



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU**

**KRİYOBALON İLE PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON  
ABLASYONUNDA PULMONER VEN İZOLASYONU SONRASI  
STANDART İLAVE ABLASYON UYGULANAN İLE İLAVE  
ABLASYON UYGULANMAYAN HASTALARIN  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs Ayşenur EKİZLER**

**ANKARA 2015**



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU**

**KRİYOBALON İLE PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON  
ABLASYONUNDA PULMONER VEN İZOLASYONU SONRASI  
STANDART İLAVE ABLASYON UYGULANAN İLE İLAVE  
ABLASYON UYGULANMAYAN HASTALARIN  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Firdevs Ayşenur EKİZLER**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Dursun ARAS**

**ANKARA 2015**

## TEŐEKKÖR

Kardiyoloji asistanlığım boyunca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarıma ve değerli doktor arkadaşlarıma ve hayatımın her döneminde her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Firdevs Ayşenur Ekizler

Ankara – 2015



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR .....	iv
ÖZET.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ .....	3
2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN ETİYOLOJİSİ.....	3
2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLANDIRILMASI .....	4
2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN DOĞAL SEYRİ.....	6
2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON MEKANİZMALARI .....	7
2.5.1. Atriyal Fibrilasyon Oluşum Mekanizmaları .....	7
2.5.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Otomatik Odak Teorisi .....	7
2.5.1.2. Çoklu Dalgacık Hipotezi .....	8
2.5.2. Atriyal Fibrilasyonun Sürdürülmesinin Mekanizması .....	9
2.5.3. Atriyal Fibrilasyon için Substrat .....	9
2.5.4. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü .....	10
2.6. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ.....	11
2.6.1. Atriyal Fibrilasyon Tedavisinin Hedefleri .....	11
2.6.2. Atriyal Fibrilasyonun Kateter İle Ablasyonu .....	12
2.6.2.1. AF Kateter Ablasyonunun Elektrofizyolojik Temelleri ...	15
2.6.2.2. Radyofrekans Enerji ve Radyofrekans Ablasyon.....	16
2.6.2.3. Pulmoner Venlere Yönelik Radyofrekans Ablasyon Yaklaşımları .....	17
2.6.2.4. Kriyotermal Enerji ve Kriyoablasyon .....	18
2.6.2.5. Radyofrekans Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması.....	19
2.7.2.6. Pulmoner Ven İzolasyonu Sonlanım Noktası.....	20

2.7.2.7. Ablasyon Öncesi Değerlendirme.....	20
2.7.2.8. Ablasyon Sonrası İzlem.....	21
2.7.3. Cerrahi Ablasyon.....	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM .....	23
3.1. HASTA SEÇİMİ .....	23
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	23
3.3. ELEKTROFİZYOLOJİK İŞLEM VE KRİYOBALON ABLASYON.....	23
3.4. ABLASYON SONRASI TAKİP.....	25
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM .....	25
4. BULGULAR .....	27
4.1. BAZAL KARAKTERİSTİKLER .....	27
4.2. İŞLEM ÖZELLİKLERİ .....	28
4.3. KOMPLİKASYONLAR .....	28
4.4. TAKİP SONUÇLARI.....	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	34

## KISALTMALAR

<b>AEV</b>	:	Atriyal Erken Vuru
<b>AF</b>	:	Atriyal Fibrilasyon
<b>CRP</b>	:	C Reaktif Protein
<b>DCC</b>	:	Doğru Akım Kardiyoversiyon
<b>DM</b>	:	Diabetes Mellitus
<b>EF</b>	:	Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EHRA</b>	:	European Heart Rythm Association
<b>EKG</b>	:	Elektrokardiyografi
<b>ERP</b>	:	Efektif Refrakter Periyot
<b>HT</b>	:	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	:	Koroner Arter Hastalığı
<b>KY</b>	:	Kalp Yetmezliği
<b>KS</b>	:	Koroner Sinüs
<b>KV</b>	:	Kardiyoversiyon
<b>LV</b>	:	Sol Ventrikül
<b>PAF</b>	:	Paroksizmal Atriyal Fibrillasyon
<b>PV</b>	:	Pulmoner Ven
<b>PVİ</b>	:	Pulmoner Ven İzolasyonu
<b>PVS</b>	:	Pulmoner Ven Stenozu
<b>RF</b>	:	Radyofrekans
<b>SA</b>	:	Sol Atriyum
<b>SAA</b>	:	Sol Atriyal Appendiks
<b>SA-PV</b>	:	Sol atriyum - Pulmoner Ven
<b>SVT</b>	:	Supraventriküler Taşikardi
<b>TNF-a</b>	:	Tümör Nekrozis Faktör-a
<b>TÖE</b>	:	Transözefageal Ekokardiyografi
<b>TTE</b>	:	Transtorasik Ekokardiyografi
<b>WBC</b>	:	White Blood Cell

## ÖZET

**Giriş:** Atriyal fibrilasyonda (AF) kriyobalon ile ablasyon etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. İkinci jenerasyon kriyobalon ile standart ablasyon işleminde bir pulmoner ven (PV) izole olduktan sonra aynı vene bir kere daha ilave kriyoablasyon işlemi yapılmaktadır. İlave kriyoablasyon uygulanmadan yapılan uygulamalarda erken ve geç dönem sonuçlar ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır.

**Amaç:** Bu çalışmada ikinci jenerasyon kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal AF'li hastalarda iki farklı uygulama yöntemi karşılaştırıldı: 1) PV'ler izole olduktan sonra ilave kriyobalon ablasyon uygulanmaması, 2) PV'ler izole olduktan sonra ilave kriyobalon ablasyon uygulanması. Her iki yöntemin akut işlem başarısı ve bir yıllık sinüs ritminde kalma oranlarının yanında işlem ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmaya 136 hasta (ortalama yaş  $58 \pm 13$ , 76'sı erkek) dahil edildi. İlave ablasyon uygulanmayan 1. grupta 56 hasta ve ilave ablasyon uygulanan 2. grupta 80 hasta yer aldı. Tüm hastalara işlem öncesinde ve işlemden sonra 3, 6, 9, 12. aylarda ve sonrasında 6 ayda bir 24 saatlik holter izlemi yapıldı. İlk üç aylık dönemin (kör dönem) ardından semptomatik taşikardi atağı veya holterde saptanan asemptomatik otuz saniye ve üzerinde AF/Atriyal flutter/atriyal taşikardi saptanması nüks olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Her iki grup yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, sigara içiciliği, CHADSVASc skoru, laboratuvar ve ekokardiyografik veriler bakımından benzerdi. Birinci grupta 217 PV'ye 290 defa kriyoablasyon uygulandı (PV başına 1,34 ablasyon). İkinci grupta 312 PV'ye 722 defa kriyoablasyon uygulandı (PV başına 2,31 ablasyon). Her iki grupta ilk seferde (1. Grupta %82, 2. Grupta %80,  $p > 0,05$ ) ve işlem sonunda başarılı PV izolasyon oranı benzerdi (1. Grupta %99,1, 2. Grupta %98,7,  $p > 0,05$ ). İşlem süresi 1. grupta ortalama  $69,3 \pm 13,1$  dakika olarak hesaplandı ve bu süre 2. gruptaki ortalama  $85,2 \pm 13,4$  dakikalık süreden anlamlı olarak daha kısa bulundu ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca yine 1. grupta fluoroskopi süresi  $13,3 \pm 4,5$  dakika ile 2. gruptaki  $18,4 \pm 5,1$  dakikalık süreden belirgin olarak daha kısa olarak saptandı ( $p < 0,0001$ ). Birinci grupta 1 (%1,8) hastada, 2. grupta ise 5 (%6,3) hastada

frenik sinir felci görüldü ve oransal olarak 2. grupta daha fazla olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı. Üç aylık kör dönem sonrasında 1. grubun ortalama takip süresi  $12,4 \pm 2,6$  ay, 2. grubun ortalama takip süresi  $12,8 \pm 2,6$  ay olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu. Takip süresince AF olmadan yaşam 1.grupta %82, 2. grupta %84 olarak izlendi ve istatistiksel olarak her iki grupta benzerdi ( $p=0,820$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada ikinci jenerasyon kriyobalon ile başarılı pulmoner ven izolasyonu sonrası ilave dondurma işlemi uygulanmayan ve bir kere daha dondurma işlemi uygulanan paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalar arasında 1 yıllık sinüs ritminde kalma oranları benzer bulunmuştur. Ayrıca bu durum daha kısa işlem süresi ve daha az radyasyon maruziyeti ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar bir pulmoner ven izole olduktan sonra aynı vene ilave kriyoablasyona gerek olmadığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Paroksizmal atriyal fibrilasyon, kriyoablasyon, Atriyal fibrilasyon nüksü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** AF Tipleri (AF= Atriyal fibrilasyon KV= kardiyoversiyon)..... 5
- Şekil 2.** İlave ablasyon uygulanmayan (grup 1) ve uygulanan (grup 2) hastaların takip süresindeki atriyal fibrilasyonsuz (AF) yaşam eğrileri. .... 30



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	AF ile ilgili yakınmaların derecelendirildiği EHRA skoru .....	6
<b>Tablo 2.</b>	Atriyal Fibrilasyonda (AF) Ablasyon Endikasyonları (HRS/EHRA 2012 Kılavuzu) .....	14
<b>Tablo 3.</b>	Bazal Karakteristikler .....	27
<b>Tablo 4.</b>	İşlem ve Takip Verileri .....	29



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal fibrilasyon (AF); klinik pratikte en sık görülen ve ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylarda, kalp yetmezliği ve hastaneye yatışta artışla, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve sol ventrikül fonksiyonunda azalma ile ilişkili olan bir ritim bozukluğudur. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete neden olmaktadır.

AF hastalarının tedavisinde temel amaçlar; tromboembolinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların optimal tedavisi, hız kontrolü ve ritim bozukluğunun düzeltilmesidir. Başlangıçtaki tedavide kalp hızı denetimi veya kalp ritmi denetimi amaçlanabilir. Hastalığın seyrine göre, ilk seçilen tedavi başarısız olabilir ve diğer seçeneğe geçilebilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi mutlaka uygun şekilde planlanmalıdır.

Sinüs ritmi antiaritmikler veya ablasyon ile sağlanabilir. Radyofrekans (RF) ablasyon, antiaritmiklerle karşılaştırıldığında sinüs ritminde kalmayı daha fazla sağlamaktadır. Ablasyona karar verilirken hastalığın evresi, altta yatan kardiyovasküler hastalığın şiddeti, daha önce kullanılan antiaritmikler ve hastanın tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Paroksizmal AF'de ritim kontrolünü araştıran çalışmaların metaanalizinde sinüs ritmini sağlamada ve korumada ablasyonun antiaritmiklere üstün olduğunu gösterilmiştir. Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara ablasyon yapılabileceği gibi semptomatik paroksizmal AF'li hastalarda ilk seçenek olarak da ablasyon seçilebilir. Tromboemboli, pulmoner ven stenozu, atriyoözefageal fistül, tamponad, frenik sinir yaralanması ve ölüm radyofrekans ablasyonun komplikasyonlarından bazılarıdır, fakat deneyimli ellerde komplikasyonlar oldukça azdır.

Paroksizmal AF'de ablasyonunda hedeflenen odak çoğunlukla pulmoner venlerdir. Pulmoner ven izolasyonu (PVI), PV potansiyellerinin SA'dan ayrıştırılmasını amaçlayan, kateter ile PV etrafının RF, kriyobalon veya lazer yöntemleriyle ablasyonuna dayalı bir tedavi şeklidir. Radyofrekans, günümüzde

pulmoner ven ablasyonu için en sık kullanılan enerji kaynağıdır. Nadir de olsa ciddi komplikasyonların olması yeni enerji kaynaklarının araştırılmasına neden olmuştur. Kriyobalon tekniğiyle kullanılan kriyotermal enerji radyofrekansa yeni bir alternatiftir. Kriyobalon ile ablasyon güvenilir, etkin bir yöntemdir ve RF ablasyon ile başarı oranları benzerdir.

Kriyobalon teknolojisindeki olumlu değişiklikler sonrası, ikinci jenerasyon kriyobalon ile daha yüksek oranlarda akut ve geç dönem başarıya ulaşılmıştır. Günümüzde kriyobalon ile PVI'de standart yöntem her PV izole olduktan sonra bir kere daha kriyobalon uygulanması şeklindedir. Her bir PV için en az iki kere uygulanan ablasyonların süresi her defasında 240 saniye şeklinde standardize edilmiştir. Ancak yeni jenerasyon balonun daha üstün izolasyon performansı, daha az sayıda ve belki de daha kısa sürelerde kriyoablasyon uygulamalarının standart uygulamaya yakın ya da benzer sonuçlar verebileceğini akla getirmektedir. Böyle bir uygulama işlem süresini, işlem sırasında kullanılan radyasyon süresi ve miktarını azaltabilir, ayrıca ilave kriyobalon ablasyona bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltabilir.

Bu çalışmada ikinci jenerasyon kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal AF'li hastalarda iki farklı uygulama yöntemi karşılaştırıldı: 1) PV'ler izole olduktan sonra ilave kriyobalon ablasyon uygulaması, 2) PV'ler izole olduktan sonra ilave kriyobalon ablasyon uygulanmaması. Her iki yöntemin akut işlem başarısı ve bir yıllık sinüs ritminde kalma oranlarının yanında işlem ile ilgili parametrelerin (işlem süresi, fluoroskopi süresi ve akut komplikasyonlar) karşılaştırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Atriyal fibrilasyon (AF) organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriksel aktivite ve kaotik atriyal kontraksiyon ile karakterize supraventriküler bir taşiaritmidir. Elektrokardiyografide P dalgalarının yerini, hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları almıştır. Atriyovenriküler düğümün iletim fonksiyonuna bağlı olarak ventrikül hızı değişici ve düzensizdir. Bu ritim bozukluğunun klinik AF olarak tanımlanabilmesi için en az 30 sn devam etmesi gerekmektedir (1, 2).

Atriyal fibrilasyon genel nüfusun %1-2'sinde görülen en yaygın ve sürekli kardiyak ritim bozukluğudur. AF sıklığı 40-50 yaşlarında <%0.5 iken, 80 yaşında %5-15 olacak şekilde yaşla birlikte artmaktadır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmektedir (1,2).

AF ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylarda, kalp yetmezliği ve hastaneye yatışta artışla, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde ve sol ventrikül fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir. AF ile ilişkili hemodinamik bozukluklar ve tromboembolik olaylar önemli boyutlarda morbidite, mortalite ve maliyete neden olmaktadır (2).

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 ise 1.5 kat artmaktadır (2).

### 2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN ETİYOLOJİSİ

Atriyal dokuyu etkileyen volüm ve basınç yükü, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşumu, dejenerasyona neden olan birçok patolojik süreç AF gelişiminde yol

açmaktadır (3,4). AF çeşitli kardiyovasküler durumlar ile ilişkilendirilmektedir. Yaşlanma, hipertansiyon (HT), semptomatik kalp yetmezliği (KY), kalp kapağı hastalıkları, kardiyomyopatiler, atriyal septal defekt, diğer konjenital kalp defektleri arasında büyük arterlerin transpozisyonu için yapılan Mustard operasyonu, tek ventrikül olması, Fontan ameliyatı, koroner arter hastalığı (KAH), aşikar tiroid işlev bozukluğu, obezite, diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve kronik böbrek hastalığı AF ile ilişkili durumlar arasında sayılabilir. Eşlik eden tıbbi durumlar AF'yi sürdüren bir substrat oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin yerleşmesine katkıda bulunmaktadır (5, 6).

### 2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON SINIFLANDIRILMASI

Ritim bozukluğunun karşılaşma şekline ve süresine bağlı olarak AF 5 alt tipe ayrılmaktadır (şekil 1): İlk kez tanı alan, paroksizmal, ısrarcı, uzun süre ısrarcı ve kalıcı AF (2).

(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.

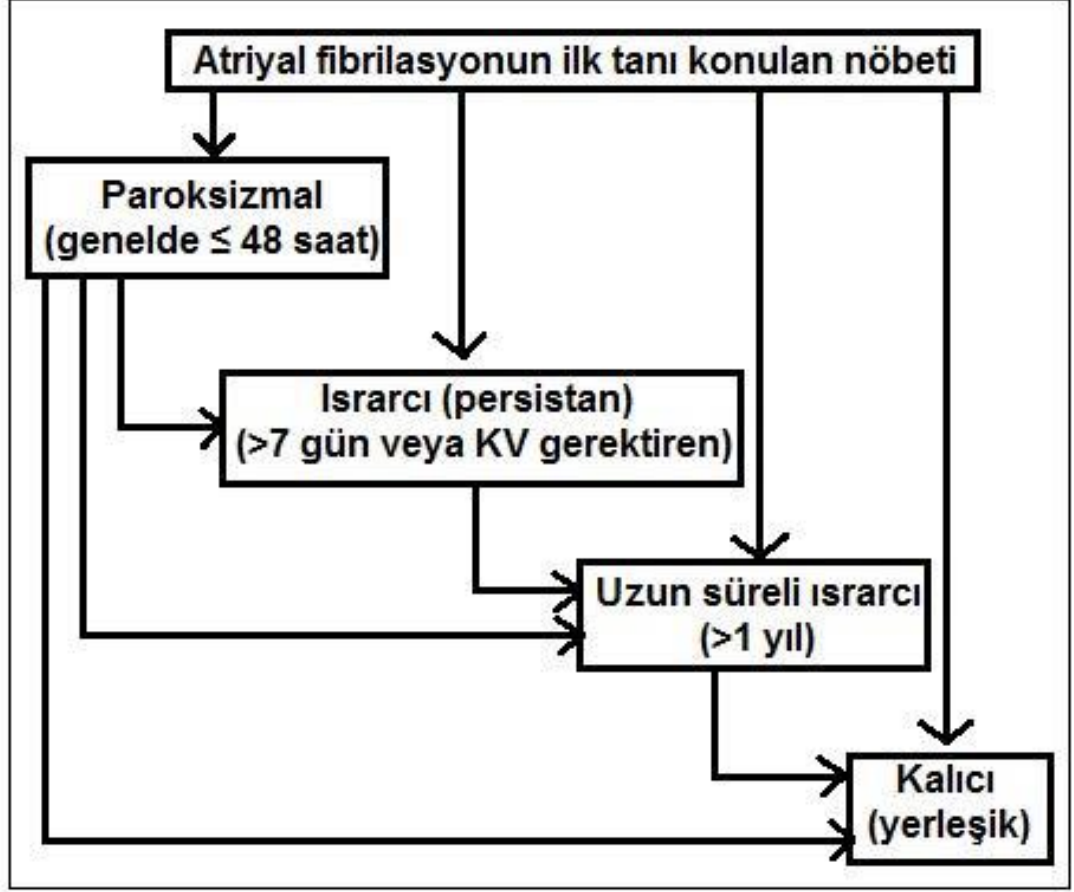
(2) **Paroksizmal AF:** çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanmaktadır. AF atakları 7 güne kadar devam edebilmesine karşın, 48 saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir, bu zaman noktasından sonra, spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

(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 AF en az 1 yıl sürmüştür.

(5) **Kalıcı (permanent) AF:** hasta ve doktor tarafından ritim bozukluğunun kalıcı 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 1. AF Tipleri (AF= Atrial fibrilasyon KV= kardiyoversiyon).

**Lone Atrial Fibrilasyon:** 60 yaşın altında, etiolojisinde yapısal bir kalp hastalığı veya AF oluşumuna neden olabilecek herhangi bir sistemik hastalık olmadan meydana gelen AF tipidir (1). Her ne kadar bu hastaların ölüm ve tromboemboli gibi risklerinin az olması nedeniyle iyi prognozlu olduğu düşünülse de, AF'nin ilerleyici karakterde olması nedeniyle gelişebilecek kardiyak komorbiditeler bu hastalardaki riski de arttırmaktadır (1). Lone AF li hastalarda da atriyal inflamatuvar değişimler ve fibrozis belgelenmiştir (7).

**Sessiz AF (asemptomatik):** AF ile ilişkili bir komplikasyon olarak kendini gösterebilir (iskemik inme veya taşikardiyomiyopati) veya tesadüfen bir EKG 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 1.) (8). Bu sınıflandırma, özellikle AF ile ilişkili yakınmalar da göz önünde bulundurulduğunda, AF hastalarının klinik yönetimi için yararlıdır. Tedaviyle ilgili birçok karar, ek bireysel faktörlerin ve komorbiditelerin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirmektedir.

**Tablo 1.** AF ile ilgili yakınmaların derecelendirildiği EHRA skoru

<b>EHRA Sınıfı</b>	<b>Açıklama</b>
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 = European Heart Rythm Association).

## **2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN DOĞAL SEYRİ**

AF kısa ve seyrek ataklarla başlayıp, zaman içerisinde daha uzun ve daha sık ataklara ilerler. Yıllar içerisinde birçok hastada sürekli AF şekilleri gelişebilir. AF’yi tetikleyebilecek altta yatan özel durumları bulunmayan hastaların yalnızca küçük bir kısmı paroksizmal AF’de kalır, kalan hastalar zamanla AF’nin sürekli şekillerine dönüşüm gösterir (9). Her hastada “AF yükü” aylar ve hatta yıllar içerisinde belirgin derecede farklılık gösterebilir. Başlangıçtaki tablonun ısrarcı veya paroksizmal olmasından bağımsız olarak, çoğunlukla semptomatik olan hastalarda bile asemptomatik AF atakları yaygındır. Bu, AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesini amaçlayan tedavilere devam edilmesi ya da kesilmesi konusunu önemli oranda etkileyen bir durumdur (2).

## 2.5. ATRİYAL FİBRİLASYON MEKANİZMALARI

### 2.5.1. Atriyal Fibrilasyon Oluşum Mekanizmaları

Atriyal fibrilasyonun başlaması ve devamı için hem başlatan tetikleyicilere hem de devam etmesini sağlayan bir substrata gereksinim vardır. Bu mekanizmalar birbirinden ayrı değildir ve muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar. Genellikle sık olup kendiliğinden sonlanan AF ataklarında AF'yi tetikleyen faktörler baskın iken, kendiliğinden sonlanmayan AF ataklarında genellikle devamını sağlayan faktörler baskındır. Tipik olarak paroksizmal AF'si olan hastalarda ritim bozukluğunu başlattığı belirlenebilen bir odak vardır. Çoğunlukla PV'ler ve sol atriyum arasındaki bileşkede veya bu bölgeye yakın bir yerde lokalize olan, yüksek baskın frekansa sahip bu odağın ablasyonu paroksizmal AF'si olan hastalarda AF döngü uzunluğunun progresif şekilde uzaması ve sinüs ritmine dönüş ile sonuçlanırken, ısrarcı AF'de, yüksek baskın frekansa sahip bölgeler tüm atriyum boyunca yayılmaktadır ve ablasyon ile sinüs ritmine dönüşüm daha zordur, ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda nadiren sadece tetikleyici odağın ablasyonu ile aritmi tedavi edilebilir (2).

#### 2.5.1.1. Atriyal Fibrilasyonun Otomatik Odak Teorisi

Ektopik odaktan AF gelişim mekanizmaları; tetiklenmiş aktivite, artmış otomatisite ve reentri olabilir (10). Atriyal fibrilasyon ektopik odak teorisi Scherf ve arkadaşları tarafından savunulmuştur (11, 12). Sağ veya sol atriyumun apendixine topikal olarak akonitin uygulamasıyla AF ye benzer aritmiler ortaya çıkarılmıştır. Uygulama bölgesi diğer atriyumdan ayrılacak şekilde klemplendiğinde aritmi bu bölgede devam etmiş ancak atriyumun diğer kısmında kaybolmuştur. Akonitin ile yapılan bu deneyden AF'nin bir odağa bağlı olduğu düşünülmüştür. AF için intrakardiyak radyofrekans (RF) kateter ablasyonlarından elde edilen gözlemler ektopik odak teorisine ilginin artmasına neden olmuştur (13, 14). Sol atriyumdaki pulmoner venler (PV) bölgesine veya superior vena cava (SVC), Marshall ligamenti, crista terminalis, koroner sinüs (KS) ve sol posterior serbest duvar gibi bölgelere radyofrekans enerji uygulaması ile AF sonlandırabilmiştir (15, 16). Yapılan çalışmalar en sık hızlı atriyal odak kaynağı olan pulmoner venlerde yoğun miktarda kardiyak kas olduğunu ve deneysel modellerde PV'lerin artmış otomatisiteye sahip olduklarını

göstermişlerdir (17, 18). AF'li hastalarda PV'lerin refrakter periyotları kontrol hastalarına göre ve aynı zamanda sol atriyumun diğer bölgelerine göre de daha bulunmuştur (19). PV'lerde iletimde azalma, iletimdeki heterojenite, PV veya SA-PV kavşağında reentri ortaya çıkarabilir (20). AF oluşumunda rol oynayan iki çeşit aritmi 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 (21).

### **2.5.1.2. Çoklu Dalgacık Hipotezi**

1980'li yılların sonlarına kadar çoklu dalgacık hipotezi yaygın olarak kabul görmüş ve AF'nin baskın mekanizması olarak kabul edilmiştir. Bu hipotez Moe ve ark. tarafından geliştirilmiştir ve deneysel bir çalışma ile de kanıtlanmıştır (22).

Atriyal fibrilasyon patogenezindeki çoklu dalgacık hipotezinin temelini reentri oluşturur (23). Bu hipoteze göre, SA ve sağ atriyum boyunca kendiliğinden oluşan ve rastgele yayılan çoklu birbirinden bağımsız dalgacıklar bulunmaktadır. Atriyumun alt yapısı dalga uzunluğuna uyum sağlar. 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 sayısı kritik bir düzeyin altına düşmediği sürece, çoklu dalgacıklar aritmiyi sürdürür (22, 23). Fibrilasyon sürecinin kararlılığını sağlayan faktörler; refrakter periyodun kısalması, refrakterliğin heterojenliğinde artış, iletinin yavaşlaması ve doku kütesindeki artıştır. Refrakterlik 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 (21-23). Çoklu dalga hipotezinin varlığı, AF'nin fokal kaynaklarıyla da birlikte olabileceği durumunu dışlamaz (24). Bunlar muhtemelen çeşitli zamanlarda birlikte bulunurlar.

### **2.5.2. Atriyal Fibrilasyonun Sürdürülmesinin Mekanizması**

Atriyal fibrilasyon başladıktan sonra kısa sürebilir ancak 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 kısılmasıyla sonuçlanan elektriksel ve yapısal yeniden şekillenme durumunda tetikleyiciler olmasa da devam edebilir. Atriyal dilatasyon ve atriyal refrakter periyodun kısılması ve diğer yeniden şekillenme değişiklikleri reentrinin dalga boyunu kısaltarak AF'de son ortak yol olan çoklu reentran dalgacıklara ilerler (21).

### **2.5.3. Atriyal Fibrilasyon için Substrat**

AF'nin tetikleyiciler, sürdürücüler ve atriyal substrat arasındaki karmaşık ilişkinin sonucunda geliştiği ve devam ettiği birçok deneysel ve klinik çalışma ile gösterilmiştir. Atriyal miyokardiyum, AF için substrat oluşturarak diğer faktörlerden bağımsız olarak AF'nin devamlılığını sağlamaktadır. PV'lere göre daha hızlı SA aktivite varlığı, atriyumların kritik AF sürdürücülerini barındırdığını düşündürmektedir (25, 26). Yapısal ya da elektriksel yeniden şekillenme atriyal substrat oluşumunda temel rol oynamaktadır. Atriyal miyokarddaki bu yeniden şekillenme sonucunda hastalık paroksizmal AF olarak başlayıp zamanla kalıcı hale gelmektedir. Klinik çalışmalarda elektriksel yeniden şekillenmenin önlenmesi için aritminin hızlıca sonlandırılması etkili bulunurken, bu etkinin hastalığın progresyonunu önleyemediği saptanmıştır (27). Bunlar, AF gelişimi ve progresyonuna katkı sağlayan başka faktörlerin var olabileceğini akla getirir. Ayrıca AF'nin kendisinin oluşturduğu atriyal yeniden şekillenmeden bağımsız olarak atriyal substrat varlığının olabileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla, Stiles ve ark. (28) 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 ile karakterize ileti anormallikleri; bozulmuş sinüs nod fonksiyonu ve azalmış efektif refrakter periyot (ERP) 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 yapılması gerektiği düşünülmektedir.

#### **2.5.4. Atriyal Fibrilasyonda Pulmoner Venlerin Rolü**

Haissaguerre ve ark. (14) 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 fibrilatuvar iletiye neden olan atriyal yapısal yeniden şekillenme nedeniyle ileti yavaşlar ve daha az organize olur. Atriyal fibrilasyonda baskın rotorlar öncelikle SA-PV kavşağında yerleşirler. Bir çalışmada SA-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 SA-PV kavşağında kümelenmiştir. Bu nedenlerle PV'ler AF'nin tetiklenmesinde ve sürdürülmesinde önemli rol oynar.

Pulmoner venlerin aritmojenitesi ile ilgili olarak iyonik mekanizmaya ilişkin eldeki veriler azdır. Ayrıntılı haritalama çalışmaları PV'lerdeki reentrinin aritmojeniteden sorumlu olduğunu söylerken, tetiklenmiş aktivite de göz ardı edilemez (29). 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 posterior SA'nın AF oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar persistan AF'de PV'lerle birlikte posterior SA'nın AF oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermiştir. AF oluşumunda kritik bölgenin posterior SA, PV ya da her ikisinin de birlikte olduğu konusu tartışmalıdır (30).

## 2.6. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ

### 2.6.1. Atriyal Fibrilasyon Tedavisinin Hedefleri

AF'nin tedavisinin aşağıda belirtilen beş hedefi vardır;

- (1) Tromboembolizmin önlenmesi.
- (2) Semptomların ortadan kaldırılması.
- (3) Eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların optimal tedavisi.
- (4) Hız kontrolü.
- (5) Ritm bozukluğunun düzeltilmesi.

Başlangıçtaki tedavide kalp hızı denetimi veya kalp ritmi denetimi amaçlanabilir. Hastalığın seyri ve hastanın semptomları göz önüne alındığında, ilk seçilen tedavi başarısız olabilir ve diğer seçeneğe geçilebilir. İster kalp hızı denetimi, ister kalp ritmi denetimi benimsensin, tromboembolinin önlenmesine yönelik antitrombotik tedavi üzerine yoğunlaşılmalıdır (1, 2).

AF tedavisinde, AF ile ilişkili ağır komplikasyonların önlenmesi ve semptomların giderilmesi amaçlanmaktadır. AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi; antitrombotik tedaviye, ventrikül hızının kontrolüne ve eşlik eden kardiyak hastalıkların yeterli tedavisine dayanmaktadır. Bu tedaviler semptomları giderebilir, ancak semptomların giderilmesi kardiyoversiyon (KV), antiaritmik ilaç veya ablasyon gibi ilave bir ritim kontrolü tedavisini de gerektirebilir (2).

Doğru akım ile kardiyoversiyon (DCC), AF'nin sinüs ritmine konversiyonu için etkili bir yöntemdir. Üç hafta boyunca yeterli antikoagülasyonun sağlanması veya AF'nin kesin olarak başlangıçtan itibaren <48 saat sürdüğünün belgelenmesi durumlarının haricinde, atriyal trombüslerin dışlanması için TÖE yapılmalıdır. Başarılı DCC genellikle şok uygulamasından sonra iki veya daha fazla ardışık P dalgasının varlığı olarak belgelenen, AF sonlanması olarak tanımlanmaktadır. Eğer ilk şok aritminin sonlandırılması için başarılı olmazsa, elektrotlar yeniden yerleştirilmeli ve kardiyoversiyon yeniden denenmelidir (2). İşlem sırasında asistoli veya bradikardi gelişebilir ve geçici pil ihtiyacı olabilir.

## 2.6.2. Atriyal Fibrilasyonun Kateter İle Ablasyonu

AF tedavisinde ablasyon işlemi uygulanmasının amaçları; yaşam kalitesinde iyileşme, azalmış inme riski, azalmış kalp yetmezliği riski ve yaşam süresinde iyileşmedir. Ancak AF ablasyonu işlemi için birincil neden semptomatik AF'nin varlığı olmalıdır ve hastanın yaşam kalitesinde iyileşme amaçlanmalıdır. Diğer etkenler randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamıştır (1, 2).

Ritim kontrolü ile hız kontrolünü karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ritim kontrolü için antiaritmik tedavi kullanılmıştır. Pharmacological Intervention in Atriyal Fibrillation (PIAF) çalışması ile ilk kez hız kontrolü ve ritim kontrolü arasında sonlanımlar açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (31). Rate Control Efficacy in permanent atriyal fibrillation (RACE) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştur (32). Strategies of Treatment of Atriyal Fibrillation (STAF) çalışmasında iki strateji arasında ölüm, sistemik emboli ve kardiyak arrest nedeniyle kardiyopulmoner resusitasyon açısından fark gösterilememiştir (33). Persistan AF'li hastaların izlendiği diğer bir çalışmada ritim kontrolüyle yaşam kalitesinde artış ve 12 aylık egzersiz performansında artış izlenmiştir (34). Atriyal Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) çalışmasında inme ve ölüm riski yüksek olan 4060 hasta ritim veya hız kontrolü gruplarına randomize edilmiştir, iki strateji arasında tüm nedenlere bağlı ölüm açısından anlamlı fark bulunamamıştır (35). Fakat AFFIRM çalışmasının yakın zamanda yapılan post-hoc tedavi altındaki analizinde sinüs ritminin varlığı mortalitede anlamlı bir azalmayla ilişkili bulunmuştur, ancak antiaritmik kullanımının mortaliteyi %49 arttırdığı saptanmıştır (36). 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 (37). Fakat bu retrospektif bir analizdir ve sağ kalımdaki iyileşmenin sinüs ritmi dışındaki nedenlerden de olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sinüs ritminin sağlanması antiaritmik ilaç kullanımıyla olabileceği gibi ablasyon tedavisiyle de mümkün olabilir. Antiaritmik ilaçların yan etkileri göz önüne

alındığında. antiaritmik tedavi dışında sağlanan sinüs ritmi hız kontrolüne tercih edilebilir.

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 nökslerin seyrek olmadığı görülmüştür. Çalışmaların çoğunluğunda semptomatik PAF'ı 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 saklanmaktadır. Semptomatik bir hastada bir ablasyon işleminin yapılıp yapılmaması yönünde karar alırken, atriyal hastalık evresi (AF tipi, SA boyutu, AF öyküsü), altta yatan kardiyovasküler hastalık varlığı ve şiddeti, potansiyel tedavi alternatifleri (antiaritmik ilaçlar, hız kontrolü) ve hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır.

HRS/EHRA'nın 2012 yılında yayınlanan uzlaşısı raporunda AF ablasyonu için önerilen endikasyonlar tablo 2'de özetlenmiştir (2). AF ablasyonu Kateter ablasyonu çoğunlukla en az bir antiaritmik ilaç tedavisine dirençli semptomatik PAF'ı olan hastalarda uygulanmaktadır. Bu uygulama, kateter ablasyonu ile antiaritmik ilaç tedavisinin karşılaştırıldığı ablasyon sonrası anlamlı olarak daha iyi ritm kontrolü sonucunu gösteren çok merkezli prospektif ve çok sayıda tek merkezli randomize çalışmaların sonuçları ile desteklenmektedir. Ayrıca paroksizmal AF'si olan hastalarda yapılan ve antiaritmik ilaçlar ile kateter ablasyonunu karşılaştıran çalışmaların meta-analizleri de kateter ablasyonundan sonra açıkça daha iyi bir ritm kontrolü sonucu göstermiştir (38-44).

**Tablo 2.** Atriyal Fibrilasyonda (AF) Ablasyon Endikasyonları (HRS/EHRA 2012 Kılavuzu)

	<b>Sınıf Önerisi</b>	<b>Kanıt düzeyi</b>
<b>En az 1 tane sınıf 1 veya sınıf 3 antiaritmik tedaviye dirençli ya da intoleran, semptomatik AF</b>		
Paroksizmal AF	I	A
Persistan (ısrarcı) AF	IIa	B
Uzun süreli persistan AF	IIb	B
<b>Sınıf 1 veya sınıf 3 antiaritmik tedavi başlanmadan önce semptomatik AF</b>		
Paroksizmal AF	IIa	B
Persistan (ısrarcı) AF	IIb	C
Uzun süreli persistan AF	IIb	C

Semptomatik paroksizmal AF'si olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak antiaritmik ilaç tedavisinin ve kateter ablasyonunun doğrudan karşılaştırmasına ilişkin veriler yetersizdir. Ancak AF'de antiaritmik ilaçların ve SA kateter ablasyonunun etkinliğine ilişkin ayrı analizler ablasyondan daha fazla yarar sağlandığını ortaya koymaktadır (39). Yakın zamanda yayınlanan Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation (MANTRA-PAF) çalışmasında PAF hastalarında birinci basamak tedavi olarak ablasyon tedavisi ile antiaritmik ilaç tedavisi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında total AF yükü açısından anlamlı fark saptanmamıştır ancak 24 aylık takip sonucunda ablasyon grubunda AF'siz yaşam oranı anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Aynı şekilde 12 ile 24 aylık takip sonucunda yaşam kalitesi ablasyon grubunda anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (45). Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Trial (RAAFT- II) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (42). Bu sonuçlardan yola çıkarak yapısal kalp hastalığı olmayan veya minimal olan semptomatik PAF hastalarında deneyimli operatörler tarafından yapıldığında kateter ablasyonunun birinci basamak tedavi olarak seçilmesi mantıklı görünmektedir (1, 2, 46).

Israrcı 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 bu nedenle ablasyonun düşünülmesinden önce antiaritmik ilaç tedavisinin denenmesi mantıklıdır (1, 2, 46).

Önemli düzeyde yapısal kalp hastalığı olan hastalarda semptomatik paroksizmal ve ısrarcı AF için, antiaritmik ilaç tedavisi kateter ablasyonundan önce önerilmektedir. Bu tip hastalarda, başarılı ablasyonun gerçekleştirilmesi daha zordur. Israrcı ve uzun süreli ısrarcı AF ablasyonu sıklıkla birçok deneme gerektirmektedir ve tek başına PV izolasyonuna göre daha yüksek riske sahiptir (1, 2).

Kalp yetmezliği olan AF hastaları, kalp yetmezliği kompanse iken ve ventriküler hız kontrol altındayken çoğunlukla asemptomatiklerdir veya hafif semptomları mevcuttur (EHRA 1-2). Kalp yetmezliği hastalarında işlemin gerekliliği olarak aritmi ile ilişkili semptomlar gösterilmektedir Ancak semptomların AF ile ilişkili olup olmadığının doğru değerlendirilmesi üst üste binen kalp yetmezliği semptomları nedeniyle oldukça zordur. Kalp yetmezliği hastalarında antiaritmik ilaç olarak elimizdeki tek seçenek amiodarondur. Amiodarone tedavisi alırken semptomatik olan kalp yetmezliği hastalarında kateter ablasyon tedavisi ritm kontrolünde son çare olarak görünmektedir. AF ablasyonu yararı asemptomatik hastalarda gösterilmemiştir (1, 2).

#### **2.6.2.1. AF Kateter Ablasyonunun Elektrofizyolojik Temelleri**

AF gelişimi için hem tetikleyici hem de uygun bir substrat gereklidir. AF ablasyon işlemlerinin hedefleri ya AF'yi başlatan tetikleyiciyi ortadan kaldırmak ya da aritmojenik substratı değiştirmektir. Son zamanlarda en sık uygulanan ablasyon yöntemi, sağ ve sol PV ostiyumlarında dairesel lezyonlar yaratarak, PV'lerin elektriksel izolasyonunu sağlamaktadır ve bu uygulama AF'nin hem tetikleyicilerini hem de substratını etkilemektedir (47-49).

Bu dairesel lezyonlar SA-PV kavşağının yanındaki dokuyu da elimine ederek aritmojenik substratı değiştirir (50). Dairesel lezyon oluşturulması AF'nin potansiyel

tetikleyicisi olarak görülen otonomik gangliyonlardan sempatik ve parasempatik inervasyon gelmesine de engel olabilir (51, 52).

### **2.6.2.2. Radyofrekans Enerji ve Radyofrekans Ablasyon**

Radyofrekans (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 trifosfataz) aktivitesi 50C°'de inhibe olur (53). RF ablasyonun mikrodolaşım üzerinde direk etkileri vardır, akut lezyon sınırının 6 mm ötesine kadar genişleyecek bir alanda mikrovasküler perfüzyonda azalmaya neden olur (54). RF nin doğrudan elektriksel etkileri de olur, hücreler delinir, hücre geçirgenliği artar, hücre depolarizasyonu ve ileti bloğu olur. Makroskopik olarak RF uygulanmasının ilk birkaç saatinde endokardiyum soluk görünür ve özellikle etrafındaki doku hemorajik olur. Endokardın yüzeyi sıklıkla kömürleşir ve dağılır. Lezyonun yanında fibrinöz madde ve sıklıkla trombüs oluşur. Ablasyondan 5 gün sonra etrafında kanama ve inflamasyonun olduğu sınırdaki koagülasyon nekrozu alanı oluşur. Ablasyondan 2 ay sonra RF lezyonları küçülür. Mikroskopik olarak fibröz skar, granülasyon dokusu, yağ hücreleri, kıkırdak ve kronik inflamatuvar hücreler görülür (55). RF ile dokuyu ısıtmak aşırı doku yıkımına ve yoğun inflamatuvar yanıtı neden olur, perforasyon ve antikoagülasyonu gerektirecek trombüs oluşma riski fazladır. RF lezyon oluşumu tromboemboli için %0.6-2 oranında risk taşır (56, 57). RF enerjisi homojen olmayan yoğun fibrozise ve dokunun büzülmesine neden olur ve bu PV stenozu ile sonuçlanabilir.

RF ablasyonda sıcaklık kontrollünde 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 saniyede (sn) yapılır. Sol alt PV için güç sınırı 25W'a ve PV çapı <15 mm ise 20W'a ayarlanır. Irrigasyon uçlu kateterler için güç <50W'a ve sıcaklık <40C°'ye ayarlanır. Maksimum 60 sn kadar ablasyon yapılır ve ablasyon bölgesinde 5-10 ohm ( $\Omega$ )'luk bir impedans düşüşü beklenir. Pulmoner venin tam elektriksel izolasyonu, AF sırasında PV'e giriş bloğunun olması ve sinüs ritmi veya atriyal uyarma sırasında PV potansiyelinin kaybolması veya disosiyasyon olmasıdır (46).

RF ablasyonun birçok sınırlılıkları vardır; işlem karmaşıktır ve elektroanatomik haritalama gerektirir. Lezyonlar arasındaki boşluklar PV'lerde rekoneksiyona ve AF'nin tekrar etmesine neden olabilir. Bu işlemde kardiyembolik komplikasyonlar (inme, miyokard infarktüsü), mekanik komplikasyonlar (kardiyak perforasyon) ve ablasyon komplikasyonları (PV stenozu, sol atriyoözefageal fistül) olabilmektedir (46).

### **2.6.2.3. Pulmoner Venlere Yönelik Radyofrekans Ablasyon Yaklaşımları**

AF'yi başlatan tetikleyicilerin PV'lerden kaynaklandığının açığa çıkması ile AF tekrarını önlemek için bu tetikleyici odakların ablasyonunu gündeme gelmiştir (14, 58-60). Kateter ablasyonu sırasında AF'nin indüklenmesi sık olmadığı için tetikleyicilerin direkt kateter ablasyonu sınırlıdır. Bu yaklaşımın diğer bir sınırlayıcısı da sıklıkla birden fazla tetikleyici odak görülmesidir. Bu sınırlılıkları yenmek için Haissaguerre ve ark. tarafından PV miyokardını elektriksel olarak izole etmeye yönelik segmenter pulmoner ven izolasyonu (PVI) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde PV ostium bölgesinde ven aktivasyonunun ilk olarak gözlemlendiği segmentler belirlenir ve bu bölgelere RF enerji uygulanarak PV'ler SA'dan elektriksel olarak izole edilir. Bu işlem sırasında PV izolasyonu için genellikle PV'lerin ostium çevresinin %30-80'ine RF ablasyon uygulamak gerekir. Bu işlemin sonlanım noktası en az 3 PV'nin elektriksel izolasyonudur. Daha sonra, Pappone ve ark. 3 boyutlu elektroanatomik haritalama yardımıyla PVlerin etrafında dairesel ablasyon uygulamışlardır. Bu yöntemde ablasyon yapılan bölgelerin içerisinde PV potansiyellerin yok edilmesi veya atriyum potansiyelleri ile ilişkisinin kesilmesi amaçlanmıştır (61, 62).

PV içine RF verilmesinin komplikasyonu olarak PV stenozu gelişebileceği saptandıktan sonra ablasyon stratejisi PV'nin kendisinden PV antrumu hedef alınmaya başlanmıştır (63). 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. Dairesel ablasyon çizgisi ya aynı taraftaki PV'leri ayrı ayrı ya da ikisini birarada kapsar. Dairesel ablasyon izolasyon hattı 3 boyutlu elektroanatomik haritalama (62, 64), floroskopi (65) veya intrakardiyak ekokardiyografi (İKE) (66) yardımıyla yapılabilir. Bu işlemin

sonlanım noktası ablasyon yapılan bölgede amplitüdde azalma (62, 65, 66), dairesel haritalama kateteriyle ve basket kateterle PV potansiyelinin kaybolduğunun veya disosiyasyon olduğunun gösterilmesi (64-67) veya PV'de giriş/çıkış bloğunun (68) gösterilmesidir.

Pulmoner venler, hem paroksizmal hem de persistan AF de ablasyon için ana hedef olsa da ablasyona yeni stratejiler de eklenmektedir. Bunlardan biri SA'da düz bir çizgi şeklinde ek lezyon oluşturmaktır. En sık lezyon oluşturulan bölgeler; sol ve sağ üst PV'lerin üst kısmını birleştiren SA'nın çatısı, mitral kapak ve sol inferiyor PV'leri birleştiren bölge (mitral istmus) ve sol/sağ dairesel lezyona yakın önde çatı çizgisi ve mitral anulus arasında bölgedir (69).

#### **2.6.2.4. Kriyotermal Enerji ve Kriyoablasyon**

Kriyotermal enerji az miktarda endotel ve endokardiyal bozulmaya neden olur ve dokunun mimarisi korunur. Bu nedenle lezyonlar RF lezyonlarının aksine daha az trombojenik, daha az aritmojeniktir ve PV stenozu riski azdır. Kriyoablasyon lezyonlarında RF lezyonlarından farklı olarak kıkırdak oluşumu çok azdır ve kronik inflamasyon bulguları ve lezyon içinde canlı miyositler yoktur (70). Kriyo lezyonlarında nekroz keskin sınırlıdır. Dokuyu dondurmanın yıkıcı etkileri ani ve gecikmiş faktörlere bağlıdır. Ani hasar nedeni dondurma ve ısınma döngüsünün hücreler üzerindeki kötü etkisinden kaynaklanır. 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 (71). Kararlı kriyoablasyon lezyon oluşumunun son evresi 2-4 haftada tamamlanır. Bu dönemde kriyo lezyonu temel olarak yoğun fibröz dokudan ve yağ infiltrasyonundan oluşur. Daha olgun lezyonlar fibrotik değişikliklerde artma gösterir, 12. haftada lezyonlar tamamen fibrotik olurlar ve kan damarları normal dağılım gösterirler (72).

Kriyoablasyon hücre zarını parçalayan buz kristalleri oluşturarak hücre ölümüne neden olur. Kriyobalon sistemi (Arctic Front ve Arctic Front Advance; Medtronic, Minneapolis, MN) poliüretan bir balon ve 12 F'lik steerable kılıfı içerir. Ablasyon balonu PV ağzında şişirerek ve balonu N<sub>2</sub>O (nitroz oksit) ile -80°C'ye

kadar soğutarak yapılır. 10.5 F 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 ısı pili bulunur Merkezde kılavuz telin gönderilmesi ve kontrast verilebilmesi için bir lümen bulunur. Pulmoner venin tıkanması balonla endokard temasının iyi olduğunun bir göstergesidir ve etkin enerji uygulaması için gereklidir Bu nedenle balon şişirildikten sonra balonun iç lümeninden kontrast madde verilerek pulmoner venin tıkanıp tıkanmadığı kontrol etmek gereklidir. Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi olduğuna karar verildikten sonra dondurma işlemine başlanılır. Dondurma süresince lokal sıcaklık kriyobalonun proksimal kısmındaki bir sensör aracılığıyla izlenilir. Balon kateteri PV'lere 12F'lik steerable kateter ile yönlendirilir.

#### **2.6.2.5. Radyofrekans Ablasyon - Kriyoablasyon Karşılaştırılması**

RF katater ablasyon, antiaritmik medikal tedaviye kıyasla semptomatik paroksizmal AF de sinüs ritmini sağlama ve korumada daha üstün olduğu gösterilmiştir (38-43). Ancak tromboemboli, kardiyak perforasyon, komşu anatomik yapılarda (ösofagus, frenik sinir, aorta gibi) hasar gibi komplikasyonlara neden olabilir (38-39). RF ablasyon prosedürü karmaşık ve uzundur. Bu nedenle AF ablasyonu için farklı yöntemler araştırılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kriyobalon ablasyonunun AF tedavisinde RF ablasyona alternatif olduğunu göstermiştir (44, 73, 74).

Kriyoablasyon ile RF ablasyonun karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik ve uzun dönem başarı oranları benzer bulunmuştur (75-77). Kriyobalon ile AF ablasyonunun etkinliğini araştıran bir metaanalizde paroksizmal AF'de antiaritmik tedavi almadan 1 yıllık başarı oranı yaklaşık %73 tür ve bu RF ablasyon başarıyla benzerdir (73). Yine çoğunluğunu PAF (%78'i PAF) hastalarının oluşturduğu STOP-AF çalışmasında kriyobalon ablasyonun 1 yıllık başarı oranı % 69,9 olarak bulunmuştur (44).

Kriyoablasyon RF ablasyona kıyasla bazı avantajları bulunmaktadır. Haritalama gerektirmemesi, artmış katater stabilitesi, azalmış endotelial hasar,

azalmış tromboemboli riski ve iyileşme sırasında minimal doku kontraksiyonu bunlardan bazılarıdır (78-81).

RF ablasyonun major komplikasyonları %5-6 olarak rapor edilmiştir. Kriyobalon ablasyonun akut prosedural komplikasyonları daha düşüktür (< %3-5) (75-77, 82). Andrade ve arkadaşları tarafından yapılan 23 çalışmanın metaanalizinde kriyobalon ablasyonda periprocedural inme- geçici iskemik atak (TIA) ve kardiyak tamponad, RF ablasyona kıyasla daha düşük oranda saptanmıştır (73). Semptomatik pulmoner ven stenozu ve atria-özofageal fistül gibi uzun dönem komplikasyonlar da kriyobalon ablasyonda oldukça nadirdir. Kriyoablasyonun en sık komplikasyonu frenik sinir felcidir ve çoğunlukla geçicidir (73, 82).

RF ablasyonda bu komplikasyon oranlarının yüksek oluşu aşırı doku yıkımından, yoğun inflamatuvar yanıtta ve ablasyon bölgesinde fibrinöz madde ve trombüs oluşumundan kaynaklanabilir (55-57). Kriyoablasyonda daha az endotel hasarı meydana geldiğinden oluşan lezyonlar daha az trombojeniktir (70). Fakat kriyoablasyonun RF ablasyon kadar uzun süreli hücre ölümüne neden olmaması nedeniyle rekonneksiyonlara neden olduğuna ilişkin bilgiler de vardır (73).

#### **2.7.2.6. Pulmoner Ven İzolasyonu Sonlanım Noktası**

Tam elektriksel PVİ işlemin hedefi olmalıdır. En az üç PV'nin tam izolasyonu yapılmalıdır. Pulmoner venlerde giriş-çıkış bloğu sağlanmalıdır. Fakat ısrarcı veya uzun süreli ısrarcı AF'si olan hastalarda çoğunlukla PV izolasyonu tek başına yeterli olmamaktadır ve substrat modifikasyonu da gerekmektedir (46).

#### **2.7.2.7. Ablasyon Öncesi Değerlendirme**

Bir ablasyon işleminden önce, tüm hastalara aritminin niteliklerinin saptanması için 12 derivasyonlu EKG ve/veya Holter kaydı ve altta yatan yapısal kalp hastalığının tanımlanması, dışlanması için bir transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır (TTE). MR veya BT gibi ek görüntüleme çalışmaları bireysel üç boyutlu geometriyi gösterir ve atriyal fibrozis miktarı hakkında bilgi verir. Herhangi bir SA ablasyon işlemi sırasında tromboembolik olay riskini azaltmak amacıyla, SA'da trombüs (çoğunlukla

SAA içinde) olmadığı gösterilmelidir. SAA trombusünün TÖE ile dışlanması ile işlemle arasında geçen zamanı “köprülemek” için (en fazla 48 saat önerilmektedir) uygun antikoagülasyon yapılmalıdır (2, 46).

### 2.7.2.8. Ablasyon Sonrası İzlem

**Antikoagülasyon:** İşlem sonrası sistemik antikoagülasyon sağlanana kadar (INR  $\geq 2$ ) köprü tedavi olarak DMAH veya intravenöz UFH kullanılmalıdır. Antikoagülasyon ablasyondan sonra en az 3 ay sürmelidir, sonrasında hastanın bireysel inme riskine göre oral antikoagülasyona devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir (2, 46).

**Atriyal Fibrilasyon Nüksünün Belirlenmesi Amaçlı İzlem:** AF ablasyonu sonrası nüksün belirlenmesi amaçlı izlem tartışma konusudur. Semptomun giderilmesi AF ablasyonunun ana hedefi olduğundan semptom bazlı izlem yeterli olabilmekle birlikte farklı işlemlerin başarı oranlarını karşılaştırmak ve ablasyon tekniklerini iyileştirmek amacıyla sistematik, standartlaştırılmış EKG izlemi gerekli olmaktadır. İşlemden sonra üçüncü ayda ve ardından en az 2 yıl boyunca 6 ay ara ile izlem önerilmektedir (46). Bu asemptomatik nükslerin belirlenmesini de sağlamaktadır.

### 2.7.3. Cerrahi Ablasyon

AF, kardiyak cerrahiden sonra kötü sonuçlar için bağımsız bir risk faktörüdür ve yüksek perioperatif mortaliteyle ilişkilendirilmiştir. AF'nin geç sağkalıma bağımsız katkısı belirsiz olmasına karşın sinüs ritminin yeniden sağlanması sonucu iyileştirmektedir (83). Kateter bazlı tekniklerle karşılaştırıldığında, cerrahi ablasyon, transmural lezyonlar ile tam izolasyonu kolayca sağlayabilir ve ayrıca SAA'nin dışlanmasına, eksizyonuna imkan tanır. “Kes ve dik” teknikleri mitral annulus, sağ ve SAA ve koroner sinüse kadar uzanacak şekilde PV'lerin izole edilmesi için kullanılmaktadır. Teknik “maze işlemi” olarak bilinmekte ve sinoatriyal düğüm impulsunun atrioventriküler düğüme ulaşmak için kendine bir yol bulduğu kompleks dallanmış pasajı referans almaktadır. Mitral kapak hastalığı olan hastalarda, tek başına kapak cerrahisi nükseden AF'nin veya inmenin azaltılmasında başarılı olmamaktadır.

Ancak eşzamanlı bir maze işlemi sinüs ritmindeki hastalar ile benzer sonuçlar vermekte ve SA'nın yeniden etkin bir şekilde kasılmasını sağlamaktadır. Mortalite ve önemli komplikasyon riski olan bu işlem karmaşıktır ve sonuçta pek fazla ilgi görmemiştir (84, 85).



### **3. HASTALAR VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTA SEÇİMİ**

Araştırma popülasyonu, Ocak 2013 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesine başvuran, en az bir antiaritmik ilaç tedavisine rağmen semptomatik paroksizmal AF'si olan, eşlik eden yapısal kalp hastalığı ve orta-ciddi kalp kapağı hastalığı olmayan ve ilk kez ablasyon işlemi yapılacak olan 136 hastadan oluşturuldu. Hastalar iki gruba ayrıldı: birinci grup pulmoner venlerin izolasyonu sonrası ek dondurma işlemi uygulanmayan 56 hastadan, ikinci grup pulmoner ven izolasyonu sonrası ek bir kere daha dondurma siklusu uygulanan 80 hastadan oluşturuldu.

Tüm hastalara ayrıntılı fizik inceleme yapıldı. Bütün hastalar KAH, HT, DM öyküsü, antiaritmik ilaç kullanımı, PAF öyküsü yönünden sorgulandı.

#### **3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ**

Persistan atriyal fibrilasyon, ejeksiyon fraksiyonu %50'in altı, yapısal kalp hastalığı, orta-ciddi kalp kapağı hastalığı, sol atriyumda trombus, kontrolsüz hipertiroidi, gebe, antikoagülasyon kullanımı kontraendike, belirgin SA dilatasyonu (>50 mm) ve aktif enfeksiyon olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **3.3. ELEKTROFİZYOLOJİK İŞLEM VE KRİYOBALON ABLASYON**

Bütün hastalara işlem öncesinde TTE yapıldı. Varfarin kullanan ve CA2DS2-VASc skoru  $\geq 1$  olan hastalarda INR 2 civarında tutulmaya çalışılarak tedaviye devam edildi ve varfarin kesilmedi, INR  $< 2$  ise köprü tedavi olarak subkutan enoksaparin 12 saatte bir 1mg/kg yapıldı, işlem sabahı enoksaparin yapılmadı. İşlem sabahı SAA da trombus varlığını dışlamak için transözafageal ekokardiyografi (TÖE) yapıldı.

İşlem midazolam ile bilinçli sedasyon altında gerçekleştirildi. İşlem süresince invaziv arteriyel basınç, saturasyon ve EKG monitorizasyonu yapıldı. Damar girişi bilateral femoral venler ve sol femoral arter kullanılarak yapıldı. 6 Fr steerable

quadripolar veya dekapolar kateter (Biosense Webster, St. Jude, USA) koroner sinüse intrakardiyak ritim takibi ve atriyal pacing için yerleştirildi. Sağ PVİ sırasında bu kateter frenik sinir stimülasyonu için superior vena kavaya yerleştirildi. İntrakardiyak ve yüzeysel elektrokardiyogramlar 100 mm/sn hızında kaydedildi (EP-Tracer, Kardiotek). Transseptal ponksiyonlar Brocken-brough (BRK) transseptal iğnesiyle (St. Jude Medical, MN, USA) floroskopi altında yapıldı. Anteroposterior pozisyonda kılıf/dilatatör ve iğne superior vena kavadan fossa ovalise düşecek şekilde çekilerek iğnenin fossa ovalise takıldığı yerden sol atriyuma geçildi ve iğne geri çekilerek kılavuz tel aracılığıyla kılıf sol atriyuma yerleştirildi ve sonra 8 Fr transseptal kılıf (Biosense Webster, CA, USA veya St. Jude Medical, MN, USA) 12 Fr transseptal kılıf (FlexCath, Montreal, Canada) ile değiştirildi. FlexCath içerisinden multipurpose kateter ile pulmoner venlerin anjiyografileri yapıldı. 28 mm 2. Jenerasyon kriyobalon kateteri (Arctic Front Advance; Medtronic, Minneapolis, MN) transseptal kılıftan ilerletilerek pulmoner venlere yönlendirildi. Transseptal ponksiyon sonrası antikoagülasyon aktive pıhtılaşma zamanını 300-350 sn tutulacak şekilde intravenöz heparinle sağlandı. Pulmoner ven potansiyelleri, kriyobalon kateterin iç lümeninden geçirilen (Achieve; Medtronic, Minneapolis, MN) mapping kateter kullanılarak kriyoablasyon öncesi ve ablasyon süresince izlendi. Transseptal kılıf sürekli olarak 3-4 ml/sn hızla heparinize salinle yıkandı.

Bütün hastalarda 28 mm kriyobalon (Arctic Front, Cryocath) kullanıldı. Dondurucu nitroz oksit kriyoenerji uygulama sırasında iç ve dış lümeni olan balonun sadece iç lümenine verildi. Böylece iç balon -80 °C'ye kadar soğutuldu. Kriyobalonun içinde kılavuz telin geçebileceği ve pulmoner venin tıkanmış olduğunu göstermek için kontrast maddenin verilebileceği lümen vardır. Steerable kateterin yönlendirilmesiyle ve kılavuz tel aracılığıyla balona pozisyon verildi. Balona pozisyon verilip balon şişirildikten sonra balonun iç lümeninden kontrast madde verilerek pulmoner venin tıkanıp tıkanmadığı kontrol edildi. Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun iyi olduğuna karar verildikten sonra 240 saniyelik dondurma döngüsüne başlandı. Dondurma süresince lokal sıcaklık kriyobalonun proksimal kısmındaki bir sensör aracılığıyla izlenildi. Birinci grupta ilk dondurma işleminde pulmoner ven izole olmuşsa ek dondurma işlemi uygulanmadı ve eğer izole olmamış ise izole olana kadar 240 saniyelik ek dondurma siklusları uygulandı. İkinci gruba pulmoner venler izole

olduğu görüldükten sonra ek olarak bir kere daha 240 saniyelik dondurma işlemi daha uygulandı. Frenik sinir felcini önlemek için sağ pulmoner venlere ablyasyon yapılırken koroner sinüsteki dekapolar kateter superior vena kavaya yerleştirilip 20 mA ile 1500 ms siklus aralığında frenik sinir stimulyasyonu yapıldı. Diyafragma kontraksiyonları aralıklı olarak fluoroskopi ve sürekli olarak hastanın karnına operatörün elini koyarak hissettiği kasılma gücü ile takip edildi. Diyafragma kasılmalarında zayıflama veya kaybolma durumunda dondurma işlemi hemen sonlandırıldı ve tekrar dondurma uygulanmadı. Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması veya pulmoner ven potansiyelinin disosiasyonu akut sonlanım noktası olarak kabul edildi.

### **3.4. ABLASYON SONRASI TAKİP**

Tüm hastalara işlem öncesinde ve işlemden sonra 3, 6, 9, 12. aylarda ve sonrasında 6 ayda bir 24 saatlik holter izlemi yapıldı.

İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için TTE yapıldı. İşlem akşamı varfarin alan hastaların ilacı devam edildi, varfarin almayan tüm hastalara varfarin başlandı ve  $INR \geq 2, 0$  olana kadar enoksaparin 12 saatte bir subkutan yapıldı. İşlem sonrası tüm hastalara 3 ay boyunca antikoagölan ve antiaritmik tedavi verildi. Üçüncü aydan sonra antiaritmik ilaç tedavisi kesildi ve antikoagölasyona hastaların CHA2DS2-VASc skorlarına göre karar verildi. Hastaların semptom hissettiklerinde EKG çekilmeleri ve hastanemize ulaşmaları önerildi. İlk üç aylık dönemin (kör dönem) ardından semptomatik taşikardi atağı veya holterde saptanan asemptomatik otuz saniye ve üzerinde AF/Atriyal flutter/atriyal taşikardi saptanması nüks olarak kabul edildi.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Çalışmamızda sürekli değişkenlerin analizinde bağımsız gruplar için T Testi, kategorik değişkenlerin analizinde ise Ki-Kare Bağımsızlık Testinden yararlanılmıştır. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) şeklinde gösterilmiştir. Bu

değişkenlerin nüks etme üzerine etkisinin araştırılmasında tek değişkenli analiz sonucu  $p < 0,1$  olan değişkenler ile çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 17.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Test sonuçlarında,  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. BAZAL KARAKTERİSTİKLER

Çalışmaya 136 hasta (ortalama yaş 57,6 ±12,7, 76 erkek) dahil edildi. İlave ablasyon uygulanmayan 1. grupta 56 hasta ve ilave ablasyon uygulanan 2. grupta 80 hasta yer aldı. Her iki grubun bazal demografik, klinik, lobaratuvar ve ekokardiyografik verileri tablo 3'te verilmiştir. Buna göre yaş, cinsiyet, klinik özellikleri, CHADSVASc skorları, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik bulguları benzerdi.

**Tablo 3.** Bazal Karakteristikler

	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n=80)	P değeri
<b>Demografik özellikler</b>			
Yaş (yıl)	56 ± 13	58 ± 12	0,289
Cinsiyet (erkek), n(%)	32 (57)	44 (55)	0,862
<b>Klinik özellikler</b>			
Hipertansiyon, n (%)	25 (45)	35 (44)	1,000
Diabetes Mellitus, n (%)	7 (13)	8 (10)	0,782
Hiperlipidemi, n (%)	14 (25)	19 (24)	1,000
Sigara, n (%)	12 (21)	16 (20)	0,833
Koroner arter hastalığı, n (%)	7 (13)	9 (11)	0,824
CHADSVASc skoru	1,1 ±1,3	1,1 ±1,2	1,000
AF süresi (ay)	38 ±20	42 ±17	0,167
<b>Laboratuvar bulguları</b>			
Hemoglobin (gr/dl)	13,6 ± 1,8	14,2 ± 1,9	0,092
Beyaz küre (x1000 /ml)	6,61 ± 13,1	6,16 ± 14,1	0,063
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,837
<b>Ekokardiyografik bulgular</b>			
Sol ventrikül EF (%)	58,8 ±6,3	58,4 ±6,2	0,599
Sol atriyum çapı (cm)	3,9 ± 0,4	3,9 ± 0,3	0,312

## 4.2. İŞLEM ÖZELLİKLERİ

Birinci gruptaki 56 hastada toplam 217 pulmoner vene kriyoablasyon uygulandı. Bu grupta 9 hastada (%16) pulmoner ven anomalisi mevcuttu (7 hastada sol ortak pulmoner ven, 1 hastada sağ ortak pulmoner ven, 1 hastada sağ aksesuar pulmoner ven). İlk seferde ablasyon sonrasında 178 pulmoner ven (%82) başarılı şekilde izole edildi. Toplam 290 defa kriyoablasyon uygulandı ve pulmoner ven başına kriyoablasyon sayısı 1,34 olarak bulundu. İşlem sonucunda 215 pulmoner vende (%99,1) başarılı izolasyon sağlandı (Tablo 4).

İkinci grupta 80 hastada toplam 312 pulmoner vene kriyoablasyon uygulandı. Toplam 12 hastada (%15) pulmoner ven anomalisi mevcuttu (10 hastada sol ortak ven, 2 hastada da sağ aksesuar ven). İlk seferde ablasyon sonrasında 249 pulmoner venin (%79,8) başarılı şekilde izole edildiği görüldü. İkinci kere ablasyon sonrası 95 ilave ablasyon daha uygulandı. Toplam 722 defa kriyoablasyon uygulandı ve pulmoner ven başına kriyoablasyon sayısı 2,31 olarak bulundu. İşlem sonucunda 308 pulmoner vende (%98,7) başarılı ablasyon sağlandı. İlk seferde ve işlem sonucunda elde edilen pulmoner ven izolasyon başarı oranları her iki grupta benzerdi (Tablo 4).

Toplam işlem süresi 1. grupta ortalama  $69,3 \pm 13,1$  dakika olarak hesaplandı ve bu süre 2. gruptaki ortalama  $85,2 \pm 13,4$  dakikalık süreden anlamlı olarak daha kısa bulundu ( $p < 0,0001$ ). Ayrıca yine 1. grupta fluoroskopi süresi  $13,3 \pm 4,5$  dakika ile 2. gruptaki  $18,4 \pm 5,1$  dakikalık süreden belirgin olarak daha kısa olarak saptandı ( $p < 0,0001$ ) (Tablo 4).

## 4.3. KOMPLİKASYONLAR

İşlem ile ilgili görülen en sık komplikasyon frenik sinir felci idi. Birinci grupta 1 (%1,8) hastada, ikinci grupta ise 5 (%6,3) hastada görüldü ve oransal olarak 2. grupta daha fazla olmakla birlikte anlamlı fark saptanmadı. İkinci grupta 1 hastada perikardiyosentez gerektiren tamponad ve bir hastada da femoral girişim yerinde hematoma ve pseudoanevrizma saptandı (Tablo 4). Hiçbir hastada serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ya da ölüm olmadı.

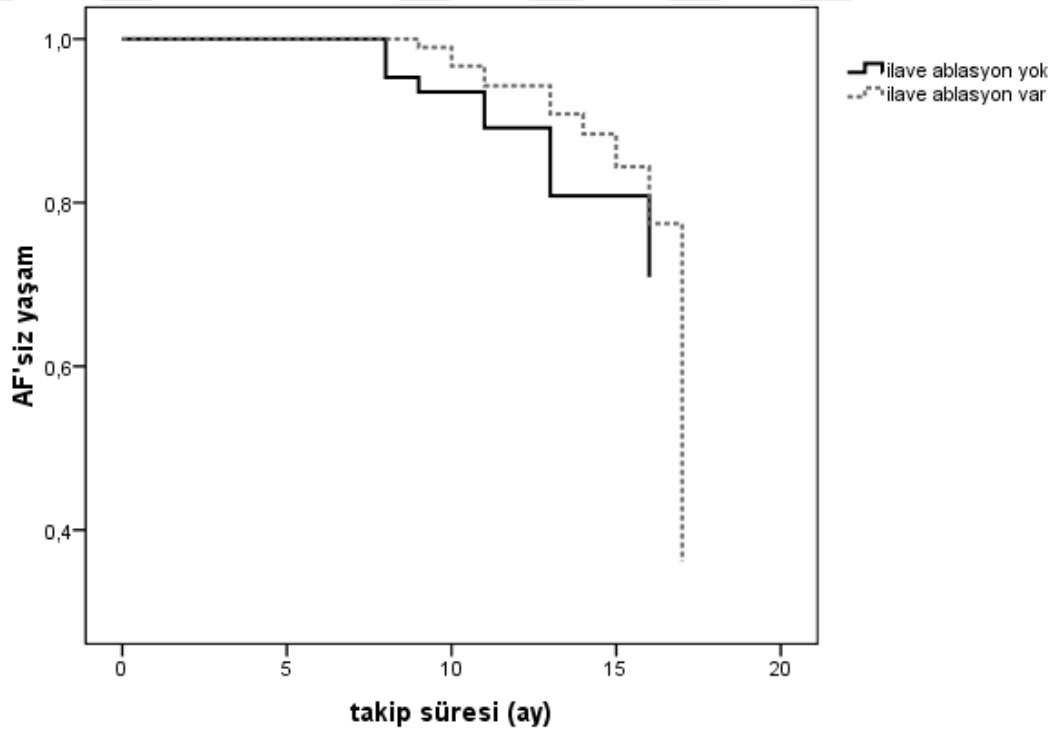
#### 4.4. TAKİP SONUÇLARI

Takip süreleri 3 aylık kör dönem sonrası olarak hesaplandı. Birinci grubun ortalama takip süresi  $12,4 \pm 2,6$  ay, 2. grubun ortalama takip süresi  $12,8 \pm 2,6$  ay olarak bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu. Takip süresince 3 aylık kör dönem sonrasında atriyal fibrilasyonsuz yaşam 1.grupta 46 (%82,1) hastada, 2. grupta 67 (%83,8) hastada izlendi ve istatistiksel olarak her iki grupta benzerdi ( $p=0,820$ ). Her iki grupta takip süresince atriyal fibrilasyonsuz yaşam eğrileri şekil 2’de görülmektedir.

**Tablo 4.** İşlem ve Takip Verileri

	Grup 1 (n=56)	Grup 2 (n=80)	P değeri
<b>Anatomik özellikler</b>			
Pulmoner ven sayısı	4 (3-5)	4 (3-5)	1,000
Pulmoner ven anomalisi, n (%)	9 (16)	12 (15)	0,842
Toplam pulmoner ven sayısı	217	312	...
<b>İşlem Özellikleri</b>			
Toplam kriyoablasyon sayısı	290	722	<0,001
Pulmoner ven başına kriyoablasyon sayısı	1,34	2,31	<0,001
Akut işlem başarısı (%)	215/217 (99,1)	308/312 (98,7)	0,872
İşlemsüresi (dakika)	$69,3 \pm 13,1$	$85,2 \pm 13,4$	<0,001
Fluoroskopi süresi (dakika)	$13,3 \pm 4,5$	$18,4 \pm 5,1$	<0,001
<b>Komplikasyonlar</b>			
Frenik sinir felci, n(%)	1(1,8)	5 (6,3)	0,400
Perikardiyosentez gerektiren tamponad, n(%)	0	1(1,3)	0,550
Femoral hematoma/ pseudoanevrizma, n(%)	0	1(1,3)	0,550
<b>Takip süresi (ay)</b>	$12,4 \pm 2,6$	$12,8 \pm 2,6$	0,518
<b>Erken Nüks, n (%)</b>	10 (18)	15 (19)	0,895
<b>Geç Nüks, n (%)</b>	10 (18)	13 (16)	0,820

Geç nüks görülen (23 hasta) ve görülmeyen (113 hasta) hastalar karşılaştırıldığında erken nüks dışında tüm demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik veriler benzer olarak saptandı. Erken nüksler geç nüks olan grupta anlamlı olarak daha sık olarak izlendi (geç nüks olmayanlarda erken nüks oranı %15 iken geç nüks olanlarda erken nüks oranı %35,  $p=0,026$ ). İlave kryoablasyon uygulanması ya da uygulanmaması yönünden de farklılık saptanmadı. İlave kriyoablasyon uygulanan ve uygulanmayanlarında içinde olduğu bütün demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik verilerin dahil edildiği logistik regresyon analizinde geç nüksü belirleyecek bir öngördürücü saptanamadı.



**Şekil 2.** İlave ablasyon uygulanmayan (grup 1) ve uygulanan (grup 2) hastaların takip süresindeki atriyal fibrilasyonsuz (AF) yaşam eğrileri.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır: 1) pulmoner venler izole olduktan sonra ilave kriyoablasyon uygulanmayan ve uygulanan hastalarda 3 aylık kör dönem sonrası ortalama 12 aylık takipte sinüs ritminde kalma oranları her iki grupta da yüksektir (%82 ve %84, sırasıyla) ve benzerdir, 2) ilave kriyoablasyon uygulanmayan hastalarda işlem süresi ve fluoroskopi süresi anlamlı olarak daha kısadır.

İkinci jenerasyon kriyobalon kullanımı ile daha önce yayınlanmış tek merkezli çalışmalarda farklı sayılarda ilave ya da ekstra dondurma uygulanmış ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (86-88). Pulmoner venler izole olduktan sonra bir ve iki kere ilave kriyoablasyonu karşılaştıran çalışmalarda iki ekstra ablasyon uygulanan grupta frenik sinir felci daha fazla oranda bulunmuştur (89-90). Ablasyon işleminde daha iyi bir sonuç almak ve bunu yaparken de daha az komplikasyona maruz kalmak için kriyoablasyon sayısı azaltılabilir. Bu nedenle eğer ilave dondurma uygulandığında işlem başarısı değişmiyorsa komplikasyonu azaltmak için tek sefer kriyoablasyon yeterli olabilir.

Kriyobalon teknolojisindeki olumlu değişiklikler sonrası, ikinci jenerasyon kriyobalon ile daha yüksek oranlarda akut ve geç dönem başarıya ulaşılmıştır. Birinci jenerasyon kriyobalonunda dondurucu alan balonun ekvator bölgesi civarındaydı. Bu nedenle de etkili bir ablasyon için balonun pulmoner venin ağzına koaksiyal yerleşmesi gerekiyordu. Bu durum özellikle alt pulmoner venlerde daha zordu. İkinci jenerasyon kriyobalon ile daha uniform ve daha distal bir dondurma alanı sağlandı. Böylece açılı ve koaksiyal olması zor olan pulmoner venlerde daha iyi bir dondurma alanı elde edildi. Balonun içindeki dondurucu jet injeksiyonu yapan koillerin sayısı dörtten sekize çıkarıldı, ayrıca nitroz oksit akım hızı %16 arttırıldı. Bu değişiklikler hem akut işlem başarısını arttırdı, hem de geç dönemde daha yüksek oranda sinüs ritminde kalma oranlarını arttırdı (87, 88, 90, 91).

Mevcut uygulamada ikinci jenerasyon kriyobalon ile ablasyon işleminde bir pulmoner vene 240 saniye süreyle dondurma uygulanır ve pulmoner ven izole olmuş ise konvansiyonel olarak ilave bir 240 saniyelik dondurma işlemi daha uygulanır.

Ancak bizim çalışmamızda ilave dondurma döngüsü yapılmayan hastalar ile yapılan hastalar arasında bir yıllık takipte sinüs ritminde kalma oranları arasında fark saptanmadı (%82 ve %84, sırayla,  $p=0,82$ ). Bu nedenle ikinci dondurma işleminin mutlaka gerekli olmadığını düşünüyoruz. Benzer bir sonuç yakın zamanda Wissner ve arkadaşlarının çalışmasında da bulunmuştur (92). Kırkbeş hastaya ilave kriyoablasyon yapılmadan 1 yıl takip edilmiş ve bizim çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde hastaların %82'sinin sinüs ritminde kaldığını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada işlem süresi 113 dakika ve fluoroskopi süresi 19 dakika olduğunu bildirilmiş. Ancak kontrol grubu olmadığından araştırmacılar kendi kliniklerinde ilave bir sefer kriyoablasyon yaptıkları ve yayınladıkları sonuçlarla karşılaştırdıklarında daha kısa işlem süresi ve daha az fluoroskopi süresi olduğunu vurgulamışlardır (88, 92). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak ilave kriyoablasyon uygulanan karşılaştırma grubu mevcuttur. Her iki grupta da benzer başarı oranına rağmen ilave ablasyon yapılmayan grupta toplam işlem süresi 16 dakika, fluoroskopi süresi ise 5 dakika ve anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur. Bizim çalışmamızda frenik sinir felci ilave ablasyon yapılmayan grupta oransal olarak daha az olmakla birlikte anlamlı düzeye ulaşmamıştır (%1,8'e karşı %6,3,  $p=0,40$ ). Bu durum hasta sayısının nispeten az olmasından kaynaklanmış olabilir. Daha fazla hasta sayısı olan çalışmalarda bu oranların anlamlı çıkması olasılığı mevcuttur. Wissner ve arkadaşlarının çalışmasında frenik sinir felci %2 olarak bildirilmiştir ve direk karşılaştırma olmamakla birlikte, konvansiyonel ilave ablasyon uygulanan çalışmalara göre daha düşük oranda olduğu görülmektedir (88, 90, 92).

Konvansiyonel olan ilave dondurma döngüsünü uygulamamanın dayanağı daha önceki çalışmalarda ilk dondurma işlemi sırasında pulmoner venlerde yüksek oranda izolasyona ulaşılması olabilir. Bazı çalışmalarda bu oran ilk seferde %84-90 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (93,94). Bizim çalışmamızda da bu oranlar %80 ve %82 (ortalama %81) olarak saptanmıştır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda da olduğu gibi tek seferde dondurma süresi 240 saniye olarak standardize edilmiştir. Ancak bu süre pulmoner venlerin gerçek izolasyon süresinden bağımsızdır. Vakaların tamamında olmasa da önemli bir kısmında pulmoner venlerin izolasyonu işlem sırasında Achieve kateteri ile gerçek zamanlı olarak izlenebilmektedir. İşlemin başlangıcından kısa bir süre sonra izole olan bir pulmoner ven için 240 saniye uzun

olabileceği gibi, geç izole olan bir pulmoner ven için ise 240 saniye kısa olabilir. Bu nedenlerle pulmoner venlerin izolasyon zamanına göre ayarlanabilen bireyselleştirilmiş ablasyon sürelerinin tespit edilebileceği çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte yakın zamanda Cicone ve arkadaşları tek seferde ve 180 saniye kriyoablasyon uyguladıkları hastalarda 1 yıllık sonuçları yayınlamışlardır (95). Bu çalışmada bütün pulmoner venlerin %94'ünde ilk seferde izolasyona ulaşmışlar ve paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hasta grubunda 1 yılda sinüs ritminde kalma oranını %82,4 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının nispeten az olması en önemli kısıtlılıktır. Ayrıca takip süresi ortalama 12 aydır ve daha uzun süreli sonuçlar henüz belli değildir. Başarı ve komplikasyon oranları daha ileri çalışmalarla doğrulanmalıdır. Pek çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da atriyal fibrilasyon tekrarları 24 saatlik Holter analizleri ile belirlenmiştir. Daha uzun Holter kaydı ya da implante edilebilen takip cihazlarıyla başarı oranları daha düşük bulunabilir. Yine de sonuçlarımız literatürdeki benzer takip yöntemleri ile yapılmış çalışmalarla kıyaslanabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda ikinci jenerasyon kriyobalon ile pulmoner venlerde başarılı izolasyon sonrası ilave dondurma işlemi uygulanmayan ve bir kere daha dondurma işlemi uygulanan paroksizmal atriyal fibrilasyonlu hastalar arasında 1 yıllık sinüs ritminde kalma oranları benzer bulunmuştur. Ayrıca bu durum daha kısa işlem süresi ve daha az radyasyon maruziyeti ile sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar, bir pulmoner ven izole olduktan sonra ilave kriyoablasyona gerek olmadığını düşündürmektedir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr. Et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):e199-267.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Mar 16;271(11):840-4.
4. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997 Oct 7;96(7):2455-61.
5. 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.
6. 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.
7. 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: 1180–1184.

8. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28: 2803-17.
9. 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. 55.
10. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008 Apr;1(1):62-73.
11. Scherf D, Roano Fj, Terranova R. Experimental studies on auricular flutter and auricular fibrillation. *Am Heart J*. 1948 Aug;36(2):241-51
12. Scherf D. The mechanism of flutter and fibrillation. *Am Heart J*. 1966 Feb;71(2):273-80.
13. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):572-6
14. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659-66.
15. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, Ding YA, Chang MS, Chen SA Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):67-74.
16. Lin WS, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Tsao HM, Huang JL, Yu WC, Yang SP, Ding YA, Chang MS, Chen SA Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation*. 2003 Jul 1;107(25):3176-83.

17. Nathan H, Eliakim M. The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*. 1966 Sep;34(3):412-22.
18. Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*. 1981 Dec 10;294(5841):582-4. 56
19. Jaïs P, Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, Weerasooriya R, Shah DC, Garrigue S, Raybaud F, Scavee C, Le Metayer P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2479-85.
20. Takahashi Y, Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Kobayashi K, Fujiwara H, Hiraoka M. Reentrant tachycardia in pulmonary veins of patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Sep;14(9):927-32.
21. Nattel S, Ehrlich J. Atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004:512-522.
22. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67:200-20.
23. Moe GK. A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1968;1:145-6
24. Vaquero M, Calvo D, Jalife J. Cardiac fibrillation: from ion channels to rotors in the human heart. *Heart Rhythm* 2008;5:872-9.
25. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004;110:3293-9.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Atrial Fibrillation In: Miller JM, Issa FZ, Zipes DP, editors. *Clinical Arrhythmology and Electrophysiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:208-286.
30. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:220-4. 5898.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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

36. 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.
37. 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.
38. Wilber, D.J., Pappone, C., Neuzil, P., De Paola, A., Marchlinski, F., Natale, A. et al.(2010) Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303 (4), 333-340.
39. Calkins, H., Reynolds, M.R., Spector, P., Sondhi, M., Xu, Y., Martin, A. et al. (2009) Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2 (4), 349-361.
40. Noheria, A., Kumar, A., Wylie, J.V., Jr., Josephson, M.E. (2008) Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med*, 168 (6), 581-586.
41. Jais, P., Cauchemez, B., Macle, L., Daoud, E., Khairy, P., Subbiah, R. et al(2008) Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation*, 118 (24), 2498-2505.
42. Wazni, O.M., Marrouche, N.F., Martin, D.O., Verma, A., Bhargava, M., Saliba, W. et al. (2005) Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA*, 293 (21), 2634-2640.
43. Pappone, C., Augello, G., Sala, S., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Gulletta, S. et al (2006) A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol*, 48 (11), 2340-2347.

44. Packer DL, I.J., Champagne J, et al. (2010) Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 55, E3015-3016
45. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O et al. A randomized comparison of radiofrequency ablation and antiarrhythmia drug therapy as first line treatment in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012: 59
46. Calkins H., Kuck KH, Cappato R. et al 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Europace* (2012) 14: 528-606 107.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Inesi G, Millman M, Eletr S. Temperature-induced transitions of function and structure in sarcoplasmic reticulum membranes. *J Mol Biol* 1973;81:483-504. 60
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Thakur RK, Klein GJ, Yee R, Zardini M. Embolic complications after radiofrequency catheter ablation. *Am J Cardiol* 1994;74:278-9.
58. 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.
59. 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.
60. Haissaguerre M, Shah DC, Jais P et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000;102:2463-5. 61124.

61. Pappone C, Oreto G, Lamberti F et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999;100:1203-8.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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. 136.

70. 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.
71. 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.
72. 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
73. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm*. 2011 Sep;8(9):1444-51.
74. Ripley KL, Gage AA, Olsen DB, et al. Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrio-esophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:642–646
75. Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, et al. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. Sep 2010;96 (17): 1379 –1384.
76. 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*. Dec 2010;7(12):1770 –1776.
77. 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*. Dec 2009;20 (12): 1343–1348.

78. Tse HF, Reek S, Timmermans C, et al. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:752–758
79. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation*. 2003;107:2045–2050.
80. Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:112–120
81. Lemola K, Dubuc M, Khairy P. Transcatheter cryoablation part II: clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:235–244
82. Cappato R, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32.
83. Ngaage, D.L., Schaff, H.V., Mullany, C.J., Barnes, S., Dearani, J.A., Daly, R.C. Et al (2007) Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg*, 84 (2), 434-442.
84. Cox, J.L., Boineau, J.P., Schuessler, R.B., Ferguson, T.B., Jr., Cain, M.E., Lindsay, B.D. et al (1991) Successful surgical treatment of atrialfibrillation. Review and clinical update. *JAMA*, 266 (14), 1976-1980.
85. Gaita, F., Riccardi, R., Gallotti, R. (2002) Surgical approaches to atrialfibrillation. *Card Electrophysiol Rev*, 6 (4), 401-405.
86. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, de Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation:1-year follow-up. *Europace* 2014;16:639–44.

87. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:840–4.
88. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:288–92.
89. Chun KR, Furnkranz A, Koster I, Metzner A, Tonnis T, Wohlmuth P et al. Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: the alster extra pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:814–9.
90. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perotta L, Dugo D, De Lazzari M et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace* 2015;doi:10.1093/europace/euu320.
91. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wanklerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):293-9.
92. Wissner E, Heeger CH, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, et al. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015;17(8):1236-40.
93. Martins RP, Hamon D, Cesari O, Behaghel A, Behar N, Sellal JM et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;11:386–93.

94. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:492–7.
95. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G, et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2015 Apr;12(4):673-80.

