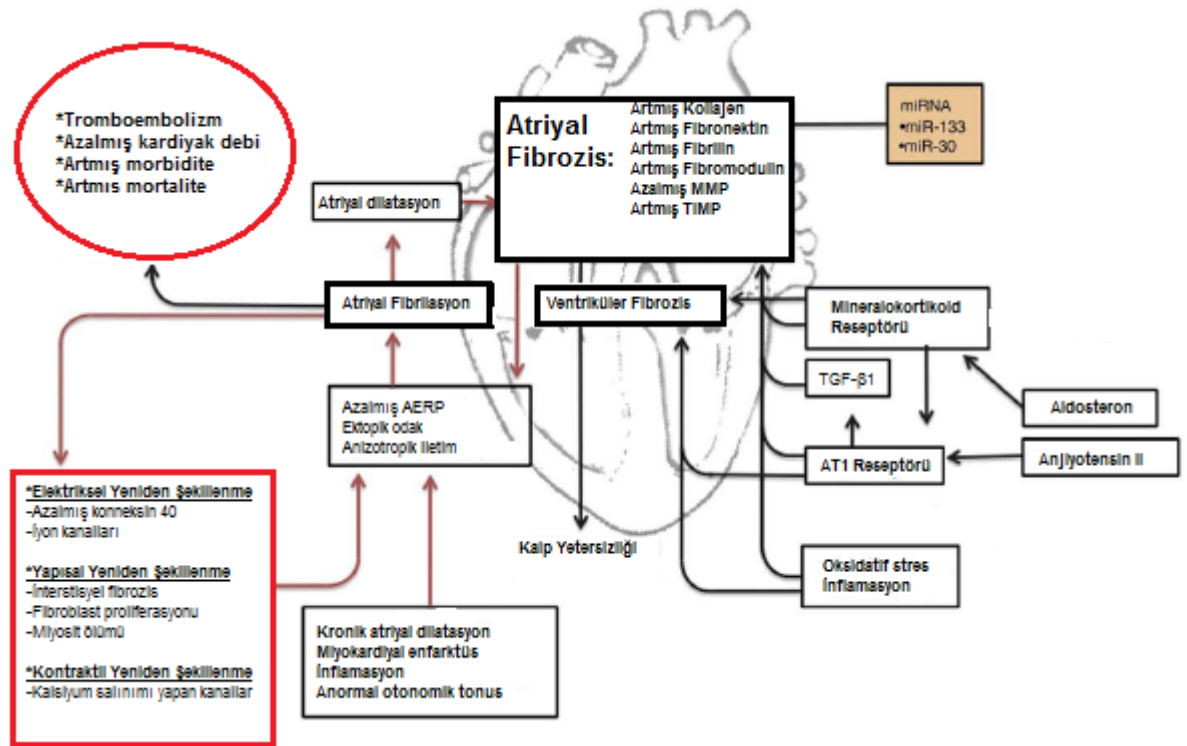
Atriyal fibrilasyonun kendisi de atriyal fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Fibrozis aritmojenik yeniden şekillenmenin karakteristik özelliğidir (55). Tanı aldıkları dönemde normal SolA boyutu olan lone AF hastalarında 20 aylık izlem sonucunda yapısal yeniden şekillenmeye bağlı olarak SolA'da dilatasyon geliştiği gözlenmiştir (12). Mitral yetersizlik ile kronik atriyal dilatasyon oluşturulan ve hızlı ventriküler uyarma ile kalp yetersizliği geliştirilen 2 çalışma sonucunda, AF indüklenebilirliği ve atriyal dilatasyon/fibrozis arasında ilişki saptanmıştır (56,57). Bu çalışma sonuçları atriyumların yapısal yeniden şekillenmesinde kronik atriyal dilatasyonun rolüne ışık tutmaktadır ve sonucunda hem AF hem de atriyal fibrozis gelişmektedir. Yani, bu çalışmaların sonuçları, atriyal dilatasyon ile ilişkili sinyal yollarını etkileyen mekanizmalar aracılığıyla, atriyal fibrozisin hem AF tetikleyicisi hem de AF ürünü olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, AF ve atriyal fibrozis ilişkisi bir dairesel kısır döngüden ibarettir ve AF ataklarının bu döngü sonucunda artarak devam etmesiyle kalp üzerinde olumsuz etkileri gözlenmektedir.

2.5.6.2. Atriyal Fibrozis Mekanizması

Kardiyak fibrozis, kardiyak interstisyel dokuda ekstraselüler matriks proteinlerinin fazla üretimi ve aşırı fibroblast çoğalmasına yol açan kalpteki ekstraselüler matriks yapım – yıkım dengesinin bozulması nedeniyle oluşmaktadır. Ekstraselüler matriks depolanması ve yıkımı arasındaki denge temel olarak matriks metalloproteinazlar (MMP) ve doku inhibitörleri (TIMMP) arasındaki dengeye bağlıdır. Aslında fibrozis onarıcı ve reaktif olmak üzere 2 şekilde gelişir; dejenere

olan miyokardiyal parenkimin yerini alması onarıcı fibrozis; reaktif fibrozis ise interstisyel alanda kollajen depolanmasının artması olarak tanımlanır (58).

Hem ventriküler hem de atriyal fibrozis gelişiminde tetikleyici olan mekanizmalar temel olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAS) aktivasyonu, artmış inflamasyon ve oksidatif stresdir (59-61) (Şekil 2.4). Bu yolların değişik düzeyde aktivasyonu ile kalp boşluklarına özgül (atriyum ya da ventrikül) fibrozis geliştiği düşünülmektedir. Atriyumlar fibrozise ventriküllerden daha duyarlıdır (62,63).



Şekil 2.4. Atriyal fibrozis ve atriyal fibrilasyon gelişimini düzenleyen karmaşık yollar şematize edilmiştir (64). (AERP: Atriyal efektif refraktör periyod; AT1: anjiyotensin 1; MMP: matriks metalloproteinazları; TIMP: matriks metalloproteinazları doku inhibitörleri; TGF-β1: dönüştürücü büyüme faktörü- β1)

2.5.6.2.1. Profibrotik Sinyal Yolları

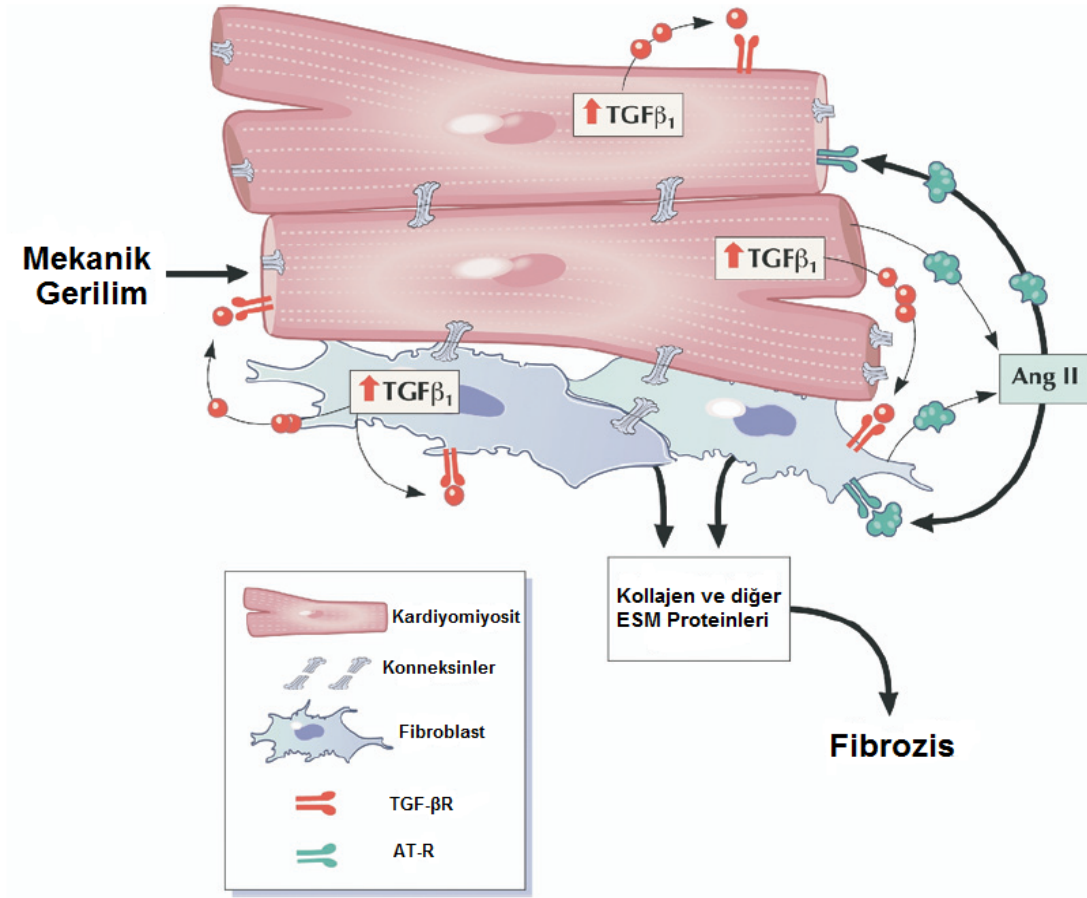
Atriyal fibrozis yaygın fibroproliferatif sinyal yollarını paylaşan farklı etyolojiler sonucunda gelişmektedir. Bu yollarında yer alan moleküller arasında Ang II ve aynı yolda daha alt kademede yer alan aracısı TGF-β1 en sık bilinen

profibrotik moleküllerdir. Sinyal yollarındaki diğer potansiyel araçlar arasında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve bağ dokusu büyüme faktörü gibi araçlar bulunmaktadır (65).

Memelilerde TGF- β 1 ekspresyonu miyofibroblastlarda, vasküler düz kas hücrelerinde, endotel hücrelerinde ve makrofajlarda olmaktadır (66). TGF- β 1, kardiyak fibrozis gelişinde rol alan sinyal kaskadının merkezinde yer almaktadır (67). TGF- β 1, primer olarak SMAD sinyal yolağı ile etki ederek kollajen üretimini uyarır (68,69). Yapısal olarak aktif TGF- β 1'in kardiyak aşırı ekspresyonu selektif olarak atriyal fibrozise, iletimde heterojeniteye ve AF oluşma eğilimine neden olur (10,70). Bu modellerde TGF- β 1'in eşit aşırı ekspresyonu olmasına rağmen ventrikül yapısının ve fonksiyonunun normal olması; (1) TGF- β 1 atriyal fibroziste anahtar aracı olabilir, (2) fibrozis-ilişkili AF ventriküler disfonksiyon yokluğunda da olabilir, ve (3) kalbin yapısal yeniden şekillenmesinde atriyumlar daha hassas olmak üzere bölgesel farklılık söz konusudur. Non-valvüler AF hastalarında plazmada yüksek TGF- β 1 ve TIMMP-1 düzeyleri SoLA'da elektroanatomik yeniden şekillenmenin non-invaziv belirteçleri olarak saptanmıştır (71).

2.5.6.2.2. Hücresel Araçlar

Fibrozis dolaşımında bulunan ve lokal olarak sentezlenen profibrotik faktörlerin yerleşik kardiyak hücelere etkisi sonucunda artmış kollajen üretimi ile olmaktadır. Kardiyomiyositler atriyal miyokard hacminin %45'ini oluştururken, bu oran ventriküllerde yaklaşık olarak %76'dır (72). Miyosit dışı hücreler kardiyak hücrelerin yaklaşık %70'ini oluşturur (73). Bu heterojen hücre popülasyonu kompozisyonundaki atriyo-ventriküler farklılık normal kalpte atriyal ekstraselüler matriks hacminin ventriküllere göre daha fazla olmasına katkıda bulunur ve bu durum yeniden şekillenme olması halinde aşırı hale gelir (72,74). Fibrozis gelişiminde kardiyak hücre tipleri arasında karmaşık ilişki bulunmaktadır, en fazla görülen hücre tipi de kardiyak fibroblastlar olmaktadır. Normal miyokarda fibroblastların pasif olarak bulunduğu düşünülürken, yakın zamanda kardiyak şekillenmede ve hücreler arası cevaplarda aktif rol aldığı görülmüştür (75). **Şekil 2.5**'te atriyal fibrozis gelişiminde kardiyomiyosit – fibroblast karşılıklı iletişimi şematize edilmiştir.



Şekil 2.5. Kardiyomiyosit – Fibroblast karşılıklı iletişimi (65)

(Ang II: Anjiyotensin II; ESM: ekstraselüler matriks; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; TGF-βR: dönüştürücü büyüme faktörü beta reseptörü)

AngII (76) ya da TGF-β1 (77) maruziyeti sonucunda kardiyak fibroblastlarda ekstraselüler matriks sentezi ve sekresyonu fonksiyonunda artış görülmektedir. Bu moleküllerin konsantrasyonundaki artış karşılıklı etkileşim ile birbirinin sentezini daha da artırır (78) ve fibroblastlarda ek profibrotik moleküllerin ekspresyonu indüklenir (79,80). Dolayısıyla fibrozis gelişimi için pozitif geri-besleme siklusları yaratılmış olur. Mekanik gerilme kardiyak fibroblastlarda AngII ve TGF-β1 ekspresyonunu artırırken (81), kollajen sentezini de indükler (82). Böylece yapısal yeniden şekillenmeye ve AF'nin devamlılığına katkıda bulunur. Fibroblastlar profibrotik etkilerinin yanında, mekanik gerilmeleri ile miyosit elektriksel

aktivitesini de modüle etmektedirler ve dolayısıyla potansiyel proaritmojenik mekanizma, yani mekanoelektrik geri-besleme oluşmaktadır (83).

Böylece her ne kadar kardiyomiyositler doğrudan ekstraselüler matriks sentezi yapamıyor olsa da, komşu fibroblastlar ile iletişimleri sayesinde yapısal yeniden şekillenmeyi etkilemektedirler. AF hastalarında bu iletişimin önemi yakın zamanda yapılan gözlemler sonucunda açığa kavuşturulmuştur (84).

Atriyal fibrozis olgularında en sık gözlenen ekstraselüler matriks proteini kollajendir. Ekstraselüler matriks baskın olarak fibriler kollajenden (tip I/III) oluşmaktadır, aynı zamanda bazal membran ve proteoglikanları oluşturan laminin, entaktin, fibronektin, fibromodulin ve fibrilin de içermektedir (85). Kollajen tip I/III miyokardiyal dokunun yapısal bütünlüğünü ve kardiyomiyosit kısalması ile ventriküler pompa fonksiyonunu sağlar. Bazal membran hücre-hücre iletişimi ve hücre adezyonu sağlar, proteoglikanlar da adezyon ve sinyalizasyonda önemli rol oynar.

Kollajen fibrozisin baskın belirteci olarak kullanılmasına karşın, diğer ekstraselüler matriks proteinleri de yapısal kalitede önemli rol oynamaktadır. Dilate, iskemik ve valvüler kardiyomiyopatilerde kollajen, fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler proteinlerinin kardiyak ekspresyonunun farklı düzeylerde olduğu (86), dolayısıyla farklı düzeyde ekstraselüler matriks proteinlerinin farklı kardiyak patolojilere yol açtığı gösterilmiştir. Domuz AF modelinde incelenen atriyaumlarda fibrilin, fibronektin-1 ve fibromodülin gibi ekstraselüler matriks proteinleri düzeyinin sinüs ritmindeki atriyaumlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (87). Bu proteinlerin ekspresyonundaki farklılık, ekstraselüler matriks yapısındaki proteinlerin oranında değişikliğe ve dolayısıyla atriyal fibrozis patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte, kollajen dışı ekstraselüler matriks proteinlerinin atriyal fibrozis gelişimdeki rolü konusundaki yeterli çalışma bulunmamaktadır.

2.5.6.3. Atriyal Fibrozisin Klinik Önemi

Her ne kadar atriyal fibrozisin AF patofizyolojisindeki rolü birçok noktada gösterilmiş olsa da, klinik açıdan etkileri konusunda cevap bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Postmortem çalışma sonuçları ciddi atriyal patolojisi olan hastaların hepsinde her zaman AF gelişmediğini gösterilmiştir. Fibrozis niceliği ve AF arasındaki ilişki daha açık hale getirilmelidir. AF gelişimi için belirli bir fibrozis eşik değerinin olduğu ya da fibrozisin uzaysal dağılımının ve paterninin AF'ye duyarlılık ve atriyal ileti üzerine etkisi açısından sorular hala yanıtızdır.

Atriyal fibrozisin AF tedavisinde ve izlemde klinik önemi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. RAS blokajı ve TGF- β 1'in ekspresyonunu azaltan pirfenidon gibi ajanlarla yapılan hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda atriyal fibrozisin azaldığı, AF'ye duyarlılığının, AF gelişiminin ve AF süresinin azaldığı gösterilmiştir. Birçok retrospektif çalışmada RAS blokajının özellikle azalmış sol ventrikül (SolV) fonksiyonu ve/veya SolV hipertrofisi olan hastalarda AF insidansında azalmayla birlikte olduğu da gösterilmiştir (88-95). Hatta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin paroksizmal AF'nin sürekli hale gelmesini önlediği (89) ve elektriksel KV'nin etkinliğini arttırdığı da gözlenmiştir (93). Ancak yakın zamanda yapılan geniş ölçekli plasebo kontrollü Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) çalışmasında daha önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda valsartan AF rekürrens hızını azaltmamıştır (96). Dolayısıyla RAS blokerleri ile yapılacak geniş ölçekli, randomize kontrollü, prospektif klinik çalışmalar AF önlenmesindeki rolleri ile ilgili oldukça aydınlatıcı olacaktır. Özellikle TGF- β 1'in rolü daha iyi anlaşıldığında, belki de bu moleküle karşı geliştirilecek monoklonal antikorlar tedavide yerini alacaktır. İlaç tedavisinin yanında girişimsel ablasyon tedavisinde de atriyal fibrozisin önemli etkileri gözlenmiştir. Kardiyak MRG ile yapılan çalışmalarda ablasyon öncesi tespit edilen atriyal fibrozisin kateter ile AF ablasyonu başarısı için öngördürücü olduğu saptanmıştır (97). Bu çalışmada kardiyak MRG ile tespit edilen atriyal fibrozisin, kateterle AF ablasyonu için hasta seçiminde ve hastaya uygulanacak tedavi şeklinde önemi olduğu vurgulanmıştır.

2.5.6.4. Atriyal Fibrozis ve Kardiyak MRG

Kardiyak MRG, miyokardiyal alanda yüksek fibröz doku içeriği, yüksek hacimde ekstraselüler matriks varlığı ve artmış inflamatuvar aktivite nedeniyle gadolinyum temizlenmesindeki gecikme ile miyokardiyal inflamasyon ve fibröz doku görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Tüm bu patolojik durumlar gadolinyumun artmış ekstravazasyonuna ve kardiyak dokudan daha yavaş temizlenmesine neden olmaktadır. Bu durum da tetkik sırasında “geç tutulum” şeklinde tespit edilmektedir. Bu teknik sol ventrikül miyokardındaki skarların görüntülenmesinde oldukça güvenilirdir (98,99). Atriyal fibrilasyonda RF kateter ablasyonu sonrası atriyal dokudaki geç tutulum ile ilgili de çok sayıda çalışma yapılmıştır (100,101). Yakın zamanda tek merkezden yapılan birçok çalışmada ablasyon öncesi bakılan Sola fibrozis yaygınlığının kateterle AF ablasyonu başarısını öngördüğü ve hasta seçiminde önemli olduğu gösterilmiştir (9,97). Farklı merkezlerden yapılacak çalışmalar ile kardiyak MRG’de fibrozis ölçümünün tekrarlanabilirliğinin ve MRG ile tespit edilen fibrozis yaygınlığı ve yerleşiminin AF ablasyonu başarısına etkisinin doğruluğu sağlanmış olacaktır.

2.6. Atriyal Fibrilasyon Tedavisi

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 (14).

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.

2.6.1. Atriyal Fibrilasyonu Ablasyonla Ortadan Kaldırmanın Gerekliği ve Kateter Ablasyonu

AF tedavisinde ablasyon işleminin uygulanması için çeşitli hipotetik 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**) çalışması ile ilk kez hız kontrolü ve ritim kontrolü arasında sonuçları açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (102). RAtE Control Efficacy in permanent atrial fibrillation (**RACE**) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (103). Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (**STAF**) çalışmasında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir (104). Persistan AF'li hastaların izlendiği diğer bir çalışmada ritim kontrolüyle yaşam kalitesinde artış ve 12 aylık egzersiz performansında artış izlenmiştir (105). 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 (106). 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 (107), böylece sinüs ritmi sağlanmasının sağ kalıma etkisi antiaritmiklerin yan etkileriyle dengelenmektedir. Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (**DIAMOND**) çalışmasında da sinüs ritminin daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu

gösterilmiştir (108). Fakat bu retrospektif bir analizdir ve sağ kalımdaki iyileşmenin sinüs ritmi dışındaki nedenlerden de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sinüs ritmini sağlamak için antiaritmik ilaç kullanma stratejisi sinüs ritminin potansiyel hedeflerini sağlamaz. Fakat antiaritmik tedavi dışında sağlanan sinüs ritmi hız kontrolüne tercih edilebilir. Pappone ve ark. (109) geniş hasta grubunda ve uzun süreli izleme dairesel PVI'nin etkinlik ve güvenilirliğini antiaritmik tedaviyle karşılaştırmıştır ve AF hastalarında ablasyon tedavisinin morbidite ve mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir.

Ablasyon stratejileri çeşitli hasta gruplarında AF'nin tamamen iyileştirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu hastaların uzun vadeli izleminde sinüs ritminin antiaritmik ilaçlar ile olduğundan daha iyi korunduğu, fakat geç nükslerin seyrek olmadığı görülmüştür (110). Çalışmaların çoğunluğunda semptomatik paroksizmal AF'si olan ve yapısal kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar alınmıştır.

Genelde, kateter ablasyonu hız ve ritim kontrolü de dahil olmak üzere optimal ilaç tedavisine karşın semptomatik kalan AF hastaları için saklanmalıdır. Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmaması yönünde karar alınırken, 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 (111-116).

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 (115), ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve Sola kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır (112). 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 (14,117). ThermoCool çalışmasında en az bir antiaritmik tedaviyle semptomlarında iyileşme olmayan paroksizmal AF hastalarına RF kateter ablasyon ile PVİ, ikinci antiaritmik ilaç eklenmesiyle karşılaştırıldığında, AF tekrarlarında belirgin azalma saptanmıştır (111). 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.

Israrcı AF'si veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan ve organik kalp hastalığı olmayan veya minimal düzeyde olan hastalar için, tedavi stratejileri ve kateter ablasyonunun yarar-risk oranı daha az belirlenmiştir. Bu hastalarda yoğun ve sıklıkla tekrar edilen ablasyon işlemleri gerekli olabilir ve ablasyonun düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisine dirençli olmaları gerektiğinin önerilmesi makul gibi görünmektedir. Amiodaron tedavisi özellikle uzun vadeli tedavi sırasında ciddi ve sık rastlanan olumsuz etkiler ile ilişkilendirilebildiğinden, daha genç hastalarda amiodaron tedavisine bir alternatif olarak kateter ablasyonunun düşünülmesi mantıklıdır (14).

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. İsrarcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonunun başarı oranları değişkendir, ancak cesaret vericidir. Bir grup hastada birden çok deneme gerekir. Bu işlemler uzun ve teknik açıdan zorlayıcıdır ve tek başına PVİ'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 (118,119).

AF ablasyonunun asemptomatik hastalarda yararı gösterilmemiştir.

2.6.2. 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 (109,120,121) (Şekil 2.6).

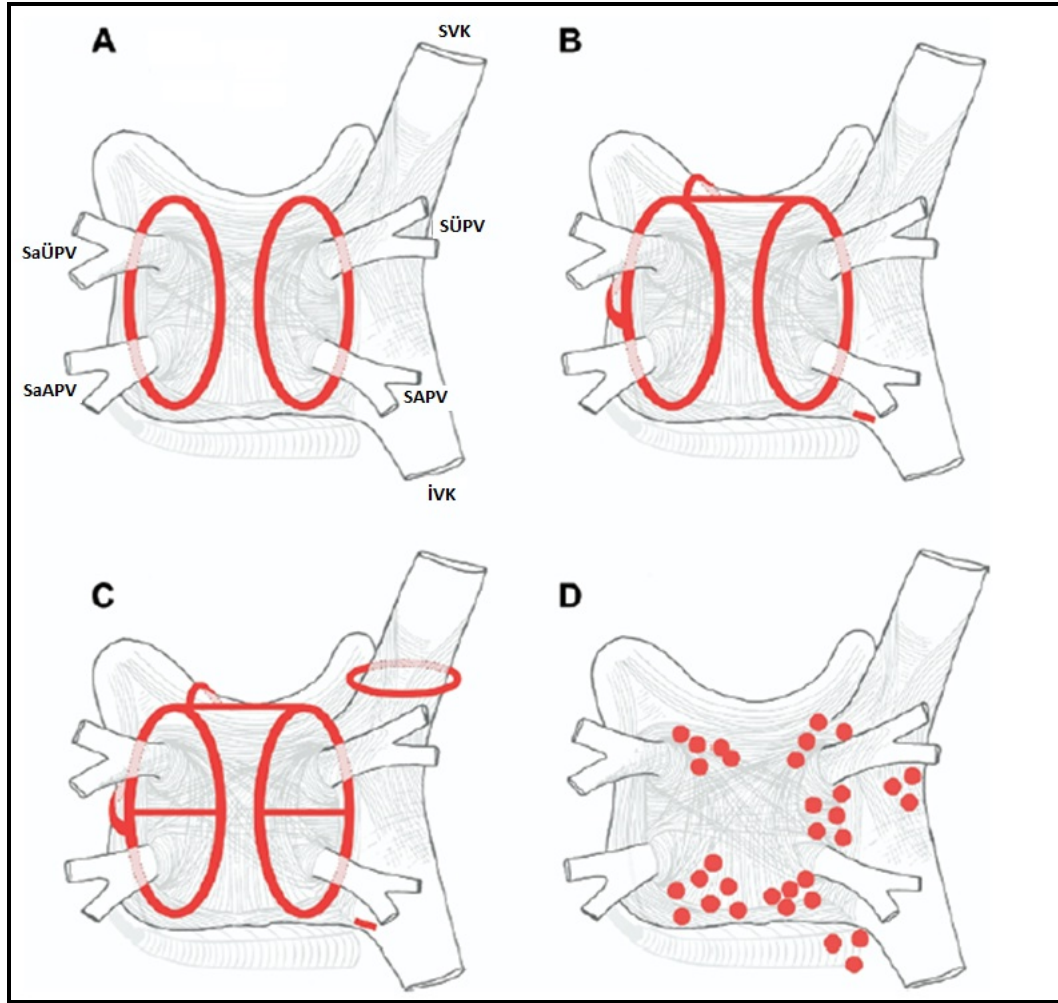
Bu dairesel lezyonlar Sola-PV kavşağının yanındaki dokuyu da elimine ederek aritmojenik substratı değiştirir (122). Dairesel lezyon konulması AF'nin potansiyel tetikleyicisi olarak görülen otonomik gangliyonlardan sempatik ve parasempatik inervasyon gelmesine de engel olur (123,124).

2.6.3. Pulmoner Venlere Yönelik Ablasyon Yaklaşımı

AF'yi başlatan tetikleyicilerin PV'lerden kaynaklandığının öğrenilmesi AF tekrarını önlemek için bu tetikleyici odakların ablasyonuna neden olmuştur

(4,125,126). 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. (127) tarafından PV miyokardını elektriksel olarak izole etmeye yönelik yeni bir ablasyon yöntemi geliştirilmiştir. Bu segmenter PVİ tekniği PV ostiyumlarının ven kaslarının en 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. (128,129) 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 kendisinden, PV antrumunu hedef almaya başlamıştır (120,130). 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 (128). Dairesel ablasyon çizgisi ya aynı taraftaki PV'leri ayrı ayrı ya da ikisini birarada kapsar (Şekil 2.6). Dairesel ablasyon / izolasyon hattı 3 boyutlu elektroanatomik haritalama (121,129,131), floroskopi (132) veya intrakardiyak ekokardiyografi (İKE) (120,133) yardımıyla yapılabilir. Bu işlemin sonlanım noktası ablasyon yapılan bölgede amplitüde azalma (129,131), dairesel haritalama kateteriyle ve basket kateterle PV potansiyelinin kaybolduğunun veya disosiyasyon olduğunun gösterilmesi (120,121,132,134-137) veya PV'de giriş/çıkış bloğunun (138) gösterilmesidir.

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 üst PV'lerin üst 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 önde çatı çizgisi ve mitral anulus arasında bir çizgidir (139) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. 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 kavının (SVK) elektriksel izolasyonu için dairesel lezyonu da gösterir. (D) Kompleks fraksiyone atriyal elektrogramların (CFAE) hedeflendiği ablasyon bölgeleri.

2.6.4. Pulmoner Venleri Hedeflemeyen Ablasyon Yaklaşımı

Paroksizmal AF'nin kateter ablasyonu planlanan hastaların üçte birinde PV'ler dışında AF'yi başlatan tetikleyiciler saptanmaktadır (140,141). AF ablasyonu için katetere alınan hastaların %4'ünde AF tetikleyicisi olarak atriyoventriküler (AV) nodal reentri ve atriyoventriküler reentran taşikardi gibi supraventriküler taşikardiler

saptanmaktadır (142). Seçilmiş hastalarda sadece PV dışı tetikleyicilerin ortadan kaldırılması AF'nin sonlanmasına neden olur (33,140,142). Pulmoner venler dışında atriyal tetikleyici bölgeler; SolA'nın posteriyor duvarı, süperiyor vena kava, krista terminalis, fossa ovalis, koroner sinüs, östaki ridge'in arka kısmı, Marshall ligamenti, AV kapak anülüsleridir (33,140,141). Dahası AF'nin devamını sağlayan reentran halkalar SğA ve SolA içinde olabilir (143).

2.6.5. PVİ 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 PVİ'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.

2.6.5.1. 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 inferiyor 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 disosiyeye 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 (40).

2.6.5.2. Kriyoablasyon

Kriyotermal enerji çok az endotel ve endokardiyal bozulmaya neden olur ve dokunun mimarisi korunur. Bu nedenle lezyonlar daha az trombojenik ve daha az aritmojeniktir ve PV stenoza riski azdır. Kriyoablasyon lezyonlarında kıkırdak oluşumu çok azdır ve kronik inflamasyon bulguları yoktur ve lezyon içinde canlı miyositler yoktur. Aksine RF lezyonları daha az homojendir, içerisinde kıkırdak oluşumu ve canlı miyositler vardır (144). Kriyo lezyonlarında nekroz keskin sınırlıdır. Dokuyu dondurmanın yıkıcı etkileri ani ve geç faktörlere bağlıdır. Ani hasar nedeni dondurma ve ısınma döngüsünün hücreler üzerindeki kötü etkisindedir. Geç etkiler mikrodolaşımın kademeli olarak yetmemesine ve vasküler staza bağlıdır. Kriyoenerji apoptozisi uyurabilir. Erimesinden bir hafta sonra lezyon çevresi inflamasyon sızıntısı, fibrin, kollajen ve kapiller gelişimle keskin olarak belirlenir (145). 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 (146).

2.6.5.3. RF Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması

Kriyoablasyonun tersine RF enerjisi dokuyu ısıtarak lezyon oluşturur, sıcaklık 45°C 'nin üzerine çıkınca hücre zarının kalsiyum geçirgenliği artar ve hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonu artar. Ek olarak sarkoplazmik retikulumun ATPaz (adenozin trifosfat) aktivitesi 50°C 'de inhibe olur (147). RF ablasyonun mikrodolaşım üzerinde direk etkileri vardır, akut lezyon sınırının 6 mm ötesine kadar genişleyecek bir alanda mikrovasküler perfüzyonda azalmaya neden olur (148). RF alanının doğrudan elektriksel etkileri de olur, hücreler delinir, hücre geçirgenliği artar, hücre depolarizasyonu ve ileti bloğu olur (149). 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 (150). RF ile dokuyu ısıtmak aşırı doku yıkımına neden olur, yoğun inflamatuvar yanıtı neden olur ve işlem sırasında ve sonrasında antikoagülasyonu gerektirecek trombüs oluşma riski fazladır. RF lezyon oluşumu tromboemboli için %0.6-2 oranında risk taşır (151,152). Aksine kriyoablasyonla tromboemboli riski azdır, çünkü ablasyon sırasında kömürleşme oluşmaz ve endokardiyum yüzeyi bozulmaz (150).

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 rekoneksiyona 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 yapılandırılarak 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 rekoneksiyonlar 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 (153). 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 (154,155). En sık komplikasyonu frenik sinir felcidir ve çoğunlukla geçicidir (153).

2.6.6. PVİ Sonlanım Noktası

Tam elektriksel PVİ işlemin hedefi olmalıdır (7). En az üç PV'nin tam izolasyonu yapılmalıdır (7). 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.

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. Ekim 2010 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran en az bir antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik lone paroksizmal AF'si olup kriyobalon ile AF ablasyonu planlanan 45 hasta alındı. Tüm hastalara işlem öncesi atriyal fibrozis ve SoLA anatomisinin değerlendirilmesi için kardiyak MRG uygulandı. Hastalardan birinde işlem sırasında kardiyak tamponad gelişip işlem yapılamadığı için, üç hastada da kardiyak MRG ile SoLA değerlendirilmesi optimal yapılamadığı (hareket nedeniyle görüntü kalitesinin bozulması ve artefakt nedeniyle) için çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 41 hastaya kriyobalon ile AF ablasyonu yapılarak sonrasında izleme alındı.

Yapısal kalp hastalığı bulunan, persistan/ısrarcı persistan/sürekli AF tanısı olanlar, orta/ciddi kapak hastalığı bulunanlar, SoLA'da trombus saptananlar, tiroid disfonksiyonu bulunanlar, hipertansiyon/diyabet/koroner arter hastalığı bulunanlar, gebeler, antikoagülasyonun kontraendike olduğu hastalar, belirgin SoLA dilatasyonu olan hastalar (SoLA antero-posterior çapı >55mm), klastrofobi bulunanlar (kardiyak MRG için), kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı 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 (14). 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 (miktarı, sıklığı), sigara kullanımı gibi AF ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar yönünden sorgulandı. Tüm hastalara başvurdıkları anda standart 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Standart parametreleri ve ayrıntılı doku Doppler ölçümleri de içeren transtorasik

ekokardiyografi (TTE) yapıldı. İşlemden 24 saat önce atriyal fibrozis varlığının ve şiddetinin değerlendirilmesi için kardiyak MRG yapıldı. Hastaların tümünden işlemden 24 saat önce hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içeren biyokimya paneli, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri ve fibrozis biyobelirteci olan TGF- β 1 düzeyi ölçümleri için kan örnekleri alındı.

Lone AF; 60 yaş altında olup, öykü, fizik inceleme ve görüntüleme testlerinde (göğüs grafisi ve ekokardiyografi) yapısal kalp hastalığı saptanmaması, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü bulunmaması olarak tanımlandı (2). Paroksizmal AF, çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan, ancak AF ataklarının 7 güne kadar devam edebildiği AF tipi olarak tanımlandı (14).

3.2. Venöz Kan Örneklerinin Eldesi ve TGF- β 1 Ölçümü

Hastalardan venostaz oluşturulmadan, turnikesiz yöntemle sitratlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri en geç 30 dakika içinde, 1000 devir/dakika'da en az 10 dakika santrifüj edildi. Uygun şekilde ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri tetkik edilinceye kadar derin dondurucuda -80°C'de saklandı.

Plazma TGF- β 1 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir bir kit Human TGF- β 1 BMS249/2INST (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria, Europe) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Ölçümler için üretici firmanın önermiş olduğu kılavuz kullanıldı. TGF- β 1 testi için intra-assay katsayı değişkenliği %8.7; inter-assay katsayı değişkenliği %6.9 olarak tespit edildi. Aynı kit ile rastgele olarak sağlıklı donörlerden alınan serum örnekleri ile ölçülen TGF- β 1 düzeyleri ortalama 8225 \pm 2218 pg/mL (4639-14757 pg/mL) olarak bildirilmiştir.

3.3. Ablasyon Öncesi Değerlendirme

Hastalara işlem öncesi standart ve ayrıntılı parametreleri içeren TTE, Sola trombüsün dışlanması için transözefajiyel ekokardiyografi (TÖE) ve hem atriyal fibrozisin değerlendirilmesi hem de atriyal ve PV anatomisinin değerlendirilmesi için kardiyak MRG uygulandı. İşlem öncesi antikoagulan ajan kullanmakta olan hastaların ilaçları işlemden en az 48 saat önce kesilerek, INR (International Normalized Ratio) < 2 olduğunda arada geçen zamanı köprülemek için enaksoparin 1

mg/kg başlandı ve INR < 1.5 olduğunda işlem uygulandı. Kullanılmakta olan antiaritmik ajanlar $5 \times t_{1/2}$ (yarılanma süresi) kadar süreyle kesildi.

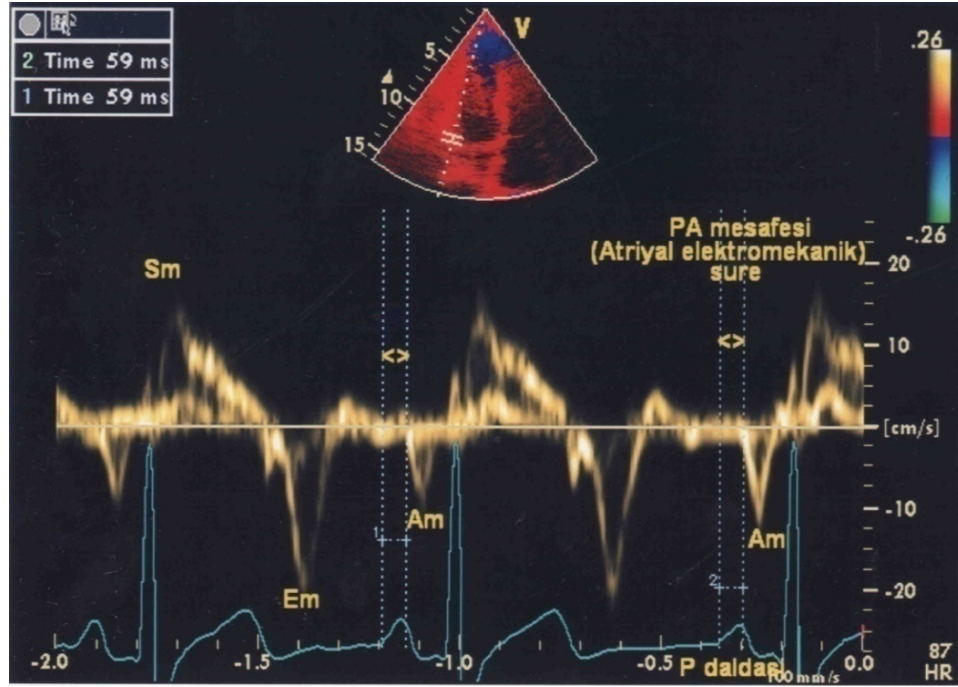
3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi

Standart ekokardiyografik görüntüleme sol lateral dekübitis pozisyonunda parasternal ve apikal pencereler kullanılarak uygulandı. Tüm hastalara tetkik aynı kardiyolog tarafından 2-boyutlu, M-mod, pulsed ve renkli Doppler ölçümlerini içerecek şekilde mevcut olan 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 (156,157).

SolA boyutları hem parasternal uzun eksen pencerede antero-posterior çap olarak, hem de apikal dört boşluk pencerede supero-inferior çap olarak ölçüldü. SolA hacmi biplan Simpson metodu ile hesaplandı. SolA hacimleri sistol sonunda maksimal SolA hacmi ($SolA_{maks}$) ve diyastol sonunda minimum sol atriyum hacmi ($SolA_{min}$) olarak ölçüldü. Tüm SolA hacim ölçümleri vücut yüzey alanına oranlanarak SolA hacim indeksi hesaplandı (156).

Tüm hastalarda pulse wave doku Doppler görüntüleme (TDI) kullanılarak intra- ve inter-atriyal elektromekanik gecikme (EMG) hesaplandı. Spektral pulse Doppler sinyali 15-20 cm/sn (santimetre/sn) Nyquist limit elde edilecek şekilde ayarlandı. Ekranın kayma hızı 50-100 mm/sn'ye getirildi. Apikal dört boşluk pencerede pulse Doppler volüm örneği SolV lateral mitral anülüs, septal mitral anülüs ve sağ ventrikülün (SğV) triküspit anülüsüne yerleştirildi. Atriyal elektromekanik süre yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından doku Doppler trasesindeki A dalgasının başlangıcına kadar geçen süre (PA aralığı) (Şekil 3.1) olarak tanımlandı. Bu şekilde lateral mitral anülüsten PA lateral, septal mitral anülüsten PA septal ve SğV triküspit anülüsten PA triküspit hesaplandı. $PA_{lateral-triküspit}$ aralıkları arasındaki süre inter-atriyal EMG, $PA_{septal-triküspit}$ aralıkları arasındaki süre sağ intra-atriyal EMG, $PA_{septal-lateral}$ aralıkları arasındaki süre de sol intra-atriyal EMG olarak belirlendi (158). Ek olarak, tüm hastalarda ekokardiyografik yöntem ile ölçümü çalışmalarla doğrulanmış olan toplam atriyal ileti zamanı (TAİZ) ölçümü

yapıldı (159). Renkli doku Doppler ile apikal dört boşluk pencerede volüm örneği mitral anülüsün hemen üzerine ve SolA'nın lateral duvarına getirilerek ölçüm alındı. TAİZ, yüzey EKG'de P dalgasının başlangıcından atriyal doku Doppler trasesindeki A dalgasının pik yaptığı aralık olarak belirlendi. Bütün PA aralıkları 3 ardışık kardiyak siklüsün ortalaması olarak alındı.



Şekil 3.1. Doku Doppler yöntemi ile atriyal elektromekanik sürenin ölçülmesi. EKG'deki P dalgası başlangıcından doku Doppler trasesindeki A' (Am) dalgası başlangıcına kadar geçen süre (PA mesafesi) atriyal elektromekanik süre olarak tanımlanır.

3.3.2. Transözefajiyel Ekokardiyografi

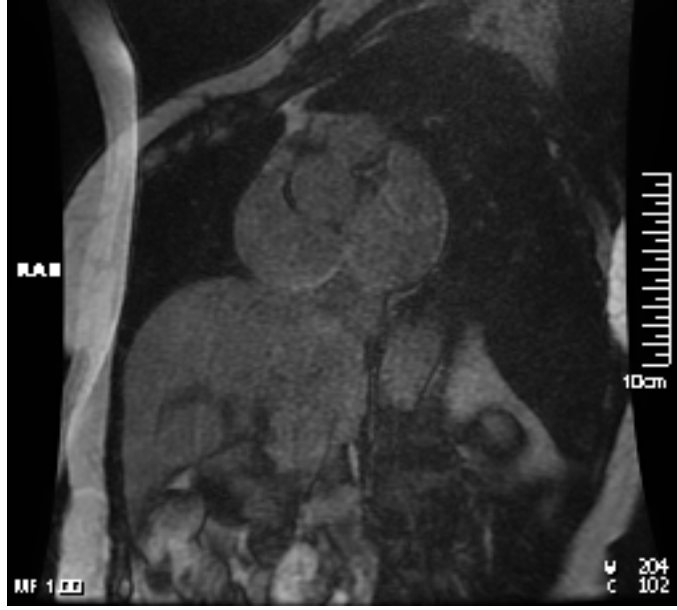
Tüm hastalara SolA apendikte trombüsün dışlanması için işlemden 24 saat önce TÖE yapıldı. Tetkik Vingmed System Five (GE ultrasound, Horten, Norway) 4,4-8 MHz multiplan transdüseri kullanılarak yapıldı. Birden fazla düzlemde devam eden, etrafındaki dokulardan ayırdedilen SolA apendiks içindeki ekojen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

3.3.3. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

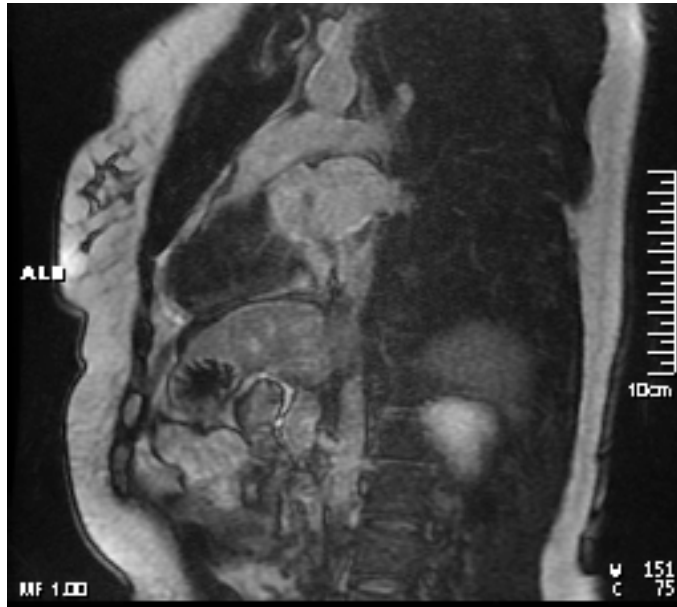
Tüm hastalara General Electric 1.5 Tesla High Definition MRG cihazı (Signa Excite HD; GE Medical Systems, Waukesha, WI) ile 5 kanallı faz dizilimli karın sargısı kullanılarak görüntüleme yapıldı. 0.15 mmol/kg (milimol/kilogram) intravenöz meglumin gadoterad (Dotarem, Guerbet-Fransa) uygulanmasını takiben 10 dakika beklenecek SolA'dan interatriyal septuma aksiyel oblik ve koronal oblik düzlemlerde dik ve sağıtal oblik düzlemlerde paralel olmak üzere multisegmented inversion recovery fast gradient echo (IR-FGRE) sekansı ile görüntüleme yapıldı (160). Sekansın parametreleri; voksel büyüklüğü 1.25 x 1.25 x 2.5 mm³ (analiz sırasında 0.625 x 0.625 x 1.25 mm³'ye yeniden yapılandırıldı) olan transvers görüntüleme hacmi, görüntüleme alanı (Field of View-FOV): 300-340 mm, eko zamanı (TE): minimum, ters çevirme (flip) açısı: 20°, kesit kalınlığı: 8 mm, inversiyon zamanı: 280-350 ms, kesitler arası boşluk: 0, frekans: 224, faz: 192, Nex: 1 idi. Kesit sayısı her üç düzlemlerde SolA'nın tüm bölgelerini içerecek şekilde ayarlandı. İntravenöz kontrast verilmesini takiben çekime başlama süresi 10 dakika, son kesitin alındığı ortalama zaman ise 24 dakika idi.

Çalışmaya alınan hastalara ait kardiyak MRG ile SolA görüntüleme örnekleri Şekil 3.2-3.7'de gösterildi.

Görüntüler SolIV duvarında kontrast tutan bölgelerin belirlenmesi amacıyla kardiyak MRG konusunda 9 yıl tecrübeli radyolog tarafından değerlendirildi. Geç gadolinyum tutulumunun ölçümünde 10 hasta kaydının değerlendirilmesi sonucunda intraobserver değişkenlik %2.78 olarak hesaplandı.



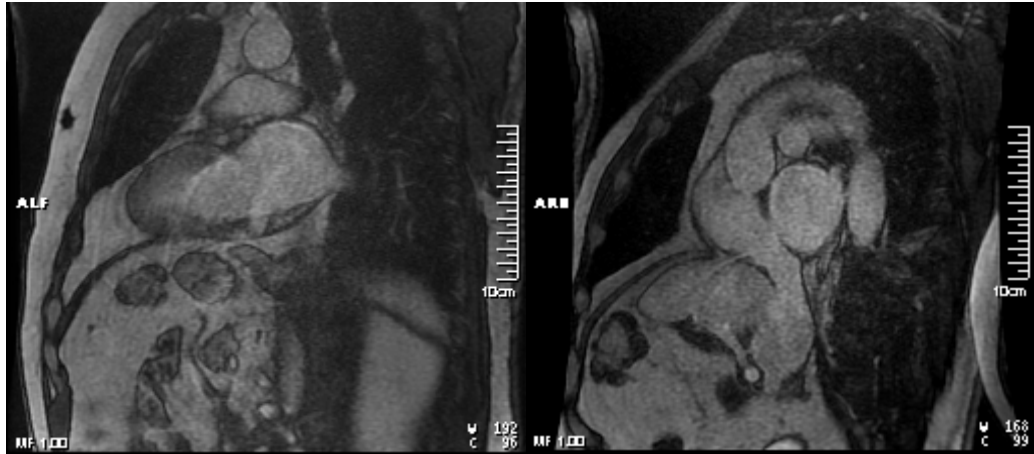
Şekil 3.2. Sol atriyum lateral ve infero-medyal duvarlarında ve sağ atriyum inferiyor duvarında kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu (ciddi fibrozis; SolA fibrozis yaygınlığı: %40).



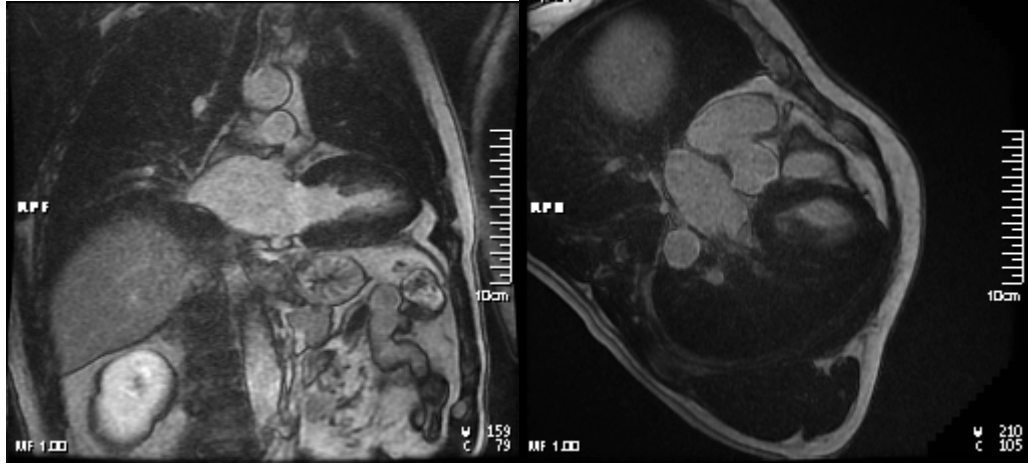
Şekil 3.3. Sol atriyum inferiyor duvarında hafif derecede (SolA fibrozis yaygınlığı: %3) geç kontrast tutulumu.



Şekil 3.4. Normal sınırlarda kardiyak MRG bulguları.



Şekil 3.5. Sol atriyum superiyor ve supero-medyal duvarlarında (orta derecede fibrozis; SolA fibrozis yaygınlığı: %20) kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu



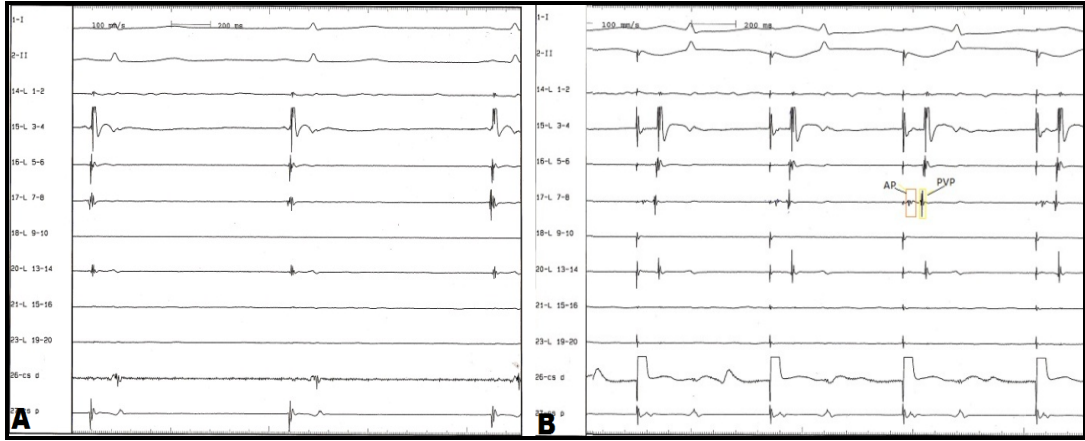
Şekil 3.6. Sağ üst pulmoner ven ile sol atriyum bileşkesinde posteriyor duvarda ve lateral duvarda (hafif derecede fibrozis; SolA fibrozis yaygınlığı: %8) kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu.



Şekil 3.7. Sol atriyum posteriyor duvarında ve postero-superiyor duvarında (hafif derecede fibrozis; SolA fibrozis yaygınlığı: %4) kardiyak MRG ile geç kontrast tutulumu.

3.4. Kriyobalon ile AF Ablasyon İşlemi

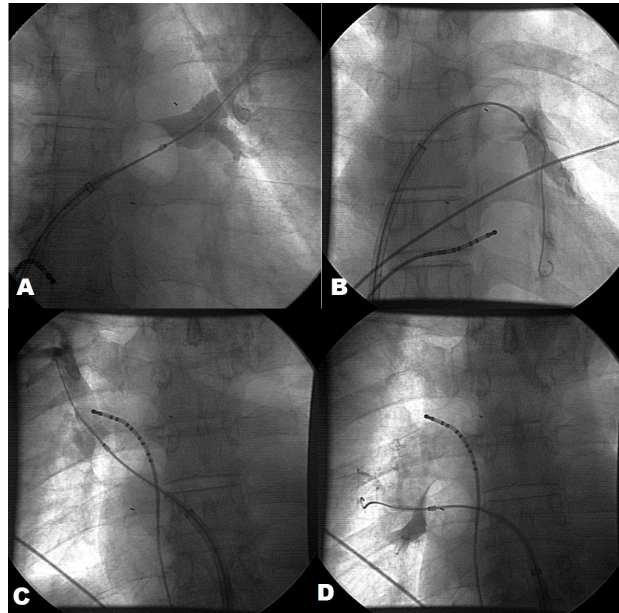
İşlem midazolam ile bilinçli sedasyon altında yapıldı. İşlem süresince invaziv arteriyel basınç, oksijen saturasyonu ve EKG takibi yapıldı. Seldinger tekniği ile sağ femoral ven ve sol femoral arter/ven ponksiyonları yapıldı. Gerek görülmesi halinde atriyal uyarma için koroner sinüse 6F steerable deka-polar kateter (Dynamic Deca, Bard Electrophysiology, Lowell, MA, USA) yerleştirildi. Bu kateter aynı zamanda sağ PVİ sırasında frenik sinir uyarılması için superiyor vena kavaya ilerletildi. İntrakardiyak ve yüzeysel elektrokardiyogramlar 100 mm/sn hızında kaydedildi (Prucka, GE Medical Systems). Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough 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 antikoagülasyon 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 3.8) 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 3.8. Lasso kateter ile sol üst pulmoner vende potansiyel saptanması ve koroner sinüsten uyarılarak atriyum potansiyelinden ayrılması.

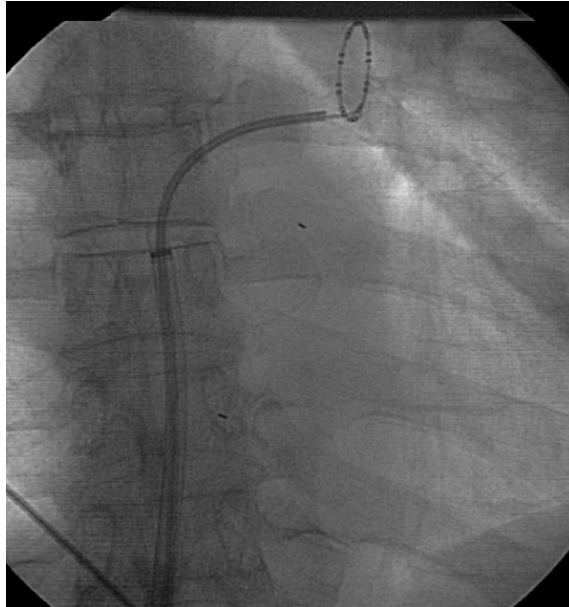
(AP: Atriyum potansiyeli, PVP: pulmoner ven potansiyeli)

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 3.9) balonla endokardiyum temasının iyi olduğunun bir göstergesidir ve etkin enerji uygulaması için gereklidir.



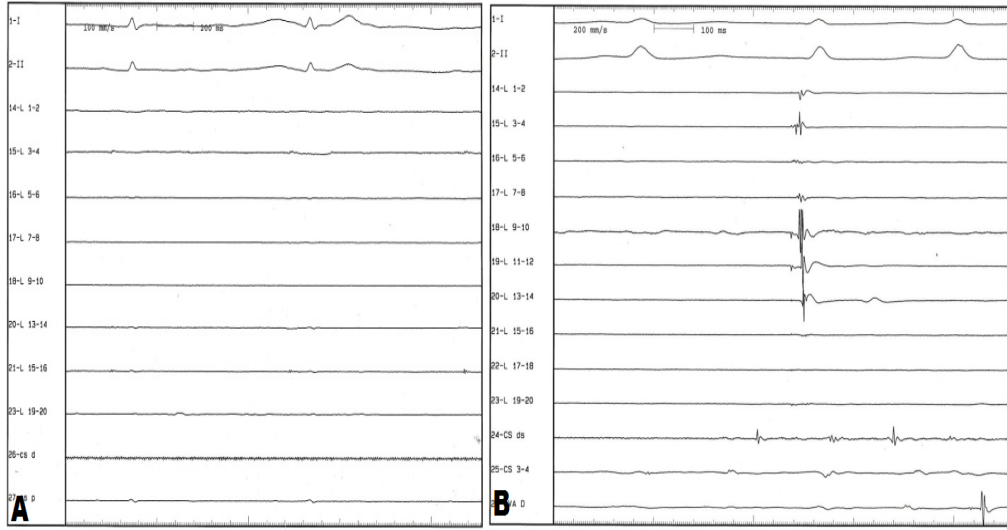
Şekil 3.9. Kontrast madde verilerek sol üst (A), sol alt (B) ve sağ üst (C) ve sağ alt (D) pulmoner venlerin tamamen tıkanmışının gösterilmesi.

Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi olduğuna karar verildikten sonra standart olarak 5 dakikalık dondurma döngüsüne başlandı, bazen bu süre arttırılıp 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 (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. İşlem sonrasında Lasso kateter ile pulmoner ven potansiyellerinin değerlendirilmesi.

Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, PV potansiyelinin disosiasyonu ya da giriş bloğunun olması (Şekil 3.11) sonlanım noktası olarak kabul edildi. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadığında, tekrar kriyobalonla ilgili vene dondurma işlemi yapıldı.



Şekil 3.11. 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 tercihiyle 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. Yakınmaları olan hastalarda ayrıca daha uzun süreli izlem için olay kaydedici cihaz uygulanan hastalar da oldu.

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. 12 aylık izlemden sonra gelişen rekürrens ise “**geç rekürrens**” olarak tanımlandı (7).

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 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 \pm 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. Yaş, VKİ, AF süresi, AF atak sıklığı, AF atağının süresi, alkol ve sigara kullanımı, serum TGF- β 1 düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), mitral inflow E, mitral inflow A, E/A oranı, deselerasyon zamanı, IVRZ, SolA çapı (anteroposteriyor ve superoinferiyor), SolA_{maks} hacmi, SolA_{maks} hacim indeksi, lateral E/E’ oranı, septal E/E’ oranı gibi değişkenlerin fibrozis oluşması üzerine etkilerini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon modeline alındı. Aynı değişkenlerin fibrosiz yüzdesi üzerine etkilerini değerlendirmek için doğrusal regresyon analizi yapıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çoklu doğrusal regresyon modeline alındı. Fibrozis oluşmasında etkisi düşünülen risk faktörlerine ek olarak EHRA skoru, SolA fibrozis ciddiyeti, PV komşuluğunda fibrozis varlığı, SolA fibrozis yüzdesi, fibrozis bulunan duvar sayısı, SğA’da fibrozis varlığı, erken rekürrens olması, toplam kolesterol, trigliserid, HDL-K (yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol), LDL-K (düşük dansiteli lipoprotein kolesterol) değerleri, lateral E/E’ oranı, septal E/E’ oranı, TAİZ, sol intraatriyal EMG, sağ intraatriyal EMG, interatriyal EMG parametreleri de eklenerek rekürrens oluşması üzerine etkilerini değerlendirmek için izlem süresi dikkate alınarak tek

değişkenli modelde Cox regresyon analizi yapıldı ve anlamlı bulunan risk faktörleri çok değişkenli Cox regresyon analizinde kullanıldı. Fibrozis yüzdesinin kestirim değeri ROC eğrisi ile analiz edildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. $SolA_{maks}$ hacminin TTE ve kardiyak MRG ile ölçülen değerleri arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi için Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Rekürrens gelişmesine göre işlem öncesi ve izlem süresinde yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin değerlendirilmesi ve fibrozis varlığına göre işlem öncesi ve izlem süresinde değerlendirilen yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme parametreleri için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (TANOVA) kullanıldı.

3.7. Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışma protokolü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylanmıştır (Protokol no: HEK 10/15) (Ek 1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Temel Özellikleri

Lone paroksizmal AF tanısı olup en az 1 antiaritmik ilaca karşın semptomları devam eden ve kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan 41 hasta (ortalama yaş 49.2 ± 7.6 yıl; %58.5 erkek) çalışmaya alındı. Çalışma grubunda 6 (%14.6) hastada alkol kullanımı ve 13 (%31.7) hastada da sigara kullanımı öyküsü vardı. Hastalarda ortanca 60 aydır paroksizmal AF öyküsü olup ortalama EHRA skoru 3.0 ± 0.55 idi. Hastaların 24 (%58.5)'ü bir, 15 (%36.6)'i iki ve 3 (%4.9)'ü üç farklı antiaritmik ilaç kullanmasına rağmen yakınmaları devam ediyordu. 17 (%41.5) hastada sınıf III antiaritmik (amiodaron) kullanımı vardı. Hastalara ait temel özellikler Tablo 4.1'de gösterildi.

4.2. İşlem Öncesi Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalara işlem öncesi ve işlemten sonra 3, 6 ve 12. aylarda TTE yapıldı. İşlem öncesi kayıtlarda ortalama SolV diyastol sonu çapı 45.8 ± 3.74 mm, SolV ejeksiyon fraksiyonu % 68.17 ± 4.50 , SolA anteroposteriyor çapı 37.4 ± 3.3 mm ve SolA superoinferiyor çapı 45.0 ± 6.3 mm olarak ölçüldü. Tüm grubun TAİZ ortalama 132.1 ± 1.91 msn olarak saptandı. Hastalara ait işlem öncesi ekokardiyografik parametreler Tablo 4.2'te ayrıntılı olarak gösterildi.

4.3. Kardiyak MRG Bulguları

Kardiyak MRG değerlendirilmesi sonucunda 14 (%34.1) hastada sol atriyumda fibrozis bulunmadı. Sol atriyumda fibrozis bulunan 27 (%65.9) hastadan, 13 (%31.7)'ünde hafif, 9 (%22)'unda orta ve 5 (%12.2)'inde de ciddi derecede fibrozis saptandı. Ortanca sol atriyal fibrozis miktarı %5 (%0-55) olarak ölçüldü. Dokuz (%22) hastada pulmoner ven komşuluğunda fibrozis varlığı saptandı. Üç (%7.3) hastada sol atriyuma ek olarak sağ atriyumda da fibrozis varlığı tespit edildi. Hastalara ait kardiyak MRG parametrelerinin ayrıntıları Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.1. Çalışma grubunun temel özellikleri

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n = 41)	Rekürrens		P Değeri
		Olmayan (n= 32)	Olan (n= 9)	
Yaş, yıl, ortalama	49.2±7.6	47.5±7.6	55.1±3.7	0.007*
Cinsiyet, erkek, n (%)	24 (%58.5)	18 (%56.2)	6 (%66.7)	0.435
VKİ, kg/m ²	27.51±5.21	27.67±4.91	26.93±6.46	0.715
Vücut yüzey alanı, m ²	1.71±0.15	1.71±0.15	1.70±0.14	0.802
EHRA Skoru	3.00±0.55	2.91±0.53	3.33±0.50	0.037*
AF süresi, ay, ortanca	60	48	84	0.065
AF Atak Sıklığı				
1 atak/ay	8 (%19.5)	8 (%25)	-	
2 - 7 atak/ay	17 (%41.5)	17 (%53.1)	-	
8 - 14 atak/ay	10 (%24.4)	5 (%15.6)	5 (%55.6)	0.001*
15 - 30 atak/ay	6 (%14.6)	2 (%6.2)	4 (%44.4)	
AF Atağının Süresi				
30 sn – 1 dk	11 (%26.8)	11 (%34.4)	-	
1 – 5 dk	13 (%31.7)	13 (%40.6)	-	
5 – 15 dk	6 (%14.6)	5 (%15.6)	1 (%11.1)	0.001*
15 – 60 dk	7 (%17.1)	2 (%6.2)	5 (%55.6)	
>60 dk	4 (%9.8)	1 (%3.1)	3 (%33.3)	
Alkol kullanımı	6 (%14.6)	3 (%9.4)	3 (%33.3)	0.072
Sigara kullanımı	13 (%31.7)	7 (%21.9)	6 (%66.7)	0.018*
Antiaritmik Sayısı				
1	24 (%58.5)	22 (%68.8)	2 (%22.2)	
2	15 (%36.6)	9 (%28.1)	6 (% 66.7)	0.039*
3	2 (%4.9)	1 (%3.1)	1 (%11.1)	
Propafenon Kullanımı	38 (%92.7)	29 (%90.6)	9 (%100)	0.818
Amiodaron Kullanımı	17 (%41.5)	10 (%31.2)	7 (%77.8)	0.021*
Sotalol Kullanımı	6 (%14.6)	5 (%15.6)	1 (%11.1)	0.988
İşlem Öncesi Antikoagulasyon				
Aspirin	27 (%65.9)	24 (%75.0)	3 (%33.3)	0.042*
Warfarin	14 (%34.1)	8 (%25.0)	6 (%66.7)	0.042*
İşlem Sonrası Antikoagulasyon				
Warfarin	41 (%100)	32 (%100)	9 (%100)	0.990
İşlem Öncesi Nabız, atım/dk	84	83.5	85	0.909
SKB, mmHg	110	110	110	0.821
DKB, mmHg	70	70	70	0.586
Açlık Plazma Glukozu, mg/dL	88	87.5	88	0.290
Hemoglobin, gr/L	13.53±1.09	13.51±1.19	13.62±0.62	0.781
HDL-Kolesterol, mg/dL	46.95±9.05	45.88±8.12	50.78±11.52	0.153
LDL-Kolesterol, mg/dL	89.96±22.51	92.36±23.71	81.42±15.76	0.202
Serum TGF-β1 düzeyi, pg/mL	16519.5±5549.0	14287.0±3883.0	24456.0±2176.3	0.0001*
ESH, mm/saat	12.15±4.82	10.78±4.25	17.00±3.54	0.0001*
C-reaktif protein, mg/dL	0.43±0.31	0.35±0.29	0.72±0.12	0.001*
İzlem Süresi, ay, ortanca	18	16.5	18	0.785

AF: Atriyal fibrilasyon; DKB: diyastolik kan basıncı; EHRA: European Heart Rhythm Association; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; SKB: sistolik kan basıncı; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.2. Çalışma grubunun işlem öncesi ekokardiyografik verileri

Değişkenler	Tüm grup (n = 41)	Rekürrens		P Değeri
		Olmayan (n= 32)	Olan (n= 9)	
SolV diyastol sonu çapı, mm	45.8±3.74	46.03±3.71	45.0±3.97	0.472
SolV sistol sonu çapı, mm	28.5±3.16	28.53±2.81	28.44±4.42	0.943
SolV ejeksiyon fraksiyonu, %	68.17±4.50	68.22±3.97	68.0±6.33	0.899
SolV fraksiyonel kısalma, %	38.05±3.68	38.16±3.25	37.67±5.15	0.729
SolV diyastol sonu hacmi, mL	97.29±18.22	97.84±18.3	95.33±18.9	0.720
SolV sistol sonu hacmi, mL	31.7±9.13	31.34±7.6	33.00±13.78	0.637
Mitral inflow E, cm/sn	85.6±16.53	89.25±13.66	72.67±20.03	0.006*
Mitral inflow A, cm/sn	68.9±14.76	64.81±12.91	83.44±11.81	0.001*
Mitral inflow E/A oranı	1.33±0.34	1.41±0.27	1.03±0.39	0.002*
Deselerasyon Zamanı, msn	200	190	245	0.009*
IVRZ, msn	85	85	90	0.060
SolA çapı-anteroposterior, mm	37.4±3.3	37.0±3.0	38.8±4.1	0.148
SolA çapı-superoinferior, mm	45.0±6.3	42.5±4.2	54.3±2.9	0.001*
SolA maksimum hacmi, mL	54.56±7.3	52.25±6.43	62.78±3.42	0.001*
SolA _{maks} hacim indeksi, mL/m ²	32.05±4.3	30.63±3.59	37.11±2.25	0.001*
SğA çapı, mm	33.27±4.14	32.81±4.00	34.89±4.46	0.187
SğV çapı, mm	32.71±4.3	33.03±4.04	31.56±5.22	0.369
Doku Doppler Parametreleri				
Lateral E/E' oranı	4.82±1.11	4.49±0.67	5.62±1.09	0.006*
Septal E/E' oranı	6.8±2.05	6.13±1.66	8.45±1.87	0.002*
TAİZ, msn	132.10±1.91	127.94±9.33	146.89±9.93	0.001*
Sol İntraatriyal EMG, msn	21.88±1.68	18.75±8.77	33.00±10.16	0.001*
Sağ İntraatriyal EMG, msn	6.85±6.0	6.5±5.7	8.1±2.6	0.048*
İnteratriyal EMG, msn	28.76±2.25	25.25±13.23	41.22±11.61	0.002*

EMG: Elektromekanik gecikme; IVRZ: izovolümik relaksasyon zamanı; SğA: sağ atriyum; SolA: sol atriyum; SğV: sağ ventrikül; SolV: sol ventrikül; TAİZ: toplam atriyal ileti zamanı

Tablo 4.3. Hastalara ait işlem öncesi kardiyak MRG parametreleri (n= 41).

Değişkenler	Tüm grup (n = 41)	Rekürrens		P Değeri
		Olmayan (n= 32)	Olan (n= 9)	
SolA fibrozis ciddiyeti, n (%)				
Yok	14 (%34.1)	14 (%43.8)	-	
Hafif	13 (%31.7)	13 (%40.6)	-	
Orta	9 (%22.0)	4 (%12.5)	5 (%55.6)	0.001*
Ciddi	5 (%12.2)	1 (%3.1)	4 (%44.4)	
SolA fibrozis miktarı, %, ortanca	5	3	30	0.001*
Fibrozis yaygınlığı, n (%)				
1 Duvar	9 (%22.0)	8 (%25.0)	1 (%11.1)	
2 Duvar	12 (%29.3)	7 (%21.9)	5 (%55.6)	0.007*
3 Duvar	6 (%14.6)	3 (%9.4)	3 (%33.3)	
SğA'da fibrozis varlığı, n (%)	3 (%7.3)	-	3 (%33.3)	0.008*
SolA'da fibrozis yerleşimi				
Lateral duvar, n (%)	9 (%22)	6 (%18.8)	3 (%33.3)	0.304
Medial duvar, n (%)	2 (%4.9)	1 (%3.1)	1 (%11.1)	0.395
Superiyor duvar, n (%)	9 (%22)	5 (%15.6)	4 (%44.4)	0.087
İnferiyor duvar, n (%)	13 (%31.7)	8 (%25)	5 (%55.6)	0.093
Posteriyor duvar, n (%)	17 (%41.5)	10 (%31.2)	7 (%77.8)	0.017*
Anteriyor duvar, n (%)	1 (%2.4)	0 (%0)	1 (%11.1)	0.220
PV Komşuluğu, n (%)	9 (%22.0)	8 (%25.0)	1 (%11.1)	0.645
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PV: pulmoner ven; SğA: sağ atriyum; SolA: Sol atriyum				

4.4. Fibrozis ve İnflamasyon Biyobelirteçleri

Tüm hastalardan işlem öncesi bakılan CRP düzeyi ortalama 0.43 ± 0.31 mg/dL, ESH düzeyi ortalama 12.15 ± 4.82 mm/saat ve TGF- β 1 düzeyi ortalama 16519.5 ± 5549.0 pg/mL olarak ölçüldü (Tablo 4.1).

4.5. Ablasyon İşlemi Özellikleri

Çalışmaya alınan 41 hastada toplam 179 PV'nin tamamı (%100) işlem sırasında başarılı şekilde izole edildi. 18 (%43.9) hastada sol ortak PV ve 2 (%4.9) hastada da sağ ortak PV vardı. Ortalama dondurma işlemi 2.32 ± 0.5 kez/ PV yapıldı. Ortalama işlem süresi 76.66 ± 11.22 dk olup, floroskopi süresi ise 11.46 ± 1.83 dk kaydedildi. Her PV için kriyobalon uygulama süresi ve ulaşılan en düşük ısı değerleri Tablo 4.4'te gösterildi. 16 (%39,0) hastada işlem sırasında (özellikle sol üst PV'ye dondurma işlemi başlangıcında ya da hemen sonrasında) hipotansiyon, bradikardi, mide bulantısı ve baş ağrısı gibi vagal reaksiyon bulguları gözlemlendi. İşlemden hemen sonra yapılan kontrol TTE'de 8 (%19,5) hastada minimal perikardiyal efüzyon saptandı. Çalışmaya alınan hastalarda işlem sırasında ya da sonrasında majör komplikasyon izlenmedi. 2 (%4.8) hastada işlemden sonra inguinal bölgede hafif düzeyde hematoma gözlemlendi.

4.6. İzlem Sonuçları

Hastalar ortalama 18 ay (12-20 ay) izlendi. Kriyobalon ile AF ablasyonu sonrasında ilk 3 ay kör dönem (blanking periyot) olarak kabul edildi. İlk 3 ay içerisinde 10 (%24.4) hastada >30 sn süren AF atağı saptandı. Kör dönem sonrasında izlem boyunca toplam 9 (%21.9) hastada >30 sn süren AF tekrarı gözlemlendi (ortalama rekürrens süresi 450 gün). AF tekrarı olan 3 (%7.3) hastaya RF ile AF ablasyonu uygulanırken, diğer 6 hasta antiaritmik ilaç ile asemptomatik olarak izlendi.

Hastalar işlem sonrası rekürrens olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Her iki grubun da temel özellikleri incelendi (Tablo 4.1). Rekürrens olan gruptaki hastaların olmayanlara göre daha ileri yaşta olduğu (55.1 ± 3.7 yaşa karşı 47.5 ± 7.6 yaş, $p= 0.007$), EHRA skorunun daha yüksek olduğu (3.33 ± 0.50 karşı 2.91 ± 0.53 , $p= 0.037$), AF ataklarının daha sık ve atak sürelerinin daha uzun olduğu ($p= 0.001$),

sigara kullanımının daha fazla olduğu (%66.7'ye karşı %21.9, p= 0,018), serum TGF- β 1 (24456.0 \pm 2176.3 pg/mL karşı 14287.0 \pm 3883.0 pg/mL, p= 0.0001), ESH (17.0 \pm 3.54 mm/saate karşı 10.78 \pm 4.25 mm/saat, p= 0.0001) ve CRP (0.72 \pm 0.12 mg/dL karşı 0.35 \pm 0.29, p= 0.001) düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü.

Rekürrens olan ve olmayan grupların kardiyak MRG bulguları incelendiğinde, rekürrens olan grupta Sola fibrozis yaygınlığının, ciddiyetinin ve miktarının daha fazla olduğu saptandı. Sol atriyal fibrozise ek olarak SağA fibrozis bulunan hastaların tümünün rekürrens olan grupta yer aldığı görüldü (Tablo 4.3).

Tablo 4.4. Çalışma grubunun kriyobalon ile AF ablasyon işlemine ait özellikleri

Değişkenler	Tüm Popülasyon (n = 41)	Rekürrens		P Değeri
		Olmayan (n= 32)	Olan (n= 9)	
PV sayısı, n, ortalama \pm SD	4.37 \pm 0.5	4.34 \pm 0.5	4.44 \pm 0.27	0.517
Sol ortak PV, n (%)	18 (%43.9)	13 (%40.6)	5 (%55.6)	0.471
Sağ ortak PV, n (%)	2 (%4.9)	2 (%6.2)	-	0.988
İşlem süresi, dk	76.66 \pm 11.22	77 \pm 11.65	75.44 \pm 10.05	0.718
Floroskopi süresi, dk	11.46 \pm 1.83	11.68 \pm 1.62	10.69 \pm 2.38	0.153
Sol üst PV dondurma süresi, sn	670	700	600	0.428
Sol üst PV dondurma ısısı, °C	45.5	45	48	0.552
Sol alt PV dondurma süresi, sn	645	640	700	0.366
Sol alt PV dondurma ısısı, °C	41	41	41	0.945
Sağ üst PV dondurma süresi, sn	600	600	600	0.272
Sağ üst PV dondurma ısısı, °C	48	47	49	0.320
Sağ alt PV dondurma süresi, sn	600	600	600	0.682
Sağ alt PV dondurma ısısı, °C	39	38.5	40	0.290
Sol ortak PV dondurma süresi, sn	900	900	800	0.551
Sol ortak PV dondurma ısısı, °C	46	47	45.5	0.462
Sağ ortak PV dondurma süresi, sn	880	880	-	0.448
Sağ ortak PV dondurma ısısı, °C	54.5	54.5	-	0.448
Komplikasyon Oluşması	2 (%4.8)	1 (%3.1)	1 (%11.1)	0.223
İşlemdede vagal reaksiyon gelişmesi	16 (%39.0)	14 (%43.8)	2 (%22.2)	0.441
İşlem sonrası perikardiyal efüzyon	8 (%19.5)	7 (%21.9)	1 (%11.1)	0.659
Toplam balon süresi, sn	2440	2470	2400	0.359
İlk 3 ayda rekürrens varlığı	10 (%24.4)	3 (%9.4)	7 (%77.8)	0.001*
Rekürrens ayı, ortanca, gün	450	495	210	0.001*
Tekrar ablasyon yapılma durumu	3 (%7.3)	-	3 (%33.3)	0.008*
İzlem Süresi, ay, ortanca	18	16.5	18	0.785

PV: Pulmoner ven; SD: standart sapma

4.7. Atriyal Fibrozis ile İlişkili Faktörler

Çalışmaya alınan 27 hastada (%65.9) kardiyak MRG ile SolA'da fibrozis saptandı. Hastalar SolA fibrozis varlığına göre 2 gruba ayrılarak temel özellikleri incelendi.

Fibrozis olan grupta AF atak sıklığının ve atak süresinin, serum TGF- β 1 düzeyinin ve rekürrensini daha fazla olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Yaş, VKİ, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, serum lipid parametreleri, ESH ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında fark izlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 4.5). Ekokardiyografi ile fibrozis olan grupta IVRZ'nin daha uzun olduğu ($p = 0.033$), SolA supero-inferiyor çapının, SolA_{maks} hacminin, SğA çapının ve SğV çapının daha fazla olduğu ($p < 0.05$) ve lateral duvar E/A oranının daha düşük olduğu ($p = 0.034$) gözlemlendi (Tablo 4.6).

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde serum TGF- β 1 (OR: 1.018, %95 GA: 1.010-1.023, $p = 0.002$), CRP düzeyi (OR: 23.62, %95 GA: 1.159-481.642, $p = 0.040$), IVRZ (OR: 1.084, %95 GA: 1.010-1.170, $p = 0.040$), SolA supero-inferiyor çapı (OR: 4.249, %95 GA: 1.073-16.825, $p = 0.039$) ve SolA_{maks} hacmi (OR: 1.174, %95 GA: 1.038-1.328, $p = 0.010$) fibrozis varlığının bağımsız öngördürücüleri bulundu. Yaş, VKİ, AF süresi, AF atak sıklığı, AF atağının süresi, alkol ve sigara kullanımı, ESH, mitral inflow E ve A, E/A oranı, DZ, SolA antero-posteriyor çapı, SolA_{maks} hacim indeksi, lateral E/E' oranı ve septal E/E' oranı fibrozis varlığı ile ilişkili bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.7).

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde serum TGF- β 1 düzeyi (OR: 1.010, %95 GA: 1.004-1.016, $p = 0.008$) fibrozis varlığının bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu. Fibrozis oluşması ile tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ilişkili bulunan; serum TGF- β 1 düzeyi, CRP, IVRZ, SolA supero-inferiyor çapı, SolA_{maks} hacmi parametreleri dikkate alınarak oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelinde serum TGF- β 1 düzeyi fibrozis varlığını %72 ($R^2 = 0.720$, Nagelkerke) oranında açıklamaktadır. Ayrıca bu risk faktörleri ile oluşturulan model fibrozis olmayan ($n = 14$) hastaların 12'sini ve fibrozis olan ($n = 27$) hastaların 25'ini doğru tahmin etmektedir; yani modelimiz olguların %90.2'sini doğru tahmin etmektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.5. Fibrozis varlığına göre çalışma grubunun temel özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Fibrozis		P Değeri
	Yok (n= 14)	Var (n= 27)	
Yaş, yıl	46.8±6.7	50.4±7.8	0.152
VKİ, kg/m ²	25.5±5.23	28.54±4.98	0.076
EHRA Skoru	2.86±0.54	3.07±0.55	0.234
AF süresi, ay	54	68	0.649
AF atak sıklığı			
1 atak/ay	8 (%57.1)	-	
2 - 7 atak/ay	6 (%42.9)	11 (%40.7)	
8 - 14 atak/ay	-	10 (%37.0)	0.001*
15 - 30 atak/ay	-	6 (%22.3)	
AF atağının süresi			
30 sn – 1 dk	10 (%71.4)	1 (%3.7)	
1 – 5 dk	4 (%28.6)	9 (%33.3)	
5 – 15 dk	-	6 (%22.3)	0.001*
15 – 60 dk	-	7 (%25.9)	
>60 dk	-	4 (%14.8)	
Alkol kullanımı, n (%)	3 (%21.4)	3 (%11.1)	0.674
Sigara kullanımı, n (%)	4 (%28.6)	9 (%33.3)	0.756
Antiaritmik sayısı			
1	10 (%71.4)	14 (%51.9)	
2	4 (%28.6)	11 (%40.7)	0.359
3	-	2 (%7.4)	
Propafenon, n (%)	12 (%85.7)	26 (%96.3)	0.548
Amiodaron, n (%)	4 (%28.6)	13 (%48.1)	0.228
Sotalol, n (%)	2 (%14.3)	4 (%14.8)	0.964
İşlem öncesi antikoagülasyon			
Aspirin	10 (%71.4)	17 (%63.0)	0.734
Warfarin	4 (%28.6)	10 (%37.0)	0.734
İşlem öncesi nabız, atım/dk	85	83	0.112
SKB, mmHg	105	110	0.184
DKB, mmHg	70	70	0.676
Toplam Kolesterol, mg/dL	163.5±27.85	177.59±21.93	0.083
Trigliserid, mg/dL	1	1	0.458
HDL-Kolesterol, mg/dL	43.93±8.06	48.52±9.28	0.125
LDL-Kolesterol, mg/dL	88.60±25.9	90.66±21.04	0.785
Serum TGF-β1, pg/mL	11503.29±3080.6	19120.44±4695.95	0.001*
ESH, mm/saat	10.29±4.86	13.11±4.60	0.075
CRP, mg/dL	0.21	0.54	0.048*
İzlem süresi, ay, ortanca	16.5	18	0.801
İlk 3 ayda rekürrens, n (%)	1 (%7.1)	9 (%33.3)	0.123
Rekürrens, n (%)	-	9 (%33.3)	0.017*

AF: Atriyal fibrilasyon; CRP: C-reaktif protein; DKB: diyastolik kan basıncı; EHRA: European Heart Rhythm Association; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; SKB: sistolik kan basıncı; TGF-β1: dönüştürücü büyüme faktörü-β1; VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.6. Fibrozis varlığına göre kriyobalon ile AF ablasyonu öncesi hastaların transtorasik ekokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması (n= 41).

Değişkenler	Fibrozis		P Değeri
	Yok (n= 14)	Var (n= 27)	
SolV diyastol sonu çapı, mm	45.57±4.22	45.93±3.55	0.778
SolV sistol sonu çapı, mm	27.71±3.22	28.93±3.11	0.250
SolV ejeksiyon fraksiyonu, %	69.79±3.51	67.33±4.77	0.098
SolV fraksiyonel kısalma, %	39.57±3.01	37.26±3.80	0.055
SolV diyastol sonu hacmi, mL	96.07±21.2	97.93±16.88	0.762
SolV sistol sonu hacmi, mL	29.30±8.58	32.96±9.31	0.226
Mitral inflow E, cm/sn	89.07±12.91	83.81±18.09	0.340
Mitral inflow A, cm/sn	65.21±11.90	70.81±15.92	0.254
Mitral inflow E/A oranı	1.39±0.23	1.30±0.38	0.409
Deselerasyon Zamanı, msn	187.5	200	0.057
IVRZ, msn	79	89	0.033*
SolA çapı-anteroposterior, mm	3.62±0.33	3.79±0.32	0.194
SolA çapı-superoinferior, mm	4.15	4.40	0.044*
SolA _{maks} hacmi, mL	50.14±5.75	56.85±7.09	0.004*
SolA _{maks} hacim indeksi, mL	30.47±3.68	32.87±4.41	0.089
SğA çapı, mm	30.43±2.95	34.74±3.93	0.001*
SğV çapı, mm	30.50±3.41	33.85±4.31	0.016*
Doku Doppler Parametreleri			
Lateral E/E' oranı	5.48±1.25	5.31±1.06	0.640
Septal E/E' oranı	7.99±1.78	7.91±2.21	0.902
TAİZ, msn	130.21±9.16	133.07±13.65	0.486
Sol İnteratriyal EMG, msn	20.79±9.92	22.44±11.32	0.646
Sağ İnteratriyal EMG, msn	4	6	0.341
İnteratriyal EMG, msn	27.43±17.00	29.44±13.15	0.676

EMG: Elektromekanik gecikme; IVRZ: izovolümik relaksasyon zamanı; SğA: sağ atriyum; SolA: sol atriyum; SğV: sağ ventrikül; SolV: sol ventrikül; TAİZ: toplam atriyal ileti zamanı

Tablo 4.7. Fibrozis varlığını etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Wald ki-kare	P değeri	Odds oranı	%95 G.A.	
				Alt	Üst
Yaş, yıl	1.974	0.160	1.065	0.976	1.162
VKI, kg/m ²	3.018	0.082	1.128	0.985	1.293
AF süresi, ay	0.005	0.943	1.000	0.991	1.010
AF Atak Sıklığı					
2 - 7 atak/ay	-	0.998	-	-	-
8 - 14 atak/ay	-	0.995	-	-	-
15 - 30 atak/ay	-	0.996	-	-	-
AF Atağının Süresi					
1 - 5 dk	-	0.998	-	-	-
5 - 15 dk	-	0.995	-	-	-
15 - 60 dk	-	0.993	-	-	-
>60 dk	-	0.997	-	-	-
Alkol kullanımı	0.762	0.383	0.458	0.079	2.643
Sigara kullanımı	0.096	0.756	1.250	0.306	5.114
Serum TGFβ1, pg/dL	9.453	0.002*	1.018	1.010	1.023
ESH, mm/saat	3.004	0.083	1.150	0.982	1.348
CRP, mg/dL	4.226	0.040*	23.622	1.159	481.64
Mitral inflow E, cm/s	0.938	0.333	0.980	0.940	1.021
Mitral inflow A, cm/s	1.320	0.251	1.028	0.981	1.078
E/A oranı	0.708	0.400	0.425	0.058	3.118
DZ, msn	2.703	0.100	1.025	0.995	1.056
IVRZ, msn	4.201	0.040*	1.084	1.010	1.170
SolA antero-posterior çapı, mm	1.671	0.196	4.334	0.469	40.051
SolA supero-inferiyör çapı, mm	4.244	0.039*	4.249	1.073	16.825
SolA_{maks} hacmi, mL	6.552	0.010*	1.174	1.038	1.328
SolA _{maks} hacim indeksi	2.791	0.095	1.154	0.975	1.366
Lateral E/E' oranı	0.230	0.632	0.868	0.486	1.550
Septal E/E' oranı	0.016	0.899	0.980	0.712	1,347

AF: Atriyal fibrilasyon; CRP: C-reaktif protein; DZ: deselerasyon zamanı; IVRZ: izovolumik relaksasyon zamanı; SolA: sol atriyum; TGFβ1: dönüştürücü büyüme faktörü; VKI: vücut kitle indeksi

Tablo 4.8. Fibrozis varlığını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Wald ki-kare	P değeri	Odds oranı	%95 G.A.	
				Alt	Üst
Serum TGF-β1 düzeyi, pg/dL	7.106	0.008*	1.010	1.004	1.016
CRP, mg/dL	0.010	0.920	1.169	0.055	24.870
IVRZ, msn	1.874	0.171	1.098	0.961	1.255
SolA supero-inferiyör çapı, mm	1.989	0.158	0.033	0.001	3.773
SolA _{maks} hacmi, mL	0.996	0.318	1.182	0.851	1.641

IVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı; LA: sol atriyum; TGF-β1: dönüştürücü büyüme faktörü

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir. R²=0.720

Atriyal fibrozis alan genişliği (%) üzerinde etkileri araştırılan risk faktörlerinden; yaş (β +SH=0.836±0.303, p=0.009), AF atak sıklığı (β +SH=13.233±1.542, p=0.001), AF atak süresi (β +SH=10.247±0.973, p=0.001), serum TGF-β1 düzeyi (β +SH=0.002±0.0002, p=0.001), ESH (β +SH=1.828±0.435, p=0.001), CRP (β +SH=17.141±7.659, p=0.031), mitral inflow A (β +SH=0.418±0.158, p=0.012), DZ (β +SH=0.243±0.070, p=0.001), IVRZ (β +SH=0.263±0.128, p=0.048), solA superoinferiyör çapı (β +SH=14.655±3.202, p=0.001), SolA_{maks} hacmi (β +SH=1.148±0.291, p=0.001), SolA_{maks} hacim indeksi (β +SH=1.831±0.512, p=0.001) değişkenlerinin değeri arttıkça fibrozis alan genişliğinin arttığı; mitral inflow E (β +SH= -0.343±0,143, p=0.021), E/A oranı (β +SH= -15.426±0.044, p=0.035), lateral E/E' oranı (β +SH= -6.048±2.050, p=0.005), septal E/E' oranı (β +SH= -2.778±1.150, p=0.020) değişkenlerinin değeri azaldıkça fibrozis alan genişliğinin azaldığı bulunmuştur ve bu risk faktörlerinin tek başlarına fibrozis alan genişliği ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. VKİ, AF süresi, alkol ve sigara kullanımı, SolA antero-posteriyör çapı fibrozis alan genişliği ile ilişkili bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Atriyal fibrozis alan genişliğine (%) etki ettiği düşünülen risk faktörlerinin tek değişkenli doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	t	P değeri	$\beta \pm SH$	%95 GA	
				Alt	Üst
Yaş, yıl	2.761	0.009*	0.836±0.303	0.223	1.448
VKİ, kg/m ²	0.344	0.732	0.167±0.484	-0.813	1.147
AF süresi, ay	1.632	0.111	0.056±0.034	-0.013	0.125
AF Atak Sıklığı	8.584	0.001*	13.233±1.542	10.115	16.352
AF Atağının Süresi	10.535	0.001*	10.247±0.973	8.280	12.215
Alkol Kullanımı	0.434	0.667	3.057±7.047	-11.197	17.311
Sigara Kullanımı	1.218	0.231	6.412±5.266	-4.240	17.064
Serum TGF-B1, pg/dL	10.025	0.001*	0.002±0.0002	0.002	0.003
ESH, mm/saat	4.205	0.001*	1.828±0.435	0.949	2.707
CRP, mg/dL	2.238	0.031*	17.141±7.659	1.649	32.633
Mitral İnflow E, cm/s	-2.404	0.021*	-0.343±0.143	-0.632	-0.054
Mitral İnflow A, cm/s	2.650	0.012*	0.418±0.158	0.099	0.737
E/A Oramı	-2.190	0.035*	-15.43±0.044	-29.674	-1.179
DZ, msn	3.458	0.001*	0.243±0.070	0.101	0.386
IVRZ, msn	2.044	0.048*	0.263±0.128	0.003	0.522
SolA çapı-anteroposterior, mm	0.872	0.389	6.616±7.587	-8.730	21.963
SolA çapı-superoinferior, mm	4.576	0.001*	14.655±3.202	8.178	21.132
SolA_{maks} hacmi, mL	3.939	0.001*	1.148±0.291	0.559	1.738
SolA_{maks} hacim indeksi	3.579	0.001*	1.831±0.512	0.796	2.866
Lateral E/E'	-2.949	0.005*	-6.048±2.050	-10.195	-1.900
Septal E/E'	-2.416	0.020*	-2.778±1.150	-5.104	-0.452

AF: Atriyal fibrilasyon; β : standartlaştırılmamış katsayı; CRP: C-reaktif protein; DZ: deselerasyon zamanı; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; GA: güvenlik aralığı; IVRZ: izovolümik relaksasyon zamanı; SolA: sol atriyum; SH: Standart hata; TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

Tek değişkenli doğrusal regresyonda fibrozis alan genişliği ile ilişkili bulunan risk faktörleri çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde modele alındı. Serum TGF- β 1 düzeyi (β +SH=0.001 \pm 0,0002, p=0.001) ve AF atağının süresi (β +SH=6.092 \pm 1.183, p=0.001) fibrozis alan genişliğinin bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Atriyal fibrozis alan genişliğine (%) etki ettiği düşünölen risk faktörlerinin çok değişkenli doğrusal regresyon analizi

Değişkenler	t	P değeri	β \pm SH	%95 GA	
				Alt	Üst
TGF- β 1 düzeyi, pg/mL	4.691	0.001*	0.001 \pm 0.0002	0.001	0.002
AF atağının süresi	5.150	0.001*	6.092 \pm 1.183	3.697	8.487

AF: Atriyal fibrilasyon; β :standartlaştırılmamış katsayı; GA: güvenlik aralığı; SH: standard hata; TGF- β 1: dönüştürücü büyüme faktörü

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir. R²=0.395

4.8. AF Rekürrensini Öngördürücöleri

Rekürrens gelişmesini etkileyen risk faktörleri öncelikli olarak tek değişkenli Cox regresyon analizinde incelendi. Yaş (HR: 1.276, %95 GA: 1.077-1.513, p= 0.005), EHRA skoru (HR: 3.977, %95 GA: 1.167-13.553, p= 0.027), AF atak sıklığı (HR: 5.110, %95 GA: 2.088-12.505, p= 0.001), AF atak süresi (HR: 3.815, %95 GA: 1.911-7.617), sigara kullanımını (HR: 5.298, %95 GA: 1.321-21.247, p= 0.019), fibrozis ciddiyeti (HR: 6.827, %95 GA: 2.642-17.645, p= 0.001), SolA fibrozis yüzdesi (HR: 1.076, %95 GA: 1.042-1.112, p= 0.001), fibrozis duvar sayısı (HR: 2.825, %95 GA: 1.347-5.924, p= 0.006), SęA'da fibrozis varlığı (HR: 8.266, %95 GA: 2.016-33.896, p= 0.003), SolA posteriyor duvarda fibrozis varlığı (HR: 6.175, %95 GA: 1.279-29.803, p= 0.023), serum TGF- β 1 düzeyi (HR: 1.013, %95 GA: 1.010-1.018, p= 0.001), ESH (HR: 1.254, %95 GA: 1.087-1.447, p= 0.002), CRP (HR: 9.198, %95 GA: 2.306-36.687, p= 0.002), erken rekürrens olması (HR: 16.592, %95 GA: 3.417-80.569, p= 0.001), mitral inflow E (HR: 0.932, %95 GA: 0.886-

0.980, $p=0.006$), mitral inflow A (HR: 1.093, %95 GA: 1.037-1.152, $p=0.001$), E/A oranı (HR: 0.029, %95 GA: 0.003-0.281, $p=0.002$), DZ (HR: 1.026, %95 GA: 1.010-1.043, $p=0.001$), IVRZ (HR: 1.020, %95 GA: 1.008-1.039, $p=0.034$), SolA supero-inferiyor çapı (HR: 17.997, %95 GA: 3.708-87.357, $p=0.001$), SolA_{maks} hacmi (HR: 1.186, %95 GA: 1.076-13.307, $p=0.001$), SolA_{maks} hacim indeksi (HR: 1.562, %95 GA: 1.212-2.014, $p=0.001$), lateral E/E' oranı (HR: 0.224, %95 GA: 0.079-0.638, $p=0.005$), septal E/E' oranı (HR: 0.4, %95 GA: 0.212-0.756, $p=0.005$), TAİZ (HR: 1.105, %95 GA: 1.049-1.165, $p=0.001$), sol intraatriyal EMG (HR: 1.137, %95 GA: 1.058-1.221, $p=0.001$), interatriyal EMG (HR: 1.064, %95 GA: 1.021-1.109, $p=0.003$), kardiyak MRG ile SolA hacmi (HR: 1.022, %95 GA: 1.003-1.041, $p=0.022$) risk faktörlerinin artmasıyla rekürrens gelişme riskinin arttığı görüldü (Tablo 4.11).

Vücut kitle indeksi, AF süresi, alkol kullanımı, PV komşuluğunda fibrozis varlığı, serum lipid parametreleri, SolA anteroposterior çapı ve sağ intraatriyal EMG'nin rekürrens gelişmesini etkilemediği görüldü ($p>0.05$).

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde fibrozis alan genişliği (HR: 1.127, %95 GA: 1.034-1.229, $p=0.007$) ve erken rekürrens (HR: 1,442 %95 GA: 1.087-1.913, $p=0.011$) rekürrens gelişmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak belirlendi (Tablo 4.12).

Fibrozis alan genişliğindeki %1 birimlik artışın rekürrens gelişme riskini 1.127 kat arttırdığı; erken rekürrens olanlarda kör dönemden sonra rekürrens gelişme riskinin erken rekürrens olmayan hastalara göre 1.442 kat daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 4.11. Rekürrens gelişmesini etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	Wald ki- kare	P değeri	Hazard oranı	%95 G.A.	
				Alt	Üst
Yaş, yıl	7.920	0.005*	1.276	1.077	1.513
VKİ, kg/m ²	0.248	0.618	0.966	0.843	1.107
EHRA skoru	4.872	0.027*	3.977	1.167	13.553
AF süresi, ay	1.885	0.170	1.005	0.998	1.013
AF atak sıklığı	12.766	0.001*	5.110	2.088	12.505
AF atağının süresi	14.407	0.001*	3.815	1.911	7.617
Alkol kullanımı	3.500	0.061	0.061	0.939	15.161
Sigara kullanımı	5.535	0.019*	5.298	1.321	21.247
SolA fibrozis ciddiyeti	15.722	0.001*	6.827	2.642	17.645
PV komşuluğunda fibrozis	0.672	0.412	0.419	0.052	3.352
SolA fibrozis yüzdesi	19.772	0.001*	1.076	1.042	1.112
Fibrozis duvar sayısı	7.556	0.006*	2.825	1.347	5.924
SğA'da fibrozis varlığı	8.605	0.003*	8.266	2.016	33.896
SolA posteriyor duvarda fibrozis	5.137	0.023	6.175	1.279	29.803
SolA anterior duvarda fibrozis	1.929	0.165	4.367	0.545	34.962
SolA lateral duvarda fibrozis	0.797	0.372	1.881	0.470	7.526
SolA medial duvarda fibrozis	0.976	0.323	2.861	0.355	23.033
SolA superiyor duvarda fibrozis	3.090	0.079	3.257	0.873	12.147
SolA inferiyor duvarda fibrozis	3.168	0.075	3.312	0.886	12.384
Serum TGF-β1 düzeyi	16.125	0.001*	1.013	1.010	1.018
ESH, mm/saat	9.633	0.002*	1.254	1.087	1.447
CRP, mg/dL	9.882	0.002*	9.198	2.306	36.687
Erken rekürrens	12.138	0.001*	16.592	3.417	80.569
Toplam Kolesterol, mg/dL	0.272	0.602	0.993	0.968	1.019

Trigliserid, mg/dL	0.372	0.542	1.004	0.992	1.015
HDL-K, mg/dL	1.761	0.185	1.055	0.975	1.143
LDL-K, mg/dL	1.702	0.192	0.977	0.945	1.012
Mitral inflow E, cm/s	7.466	0.006*	0.932	0.886	0.980
Mitral inflow A, cm/s	11.037	0.001*	1.093	1.037	1.152
Mitral inflow E/A oranı	9.343	0.002*	0.029	0.003	0.281
DZ, msn	10.512	0.001*	1.026	1.010	1.043
IVRZ, msn	4.497	0.034*	1.020	1.002	1.039
SolA çapı-anteroposterior, mm	1.501	0.221	3.037	0.514	17.954
SolA çapı-superoinferior, mm	12.858	0.001*	17.997	3.708	87.357
SolA_{maks} hacmi, mL	11.762	0.001*	1.186	1.076	13.307
SolA_{maks} hacim indeksi, mL/m²	11.843	0.001*	1.562	1.212	2.014
Lateral E/E' oranı	7.860	0.005*	0.224	0.079	0.638
Septal E/E' oranı	7.969	0.005*	0.400	0.212	0.756
TAİZ, msn	14.005	0.001*	1.105	1.049	1.165
Sol İnteraatriyal EMG, msn	12.145	0.001*	1.137	1.058	1.221
Sağ İnteraatriyal EMG, msn	0.438	0.508	1.030	0.943	1.125
İnteraatriyal EMG, msn	8.592	0.003*	1.064	1.021	1.109
SolA hacmi (MRG), mL	5.222	0.022	1.022	1.003	1.041

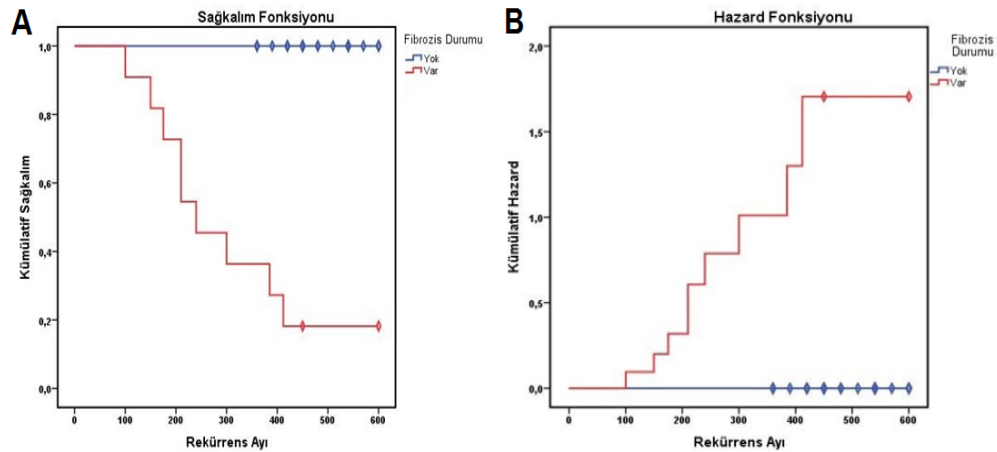
AF: Atriyal fibrilasyon; CRP: C reaktif protein; DZ: deselerasyon zamanı; EHRA: European Heart Rhythm Association; EMG: Elektromekanik gecikme; ESH: eritrosit sedimentasyon hızı; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; IVRZ: izovolümik relaksasyon zamanı; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; PV: pulmoner ven; SolA: sol atriyum; TAİZ: toplam atriyal ileti zamanı; TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 4.12. Rekürrens oluşmasını etkileyen risk faktörlerinin çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	Wald ki-kare	P değeri	Hazard oranı	%95 G.A. Alt	%95 G.A. Üst
Fibrozis alan genişliği (%)	7.37	0.007	1.127	1.034	1.229
Erken rekürrens	6.46	0.011	1.442	1.087	1.913
Fibrozis >%20 + Erken rekürrens	20.22	<0.001	42.139	8.25	215.15

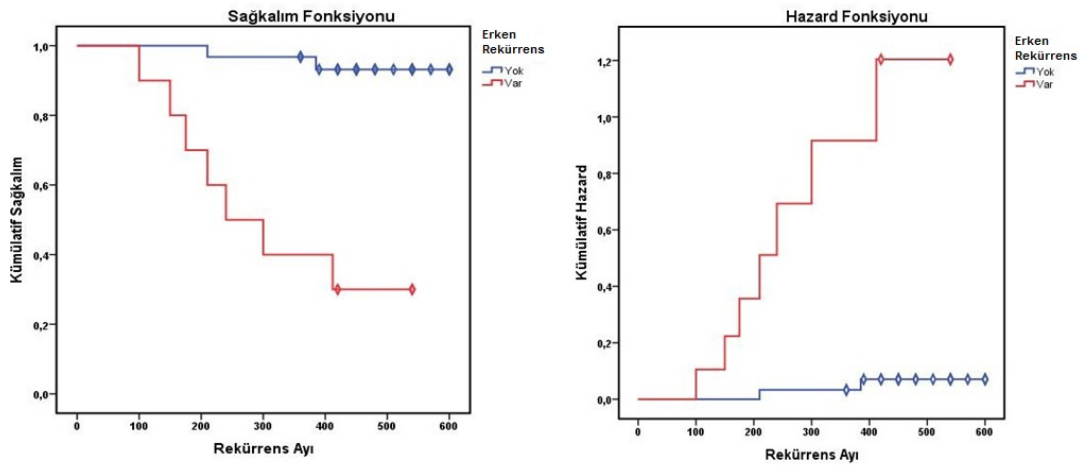
Mitral A ve septal E/E' fibrozis ile yüksek korelasyona neden olduğu için model dışı bırakıldı.
* p<0.05 istatistiksel anlamlılık kabul edilmiştir.

Sol atriyal fibrozis varlığına göre çizilen yaşam fonksiyonu grafiği (Şekil 4.1A) fibrozis varlığının rekürrens gelişme süresini azalttığını gösterdi. Sol atriyal fibrozis varlığına göre çizilen risk fonksiyonu grafiğinde (Şekil 4.1B) ise fibrozis varlığının rekürrens olma riskini arttırdığı görüldü.



Şekil 4.1. Hastalarda fibrozis varlığına göre sağ kalım (A) ve risk fonksiyonları (B).

Erken rekürrens gelişmesine göre çizilen yaşam fonksiyonu grafiğinde (Şekil 4.2A) erken rekürrensün kör dönemden sonra rekürrens gelişme süresini kısalttığını gösterdi. Erken rekürrens gelişmesine göre çizilen risk fonksiyonu grafiğinde (Şekil 4.2B) ise erken rekürrensün kör dönemden sonra rekürrens gelişme riskini arttırdığı görüldü.

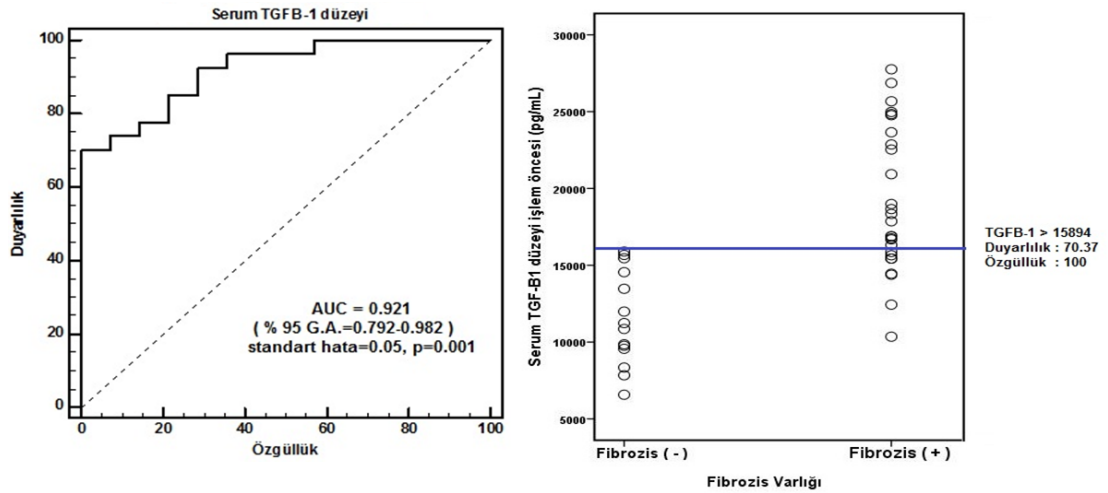


Şekil 4.2. Hastalarda erken rekürrens gelişmesine göre sağ kalım (A) ve risk fonksiyonları (B).

4.9. İşlem Karakteristik Eğrisi Analizi

4.9.1. Fibrozis Varlığı için Kestirim Değeri

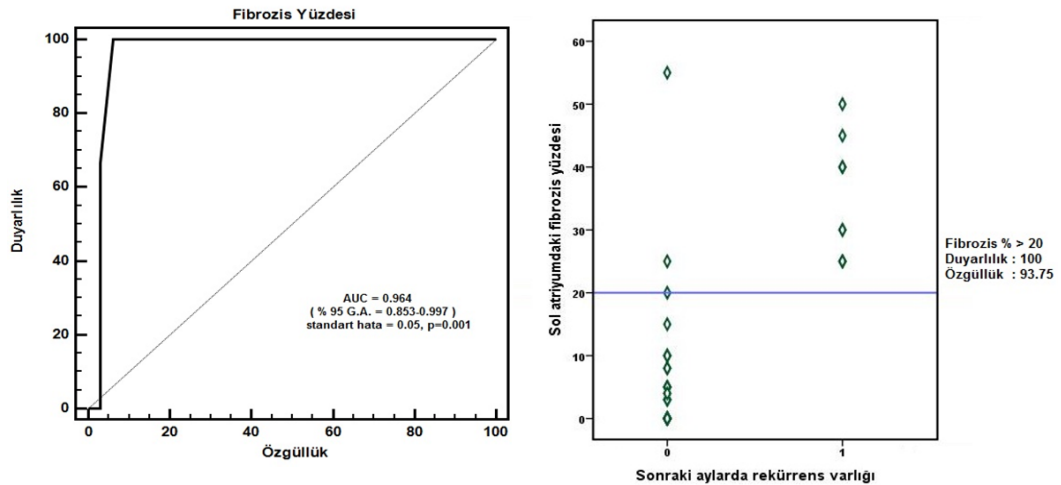
Fibrosiz oluşumunda bağımsız risk faktörü olarak tespit edilen serum TGFβ-1 düzeyinin kestirim değeri işlem karakteristik eğrisi (ROC) ile araştırıldı. Serum TGFβ-1 düzeyinin fibrozis gelişimini öngörmeye eğrinin altında kalan alan (AUC) değeri 0.921 (%95 GA= 0.792-0.982, p= 0.001) olarak bulundu (Şekil 4.3). Serum TGFβ-1 düzeyi >15.894 pg/mL alındığında %70.37 duyarlılık ve % 100 özgüllük ile fibrozis varlığını öngördüğü gözlemlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. TGFβ-1 düzeyinin fibrozis gelişimi için çizilen ROC analizi sonucu.

4.9.2. Rekürrens için Kestirim Değeri

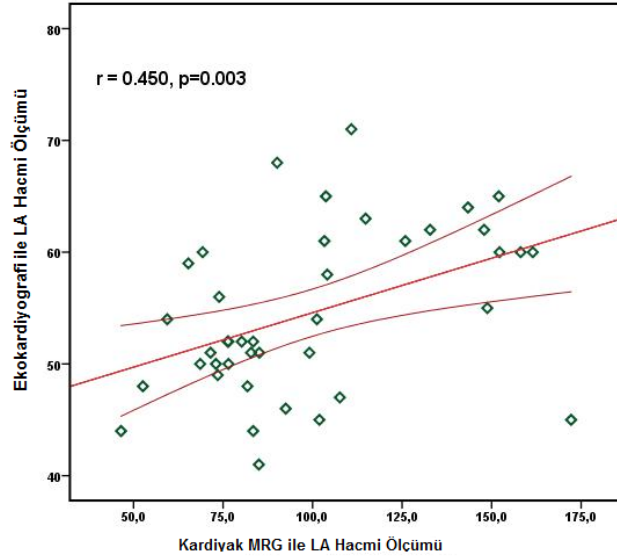
Rekürrens gelişmesinde bağımsız öngördürücü olarak saptanan SoLA fibrozis alan genişliğinin rekürrens gelişimini belirlemedeki kestirim değeri ROC analizi ile araştırıldı. SoLA fibrozis alan genişliğinin rekürrens gelişimini öngörmeye AUC değeri 0.964 (%95 GA= 0.0.853-0.997, p= 0.001) olarak bulundu (Şekil 4.4). SoLA fibrozis alan genişliği >%20 alındığında %100 duyarlılık ve %93.75 özgüllük ile rekürrens gelişimini öngördüğü gözlemlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Fibrozis alan genişliğinin (%) rekürrens gelişimini belirlemedeki kestirim değeri için yapılan ROC analizi sonucu.

4.10. Korelasyon analizi

Kardiyak MRG ile ekokardiyografik maksimum SolA hacim ölçümleri arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r= 0.450$, $p=0.003$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Ekokardiyografik ve kardiyak MRG ile ölçülen SolA hacimleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi.

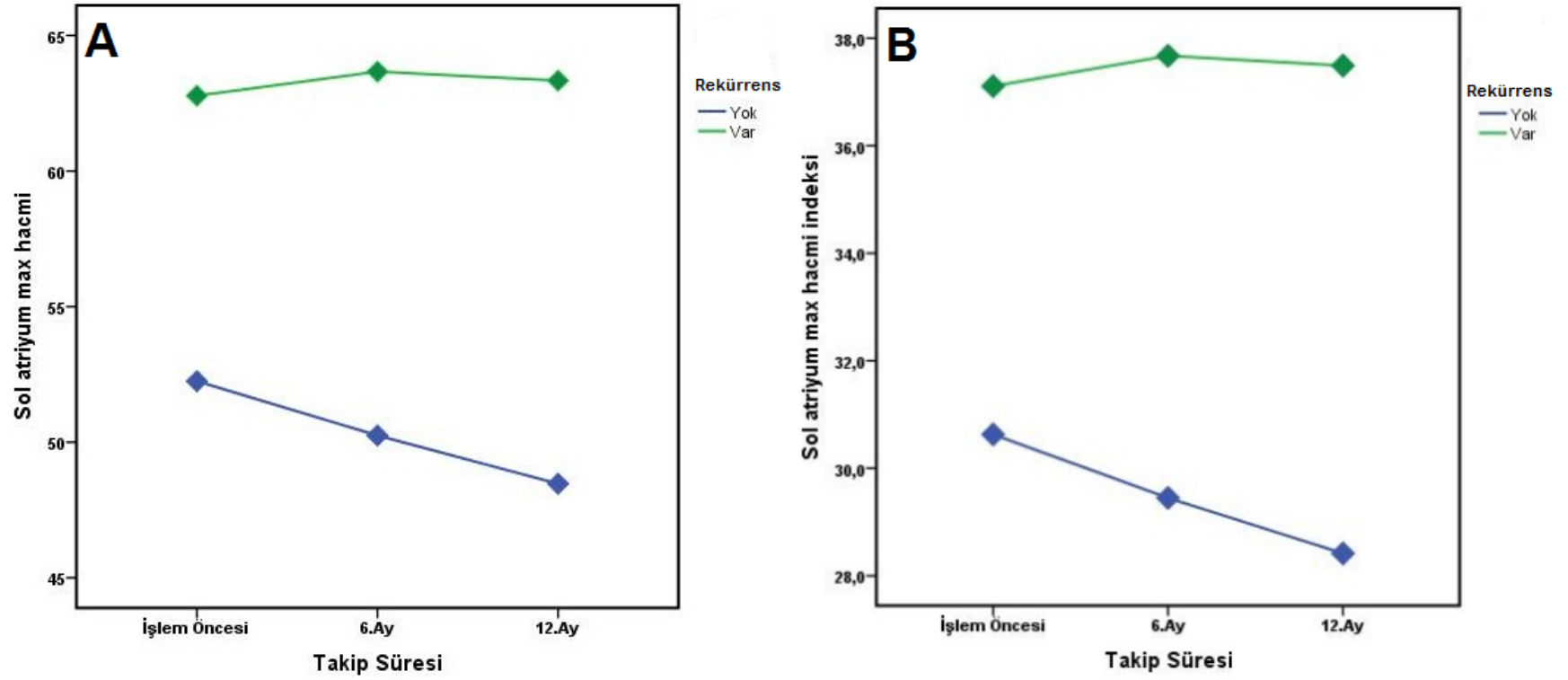
4.11. Rekürrens Gelişimi ve Fibrozis Varlığının Yapısal ve Elektriksel Yeniden Şekillenme Üzerine Etkileri

Yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin işlem öncesi ve izlem süresinde rekürrens gelişimine göre karşılaştırılması Tablo 4.13'te gösterildi. Rekürrens olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacminin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Rekürrens olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacmi işlem öncesi ve 6. ayda (52.25 ± 6.43 mL karşı 50.25 ± 6.09 mL, $p<0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (52.25 ± 6.43 mL karşı 48.47 ± 6.46 mL, $p<0.001$) ve 6. ay ile 12. ay (52.25 ± 6.43 mL karşı 48.47 ± 6.46 mL, $p<0.001$) arasında anlamlı bir azalma gösterdi. Rekürrens olan hastalarda izlem boyunca $SolA_{maks}$ hacminde anlamlı bir değişiklik olmadı ($p>0.05$). Fakat $SolA_{maks}$ hacminin rekürrens olmayan hastalarda rekürrens olan hastalara kıyasla

azalma gösterdiği saptandı (işlem öncesi: 52.25 ± 6.43 mL karşı 62.78 ± 3.42 mL, 6. ay: 50.25 ± 6.09 mL karşı 63.67 ± 3.0 mL, 12. ay: 48.47 ± 6.46 mL karşı 63.6 ± 4.9 mL, $p < 0.001$).

Rekürrens olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacim indeksinin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Rekürrens olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacim indeksi işlem öncesi ve 6. ayda (30.63 ± 3.6 karşı 29.45 ± 3.32 , $p < 0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (30.63 ± 3.6 karşı 28.42 ± 3.63 , $p < 0.001$) ve 6. ay ile 12. ay (29.45 ± 3.32 karşı 28.42 ± 3.63 , $p < 0.001$) arasında anlamlı bir azalma gösterdi. Rekürrens olan hastalarda izlem boyunca $SolA_{maks}$ hacim indeksinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Fakat $SolA_{maks}$ hacim indeksi rekürrens olmayan hastalarda rekürrens olan hastalara kıyasla azalma gösterdi (işlem öncesi: 30.63 ± 3.6 karşı 37.11 ± 2.25 , 6. ay: 29.45 ± 3.32 karşı 37.67 ± 2.71 , 12. ay: 28.42 ± 3.63 karşı 37.49 ± 3.72 , $p < 0.001$) (Şekil 4.6).

Rekürrens olmayan hastalarda TAİZ'nin izlem süresince azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Rekürrens olmayan hastalarda TAİZ işlem öncesi ve 6. ayda (127.94 ± 9.33 karşı 125.5 ± 9.19 , $p < 0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (127.94 ± 9.33 karşı 122.97 ± 7.92 , $p < 0.001$) ve 6. ay ile 12. ay (125.5 ± 9.19 karşı 122.97 ± 7.92 , $p < 0.001$) arasında anlamlı bir azalma gösterdi. Rekürrens olan hastalarda izlem boyunca TAİZ'de işlem öncesi ile 6. ay arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0.05$), işlem öncesi ile 12. ay (146.89 ± 9.93 karşı 149.37 ± 11.91 , $p < 0.001$) ve 6. ay ile 12. ay (146.67 ± 9.34 karşı 149.37 ± 11.91 , $p < 0.001$) arasındaki artışın anlamlı olduğu saptandı. TAİZ'nin rekürrens olmayan hastalarda rekürrens olan hastalara kıyasla azalma gösterdiği görüldü (işlem öncesi: 127.94 ± 9.33 karşı 146.89 ± 9.93 , 6. ay: 125.5 ± 9.19 karşı 146.67 ± 9.34 , 12. ay: 122.97 ± 7.92 karşı 149.37 ± 11.91 , $p < 0.001$).



Şekil 4.6. Rekürrens gelişmesi durumuna göre izlem süresinde SolA hacminde (A) ve hacim indeksindeki (B) değişimin gösterilmesi.

Tablo 4.13. Rekürrens gelişmesine göre işlem öncesi ve izlem boyunca yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmenin değerlendirilmesi

Değişkenler	Rekürrens (-)				Rekürrens (+)				Rekürrens (-) ile (+) arasındaki P Değeri
	İşlem Öncesi	6.ay	12.ay	P Değeri	İşlem Öncesi	6.ay	12.ay	P Değeri	
SolA _{maks} hacim	52.25±6.43 ^{a*}	50.25±6.09 ^{b*}	48.47±6.46 ^{c*}	<0.001	62.78±3.42*	63.67±3.0*	63.3±4.90*	0.685	0.001
SolA _{maks} hacim indeksi	30.63±3.6 ^{a*}	29.45±3.32 ^{b*}	28.42±3.63 ^{c*}	<0.001	37.11±2.25*	37.67±2.71*	37.49±3.72*	0.647	0.001
TAİZ, msn	127.94±9.33 ^{a*}	125.5±9.19 ^{b*}	122.97±7.92 ^{c*}	<0.001	146.89±9.93*	146.67±9.34 ^{b*}	149.37±11.91 ^{c*}	0.026	0.001
Sol intraatriyal EMG	18.75±8.77 ^{a*}	15.13±5.9 ^{b*}	12.5±4.65 ^{c*}	<0.001	33.0±10.16*	32.67±5.89 ^{b*}	35.78±6.82*	0.336	0.001
Sağ İntraatriyal EMG	6.5±6.73	6.03±4.97	6.22±4.96	0.611	8.11±2.57	8.33±4.36	9.22±4.02	0.367	0.223
İnteratriyal EMG	25.2±13.2 ^{a*}	21.16±9.09 ^{b*}	18.84±8.52 ^{c*}	<0.001	41.2±11.62*	41.0±9.33 ^{b*}	44.89±9.32 [*]	0.114	0.001

a) Grup içi işlem öncesi-6 ay arasında fark, p<0.05

b) Grup içi 6.Ay-12 Ay arasında fark, p<0.05

c) Grup içi işlem öncesi-12 Ay arasında fark, p<0.05

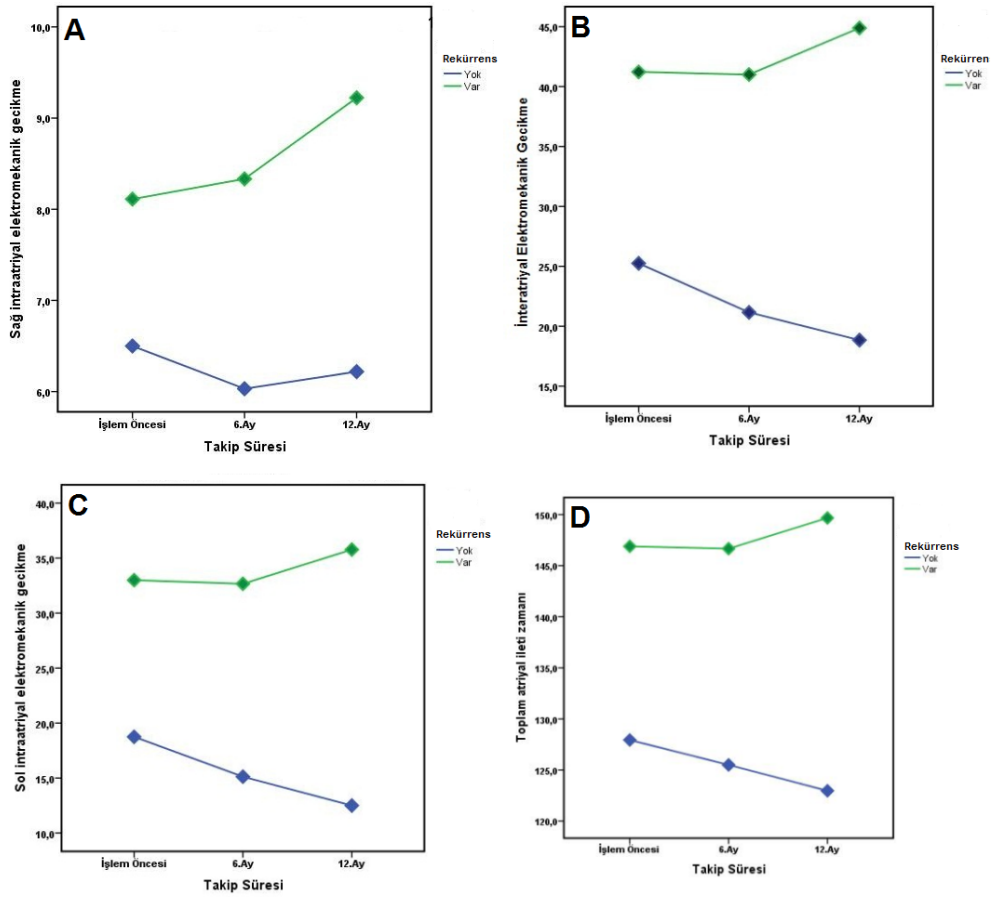
* İzlem süresindeki gruplar arası fark, p<0.05

* EMG: Elektromekanik gecikme; SolA: sol atriyum; TAİZ: toplam atriyal ileti zamanı

Rekürrens olmayan hastalarda sol intraatriyal EMG'nin izlem boyunca azaldığı gösterildi ($p<0.001$). Rekürrens olmayan hastalarda sol intraatriyal EMG'de işlem öncesi ile 6. ayda (18.75 ± 8.77 karşı 15.13 ± 5.9 , $p<0.001$), işlem öncesi ile 12. ayda (18.75 ± 8.77 karşı 12.5 ± 4.65 , $p<0.001$) ve 6. ay ile 12. ayda (15.13 ± 5.9 karşı 12.5 ± 4.65 , $p<0.001$) arasında anlamlı azalma gözlemlendi. Rekürrens olan hastalarda izlem boyunca sol intraatriyal EMG seviyesinde anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$); fakat 6. ay ile 12. ay arasında (32.67 ± 5.89 karşı 35.78 ± 6.82 , $p<0.01$) anlamlı bir artış olduğu saptandı. Sol intraatriyal EMG'nin rekürrens olmayan hastalarda rekürrens olan hastalara kıyasla azalma gösterdiği saptandı (işlem öncesi: 18.75 ± 8.77 karşı 33.0 ± 10.16 , 6.ay: 15.13 ± 5.9 karşı 32.67 ± 5.89 , 12. ay: 12.5 ± 4.65 karşı 35.78 ± 6.82 , $p<0.001$).

Rekürrens olan ve olmayan hastalarda izlem boyunca sağ intraatriyal EMG değişimi birbirine benzerdi ve farklılık göstermedi.

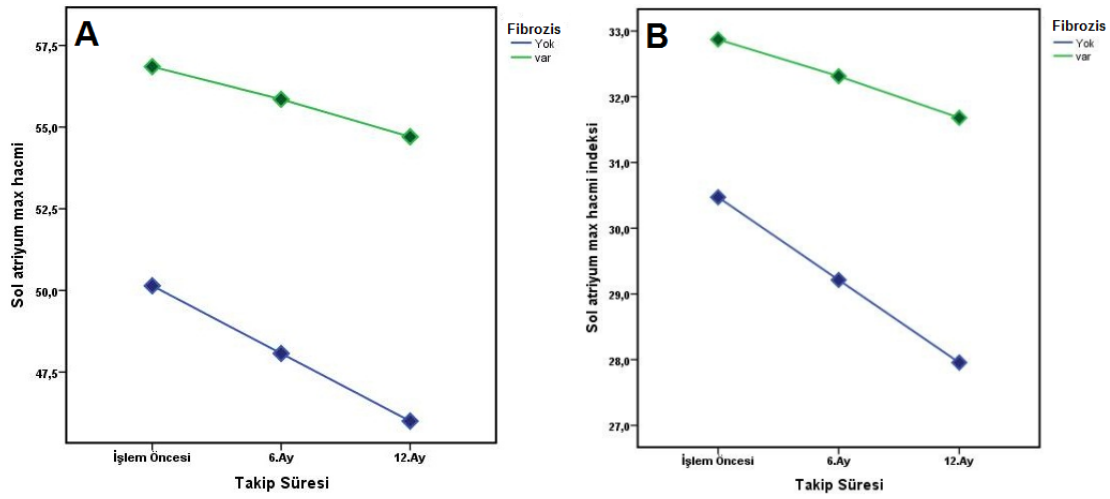
Rekürrens olmayan hastalarda interatriyal EMG'nin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Rekürrens olmayan hastalarda interatriyal EMG işlem öncesi ve 6. ayda (25.2 ± 13.2 karşı 21.16 ± 9.09 , $p<0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (25.2 ± 13.2 karşı 18.84 ± 8.52 , $p<0.001$) ve 6. ay ile 12. ay (21.16 ± 9.09 karşı 18.84 ± 8.52 , $p<0.001$) arasında anlamlı azalma gösterdi. Rekürrens olan hastalarda izlem boyunca interatriyal EMG süresinde anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$); fakat 6. ay ile 12. ay arasında (41.0 ± 9.33 karşı 44.89 ± 9.32 , $p<0.01$) anlamlı bir artış olduğu saptandı. İnteratriyal EMG rekürrens olmayan hastalarda rekürrens olan hastalara kıyasla azalma gösterdi (işlem öncesi: 25.2 ± 13.2 karşı 41.2 ± 11.62 , 6.ay: 21.16 ± 9.09 karşı 41.0 ± 9.33 , 12.ay: 18.84 ± 8.52 karşı 44.89 ± 9.32 , $p<0.001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. İzlem boyunca rekürrens gelişimine göre elektriksel yeniden şekillenme parametrelerindeki değişim.

Hastaların fibrozis varlığına göre elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme parametrelerindeki izlem süresindeki değişim Tablo 4.14’te gösterildi. Fibrozis olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacminin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p<0,001$). Fibrozis olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacminin işlem öncesi ve 6.ayda (50.14 ± 5.75 mL karşı 48.07 ± 5.23 mL, $p<0,001$), işlem öncesi ve 12.ayda (50.14 ± 5.75 mL karşı 46.0 ± 5.32 mL, $p<0,001$) ve 6.ay ile 12.ay (48.07 ± 5.23 mL karşı 46.0 ± 5.32 mL, $p<0,001$) arasında anlamlı azaldığı gözlemlendi. Fibrozis olan hastalarda izlem boyunca $SolA_{maks}$ hacminde işlem öncesi ve 12.ayda (56.85 ± 7.1 mL karşı 54.7 ± 8.71 mL, $p<0.01$) ve 6.ay ile 12.ayda (55.85 ± 7.77 mL karşı 54.7 ± 8.71 mL, $p<0.01$) anlamlı bir azalma gösterdi. $SolA_{maks}$ hacmi fibrozis olmayan hastalarda fibrozis olanlara kıyasla azalma gösterdi (işlem öncesi: 50.14 ± 5.75 mL karşı 56.85 ± 7.1 mL, 6.ay: 48.07 ± 5.23 mL karşı 55.85 ± 7.77 mL, 12.ay: 46.0 ± 5.32 mL karşı 54.7 ± 8.71 mL, $p=0.002$).

Fibrozis olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacim indeksinin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Fibrozis olmayan hastalarda $SolA_{maks}$ hacim indeksi işlem öncesi ve 6. ayda (30.47 ± 3.68 karşı 29.21 ± 3.32 , $p<0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (30.47 ± 3.68 karşı 27.96 ± 3.36 , $p<0.001$) ve 6. ay ile 12. ayda (29.21 ± 3.32 karşı 27.96 ± 3.36 , $p<0.001$) anlamlı azalma gösterdi. Fibrozis olan hastalarda izlem boyunca $SolA_{maks}$ hacim indeksinde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), bu farkın işlem öncesi ile 12. ay arasında gerçekleştiği (32.87 ± 4.41 karşı 31.68 ± 5.62 , $p<0.001$) gözlemlendi. $SolA_{maks}$ hacim indeksi fibrozis olmayan hastalarda fibrozis olan hastalara kıyasla azalma gösterdi (işlem öncesi: 30.47 ± 3.68 karşı 32.87 ± 4.41 , 6.ay: 29.21 ± 3.32 karşı 32.31 ± 4.97 , 12.ay: 27.96 ± 3.36 karşı 31.68 ± 5.62 , $p=0.043$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Fibrozis varlığına göre izlem süresinde SolA hacminde ve hacim indeksinde değişim

Tablo 4.14. Fibrozis varlığına göre izlem boyunca değerlendirilen yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme parametreleri

Değişkenler	Fibrozis (-)				Fibrozis (+)				Fibrozis (-) ile (+) arasındaki P Değeri
	İşlem Öncesi	6.ay	12.ay	P Değeri	İşlem Öncesi	6.ay	12.ay	P Değeri	
SolA _{maks} hacmi, mL	50.14±5.75 ^{a*}	48.07±5.23 ^{b*}	46.0±5.32 ^{c*}	<0.001	56.85±7.1*	55.85±7.77 ^{b*}	54.7±8.71 ^{c*}	0.009	0.002
SolA _{maks} hacim indeksi, mL/m ²	30.47±3.68 ^a	29.21±3.32 ^{b*}	27.96±3.36 ^{c*}	<0.001	32.87±4.41	32.31±4.97*	31.68±5.62 ^{c*}	0.025	0.043
Sol intraatriyal EMG, msn	20.79±9.92 ^a	15.43±5.57 ^b	12.64±3.9 ^{c*}	<0.001	22.44±11.32	20.82±10.47	20.19±12.6*	0.093	0.136
İnteratriyal EMG, msn	27.43±17.0 ^a	21.57±9.93	19.14±8.53 ^c	<0.001	29.44±13.15	25.51±12.27	27.37±15.37	0.600	0.212

a) Grup içi İşlem öncesi-6 ay arasında fark, p<0,05

b) Grup içi 6.Ay-12 Ay arasında fark, p<0,05

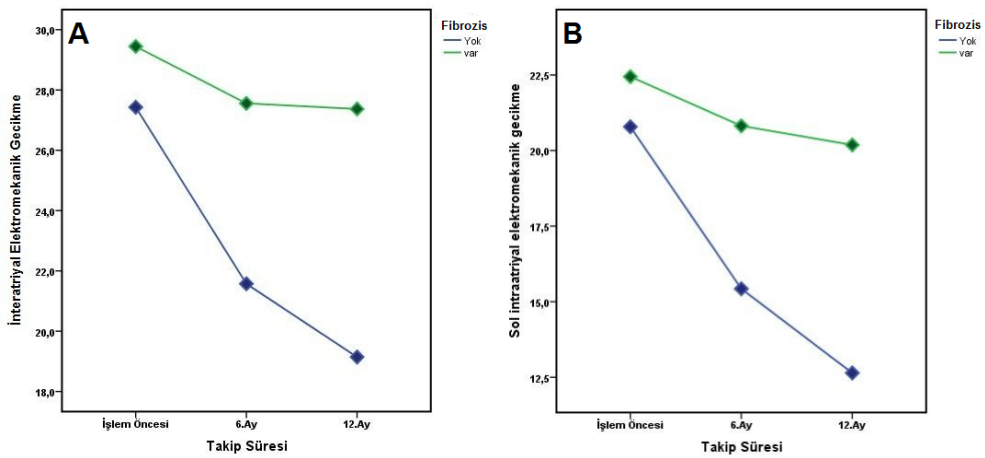
c) Grup içi İşlem öncesi-12 Ay arasında fark, p<0,05

* İzlem süresindeki gruplar arası fark, p<0,05

* EMG: Elektromekanik gecikme; SolA: sol atriyum

Fibrozis olmayan hastalarda sol intraatriyal EMG'nin izlem boyunca azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Fibrozis olmayan hastalarda sol intraatriyal EMG işlem öncesi ve 6. ayda (20.79 ± 9.92 karşı 15.43 ± 5.57 , $p < 0.001$), işlem öncesi ve 12. ayda (20.70 ± 9.92 karşı 12.64 ± 3.9 , $p < 0.001$) ve 6. ay ile 12. ayda (15.43 ± 5.57 karşı 12.64 ± 3.9 , $p < 0.001$) anlamlı bir azalma gösterdi. Fibrozis olan hastalarda izlem boyunca sol intraatriyal EMG seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$) görüldü. İzlem boyunca sol intraatriyal EMG'deki değişimin fibrozis olmayan hastalarda fibrozis olan hastalara kıyasla benzer olduğu gözlemlendi ($p > 0.05$).

Fibrozis olmayan hastalarda sağ intraatriyal EMG'nin izlem süresince azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Fibrozis olmayan hastalarda sağ intraatriyal EMG işlem öncesi ve 6. ayda (27.43 ± 17.0 karşı 21.57 ± 9.93 , $p < 0.001$) ve işlem öncesi ve 12. ayda (27.43 ± 17.0 karşı 19.14 ± 8.53 , $p < 0.001$) anlamlı bir azalma gösterdi. Fibrozis olan hastalarda izlem boyunca interatriyal EMG'de anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$) gözlemlendi. İzlem boyunca interatriyal EMG'de fibrozis olmayan hastalarda fibrozis olan hastalara kıyasla fark olmadığı saptandı (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Fibrozis varlığına göre izlem süresinde elektriksel yeniden şekillenme parametrelerindeki değişim.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kriyobalon ile kateter ablasyonu yapılan 41 lone paroksizmal AF hastasında işlem öncesi kardiyak MRG ile saptanan SolA geç gadolinyum tutulumu (fibrozis) yaygınlığının ve serum TGF- β 1 düzeyinin izlemde gelişen rekürrens üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma sonucuna göre ortanca 18 aylık izlem süresinde hastaların %78.1'i AF'siz izlendi. Yirmi yedi (%65.9) hastada SolA fibrozis izlenmiş olup ortanca fibrozis yaygınlığı %5 idi. AF atak süresinin uzunluğu ve serum TGF- β 1 düzeyi SolA fibrozis yaygınlığının bağımsız öngördürücüleri olarak saptanırken, erken rekürrens gelişimi ve SolA fibrozis yaygınlığı ablasyon sonrası rekürrensin bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu.

Lone AF tanım olarak yapısal kardiyovasküler anormalliğin eşlik etmediği ve genç hastalarda görülen iyi huylu AF alt tipi olarak düşünülse de (2), bu hastalarda da bazı yapısal değişikliklerin olabileceği öne sürülmüştür. Frustaci ve ark. (54) yaptıkları çalışmada 12 lone paroksizmal AF hastalarının hepsinin atriyal biyopsi örneklerinde yama tarzında fibrozis ve inflamatuvar infiltrasyon saptarken, 11 sağlıklı bireyde herhangi bir anormallik gözlememiştir. Benzer şekilde Stiles ve ark. (46) daha önce aritmik olay öyküsü olmayan 25 lone paroksizmal AF hastasında miyokardiyal voltaj kaybı ve uzamış atriyal refraktörlük gibi biatriyal anormallik olduğunu göstermiştir. Fibrotik değişiklikler ve yapısal yeniden şekillenme, sol atriyal substratta değişikliğe neden olarak reentri oluşumu için gereken devrenin oluşumunu sağlamakta ve aritminin yayılmasına neden olmaktadır. Ayrıca birçok çalışmada inflamasyonun da lone AF'nin başlamasında ve devamlılığında rol oynadığı gösterilmiştir (161). Yaptığımız bu çalışma sonucunda önceki çalışmaları destekler şekilde lone paroksizmal AF hastalarında yapısal yeniden şekillenmenin önemli basamaklarından biri olan sol atriyal fibrozisin sık olduğunu (%65.9) gözledik.

Kardiyak MRG günümüz kardiyoloji pratiğinde sıkça kullanılmaya başlanılan ve önemli avantajları bulunan bir tanısal yöntemdir. Kardiyak MRG'de geç tutulum olması nekroza bağlı doku fibrozisi ve yeniden şekillenmesini karakterize etmektedir. Aritmi oluşumunu arttıran ventrikül miyokardındaki doku heterojenliğinin karakterizasyonu ve

miyokardiyal iskemi durumunda cansız ve sersemlemiş doku ayrımının yapılmasında önemli yeri vardır (162,163). SoLA duvarının görüntülenmesindeki uzaysal çözünürlük ile ilgili zorluklar nedeniyle, MRG'de geç tutulum tekniğinin başarısı büyük çoğunlukla ventriküler patolojilerle sınırlı kalmıştır. Oakes ve ark. (9) geliştirmiş oldukları yeni bir yöntemle SoLA dokunun analizi ve görüntülenmesi için yeterli uzaysal çözünürlük ve sinyal-gürültü oranı ile MRG'de geç tutulumun başarılı bir şekilde elde edilmesini sağlamışlardır. Eşik-bazlı algoritma ile SoLA fibrozisin yaygınlığının hesaplanmasını sağlamışlardır. Seksen bir AF hastasının alındığı bu çalışmada SoLA fibrozis ciddiyeti artışıyla PV izolasyonu başarısının azaldığını göstermişlerdir. Aynı merkezden yapılan 40 lone AF ve 293 lone olmayan AF hastasının alındığı çalışmada Mahnkopf ve ark. (164) MRG'deki sol atriyal geç tutulum ile saptanan yeniden şekillenmenin AF tipinden ve ek hastalıklardan bağımsız olarak hastalığın ilerlemesinde etkili olduğunu ve kateter ablasyonu başarısının bağımsız öngördürücüsü olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak bizim çalışmamızda da 41 lone paroksizmal AF hastasında SoLA fibrozis yüzdesi kriyobalon ile AF ablasyonu sonrası rekürrensin bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı. Hatta fibrozis yüzdesi $>20\%$ alındığında 100% duyarlılık ve 93.75% özgüllük ile rekürrens gelişimini öngördüğü gösterildi. Bu bilgiler ışığında her ne kadar AF tanı ve tedavisinde güncel kılavuzların önerdiği invaziv olmayan testlerle (ekokardiyografi gibi) yapısal anormallikler dışlansa da, lone AF hastalarında da fibrozis ve inflamasyon gibi yapısal değişiklikler görülmekte olup hem hastalık başlamasına hem de devam etmesine zemin oluşturmaktadır. Dolayısıyla kardiyak MRG bu hastaların hem tedavi seçiminde hem de tedavi başarısını öngörmede önemli rol oynamaktadır.

Atriyal fibrilasyonun kendisinin yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (3,29,38). Allessie ve ark. (29) kısa süreli AF ataklarının daha az atriyal yeniden şekillenmeye neden olduğunu saptamıştır. Bu sonuçları destekler şekilde yakın zamanda yapılan bir çalışmada Kuppahally ve ark. (165) persistan AF hastalarında paroksizmal AF hastalarına göre daha fazla SoLA fibrozis olduğunu göstermiştir. Mahnkopf ve ark. (164) yaptığı çalışmada da lone AF hastaları daha çok paroksizmal AF iken, lone olmayan AF hastalarının çoğunlukla persistan AF olduğu görülmüştür. Fibrozisin AF süresinden ve tipinden bağımsız olarak etkili olduğunu

bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da hastalarda ortalama 60 aydır AF semptomları bulunurken, fibrozis varlığının bu süreden bağımsız olduğu görüldü. Tek değişkenli doğrusal regresyon analizinde AF ataklarının sıklığı ve atağın süresi arttıkça SolA fibrozis yüzdesinin de anlamlı olarak arttığı saptanırken, çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde sadece AF atağının süresinin anlamlı olarak etkili olduğu bulundu. Daha önceki raporları destekler şekilde bu bulguya göre, semptomların ne kadar süredir olmasından çok AF ataklarının ne kadar uzun olduğu yapısal yeniden şekillenmeyi daha çok etkilemektedir.

Kateter ile AF ablasyon yöntemi ilaç tedavisine dirençli hastalarda uygulanması önerilen önemli tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. RF kateter ablasyonunun anti-aritmik ilaçlarla karşılaştırıldığında semptomatik AF tedavisinde daha başarılı olduğu birçok çalışma sonuçları ile gösterilmiştir (111,112). Ancak tromboembolizm, kardiyak perforasyon ve komşu yapıların hasarlanması gibi majör komplikasyonların görülme sıklığı sanıldığı kadar az değildir (7,112,166,167). 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. Yakın zamanda klinik kullanıma giren ve etkinliği prelinik ve klinik çalışmalarda gösterilmiş olan balon kateteri kullanılarak (Arctic Front) kriyotermal ablasyon yöntemi AF tedavisinde seçenek olarak kullanıma girmiştir.

Dünya çapında günümüze kadar yaklaşık 20,000 hastaya kriyobalon bazlı PV ablasyonu yapılmıştır. 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

(168). Yakın zamanda Andrade ve ark. (153) kriyobalon bazlı ablasyonun kümülatif erken deneyim sonuçlarını yayımlamıştır. Bu meta-analiz sonuçlarına göre >%98 hastada komplet PV izolasyonu sağlanırken, tek kriyobalon işlemi ile 1 yıllık rekürren AF'siz yaşam ilk 3 aylık süre kör dönem olarak alındığında paroksizmal AF için %73 ve persistan AF için %45.1 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk 3 aylık süre değerlendirme dışında bırakıldığında ortanca 18 aylık izlemde rekürren AF'siz yaşam lone paroksizmal AF için %78.1 olarak bulundu. İşlem başarısının hasta grubumuzda önceki çalışma raporlarına göre görece yüksek olmasının nedenleri arasında; seçilmiş hasta grubunun alınması, yapısal kalp hastalıklarının bulunmaması, hasta sayısının az olması ve merkezimizin kriyobalon ile AF ablasyonu konusundaki tecrübesi sayılabilir. Kateter ile paroksizmal AF ablasyonu sonrası rekürrensin en sık nedeni PV re-konneksiyonu olup, 28 mm kriyobalon kullanımı sonrası genellikle inferiyor lokasyonlarda ve sol atriyal apendiks-PV bileşkesinde görülmektedir (169,170). Kriyobalon ile rekürrens gelişen hastalarda merkezimizde RF ile AF ablasyonu uygulanmaktadır. Biz de çalışma grubunda rekürrens gelişen 3 hastaya RF ile ablasyon uyguladık ve bu hastalarda PV rekonneksiyonu olduğunu gözledik.

AF ablasyonunun etkinliğinin klinik öngördürücüleri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır (97,171-177). En az 1 çalışmada olumsuz sonuçlanımlara neden olan öngördürücüler arasında; non-paroksizmal AF (özellikle uzun süreli persistan AF), uyku apnesi ve obezite, SoLA boyutunda artış, ileri yaş, hipertansiyon, TAİZ, erken rekürrens ve kardiyak MRG ile saptanan atriyal fibrozis bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da tek değişkenli Cox regresyon analizinde ileri yaş, EHRA skoru, AF atak sıklığı ve atak süresi, sigara kullanımı, SoLA fibrozis yaygınlığı, SğA fibrozis varlığı, işlem öncesi

ESH, CRP ve TGF- β 1 düzeyleri, erken rekürrens olması, mitral inflow E ve A, E/A, deselerasyon zamanı, IVRZ, SolA supero-inferiyor çapı, SolA_{maks} hacmi ve hacim indeksi, septal E/E', lateral E/E', TAİZ, sol intraatriyal EMG, interatriyal EMG ve kardiyak MRG ile ölçülen SolA hacmi rekürrensin öngördürücüleri olarak saptanırken; çok değişkenli Cox regresyon analizinde sadece SolA fibrozis yaygınlığı ve erken rekürrens gelişmesi rekürrensin bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. SolA fibrozisindeki %5'lik artış rekürrens riskini 5.6 kat arttırırken, erken rekürrens gelişmesinin rekürrens riskini 1.44 kat arttırdığı saptandı. Yapısal yeniden şekillenmenin diğer bulgularının çok değişkenli analizde istatistiksel olarak etkisiz bulunmasının nedenleri arasında hastaların lone paroksizmal AF grubu olması nedeniyle bulguların çoğunun normal referans aralığında tespit edilmesi, hasta sayısının az olması ve birbiriyle ilişkili olan çok sayıda değişkenin birlikte modele alınması sayılabilir. Ek olarak elektriksel yeniden şekillenmenin bulguları olan TAİZ, sol intraatriyal EMG ve interatriyal EMG tek tek değerlendirildiğinde rekürrens üzerine etkili bulunurken, çok değişkenli analizde bu etkileri kaybolmuştur. Bu bulgular da lone paroksizmal AF hastalarında ablasyon sonrası AF rekürrensinde yapısal yeniden şekillenmenin elektriksel yeniden şekillenmeden daha ön planda olduğunu düşündürmektedir.

Atriyal fibrilasyonun devamlılığı için tetikleyicilerin ve atriyal substratın gerekliliği bilinmektedir (41). Her ne kadar kateter ile AF ablasyonu sonucunda tetikleyici rolü oynayan PV'ler izole edilse de, hastaların yaklaşık %30'unda istenilen başarı sağlanamamaktadır (112,178). Dolayısıyla PVI ile başarı sağlanamayan bu hastalarda atriyal substratın rolünün olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle SolA posteriyor duvarının AF başlamasında ve devam etmesinde etkili olduğu

gösterilmiştir (166,167). Yapısal yeniden şekillenmenin göstergesi olan SolA fibrozis, atriyal substratın devamlılığını ve aritminin tekrarını öngörmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda hem SolA fibrozis yaygınlığının hem de bölgesel yerleşiminin PVI başarısını öngördüğü gösterilmiştir (164,179). Bu bulgular sonucunda kardiyak MRG ile görüntülenebilen sol atriyal fibrozisin AF hastalarının triyajında önemli yerinin olduğu ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda da SolA posteriyor duvarında fibrozis varlığının rekürrens gelişen grupta daha sık olduğu gözlenmiştir. Posteriyor duvardaki fibrozis varlığı tek başına rekürrensin öngördürücüsü olarak bulunurken, diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde etkisini kaybetmiştir.

Atriyal fibrilasyon ve atriyal fibrozis arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Fibrozis atriyal yapısal yeniden şekillenmenin karakteristik bulgularından biri olup, dejenere olan sağlıklı miyositlerin yerini ekstraselüler matriks yapı taşları (kollajen, fibrilin, fibronektin gibi) almaktadır (65). Fibrozis gelişiminde temel olarak üç mekanizma rol oynamaktadır; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, TGF- β 1 ve oksidatif stres yolları. Bu mekanizmalar çeşitli durumlarda aktive olup birbiriyle ilişki içinde etkiler oluşturular ve AF ile ilişkili klinik sonuçlara neden olurlar (180). Bu mekanizmalar içerisinde TGF- β 1, anjiyotensin-II'nin birincil aracısı olup fibrozis yollarının merkezinde yer almaktadır (181). Smit ve ark. (182) ritim kontrolü seçilen 100 kısa-süreli persistan AF hastasını aldıkları çalışmada, 1 yıllık izlemde hastaların %29'unda AF'nin kalıcı hale geldiği ve bazal TGF- β 1 düzeyi, erken AF rekürrensi ve SolV ejeksiyon fraksiyonu kalıcı AF gelişimi için bağımsız öngördürücü olarak rapor edilmiştir. TGF- β 1, diğer birçok çalışmada da hem AF rekürrensini hem de başarısız kardioversiyonu öngörmeye bağımsız değişken olarak bulunurken (183,184), fibrozisin

ilerlemesi ve bu mekanizma üzerinden de AF'nin kalıcı hale gelmesine yol açtığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da ablasyon öncesi ölçülen serum TGF- β 1 düzeyi fibrozis oluşumunun ve yaygınlığının bağımsız öngördürücüsü olarak bulundu. Fibrozis oluşumu ve yaygınlığı ile güçlü ilişkisi nedeniyle ablasyon sonrası rekürrens gelişimini öngören modelde TGF- β 1 düzeyi analize alınmadı. Ancak serum TGF- β 1 düzeyinin fibrozis gelişimini ve yaygınlığının artışı etkilediği ve fibrozis yaygınlığının da ablasyon sonrası rekürrens gelişiminde etkili olduğu göz önüne alındığında AF ve fibrozis ilişkisindeki patofizyolojik işleyişi açıklamaktadır.

Atriyal fibrilasyon hastalarındaki yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme fenomeni her ne kadar bilinen bir kavram olsa da (185), lone AF hastaları ile ilgili literatürdeki veriler yetersizdir. Frustaci ve ark. (54) lone AF hastalarından alınan biyopsi örneklerinde anormal atriyal histoloji varlığını rapor ederken, Mahnkopf ve ark. (164) kardiyak MRG'de geç tutulum tekniği ile lone AF hastalarında hastalık süresinden, komorbid durumların varlığından ve AF tipinden bağımsız olarak yaygın yapısal yeniden şekillenme olduğunu göstermişlerdir. AF gelişiminde genetiğin rolünün tanımlanmasından yola çıkarak (186), lone AF hastalarında bu yapısal yeniden şekillenmenin belki de genetik altyapıya bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da, diğer birçok değişkenden bağımsız olarak fibrozis yaygınlığının rekürrens öngördürücüsü çıkması ve fibrozis - TGF- β 1 ilişkisi belki de altta yatan bir genetik mutasyon ya da fazla ekspresyona bağlı değişikliklerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Kriyobalon ile AF ablasyonunda akut işleme bağlı komplikasyon hızı RF ablasyona göre daha az olup, $\%3-5$ gibi görece daha az bildirilmiştir (112,166,167).

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 (153). Aynı meta-analizde kriyobalon ile PV stenozu nadiren bildirilirken (%0.17), atriyo-özefajiyel fistül %0 bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda majör komplikasyon gözlenmezken, 2 hastada inguinal bölgede hafif hematoma gözlemlendi. Hiçbir hastada frenik sinir felci gözlenmedi. Komplikasyon hızının literatürdeki raporlara göre nispeten düşük olmasının nedeni, merkezimizin kriyobalon ile AF ablasyonu konusundaki deneyimine ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Atrial fibrilasyonun kateter ablasyon ile tedavi edilmesi sonucunda atriyal ters yeniden şekillenme (SolA boyutlarında küçülme, SolA fonksiyonlarında düzelme, SolV diyastolik fonksiyonlarda iyileşme gibi) geliştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (187-192). Erdei ve ark. (193) otuz altı paroksizmal AF hastasında kriyobalon ile AF ablasyonunun SolA yeniden şekillenme üzerine etkisini araştırdığı çalışmada, 1 yıllık izlem süresinde rekürrens gelişen hastalarda SolA çapı ve hacmi artarken, SolA fonksiyonlarında azalma olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalar ablasyon öncesi ve ablasyon sonrası 6. ve 12. ayda ekokardiyografi ile değerlendirildiklerinde; rekürrens gelişen hastalarda SolA hacmi ve hacim indeksi zaman içerisinde değişmezken, rekürrens gelişmeyen hastalarda SolA hacminde ve hacim indeksinde istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı. Rekürrens gelişen hastalarda toplam atriyal ileti süresi izlem süresinde uzarken, rekürrens gelişmeyen hastalarda anlamlı olarak kısalmıştır. Rekürrens gelişen hastalarda sol intraatriyal ve interatriyal EMG zaman içerisinde değişmezken, rekürrens gelişmeyen grupta anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgularda ablasyonun başarılı olduğu hastalarda hem yapısal hem

de elektriksel ters yeniden şekillenme olduğunu göstermektedir. Kardiyak MRG’de tespit edilen fibrozisin AF ablasyonu sonrası ters yeniden şekillenmenin ekokardiyografik parametreleri üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, Kuppahally ve ark. (192) ablasyon sonrası 6 ± 3 aylık izlem süresinde SolA fibrozisi $< \%10$ olan hastalarda SolA antero-posteriyor ve supero-inferiyor çapında ve hacminde azalma olurken, SolA fibrozisi $> \%10$ olan hastalarda SolA supero-inferiyor çapında azalma gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda hastalarda ablasyon sonrası izlem süresinde SolA hacminde ve hacim indeksinde fibrozisten bağımsız olarak anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir. Fibrozis olmayan hastalarda zaman içerisinde elektriksel ters yeniden şekillenme olduğu saptanırken, fibrozis olan grupta bu değişikliğin anlamlı olmadığı saptandı.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Hasta sayısının az olması, çalışma grubunun sadece lone paroksizmal AF hastalarından oluşması ve izlem süresinin görece kısa olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

7. SONUÇLAR

- Kriyobalon bazlı kateter ablasyonu antiaritmik ilaca dirençli AF tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneğidir.
- Lone AF hastalarında her ne kadar yapısal kardiyovasküler hastalık olmadığı düşünülse de, kardiyak MRG ile geç gadolinyum tutulumu tekniği ile bu hastalarda da yaygın yapısal değişikliklerin olduğu saptanabilmektedir.
- Serum TGF- β 1 düzeyi ve AF atak uzunluğu sol atriyal fibrozis yaygınlığını öngörmektedir.
- Kardiyak MRG ile geç gadolinyum tutulumu tekniği kullanılarak hesaplanan sol atriyal fibrozis yaygınlığı ve ablasyon sonrası erken rekürrens olması AF ablasyonu başarısını öngörmektedir.
- AF ablasyonu sonrası rekürrens gelişmesi ve ablasyon öncesi fibrozis varlığı hastalarda yapısal ve elektriksel ters yeniden şekillenme üzerine etkilidir.
- Kardiyak MRG ile geç tutulum tekniği AF ablasyonu için hasta seçiminde etkin rol oynayabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449-53.
2. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
3. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
4. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
5. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice Chart international consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:560-80.
6. 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* 2007;9:335-79.
7. 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. *Europace* 2012;14:528-606.
8. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:285-92.
 9. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2009;119:1758-67.
 10. Verheule S, Sato T, Everett Tt, et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circ Res* 2004;94:1458-65.
 11. Remes J, van Brakel TJ, Bolotin G, et al. Persistent atrial fibrillation in a goat model of chronic left atrial overload. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1005-11.
 12. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82:792-7.
 13. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e257-354.
 14. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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* 2010;12:1360-420.
 15. 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* 2001;285:2370-5.
16. 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.
 17. 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.
 18. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
 19. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534-9.
 20. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
 21. 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. *Eur Heart J* 2005;26:2422-34.
 22. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423-34.
 23. Kopecky SL. Idiopathic atrial fibrillation: prevalence, course, treatment, and prognosis. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:27-31.
 24. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2803-17.
 25. 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;115:3050-6.
 26. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103:769-77.

27. Nattel S, Ehrlich J. Atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004:512-522.
28. 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. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:153-68.
29. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
30. Chen PS, Chou CC, Tan AY, et al. The mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 Suppl 3:S2-7.
31. Jais P, Hocini M, Macle L, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106:2479-85.
32. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:220-4.
33. 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.
34. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-20.
35. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1968;1:145-6.
36. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58:59-70.
37. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008;5:872-9.
38. 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;91:1588-95.
39. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:204-16.

40. Atrial Fibrillation In: Miller JM, Issa FZ, Zipes DP, eds. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:208-286.
41. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
42. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004;110:3293-9.
43. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:965-72.
44. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, Wolfson P, Galloway M, Garratt CJ. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101:1145-51.
45. Fynn SP, Todd DM, Hobbs WJ, Armstrong KL, Fitzpatrick AP, Garratt CJ. Clinical evaluation of a policy of early repeated internal cardioversion for recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:135-41.
46. Stiles MK, John B, Wong CX, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1182-91.
47. Schotten U, Duytschaever M, Ausma J, Eijsbouts S, Neuberger HR, Allessie M. Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial fibrillation go hand in hand. *Circulation* 2003;107:1433-9.
48. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743-9.
49. 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. *Am J Cardiol* 1998;82:869-74.
50. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010;12:342-6.

51. Olgin J. Electrophysiology of the pulmonary veins: Mechanisms of initiation of atrial fibrillation. . In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004:355-362.
52. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:21-5.
53. Thiedemann KU, Ferrans VJ. Left atrial ultrastructure in mitral valvular disease. *Am J Pathol* 1977;89:575-604.
54. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
55. Li D, 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.
56. Knackstedt C, Gramley F, Schimpf T, et al. Association of echocardiographic atrial size and atrial fibrosis in a sequential model of congestive heart failure and atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2008;17:318-24.
57. Verheule S, Wilson E, Everett Tt, Shanbhag S, Golden C, Olgin J. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation* 2003;107:2615-22.
58. Silver MA, Pick R, Brilla CG, Jalil JE, Janicki JS, Weber KT. Reactive and reparative fibrillar collagen remodelling in the hypertrophied rat left ventricle: two experimental models of myocardial fibrosis. *Cardiovasc Res* 1990;24:741-7.
59. Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:174-80.
60. Zhao XY, Zhao LY, Zheng QS, et al. Chymase induces profibrotic response via transforming growth factor-beta 1/Smad activation in rat cardiac fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2008;310:159-66.
61. Goudis CA, Kallergis EM, Vardas PE. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation. *Europace* 2012;14:623-30.
62. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;48:9-28.

63. Hanna N, Cardin S, Leung TK, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004;63:236-44.
64. Pellman J, Lyon RC, Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2009;48:461-7.
65. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:802-9.
66. Agrotis A, Kalinina N, Bobik A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3:55-61.
67. Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta(1). *Mol Genet Metab* 2000;71:418-35.
68. Hao J, Wang B, Jones SC, Jassal DS, Dixon IM. Interaction between angiotensin II and Smad proteins in fibroblasts in failing heart and in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H3020-30.
69. Evans RA, Tian YC, Steadman R, Phillips AO. TGF-beta1-mediated fibroblast-myofibroblast terminal differentiation-the role of Smad proteins. *Exp Cell Res* 2003;282:90-100.
70. Nakajima H, Nakajima HO, Salcher O, et al. Atrial but not ventricular fibrosis in mice expressing a mutant transforming growth factor-beta(1) transgene in the heart. *Circ Res* 2000;86:571-9.
71. Kim SK, Park JH, Kim JY, et al. High plasma concentrations of transforming growth factor-beta and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodeling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2011;75:557-64.
72. Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *J Cell Mol Med* 2006;10:243-57.
73. Nag AC. Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios* 1980;28:41-61.

74. Popescu LM, Gherghiceanu M, Hinescu ME, et al. Insights into the interstitium of ventricular myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC). *J Cell Mol Med* 2006;10:429-58.
75. Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JI, West AB. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999;277:C1-9.
76. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:809-20.
77. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Stimulation of collagen production by transforming growth factor-beta1 during differentiation of cardiac fibroblasts to myofibroblasts. *Hypertension* 2002;39:258-63.
78. Petrov VV, Fagard RH, Lijnen PJ. Transforming growth factor-beta(1) induces angiotensin-converting enzyme synthesis in rat cardiac fibroblasts during their differentiation to myofibroblasts. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1:342-52.
79. Yokoyama T, Sekiguchi K, Tanaka T, et al. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol* 1999;276:H1968-76.
80. Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF, Joly AH. CTGF expression is induced by TGF- beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:1805-19.
81. Riser BL, Cortes P, Heilig C, et al. Cyclic stretching force selectively up-regulates transforming growth factor-beta isoforms in cultured rat mesangial cells. *Am J Pathol* 1996;148:1915-23.
82. Carver W, Nagpal ML, Nachtigal M, Borg TK, Terracio L. Collagen expression in mechanically stimulated cardiac fibroblasts. *Circ Res* 1991;69:116-22.
83. Kamkin A, Kiseleva I, Lozinsky I, Scholz H. Electrical interaction of mechanosensitive fibroblasts and myocytes in the heart. *Basic Res Cardiol* 2005;100:337-45.

84. Rucker-Martin C, Pecker F, Godreau D, Hatem SN. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation: role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovasc Res* 2002;55:38-52.
85. Kassiri Z, Khokha R. Myocardial extra-cellular matrix and its regulation by metalloproteinases and their inhibitors. *Thromb Haemost* 2005;93:212-9.
86. Herpel E, Pritsch M, Koch A, Dengler TJ, Schirmacher P, Schnabel PA. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy. *Histopathology* 2006;48:736-47.
87. Lin CS, Lai LP, Lin JL, et al. Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:938-49.
88. Boldt A, Scholl A, Garbade J, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006;101:261-7.
89. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy inhibits the progression from paroxysmal atrial fibrillation to chronic atrial fibrillation. *Circ J* 2005;69:671-6.
90. L'Allier PL, Ducharme A, Keller PF, Yu H, Guertin MC, Tardif JC. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:159-64.
91. Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004;1:669-75.
92. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926-31.
93. Van Noord T, Crijns HJ, van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical

- cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:3.
94. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376-80.
 95. Zaman AG, Kearney MT, Schechter C, Worthley SG, Nolan J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as adjunctive therapy in patients with persistent atrial fibrillation. *Am Heart J* 2004;147:823-7.
 96. Disertori M, Latini R, Barlera S, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:1606-17.
 97. 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. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:16-22.
 98. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
 99. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-8.
 100. McGann C, Kholmovski E, Blauer J, et al. Dark regions of no-reflow on late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging result in scar formation after atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*;58:177-85.
 101. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, et al. Recurrence of atrial fibrillation correlates with the extent of post-procedural late gadolinium enhancement: a pilot study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:308-16.
 102. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94.
 103. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834-40.

104. 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. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6.
105. 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. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:721-30.
106. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
107. 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;109:1509-13.
108. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. 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;104:292-6.
109. 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. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-97.
110. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:661-7.
111. 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* 2010;303:333-40.
112. 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. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-61.

113. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Jr., Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:581-6.
114. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008;118:2498-505.
115. 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* 2005;293:2634-40.
116. 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. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-7.
117. 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. *Heart Rhythm* 2011;8:e1-8.
118. Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2373-83.
119. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008;359:1778-85.
120. 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.
121. 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.
122. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2044-53.

123. 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.
124. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005;13 Suppl 1:37-42.
125. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:743-51.
126. 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.
127. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5.
128. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-8.
129. 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.
130. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998;98:1769-75.
131. 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.
132. 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.
133. Callans DJ, Gerstenfeld EP, Dixit S, et al. Efficacy of repeat pulmonary vein isolation procedures in patients with recurrent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1050-5.

134. 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;108:2484-90.
135. 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;111:2875-80.
136. Oral H, Scharf C, Chugh A, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation* 2003;108:2355-60.
137. 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* 2006;3:377-84.
138. Gerstenfeld EP, Dixit S, Callans D, et al. Utility of exit block for identifying electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:971-9.
139. Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1271-82.
140. Chen SA, Tai CT. Catheter ablation of atrial fibrillation originating from the non-pulmonary vein foci. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:229-32.
141. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1054-9.
142. 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;114:191-5.
143. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation* 2006;113:616-25.

144. Shyu KG, Cheng JJ, Chen JJ, et al. Recovery of atrial function after atrial compartment operation for chronic atrial fibrillation in mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:392-8.
145. Mikat EM, Hackel DB, Harrison L, Gallagher JJ, Wallace AG. Reaction of the myocardium and coronary arteries to cryosurgery. *Lab Invest* 1977;37:632-41.
146. 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.
147. Inesi G, Millman M, Eletr S. Temperature-induced transitions of function and structure in sarcoplasmic reticulum membranes. *J Mol Biol* 1973;81:483-504.
148. Nath S, Whayne 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.
149. Chang DC, Reese TS. Changes in membrane structure induced by electroporation as revealed by rapid-freezing electron microscopy. *Biophys J* 1990;58:1-12.
150. Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:281-6.
151. Epstein MR, Knapp LD, Martindill M, et al. Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group. *Am J Cardiol* 1996;77:655-8.
152. Thakur RK, Klein GJ, Yee R, Zardini M. Embolic complications after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 1994;74:278-9.
153. 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* 2011;8:1444-51.
154. 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*;7:1770-6.

155. 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. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1343-8.
156. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
157. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:275-90.
158. Ozer N, Yavuz B, Can I, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:945-8.
159. Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, et al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:940-4.
160. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, et al. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: initial experience. *Radiology* 2007;243:690-5.
161. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
162. Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-14.

163. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-85.
164. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010;7:1475-81.
165. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9.
166. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.
167. 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? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1014-9.
168. Packer DL, Irwin JM, Champagne J, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:E3015-3016.
169. 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* 2010;7:1770-6.
170. Furnkranz A, Chun KR, Nuyens D, et al. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the "single big cryoballoon" technique. *Heart Rhythm* 2010;7:184-90.
171. 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.

172. 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* 2010;12:173-80.
173. 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* 2010;21:1208-16.
174. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.
175. McCready JW, Smedley T, Lambiase PD, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace* 2011;13:355-61.
176. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012.
177. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, et al. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2011;13:1533-40.
178. Andrade JG, Dubuc M, Rivard L, et al. Efficacy and safety of atrial fibrillation ablation with phased radiofrequency energy and multielectrode catheters. *Heart Rhythm* 2011;9:289-96.
179. Seitz J, Horvilleur J, Lacotte J, et al. Correlation between AF substrate ablation difficulty and left atrial fibrosis quantified by delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1267-77.
180. Aharinejad S, Krenn K, Paulus P, et al. Differential role of TGF-beta1/bFGF and ET-1 in graft fibrosis in heart failure patients. *Am J Transplant* 2005;5:2185-92.
181. Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest* 2002;109:787-96.

182. Smit MD, Maass AH, De Jong AM, Muller Kobold AC, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Role of inflammation in early atrial fibrillation recurrence. *Europace* 2012;14:810-7.
183. Mayyas F, Niebauer M, Zurick A, et al. Association of left atrial endothelin-1 with atrial rhythm, size, and fibrosis in patients with structural heart disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:369-79.
184. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:332-7.
185. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J* 1999;137:494-9.
186. Ellinor PT, Lunetta KL, Glazer NL, et al. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. *Nat Genet* 2010;42:240-4.
187. Reant P, Lafitte S, Jais P, et al. Reverse remodeling of the left cardiac chambers after catheter ablation after 1 year in a series of patients with isolated atrial fibrillation. *Circulation* 2005;112:2896-903.
188. Reant P, Lafitte S, Bougdeb H, et al. Effect of catheter ablation for isolated paroxysmal atrial fibrillation on longitudinal and circumferential left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2009;103:232-7.
189. Beukema WP, Elvan A, Sie HT, Misier AR, Wellens HJ. Successful radiofrequency ablation in patients with previous atrial fibrillation results in a significant decrease in left atrial size. *Circulation* 2005;112:2089-95.
190. Tops LF, Bax JJ, Zeppenfeld K, Jongbloed MR, van der Wall EE, Schalij MJ. Effect of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation on left atrial cavity size. *Am J Cardiol* 2006;97:1220-2.
191. Jeevanantham V, Ntim W, Navaneethan SD, et al. Meta-analysis of the effect of radiofrequency catheter ablation on left atrial size, volumes and function in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2010;105:1317-26.
192. Kuppahally SS, Akoum N, Badger TJ, et al. Echocardiographic left atrial reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation is predicted by preablation

delayed enhancement of left atrium by magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2010;160:877-84.

193. Erdei T, Denes M, Kardos A, et al. Could successful cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation prevent progressive left atrial remodeling? *Cardiovasc Ultrasound* 2012;10:11.



Sayı: B.30.2.HAC.0.20.05.04



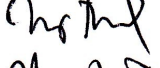


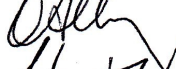
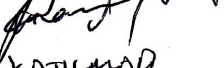
1424

02 2010

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 29 TEMMUZ 2010 PERŞEMBE
Toplantı No : 2010/4
Proje No : HEK 10/15
Karar No : HEK 10/15 -9

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ali Oto'nun sorumlu araştırmacısı olduğu Prof. Dr. Kudret Aytemir, Dr. Hikmet Yorgun, Dr. Uğur Canpolat, Dr. Ahmet Hakan Ateş, Dr. Hamza Sunman ve Dr. Ayşegül Ülgen ile birlikte çalışacakları HEK 10/15 kayıt numaralı ve "*Atriyal Fibrilasyon Gelişiminde Atriyal Fibrozisin Rolü ve Pulmoner Ven İzolasyonu Başarısına Etkisi*" başlıklı proje önerisi Komisyonumuzda değerlendirilmiş olup, uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Rüşti Onur (Başkan) 
2. Prof. Dr. Murat Yurdakök (Üye) 
3. Prof. Dr. İbrahim Haznedaroğlu (Üye) KATILMADI
4. Prof. Dr. Arzu Topeli İskit (Üye) KATILMADI
5. Prof. Dr. Erdem Aydın (Üye) KATILMADI
6. Prof. Dr. İnci Erdemli (Üye) KATILMADI
7. Prof. Dr. Tanju Besler (Üye) 
8. Prof. Dr. Haydar A. Demirel (Üye) 
9. Prof. Dr. Zafer Çehreli (Üye) 
10. Prof. Dr. Osman Abbasoğlu (Üye) 
11. Doç. Dr. Mutlu Hayran (Üye) 
12. Av. Meltem Onurlu. (Üye) KATILMADI