

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

**Sternotomi ve Torakotomi ile Mitral Kapak Cerrahisi Uygulanan Hastalara  
Kriyoablasyon Uygulamalarının Sonuçlarının Karşılaştırılması**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Deniz Can Başaran**

**DANIŞMAN**

**Doç.Dr.Serkan Ertugay**

## ÖNSÖZ

Uzmanlığa başladığım günden bu yana bana bu mesleği sevdiren, bu mesleği öğreten ve ailemden uzakta olmama rağmen bir aile gibi hissetmemi sağlayan anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Mustafa Özbaran' a teşekkür ederim.

Tez aşamasında bana her konuda yardımcı olan hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen tez hocam Doç.Dr.Serkan Ertugay'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince benim üzerimde emekleri çok olan her konuda desteklerini hissettiğim Prof.Dr.Yüksel Atay' a, Prof.Dr.Hakan Posacıoğlu'na, Prof.Dr.Anıl Ziya Apaydın'a , Prof.Dr.Tanzer Çalkavur'a, , Prof.Dr.Fatih İslamoğlun'a ,Prof.Dr.Çağatay Engin'e, Doç.Dr. Emrah Oğuz'a Dr.Öğretim Görevlisi Ümit Kahraman'a, Dr.Öğretim Görevlisi Osman Nuri Tuncer'e, Dr.Öğretim Görevlisi Ayşen Yaprak Engin'e teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca çalışmaktan keyif aldığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her anında desteklerini benden esirgemeyen, benim her zaman daha iyiye ulaşmamı isteyen ve hiçbir zaman da haklarını ödeyemeyeceğim annem ve babam ,Leyla-Ömer Başaran'a canı gönülden teşekkürlerimle...

Dr.Deniz Can Başaran

İzmir / 2024

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>II</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>TABLolar LİSTESİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ .....</b>	<b>IX</b>
<b>1.GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON.....</b>	<b>4</b>
2.1.1. TARİHÇE.....	4
2.1.2. TANIMLAMA.....	4
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
2.1.4 SINIFLAMA.....	6
2.1.5 MEKANİZMALAR.....	7
2.1.6 ETYOLOJİ.....	11
2.1.7 HEMODİNAMİK ETKİLER.....	15
2.1.8 SEMPTOMLAR.....	15
2.1.9 TARAMA.....	16
<b>2.2. ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ.....</b>	<b>18</b>
2.2.1. RİTM KONTROLÜ.....	18
2.2.2. HIZ KONTROLÜ.....	19
2.2.3 ANTİKOAGÜLAN TEDAVİ.....	21
2.2.4. ANTİTROMBOSİT TEDAVİ.....	22
2.2.5. KARDİOVERSİYON.....	23
2.2.6. CERRAHİ TEDAVİ.....	24
2.2.7. ATRİYAL FİBRİLASYONUN CERRAHİ ABLASYONU.....	28
2.2.8. ATRİYAL FİBRİLASYONDA KULLANILAN ENERJİ KAYNAKLARI.....	29
2.2.9. ABLASYON SONRASI KOMPLİKASYON TEDAVİSİ.....	33
<b>3.MATERYAL METOD.....</b>	<b>34</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>37</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>58</b>
<b>7.KAYNAKÇA.....</b>	<b>59</b>

## **ÖZET**

### **AMAÇ**

Bu çalışmada atriyal fibrilasyonu olan mitral kapak cerrahisi geçirecek hastalarda operasyon ile eş zamanlı olarak AF ritmini sinüs ritmine döndürmek için kriyoablasyon uygulamasının klinik sonuçlarının torakotomi ve sternotomi gruplarındaki farklılıklarının gösterilmesi amaçlanmıştır.

### **GEREÇ VE YÖNTEM**

Retrospektif olarak 2017 Mart-2024 Haziran tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi'nde mitral kapak cerrahisi geçiren ve AF ritmi bulunup kriyoablasyon uygulanan, sternotomi ve torakotomi olarak iki gruba ayrılan toplam 62 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hasta verileri dosya tarama ve güncel hasta kayıtları üzerinden elde edilmiştir. Çalışmada hastaların preoperatif demografik özellikleri, kullandıkları ilaçlar, ek hastalıkları, ekokardiyografi bulguları, mitral kapak patolojileri, laboratuvar değerleri, AF tipleri, operasyona ilişkin veriler, yoğun bakım kalış ve hastanede kalış süreleri, postoperatif erken ve orta dönem gelişen komplikasyonlara ait veriler kaydedilmiştir. Çalışmada elde edilen veriler SPSS analiz programında analiz edilmiştir.

### **BULGULAR**

Çalışmamızda sternotomi grubu ile torakotomi grubu karşılaştırıldığında Sternotomi grubunda hastane yatış süresi ve ameliyata girme yaşı ve operasyon öncesi sol atriyum çapı ve alt değeri

yüksek olarak bulunmuştur. Torakotomi grubunda operasyon öncesi albümin değeri daha yüksektir. Sternotomi grubunda ek olarak triküspit ring uygulaması daha çok uygulanmış olup, torakotomi grubunda kardiyopulmoner bypass süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sternotomi grubunda operasyon sonrası ASA kullanımını daha yaygın olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Solunum yetmezliği ve perikardiyal efüzyon gelişme oranı da sternotomi grubunda daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Her iki grupta da operasyon sonrası ritimler, laboratuvar değerleri ve diğer komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

## **SONUÇ**

Kriyoablasyon varolan AF ritmini sinüs ritmine düzeltmede etkili bir yöntemdir. Mitral kapak cerrahisi ile beraber eş zamanlı olarak kriyoablasyon uygulanan hastalarda torakotomi, sternotomiye göre daha olumlu sonuçlar doğurmaktadır.

## **ANAHTAR SÖZCÜKLER**

Atriyal fibrilasyon, kriyoablasyon, mitral kapak, sternotomi, torakotomi

## **ABSTRACT**

### **PURPOSE**

This study aimed to show the differences in the clinical results of cryoablation applied simultaneously with the operation to convert AF rhythm to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation who will undergo mitral valve surgery and the differences in the thoracotomy and sternotomy groups.

### **MATERIALS AND METHODS**

A total of 62 patients who underwent mitral valve surgery at the Cardiovascular Surgery Department of Ege University Faculty of Medicine between march 2017-july 2024 and were divided into two groups as sternotomy and thoracotomy, where AF rhythm was found and cryoablation was applied, were included in the study. Patient data in the study were obtained from file scanning and current patient records. In the study, preoperative demographic characteristics of the patients, medications they used, additional diseases, echocardiographic findings, mitral valve pathologies, laboratory values, AF types, data related to the operation, intensive care unit stay and hospital stay, and data related to early and mid-term postoperative complications were recorded. The data obtained in the study were analyzed in the SPSS analysis program.

## **FINDINGS**

When the sternotomy group and the thoracotomy group were compared in our study, the hospitalization period, the age at surgery, and the preoperative left atrium diameter and lower value were found to be higher in the sternotomy group. The preoperative albumin value was higher in the thoracotomy group. In addition, tricuspid ring application was applied more in the sternotomy group, and the cardiopulmonary bypass period was longer in the thoracotomy group and was found to be statistically significant. ASA use was more common in the sternotomy group and was statistically significant. The rate of respiratory failure and pericardial effusion development was also higher in the sternotomy group and was statistically significant.

No significant difference was found in terms of postoperative rhythms, laboratory values, and other complications in both groups.

## **CONCLUSION**

Cryoablation is an effective method in correcting existing AF rhythm to sinus rhythm. In patients who undergo cryoablation simultaneously with mitral valve surgery, thoracotomy produces more positive results than sternotomy.

## **KEYWORDS**

Atrial fibrillation, cryoablation, mitral valve, sternotomy, thoracotomy

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2. 1: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ve HAS-BLED Skorlama.....	20
Tablo 4.1. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	37
Tablo 4.2. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi Kullandıkları Tedavilerin Dağılımı.....	39
Tablo 4.3. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Atriyal Fibrilasyon Dağılımı.....	40
Tablo 4.4 Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi EKO Kardiyografi Bulgularının Dağılımı.....	40
Tablo 4.5. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı.....	43
Tablo 4.6. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Bulgularının Dağılımı.....	44
Tablo 4.7. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Yoğun Bakımda Uygulanan Tedavilerin Dağılımı...45	
Tablo 4.8. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Gelişen Komplikasyonların Dağılımı.....	46
Tablo 4.9. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı.....	48
Tablo 4.10. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Erken donem Ritim Dağılımı..49	
Tablo 4.11. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Tedavilerinin Dağılımı.....	50
Tablo 4.12. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Uzun Dönem Ritim Dağılımı...51	
Tablo 4.13. Kaplan Meier Eğrileri.....	52

## ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 2.1 . Atriyal Fibrilasyon EKG Bulguları.....	5
ŞEKİL 2. Şekil: CMP 4'ün Lezyon Setleri.....	28
Şekil 2.3. Atricure Kryoablasyon Probe'u.....	32



## KISALTMALAR LİSTESİ

**AF:** Atrial Fibrilasyon

**PAF:** Paroksizmal Atrial Fibrilasyon

**EKG:** Elektrokardiyogram

**DM:** Diabetes Mellitus

**HT:** Hipertansiyon

**MI:** Myokard Infarktüsü

**LA:** Sol Atriyum

**RA:** Sağ Atriyum

**SVC:** Superior Vena Cava

**IVC:** İnferior Vena Cava

**PV:** Pulmoner Ven

**PAC:** Erken Atrial Kasılma

**LV:** Sol Ventrikül

**HTN:** Hipertansiyon

**KY:** Kalp Yetmezliği

**RAAS:** Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

**INR:** International Normalized Ratio

**VKA:** Vitamin K Antagonisti

**YOAK:** Yeni Nesil Oral Antikoagülan

**SVO:** Serebro Vasküler Olay  
**LVEF:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
**RVEF:** Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
**MY:** Mitral Yetmezlik  
**TY:** Triküspit Yetmezlik  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**IV:** İntravenöz  
**LVH:** Sol Ventrikül Hipertrofisi  
**CMP:** Cox-Maze Prosedürü  
**CPB:** Kardiyopulmoner Bypass  
**RF:** Radyofrekans  
**CBA:** Kriyoablasyon  
**RMT:** Sağ Mini Torakotomi  
**LAA:** Sol Atriyal Apendiks  
**PVI:** Pulmoner Ven İzolasyonu  
**AAD:** Anti Aritmik İlaç  
**BPM:** Dakikadaki Atım Sayısı  
**XCL:** Aortik Klempaj Sütesi

## 1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında milyonlarca kişiyi etkileyen ve halk sağlığı için önemli zorluklar oluşturan en yaygın kardiyak aritmidir. Hızlı ve düzensiz kalp atışlarıyla karakterize edilen AF, felç ve kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir ve böylece yaşam kalitesini etkileyerek sağlık hizmetleri maliyetlerini artırabilir. Altta yatan mekanizmaları ve risk faktörlerini anlamadaki ilerlemelere rağmen, AF'nin genetik yatkınlıkları, tetikleyicileri ve optimum yönetim stratejileri de dahil olmak üzere birçok yönü yeterince anlaşılmamıştır.

AF sıklıkla mitral kapak hastalığıyla birlikte bulunur ve hasta sonuçlarını kötüleştiren karmaşık bir etkileşim yaratır. Mitral stenoz ve mitral yetmezlik dahil mitral kapak bozuklukları, sol atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesine yol açarak AF gelişme riskini önemli ölçüde artırabilir. Mitral kapak cerrahisi, özellikle kriyoablasyon ile birleştirildiğinde hem mitral kapak hastalığı hem de atriyal fibrilasyondan etkilenen hastalar için umut verici bir tedavi yaklaşımı sunar.

Atriyal fibrilasyon bağlamında mitral kapak onarımı veya eş zamanlı kriyoablasyonla değiştirme için seçilen cerrahi yaklaşım, hasta sonuçlarını ve iyileşmeyi önemli ölçüde etkiler. Göğüs kemiği boyunca median kesi içeren geleneksel yaklaşım olan sternotomi, kalbe kapsamlı erişim sağlayarak kapsamlı cerrahi müdahaleye olanak tanır. Etkili olmasına rağmen, sternotomi daha uzun iyileşme süreleri, artan postoperatif ağrı ve göğüs duvarı ve sternal iyileşmeyle ilgili olası komplikasyonlarla ilişkilidir.

Buna karşılık, kaburgalar arasında bir kesi içeren daha az invaziv bir cerrahi teknik olan torakotomi, göğüsteki travmayı en aza indirme ve iyileşme süresini azaltma yeteneği nedeniyle ilgi görmektedir. Sternotomi ile torakotomi arasındaki seçim, mitral kapak patolojisinin spesifik özelliklerine, AF'nin yaygınlığına ve hastanın genel sağlık durumuna göre etkilenebilir.

Kalp dokusunda lezyonlar oluşturmak için aşırı soğuk kullanan minimal invaziv bir prosedür olan kriyoablasyon, AF'ye katkıda bulunan anormal elektriksel yolları bozmayı amaçlar. Bu teknik yalnızca mitral kapağın mekanik işlev bozukluğunu ele almakla kalmaz, aynı zamanda normalatriyal ritmi geri kazandırmayı da amaçlar, böylece tromboembolik komplikasyon riskini azaltır ve genel kalp fonksiyonunu iyileştirir. Mitral kapak onarımı veya replasmanı sırasında kriyoablasyonun entegrasyonu, çeşitli klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir ve kalıcı AF'si olan hastalar için gelişmiş sonuçlar önermektedir. Argon bazlı kriyoablasyon, özellikle mitral kapak cerrahisiyle birlikte kullanıldığında,atriyal fibrilasyonun yönetiminde umut vadeden bir yöntem olarak ortaya çıkan yenilikçi bir tekniktir. Argon gazının kriyoablasyon amacı ile kullanılması, sol atriyumdaki anormal elektriksel yolların etkili bir şekilde izole edilmesi için gerekli olan hassas sıcaklık kontrolü ve lezyon oluşumuna olanak tanır. Bu yöntem, daha homojen ve tutarlı lezyonlar oluşturma yeteneği de dahil olmak üzere geleneksel kriyoablasyon tekniklerine göre çeşitli avantajlar sunar ve böylece pulmoner venlerin ve diğer aritmojenik odakların elektriksel izolasyonunun etkinliğini artırır.

Bu çalışmadaatriyal fibrilasyonu olan mitral kapak cerrahisi geçirecek hastalarda operasyon ile eş zamanlı olarak AF ritmini sinüs ritmine döndürmek için kriyoablasyon uygulamasının

linik sonuçlarının torakotomi ve sternotomi gruplarındaki farklılıklarının gösterilmesi amaçlanmıştır.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.ATRİYAL FİBRİLASYON**

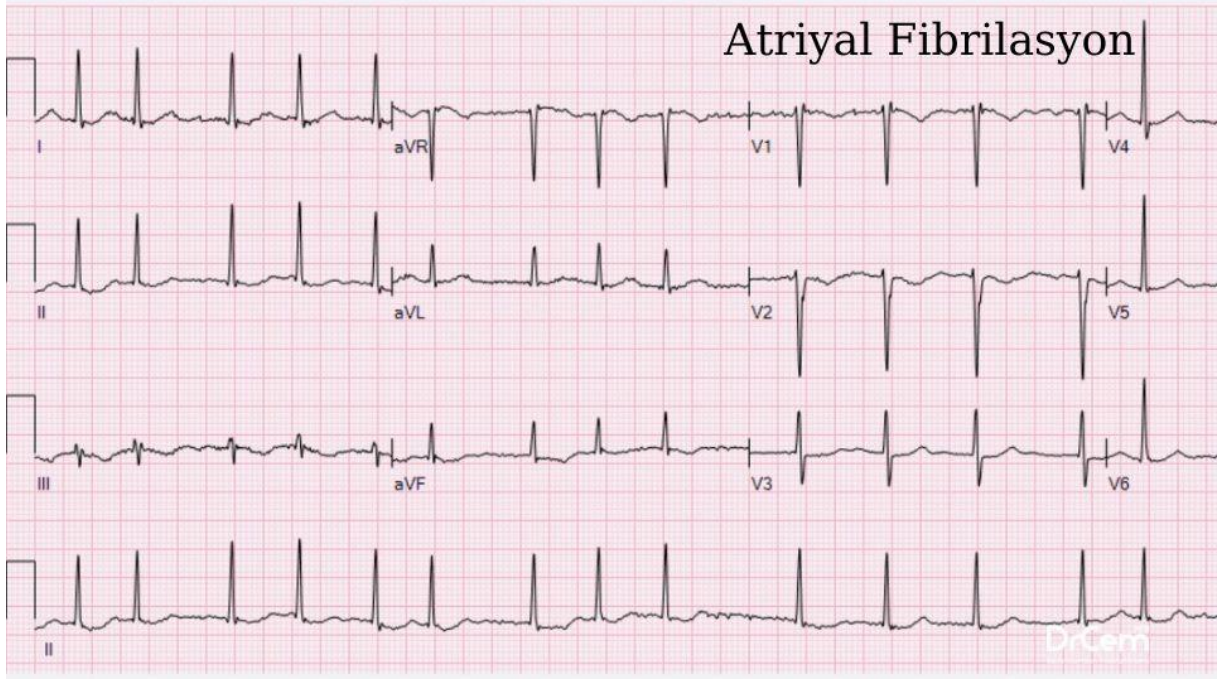
#### **2.1.1. TARİHÇE:**

1906'da, biri Hollanda'dan diğeri Amerika Birleşik Devletleri'nden olmak üzere iki yayın, o zamanlar "atriyal fibrilasyonu" olarak adlandırılan aritminin gerçekten de insanları etkilediğini, aslında kalp hastalığı olan hastalarda yaygın olduğunu ve kalp rahatsızlığı olan hastalarda yaygın olduğunu ortaya çıkardı. Yeni bir alet olan elektrokardiyograf sayesinde teşhis edilebiliyordu.(1) Elektriksel açıdan 1906 yılında Eindhoven atriyal fibrilasyonun EKG kaydını yayınladı.(2). Thomas Lewis 1909 civarında, EKG'de atriyal fibrilasyonu yakalayıp iletim mekanizmasını inceledi ve atriyal fibrilasyonu sürekli ve son derece düzensiz bir klinik durum olarak niteledi.(3) 1909'da Viyana Rothenberger ve Winterberger sürekli aritmi ve aurikuluların fibrilasyonu arasında sürekli bir ilişkiyi tespit etti.(4). Çoklu devre yeniden giriş teorisi Garrey tarafından tanıtıldı ve daha sonra Moe ve Abildskov tarafından geliştirildi. Bu daha sonra Allesie tarafından 1970'lerde ve 1980'lerde tekrardan işlendi. (5)

#### **2.1.2.TANIMLAMA**

Atrial Fibrilasyon ( AF) koordine olmayan atriyal elektriksel aktivasyon ve sonuç olarak etkisiz atriyal kasılma ile birlikte supraventriküler taşiaritminin birlikte görülmesidir.(6)

AF'de EKG'de düzensiz R-R aralıkları Belirgin tekrarlayan P dalgalarının olmaması ve düzensiz atriyal aktivasyonlar görülür(6)



ŞEKİL 2.1 . ATRİYAL FİBRİLASYON EKG BULGULARI

AF tanısı, AF'yi gösteren bir elektrokardiyogram (EKG) takibi ile ritim belgelemesini gerektirir. Geleneksel olarak en az 30 saniye süren bir epizod klinik AF için tanısaldır.(7)

AF, atriyumların yüksek frekanslı uyarılmasıyla karakterize edilir; bu, hem eş zamanlı olmayan atriyal kasılmaya hem de ventriküllerin eşit olmayan uyarılmasına yol açar.(8)

### 2.1.3.EPİDEMİYOLOJİ

Atriyal fibrilasyon, yetişkinlerde en yaygın görülen kalp ritim bozukluğudur ve özellikle yaşlı popülasyonda sık rastlanır.(9) Yaş Af açısından en önemli risk faktörüdür ve 65 yaşından sonra hızlıca bir yükseliş göstermektedir.(10) AF'de birçok risk faktörü onlarca yıl boyunca etkili olur. Örneğin, sistemik bağışıklık tepkisinin sürekli düşük dereceli aktivasyonu olarak tanımlanan kronik subklinik inflamasyon, çoklu organ sistemlerinde biyolojik yaşlanmanın

ayırt edici özelliğidir. Hem AF hem de yaş, reaktif oksijen türlerinin yüksek konsantrasyonlarıyla, Ayrıca inflamasyon, endotel disfonksiyonu, kollajen katabolizması, bunun sonucunda TGF (dönüştürücü büyüme faktörü)- $\beta$ 1 aktivitesinde artış ve hücre dışı matriksteki değişikliklerle ilişkilidir.(11) Kadınlar erkeklerle karşılaştırıldığında daha düşük AF prevalansına sahiptir, ancak kadınların semptomları daha şiddetli olmakta, daha kötü yaşam kalitesine sahip olmakta ve daha yüksek felç riski sunmaktadırlar.Kadınların ayrıca erkeklere göre af tanı alma yaşı daha yüksektir. (12) Yaş, vücut kitle indeksi, boy, hipertansiyon, diyabet (DM), obstrüktif uyku apnesi, miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği (HF), sigara içme ve genetik yatkınlık, AF gelişimi ve devamı için iyi bilinen risk faktörleridir. (13) AF'li hastalarda yıllık felç riski %1 ile %20 arasında olduğu tahmin edilmektedir.(14) Atriyal fibrilasyon, hastaneye yatışların ve sağlık hizmetleri kullanımının önemli bir nedenidir. Bu durum, sağlık sistemleri üzerinde ekonomik ve operasyonel bir yük oluşturur. (15)

#### **2.1.4 SINIFLAMA**

Atriyal fibrilasyon sınıflandırması, genellikle hastalığın süresi, semptomların sıklığı ve ciddiyeti temel alınarak yapılır. Bu sınıflama, tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde ve hastalığın seyrinin anlaşılmasında önemli rol oynar. (16)

#### **İlk Defa Tanı Alan AF**

-AF'nin süresine veya AF ile ilişkili semptomların varlığına/şiddetine bakılmaksızın daha önce teşhis edilmemiş AF.

**Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon:**

- AF atakları genellikle kendi kendine sonlanır.
- Ataklar genelde 7 günden daha kısa sürer, çoğunlukla 24 saat içinde sona erer.

**Persistan Atriyal Fibrilasyon:**

- AF atakları 7 günden uzun sürer ve genellikle kendiliğinden sonlanmaz.
- Elektrofizyolojik müdahale veya ilaç tedavisi gerekebilir.

**Uzun Süreli Persistan Atriyal Fibrilasyon:**

- AF, 12 aydan uzun bir süredir devam ediyor.
- Kalıcı AF ile benzer, ancak süresi daha uzundur.

**Kalıcı Atriyal Fibrilasyon (Permanent):**

- AF sürekli olarak devam eder ve ritim kontrolüne yönelik herhangi bir girişim yapılmaz.
- Hasta ve doktor, AF'nin yönetilmesi için hız kontrolü stratejisine karar vermiştir.(16)

Hem paroksizmal hem de kalıcı AF atakları yaşayan hastalarda, sınıflandırma için daha yaygın olan tip kullanılmalıdır. (17)

**2.1.5 MEKANİZMALAR**

AF kaotik, hızlı (300-500 bpm) ve düzensiz bir atriyal ritimdir. Her ne kadar normal ritimler, sinoatriyal düğüm tarafından başlatılan düzgün dalgalar halinde atriyumlar boyunca iletile de, AF, ya dürtü oluşumunun altında yatan elektrofizyolojik anormalliklerin ve/veya tipik olarak hızlı ve tek biçimli dürtü iletimini kolaylaştıran hücrel bağlantıların yapısal

anormalliklerinin sonucudur. AF genellikle sol atriyumun (LA) pulmoner venlerde (PV'ler) en yaygın olarak üretilen ektojik aksiyon potansiyellerinden kaynaklanan elektriksel aktivite dalgalarından(18)veya veya interstisyel fibrozis nedeniyle heterojen iletimin teşvik ettiği yeniden giriş aktivitesine yanıt olarak kaynaklanır. (19)

### **Elektrofizyolojik Mekanizmalar ve Elektriksel Yeniden Yapılanma**

PV'lerden ektojik ateşleme, AF'de devrim yaratan tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. (18) Ektopiyi başlatmak için hassasiyeti artıran PV özellikleri arasında daha yüksek bir dinlenme membran potansiyeli, gerilerek aktive edilen kanallar ve çapraz miyofiber oryantasyon modeli bulunur.(20) AF'ye katkıda bulunabilen ve AF'den kaynaklanabilen elektriksel yeniden yapılanma, anormal  $Ca^{2+}$  kullanımı ve kısaltılmış, proaritmik üçgenleşmiş aksiyon potansiyelleriyle sonuçlanan bozulmaları içerir.Örneğin L tipi  $Ca^{2+}$  akımının azalmasından(21) ve  $IK_1$ 'deki artıştan meydana gelir. (22)  $IK_1$ 'de sol ve sağ atriyum arasındaki heterojenlik aritmojeniteyi daha da artırır(23) Connexin'in aşağı regülasyonu, aralık bağlantılarının azalmasına neden olur, bu da heterojen atriyal iletim hızının ve repolarizasyonun yavaşlamasına yol açar ve yeniden girişi destekleyebilecek bölgesel fonksiyonel iletim bloğunu destekler.(24) Yeniden yapılanma nedeniyle kalsiyumun yanlış kullanımı sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum yükünü artırır ve hücre içi kalsiyum salınımını düzenleyen ryanodin reseptörlerinin fonksiyon bozukluğunu artırır. Sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPazının AF'sinde yeniden yapılanma, atımlar arasında hücre içi kalsiyumun tutulmasının ve/veya sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPazının fosfolamban ve sarkolipin tarafından değiştirilmiş düzenlenmesinin temelini oluşturur(25)

Kalsiyum-kalmodulin II'nin neden olduğu artan geç sodyum akımından veya kardiyak glikozitlerden artan hücre içi sodyum, sodyum-kalsiyum değiştirici yoluyla sarkoplazmik retikulum kalsiyumunu da artırabilir.(26) eşitli yukarı yönlü mekanizmalar (örn. oksidatif stres, inflamatuvar sinyalleme) kalsiyum-kalmodulin II aktivasyonunu teşvik eder. Ryanodin reseptörü 2'nin CaMKII aracılı ve hiperfosforilasyonu, ryanodin reseptörü 2 kanalının açık olasılığını artırarak spontan diyastolik Ca<sup>2+</sup> sızıntısını teşvik eder, bu da daha yüksek hücre içi Ca<sup>2+</sup> seviyelerine ve AF başlatılması için en olası tetikleyici olan gecikmiş artdepolarizasyonlar için ortam sağlar.(27) AF'li hastaların atriyumları hem daha kısa etkili refrakter dönemlere hem de daha yavaş iletiye sahip olma eğilimindedir; bu da repolarizasyonun dağılımını artırır ve yeniden girişi kolaylaştırır. Bu substrat, sıklıkla erken atriyal kasılmalardan (PAC'ler) sonra AF'nin başlatılmasına duyarlıdır. PAC yükü, AF gelişimi ile ilişkilidir.(18) Daha büyük LA hacmi, artan NT-proBNP seviyeleri ve bozulmuş LA boşalması, artan PAC yükü ile ilişkilidir(28)

### **Atriyal Yapısal Anormallikler, Yeniden şekillenme ve Atriyal Miyopati**

Atriyal kardiyomiyopati, "klinik olarak anlamlı belirtiler üretme potansiyeli olan, kulakçıkları etkileyen herhangi bir yapısal, mimari, kontraktil veya elektrofizyolojik değişiklik kompleksi" olarak tanımlanmıştır. Atriyal kardiyomiyopati yaygındır, yaşlanmayla ve metabolik ya da hemodinamik stresin eşlik ettiği diğer hastalıklarla ilişkilidir ve sıklıkla AF'ye yol açar ya da AF'nin sonucudur. Yapısal ve elektriksel yeniden yapılanma AF'yi teşvik eder ve interstisyel değişiklikleri, artmış miyofibroblast aktivitesini ve kollajen birikimini, fibroyağ birikintilerini, değişen iyon kanalı ekspresyonunu, kalsiyum sinyalini ve kontraktiliteyi ve inflamatuvar sızıntıları içerebilir. LA' da sıklıkla von Willebrand faktörünün endokardiyal ekspresyonunda artış, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve monosit

kemoatraktan protein-1 değişiklikleri dahil olmak üzere trombüs oluşumu ve felç riskini artırabilen protrombotik değişiklikler belirgindir. (29)

## **Otonom Sinir Sistemi**

Sempatik efferent uyarım noradrenalin salgılayarak G-bağlı  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri uyarır, L tipi kalsiyum kanallarını güçlendirir ve içe doğru akımı artırır (otomatiklik/erken artdepolarizasyon). Gecikmiş afterdepolarizasyon, kalsiyum aşırı yüklenmesi ve ryanodin-2 reseptör fonksiyon bozukluğu yoluyla meydana gelir. Parasempatik stimölasyon, IKACH (asetil-kolin reseptörü aracılı içe doğru doğrultucu potasyum kanalı) aktivitesini artırarak atriyal etkili refrakter periyodu kısaltır. Atriyal etkili refrakter dönem heterojenliği otonomik innervasyon modelini takip eder. Sempatik ve parasempatik aktivite tek başına veya kombine olarak AF'yi tetikleyebilir.(18,30) Atriyal sempatik ve parasempatik hiperinnervasyon ve uzaysal heterojenite, elektriksel fraksiyonasyon ve değişen atriyal elektrofizyoloji ile birleştiginde substrata katkıda bulunur. AF, azalan kalp hacminin ortaya çıkardığı otonom afferent refleks eksikliklerine neden olur ve sempatik aktiviteyi artırır. (31)

## **Genetik**

Hem yaygın formlar hem de ailesel AF kalıtsaldır.(18)

## **2.1.6 ETYOLOJİ**

### **Yaş**

AF gelişimiyle en güçlü şekilde ilişkili olan risk faktörü ilerleyen yaştır.(32). Artan yaşla birlikte, uzamış iletim süresi ve yaygın düşük voltajlı alanların görünümü dahil olmak üzere atriyal elektrofizyolojik ve elektroanatomik değişiklikler olmaktadır.(33)

### **İrk ve Etnik Köken**

İrksal açıdan farklı gruplarla yapılan çok sayıda çalışma, kardiyometabolik risk faktörlerinin prevalansının Avrupa kökenli beyaz insanlara göre daha yüksek olmasına rağmen, Siyah, Hispanik, Asyalı ve Yerli Amerikalı bireyler arasında en düşük AF oranlarını tespit etmiştir.(34)

### **Genetik Risk**

Yapılan genom çalışmalarında AF'nin genetik yönü kanıtlanmıştır.(35)

### **Hipertansiyon**

Hipertansiyon,(HTN) AF'ye en sık sebep olan risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. (36) Uzun süreli HTN, arteriyel sertlikte artışa ve hipertrofi ve bozulmuş diyastolik fonksiyon oluşturarak sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesine neden olabilir. Bu sonuçta sol atriyal (LA) basınçlarda ve mekanik gerilmede yapısal ve elektrofizyolojik sonuçlara yol açabilecek

bir artışa yol açabilir. (37) Hipertansif atriyumlarda fibroblast proliferasyonu ve miyosit hipertrofisi görülür ve bu durum kas demetleri arasındaki bağlantıların bozulmasına neden olabilir. Elektrofizyolojik değişiklikler arasında düşük voltajlı alanların artması, iletim hızının yavaşlaması ve atriyal miyositlerin kalsiyum taşımasındaki değişiklikler yer alır. (38)

### **Diabetes Mellitus.**

DM'ye sahip olan hastalarda AF gelişme olasılığı ve her yıl AF'ye yakalanma olasılığı artmaktadır.(39) DM, yüksek C-reaktif protein, interlökin-6, tümör nekroz faktörü-alfa seviyeleri formundaki oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkilidir; ayrıca daha sonra RAAS'ın indüklediği miyokard fibrozuna neden olan yüksek dönüştürücü büyüme faktörü betaya (TGF- $\beta$ ) da yol açabilir. Daha spesifik olarak, yüksek TGF- $\beta$  seviyeleri reaktif oksijen türleri üretir ve ileri glikosile edilmiş son ürünlerin (AGE) oluşumunu hızlandırır; bunların her ikisi de daha sonra miyokardiyal fibrozise katkıda bulunur.

DM'deki yüksek serum AGE seviyeleri ve reseptörleri, diğer RF'lerden bağımsız olarak kalıcı AF gelişimini öngörebilir. Hücresel düzeyde, diyabetik kulakçıklarda bağlantı proteinlerinin (konneksin) ekspresyonunda artış ve sodyum/kalsiyum kanallarında iletim yavaşlamasına ve elektromekanik gecikmeye yol açan değişiklikler görülür. Son olarak, diyabetik otonomik disfonksiyon, AF'nin oluşumunda da rol oynayan sempatik-parasempatik dengesizliklere yol açabilir.(38)

### **Kalp Yetmezliği**

Kalp Yetmezliği (KY) antikoagüle edilen AF hastalarında en sık ölüm nedenidir. (40)

Artan LA boyutu ve basıncından kaynaklanan bağ dokusu bozulması, lokal iskemi, interstisyel fibroz ve iletimin yavaşlamasına neden olur. RAAS (Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi) sistemi de yukarı doğru düzenlenir ve atriyal fibrozise katkıda bulunur (41) Aritmojenik özelliklere sahip olduğu bilinen bir aracı olan endotelin-1'in hem AF hem de HF'de arttığı bulunmuştur. Serum endotelin-1 seviyeleri, LA'nın yeniden şekillenmesinin derecesi ve hem HF hem de AF'nin klinik şiddeti ile ilişkili gibi görünmektedir ve bu iki hastalık durumu arasında mekanik bir bağlantı olduğu öne sürülmektedir. (42)

### **Obezite ve Obstriktif Uyku Apnesi**

AF'nin obezitede görülen anormal atriyal elektroyapısal yeniden yapılanma varlığında proinflamatuvar ortamın bir sonucu olarak ortaya çıktığı ve epikardiyal yağ kalınlığının da rol oynadığı öne sürülmektedir.(43) OSA ve obezite birbiriyle ilişkili olmasına rağmen, OSA'nın AF insidansındaki artışa ve inme riskindeki artışa bağımsız olarak katkıda bulunduğu bulunmuştur. Hipotez, OSA'nın neden olduğu hipoksinin otonomik tonu arttırdığı ve HTN'ye neden olduğu ve bunun da AF'ye yol açtığı yönündedir. (38)

### **Sigara**

AF sigara içmeyle ilişkilendirilmiştir ve bu ilişki, nikotinin neden olduğu oksidatif stres, inflamasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan atriyal fibrozis artışından kaynaklanmaktadır. Nikotin ayrıca HTN'ye neden olan arteriyel sertliği artırır ve katekolamin salınımı ile sempatik stimülasyona neden olur. Bu durum atriyal miyosit iyon kanallarında değişikliklere ve efektif refrakter periyodun artmasına neden olabilir; AF'yi tetikleyebilecek tüm proaritmik değişiklikler. Yıllarca sigara içilmesi ile AF riski arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. (44)

## **Alkol**

Hem akut hem de kronik alkol kullanımının AF'yi tetiklediği öne sürülmüştür. Literatürde “Holiday Heart” sendromu tanımlanmış olup, hastalarda ağır alkol kullanımı sonrası AF ortaya çıkmasını ifade etmektedir. AF gelişme riski kullanılan alkol miktarı ile doğru orantı göstermektedir. (45)

## **Hipertiroidizm**

Erkeklerde ve triiyodotironin (T3) toksikozu olan hastalarda daha sık görülür. Tiroid hormonu, atriyal miyositlerin iyon akımlarını değiştirerek aksiyon potansiyeli (AP) süresinin kısalmasına neden olur. Hipertiroid hastalarında artmış sempatik tonus ve azalmış kalp hızı değişikliği de AF ile ilişkilendirilmiştir.(46)

## **Kalp Kapak Hastalığı**

Kalp kapak hastalığı da (Özellikle Mitral Yetmezlik) yapısal yeniden yapılanma yoluyla AF'yi teşvik eder. AF'nin kendisine bağlı atriyal dilatasyon fonksiyonel mitral kapak fonksiyon bozukluğuna yol açarak dolaylı olarak AF ilerlemesini teşvik edebilir.(47)

## **Kardiyak Cerrahi**

Kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık üçte birinde daha sonra ameliyat sonrası AF gelişir.(48) Postoperatif AF'nin zaman süreci genellikle sistemik inflamatuvar belirteçleri takip eder ve ameliyat sonrası 2-3. günlerde zirveye ulaşır.(49)

### **2.1.7 HEMODİNAMİK ETKİLER**

AF, kalp debisinde genellikle klinik olarak anlamlı bir düşüşe yol açabilir. Potansiyel sonuçlar arasında kan basıncında düşüş, egzersiz kapasitesinde azalma ve akciğer tıkanıklığı yer alır ve bunların tümü kalp yetmezliğinin (KY) bulgularıdır. Ayrıca AF ve HF sıklıkla birlikte ortaya çıkar ve ikisi de birbirini etkileyebilir.(50) AF sırasındaki fibrilatuar atrial aktivite yetersiz atrial kasılmaya yol açarak ventrikülün dolmasına atriyumların katkısını(atrinal kick) azaltmaktadır.(51)AF sırasında düzensiz R-R aralıkları nedeni ile ventriküler aktivasyon düzensizleşir.(52) AF Pulmoner venöz basıncı ve sol atriyum basıncını artırmakta, sistemik arteriyel basıncı düşürmektedir.Aterojen ve trombüs içerikli parçacıklar oluşturmaktadır.Aynı zamanda LV basıncı artarken, EF, CO ve SV ' de de ciddi anlamda düşmeye sebep olmaktadır.(53) AF'nin genel popülasyona göre inme riskini arttırmaktadır. (54) AF'de mikroemboliler görülmekte ve kognitif bozulmaya sebep olmaktadır. ( 53)

### **2.1.8 SEMPTOMLAR**

AF tanılı hastaların bir kısmı sessiz tanı almamış gruptandır.(55) AF ile ilişkili olarak bildirilen en yaygın semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı/rahatsızlığı ve baş dönmesidir; ilk iki semptom en yaygın olanlardır(56) Atriyoventriküler senkronizasyon

kaybı, taşikardi, azalmış kalp debisi, azalmış sol ventriküler diyastolik ve/veya sistolik fonksiyon ve bozulmuş miyokard perfüzyonu dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik mekanizmalar AF semptomlarının algılanmasını etkiler.(57) AF semptomlarının sayısı ve şiddeti kalp yetmezliği, diyabet, obezite ve koroner arter hastalığı gibi belirli komorbiditelerin varlığında artar.(58) Paroksizmal AF'si olan bireylerde çarpıntı yaşama olasılığı daha yüksektir(58), oysa kalıcı AF'si olan bireylerde daha fazla yorgunluk ve nefes darlığı görülme eğilimi vardır.(59) Çeşitli sosyodemografik özellikler de AF semptomlarının varlığı, türü veya ciddiyetindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Çarpıntı genç bireylerde daha sık görülürken yaşlı yetişkinlerde spesifik olmayan AF semptomları (yorgunluk, nefes darlığı) görülebilir.(58) Kadınların AF semptomlarının çoğunu erkeklerden daha fazla ve daha şiddetli yaşama olasılıkları daha yüksektir. Özellikle kadınların çarpıntı, nefes darlığı, baş dönmesi, yorgunluk ve göğüs rahatsızlığı yaşama olasılığı erkeklerden daha fazladır.(60)

## **2.1.9 TARAMA**

Asemptomatik klinik AF, semptomatik AF ile karşılaştırıldığında bağımsız olarak artan inme ve mortalite riskiyle ilişkilendirilmiştir bu yüzden tarama ile tanı koymak önemlidir.(61)

### **Tarama Yöntemleri**

#### **Nabız Alma**

Klinik bağlamda AF taramasının en basit yöntemi nabız almaktır. Duyarlılık ve özgüllük, aranan şeye bağlıdır: herhangi bir nabız düzensizliğini aramak en yüksek duyarlılığa sahipken, sürekli nabız düzensizliğini aramak en yüksek özgüllüğe sahiptir.(62)

## **Otomatik Kan Basıncı Ölçme**

Birinci basamakta yaygın olarak yapılan bir tarama testi kan basıncını ölçmektir. Geçmişte bu, nabız palpasyonunu da içeriyordu ancak otomatik tansiyon ölçüm cihazlarının ortaya çıkışıyla bu yöntemin de duyarlılığı ve özgüllüğü artmıştır.(63)

## **EKG Taraması**

Geleneksel invaziv olmayan tarama yöntemleri, paroksizmal ve asemptomatik AF epizodlarını tespit edemeyebilir. EKG taraması ile bu epizodlar net bir şekilde ortaya konur.(64)

## **Risk Değerlendirme**

VKA (Vitamin K Antagonisti) tedavisi iskemik felci önlemede ASA'dan daha etkilidir; faydası artan kanama riskiyle dengelenir.(65) Bu nedenle, VKA tedavisini başlatmaya karar vermenin anahtarı, antikoagülanlar olmadan iskemik inme riskinin, VKA tedavisiyle ilişkili artan intrakraniyal ve majör ekstrakraniyal kanama risklerini aşacak kadar yüksek olduğu hastaların belirlenmesini gerektirir.(65) CHA2DS2-VASc (konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş  $\geq 75$ , diyabet [DM], geçirilmiş inme, vasküler hastalık, 65-74 yaş, cinsiyet kategorisi) skoru, başlangıçta kalp hastalığını değerlendirmek için kullanılan bir klinik risk sınıflandırma aracıdır.  $\geq 2$  skoru AF'li hastalarda inme için yüksek risk belirtmektedir.(66)

## 2.2 ATRİYAL FİBRİLASYON TEDAVİSİ

AF için üç ana ilaç tedavisi stratejisi ritim kontrolü, hız kontrolü ve inmenin önlenmesidir. Aynı zamanda tedaviden önce hipertiroidizm veya alkol tüketimi gibi geri döndürülebilir durumların ortadan kaldırılmasıdır. (67)

### 2.2.1. Ritm Kontrolü

Sinüs ritminin sürdürülmesi, özellikle şiddetli semptomları olan veya ilk kez AF tanısı konulan 65 yaş altı hastalarda birincil hedefdir. Bu kişiler için sinüs ritminin restorasyonu ve sürdürülmesi, semptomları hafifletebilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.(68) Aksiyon potansiyelinin yükselme hızını azaltmak ve kalp dokusunun uyarılmasını azaltmak için sodyum kanallarını bloke ederek etkilerini gösteren flekainid veya propafenon ile Sınıf Ic tedavisi tercih edilebilir. Paroksizmal AF için Sınıf Ic ilaçlar önerilmektedir, ancak bunların kullanımı, ventriküler aritmi ve atriyal flutter riskinin artması nedeniyle altta yatan yapısal kalp hastalığı olan AF hastalarında kontrendikedir.(69) Sotalol, amiodaron, ibutilid veya dofetilid ile Sınıf IIIc tedavisi de tercih edilir; bu tedavi, etkilerini potasyum kanal blokajı ve iletimi geciktirmek için aksiyon potansiyeli süresini uzatma yoluyla gösterir. Kalıcı AF için Sınıf IIIc ilaçlar önerilir ve ayrıca yapısal kalp hastalığı olan AF hastalarına da fayda sağlar(69) Amiodaron, düşük sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanılır. Anti-aritmik ilaçların kontrendike olduğu, etkisiz kaldığı veya tolere edilemediği durumlarda girişimsel tedaviler veya cerrahi tedaviler dikkate alınmalıdır.(70)

### 2.2.2. Hız Kontrolü

Hız kontrol tedavisinin semptomları iyileştirdiği ve hastaneye başvuruları azalttığı gösterilmiştir; bu da 65 yaş üstü ve minimal semptomlu hastalara fayda sağlar.(69). AF hastaları dinlenme kalp atış hızının dakikada  $< 110$  atım (bpm) olmasını hedeflemelidir; Semptomlar daha sıkı hız kontrolü gerektiriyorsa, 80 ila 100 bpm'ye düşürülebilir. Ventrikül hızını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılan ilaçlar,  $\beta$ -adrenerjik reseptör blokerleri ( $\beta$ -blokerler), dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri (ND-KKB) digitalis ve amiodaronur.(71) Bu ilaçların seçimi bireysel özelliklere ve hastanın tercihlerine göre yapılmalıdır.  $\beta$ -blokerler, etkinliği (daha düşük kalp hızları) ve potansiyel hayatta kalma avantajı nedeniyle AF sırasında hız kontrolü için tercih edilen birinci basamak ajanlardır.(69) En sık kullanılan  $\beta$ -blokerler metoprolol, bisoprolol ve atenololdur.  $\beta$ -blokerleri kullanmadan önce kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır; kısacası akut akciğer ödemi, kalp yetmezliği, astım, ciddi atriyoventriküler blok ve ileri derecede depresyonlu hastalar  $\beta$ -blokerleri seçemezler.(69) Yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokörleri arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımla birlikte AF için önerilen diltiazem ve verapamil bulunur. (69) Digitalis, vagus siniri gerginliğini artırarak ventriküler hızı yavaşlatabilir, bu nedenle, özellikle kalp yetmezliği ve hipotansiyon gibi diğer tedavilerin etkisiz veya kontrendike olduğu hastalar için makul bir alternatiftir.(69) Amiodaron, kalsiyum kanallarını ve sempatik sinir sistemini bloke etmedeki kısa süreli etkisi nedeniyle ventriküler hızı azaltabilir, ancak uzun süreli ventriküler hız kontrolü için kullanılmaz. Amiodaron, diğer ilaçların etkisiz veya kontrendike olduğu durumlarda ve akut semptomlarda hız kontrolü için yararlı olabilir.(69)

## Kanama Ve Tromboz Değerlendirme Skorlaması

AF'li hastalarda kanama riski için **HAS-BLED**, inme riski belirlemek için **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc** skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

**Tablo 2.1:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ve HAS-BLED Skorlama

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</b>	<b>Puan</b>	<b>HAS-BLED</b>	<b>Puan</b>
Konjestif Kalp Yetmezliği	1	Hipertansiyon (Sistolik basınç>160)	1
Hipertansiyon	1	Anormal böbrek veya karaciğer fonksiyonu	1 veya 2
Yaş ≥75	2	İnme	1
DM	1	Kanama eğilimi/yatkınlığı	1
SVO	2	Düzensiz INR (Warfarin Kullanımı Mevcutsa)	1
Yaş 65-74	1	İleri yaş (Örneğin>65)	1
Kadın Cinsiyet	1	Uyuşturucu veya Alkol	1 veya 2
En yüksek Puan	9		

CHA2DS2-VASc skoru 0: antitrombotik tedavi önerilmez.

CHA2DS2-VASc skoru 1: oral antikoagülasyon veya antitrombosit tedavisiyle antitrombotik tedavi önerilir, ancak tercihen oral antikoagülasyon önerilir.

CHA2DS2-VASc skoru  $\geq 2$ : oral antikoagülasyon önerilir

HAS-BLED skorunun  $\geq 3$  olması, oral antikoagülasyon reçete edilirken dikkatli olunması gerektiğini ve düzenli incelemenin önerildiğini gösterir.(72)

### **2.2.3. Antikoagülan Tedavi**

AF'li hastaların felç geçirme olasılığı beş kat daha fazladır,(73) Ayrıca kognitif bozukluk, sessiz serebral enfarktüsler, hafıza bozukluğu, hipokampal atrofi, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türlerinin AF olmayanlara kıyasla AF'de daha yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir.(74)

CHA2DS2-VASc risk skoru erkeklerde iki veya daha fazla, kadınlarda ise üç veya daha fazla olan hastalar oral antikoagülanlardan fayda görür CHA2DS2-VASc skoru bir olan erkeklerde ve iki puan alan kadınlarda oral antikoagülanlar düşünülmeli ve beklenen inme azalması, kanama riski ve hasta tercihi dengelenmelidir. CHA2DS2-VASc skoru sıfır olan erkeklerde ve bir puan alan kadınlarda antitrombosit veya antikoagülan tedavi önerilmemektedir.(71)

K vitamini antagonisti (VKA) tedavisi (çoğunlukla varfarin) inme riskini ve mortaliteyi ciddi düzeyde azaltmaktadır ve dünya çapında birçok AF hastasında hala kullanılmaktadır. VKA'lar şu anda romatizmal mitral kapak hastalığı ve/veya yapay kalp kapağı olan AF hastalarında güvenliği kanıtlanmış tek tedavi yöntemidir. (75) VKA'ların kullanımı dar terapötik aralık

nedeniyle sınırlıdır ve sık sık uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) takibi ve doz ayarlamaları gerektirir.(76)

Çok sayıda faktör (genetik, birlikte kullanılan ilaçlar vb. dahil) VKA'nın antikoagülan etkisinin yoğunluğunu etkiler.(77) Yeni oral antikoagülan ilaçların (apiksaban, dabigatran, edoksaban ve rivaroksaban) felç sistemik emboli önlenmesinde varfarin ile benzer etkide olduğu gösterilmiştir.(78-79-80-81) YOAK'lar VKA'larla karşılaştırıldığında anlamlı inme/sistemik embolide risk azalması, hemorajik inmede azalmave iskemik inme riskinde benzer azalma ve ayrıca YOAK'lar tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir. Varfarine kıyasla YOAK'lar ile majör kanama riskinde anlamlı olmayan azalma, intrakraniyal kanamda anlamlı bir azalma olmasına karşın, gastrointestinal kanamada artış bulunmaktadır.(82) YOAK tedavisinin kalıcılığı genellikle VKA'lara göre daha yüksektir ve YOAK 'ların daha iyi bir farmakokinetik profili bunu kolaylaştırır.(83)YOAK'lar özellikle yaşlılar, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar veya daha önce inme geçirmiş olanlar dahil hassas hastalar arasında olumlu güvenlik ve etkinlik değerlerine sahiptir.(84)

#### **2.2.4. Antitrombosit Tedavi**

Genel olarak, antitrombosit monoterapisi inmenin önlenmesinde etkisizdir. İkili antitromtobosit tedavi ise oral antikoagülan tedavisine benzer bir kanama riskiyle ilişkilidir. Bu nedenle AF hastalarında inmeyi önlemek için antikoagülan tedavi olmadan antitrombosit tedavi tek başına kullanılmamalıdır. (85)

### **2.2.5. Kardiyoversiyon**

Akut ritim kontrolü, hemodinamik olarak stabil olmayan AF hastasında acil kardiyoversiyon olarak veya acil olmayan bir durumda yapılabilir. Senkronize doğru akım elektriksel kardiyoversiyon, farmakolojik kardiyoversiyondan daha etkili olduğundan ve sinüs ritminin anında restorasyonuna yol açtığından, hemodinamik açıdan riskli AF hastalarında tercih edilen seçimdir.(86) Stabil hastalarda farmakolojik kardiyoversiyon veya elektriksel kardiyoversiyon denenebilir; Farmakolojik kardiyoversiyon daha az etkilidir ancak sedasyon gerektirmez. Antiaritmik ilaçlar ile ön tedavi, elektif elektriksel kardiyoversiyonun etkinliğini artırabilir.(87) Elektif kardiyoversiyon sonrası artan AF nüks riskiyle ilişkili faktörler arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, daha önce kardiyoversiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), böbrek yetmezliği, yapısal kalp hastalığı, daha büyük LA hacim indeksi ve HF yer alır.(88)

### **Elektriksel Kardiyoversiyon**

İ.v. midozolam ve/veya propofol veya etomidat tedavi edilen sedasyonlu hastalarda elektriksel kardiyoversiyon güvenli bir şekilde yapılabilir.(89) İşlem sırasında kan basıncı takibi ve oksimetre rutin olarak kullanılmalıdır. Zaman zaman cilt yanıkları da görülebilir. Kardiyoversiyon sonrası bradikardi durumunda intravenöz atropin veya izoproterenol veya geçici transkütanöz pacing mevcut olmalıdır. Bifazik defibrilatörler, monofazik defibrilatörlerle karşılaştırıldığında üstün etkinlikleri nedeniyle standarttır.(89)

## **Farmakolojik Kardiyoversiyon**

Sinüs ritmine yönelik farmakolojik kardiyoversiyon, hemodinamik olarak stabil hastalarda endike olan elektif bir işlemdir.(91) Spesifik bir ilacın seçimi, ilişkili kalp hastalığının tipine ve ciddiyetine dayanmaktadır ve farmakolojik kardiyoversiyon, yeni başlayan AF'de daha etkilidir. Anlamli LV hipertrofisi (LVH), LV sistolik disfonksiyonu veya iskemik kalp hastalığı olmayan hastalarda endike olan flekainid (ve diğer sınıf Ic ajanlar), hızlı (3 – 5 saat) ve güvenli sonuçlar verir.(92)Esas olarak iv olarak verilen ve KY hastalarında endike olan amiodaron sınırlı ve gecikmiş bir etkiye sahiptir ancak kalp hızını 12 saat içinde yavaşlatabilir.(93)

### **2.2.6. Cerrahi Tedavi**

AF'nin cerrahi tedavisi ilk kez 1987'de 'kes ve dik' yaklaşımıyla karakterize edilen Cox-maze I prosedürü aracılığıyla etkili bir şekilde gerçekleştirildi.(94) Bu, AF'nin üç zararlı sonucu olan, kalp ritminin senkronizasyonunun yeniden sağlanması, düzenli bir ventriküler yanıtın desteklenmesi ve tromboembolizm ve felç riskinin azaltılması olan ilk prosedürdü.(95) O zamandan beri, prosedürü basitleştirmek ve teknik zorlukların üstesinden gelmek amacıyla alternatif cerrahi yaklaşımlar geliştirildi. Cox-maze I prosedürünün yara izi oluşturmak için başlangıçtaki 'kes ve dik' yaklaşımının yerini, (RF) ablasyon, kriyoterapi, mikrodalga, lazer enerjisi, yüksek enerji odaklı ultrason, ganglionik plexus ablasyonu, sol atriyal eklentinin (LAA) dışlanması, N-temas ablasyonu ve hibrit prosedürler gibi diğer yöntemlerin kullanıldığı ablasyon teknikleri aldı. (95) Cerrahi müdahalenin ana endikasyonu kalıcıdan kalıcıya kadar değişen tüm alt tipleri için semptomatik AF' dir. Antikoagülasyona başlamadan önce hastalara sıklıkla cerrahi müdahale önerilir. Ancak bu tür hastalara sadece antikoagülan tedaviden kaçınmak için cerrahi müdahale yapılması önerilmemektedir. Diğer endikasyonlar

olarak yaşam kalitesinin artması, felç riskinin azalması, kalp yetmezliği riskinin azalması ve sağkalımın iyileşmesinden bahsedilebilir. Başarılı cerrahi veya kateter bazlı girişimin ardından, hastanın sürekli sinüs ritminde olması koşuluyla antikoagülasyon tedavisi 3 ay sonra kesilebilir. (96)

### **Cox Maze Cerrahi Tedavilerinin Gelişimi**

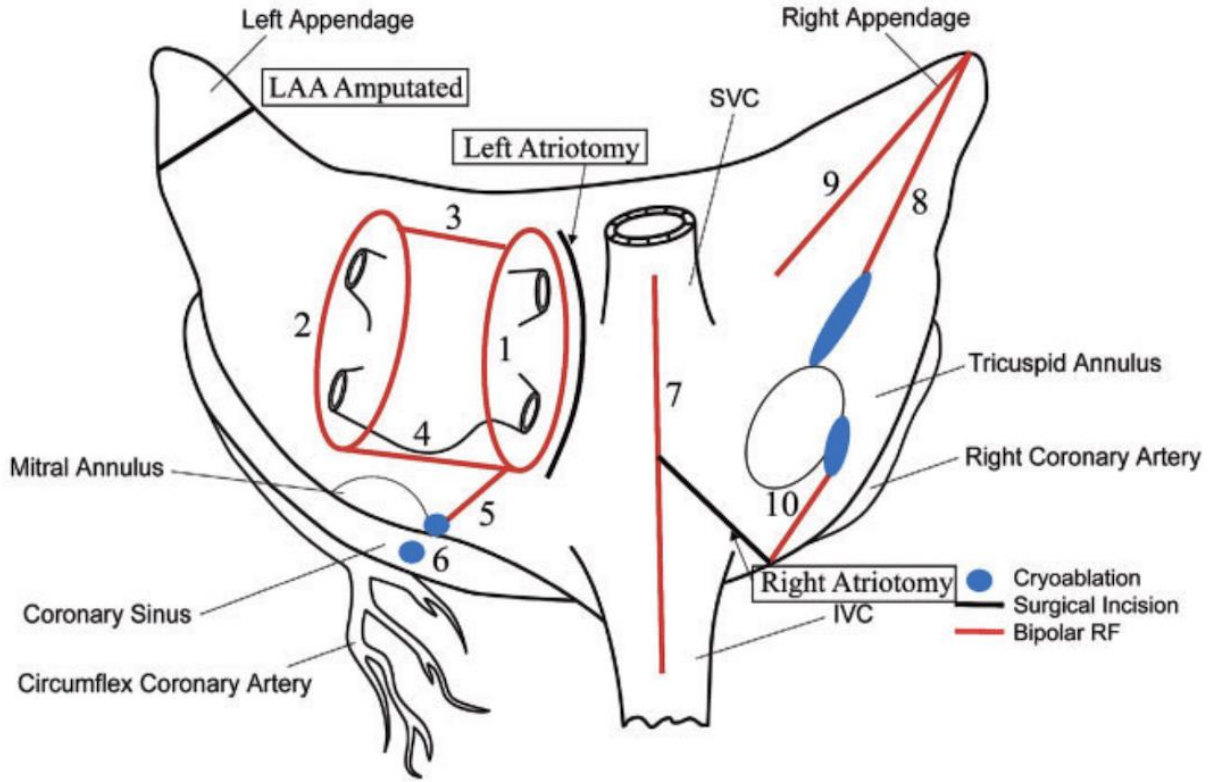
1987'de Cox-maze prosedürü ilk kez AF bakımına katkıda bulunan atriyal makro yeniden giriş devrelerini bloke etmek için insizyonel skarların kullanılması yoluyla atriyal fibrilasyonu ortadan kaldırmak amacıyla uygulandı. Bu, medyan sternotomi yoluyla gerçekleştirilen ve kardiyopulmoner bypass (CPB) gerektiren, hem kulakçıkların duvarlarına hem de septumun içine doğru uzanan geniş bir dizi kesiyi içeriyordu.(95) Damiano ve meslektaşları tarafından 2002 yılında klinik olarak tanıtılan Cox-Maze IV prosedürü (CMP-IV), selefinin cerrahi kesilerinin çoğunun yerini almak için bipolar radyofrekans ve kriyoablasyon cihazları kullanır.(97) Mevcut uygulama izole pulmoner venler arasında üst ve alt bağlantı lezyonunu içerir ve bu bir "kutu lezyonu" oluşturur ve tüm posterior sol atriyumu (LA) tamamen izole eder.(98) CMP-IV, operatif morbidite ve mortaliteyi azaltırken sinüs ritmini geri kazandırmada selefi kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Tek başına AF için cerrahi ablasyon geçiren ve koroner arter baypas greftleme, mitral kapak, aort kapak ve septal miyektomi prosedürleri dahil olmak üzere eş zamanlı kardiyak cerrahi geçiren hastalarda da aynı derecede etkili olduğu gösterilmiştir.(99) Bu prosedür sternotomi veya daha az invaziv sağ minitorakotomi (RMT) ile gerçekleştirilebilir.

Intratorasik erişim elde edilir ve normotermik kardiyopulmoner baypas başlatıldıktan sonra her iki pulmoner ven künt olarak diseke edilir. Sağ pulmoner ve sol pulmoner venleri çevreleyen atriyal doku manşonu bipolar kelepçeler kullanılarak izole edilir. Sternotomi ile yapıldığında tüm pulmoner venlerden, RMT ile yapıldığında ise sadece sağ pulmoner venlerden çıkış bloğunun belgelenmesiyle izolasyon doğrulanır. Hasta 34°C'ye soğutulur ve sağ atriyum (RA) lezyon setinden alınan lezyonlar atan kalpte gerçekleştirilir. Radyofrekans ablasyon kelepçesinin bir çenesini alabilecek kadar geniş olan RA apendiksini tabanına küçük bir kese ağzı dikişi yerleştirilir. Kese ağzı dikişi aracılığıyla RA'nın serbest duvarı boyunca bir ablasyon lezyonu oluşturulur. İntraatriyal septumdan kalbin serbest kenarına yakın atrioventriküler oluğa doğru uzanan dikey bir atriotomi yapılır ve serbest duvar ablasyonundan en az 2 cm uzakta olmalıdır. Kesinin alt yönünden, radyofrekans kelepçesi, superior vena kava (SVC) boyunca yukarı ve inferior vena kava (IVC) boyunca aşağı doğru uzanan ablasyon hatları oluşturmak için kullanılır. Saat iki pozisyonunda triküspit anulus üzerinde endokardiyal ablasyon oluşturmak için doğrusal bir kriyoprob kullanılır. Kriyoablasyon, kalbin lifli iskeletini koruduğu ve dolayısıyla kapak yeterliliğini koruduğu için halka dokular üzerindeki ablasyonları tamamlamak için idealdir. Tüm kriyoablasyonlar -60°C'de 3 dakika boyunca gerçekleştirilir. Kriyoprob daha önce yerleştirilmiş olan kese ipi dikişinden geçirilir ve triküspit kapakta saat on pozisyonuna kadar endokardiyal ablasyon gerçekleştirilir. RMT'li hastalarda yaklaşım, atriotomiye iki ek kese ipi dikişiyle değiştirilerek farklılık gösterir: biri SVC ve IVC arasındaki intraatriyal septumun hemen üzerinde ve biri atrioventriküler oluğun hemen bitişiğinde bulunur. Daha sonra LA lezyon seti gerçekleştirilir. Aort çapraz klemplenir ve kalp kardiyopleji ile durdurulur. LA apendiksi (LAA) kesilir.

Kesilen apendiks aracılığıyla, bipolar klemp sol pulmoner venlerden birine bağlanan bir lezyon oluşturmak için kullanılır. Koroner sinüs, sol ve sağ koroner dolaşım arasında metilen mavisi ile işaretlenir. Gerekirse, LA kubbesinin üstüne ve sağ alt pulmoner venin etrafına aşağıya doğru uzanma seçeneğiyle standart bir sol atriotomi gerçekleştirilir.

Maruziyeti RMT yoluyla olan hastalarda, atriotomiyi takiben LAA endokardiyal yüzeyden dikilir. Daha sonra, arka LA, atriotomiyi sol pulmoner venleri çevreleyen daha önce yapılmış radyofrekans ablasyon lezyonuna bağlamak için hem alt hem de üstte radyofrekans ablasyon klempini kullanarak izole edilir. Atriotominin alt kısmından, radyofrekans ablasyon kelepçesi, LA'nın tabanından mitral anülüse doğru bir ablasyon hattı oluşturmak için kullanılır. Bu ablasyon, sağ koroner arter ile sirkumfleks arter arasındaki boşlukta koroner sinüsü geçmelidir. Bu boşluk, sağ dominant dolaşımı olan hastaların çoğunda genellikle mitral kapağın arka yaprağının P2 ucuna bitişiktir.

Daha kalın doku içeren atrioventriküler oluk da bu alanda yer alır, bu nedenle radyofrekans ablasyon hattının sonundan mitral kapak anülüsüne kadar olan 1-2 cm'lik boşluğu kapatmak için kriyoablasyon kullanılır. LA lezyon setini tamamlamak için, koroner sinüs, epikardiyal yüzeyden kriyoablasyon yapılarak istmus lezyonuyla aynı hizada ablasyon edilir.(100)



Şekil 2.2. CMP 4'ün lezyon setleri

### 2.2.7. Atriyal Fibrilasyonun Cerrahi Ablasyonu

AF'nin gelişmesinin hem bir tetikleyici hem de duyarlı bir substrat gerektirdiği genel olarak kabul edilmektedir. Zamanla AF, atriyumların yapısal yeniden şekillenmesi nedeniyle tetikleyici kaynaklı bir aritmiden daha çok substrat aracılı bir aritmiye dönüşür(101) Bu nedenle ablatif tedavi, AF'yi başlatan tetikleyiciyi ortadan kaldırmayı veya aritmojenik substratı değiştirmeyi hedefler. En sık kullanılan ablasyon stratejisi, sağ ve sol PV çevresinde çevresel lezyonlar oluşturarak PV'lerin elektriksel izolasyonundan oluşur.(102) Bu lezyonların etkileri AF tetikleyici PV odaklarının izole edilmesine, PV tetikleyici olmayan odakların ortadan kaldırılmasına ve/veya aritmojenik substratın modifikasyonunun bir sonucu

olarak atfedilmiştir.(103) İkincisi, AF'nin sürdürülmesinde rol oynayan pulmoner-atriyal kavşaklar arasındaki önemli iletim yollarının kesintiye uğramasını, aynı anda dolaşan dalgacıkların sayısı için mevcut kütle miktarının azaltılmasını (atriyal küçültme) veya otonom ganglionlardan gelen vagal uyarının kesintiye uğramasıyla kısmi vagal denervasyonu içerebilir.(104) Başlangıçta başarılı olan AF ablasyon prosedüründen sonra AF tekrarlamaları genellikle PVI yeniden bağlantısıyla ilişkilidir.(105) Etkinliği kanıtlanmış olsa da, hem kateter hem de AF'nin cerrahi ablasyonu, AF'nin tekrarlama riskini önemli ölçüde artırır.(106) Fakat geç tekrarlamalar genelde asemptomatiktir. (107 )

### **Mitral Kapak Cerrahisi ile Beraber Atriyal Fibrilasyonun Cerrahi Ablasyonu**

En az bir Sınıf I veya III antiaritmik ilaca dirençli veya intoleranslı semptomatik AF veya Sınıf I veya III antiaritmik ilaçla antiaritmik tedaviye başlanmadan önce semptomatik AF ile beraber mitral kapak cerrahisi planlanıyorsa cerrahi ablasyon endikedir.(108)

### **2.2.8. Atriyal Fibrilasyon Ablasyonu'nda Kullanılan Enerji Kaynakları**

#### **Radyofrekans Enerjisi**

Başarılı AF ablasyonunun varsayılan temeli, hızla ateşleyen PV tetikleyicilerinin yayılmasını engelleyen miyokardiyal lezyonların üretilmesi veya reentry'den sorumlu aritmojenik substratın modifikasyonudur. Başarılı ablasyon, güvenilir şekilde transmural olan lezyonların elde edilmesine bağlıdır.(109)

RF enerjisi, dokuda dirençli ısıtmaya ve ardından daha derin doku katmanlarına ısı iletimine neden olarak miyokardiyal ablasyona ulaşır. RF enerjisinin çoğu, ablasyon kateterinin ucu ile hastanın göğüs veya uyluğuna uygulanan geniş yüzey alanlı dağıtıcı elektrot arasında tek kutuplu bir şekilde iletilir. Dağıtıcı elektrotun konumu, lezyon boyutunu veya geometrisini büyük ölçüde etkilemez. Yüksek güçlü bir sistem kullanılıyorsa, cilt yanıklarını önlemek için iki dağıtıcı elektrot kullanılmalıdır. Bipolar RF iletiminde dağıtıcı elektrot yoktur ve her iki elektrot da aktiftir. Bir ticari sistem, RF enerjisini, elektrotlar arasındaki RF dalgasının fazının ofsetiyle sürekli tek kutuplu iletim (fazlı RF iletimi) veya önceden belirlenmiş bir oranda bitişik elektrotlar arasında alan sıralı tek kutuplu ve iki kutuplu iletim kullanarak, tek kutuplu, karışık veya iki kutuplu bir şekilde aynı anda birden fazla elektrot aracılığıyla iletir. Bipolar ablasyon, bitişik elektrotlar arasındaki dokuyu ısıtmada etkili olabilese de, lezyonlar unipolar ablasyon kullanılanlar kadar derin değildir.(110) Yüksek güç iletimi ve iyi elektrot-doku teması daha büyük lezyonların oluşumunu destekler ve prosedür etkinliğini artırır. Ancak, elektrot-doku arayüzünün sıcaklığı 100 °C'yi aşarsa, kan kaynar ve kan proteinleri kömür ve pıhtı oluşturur. Pıhtı elektrotta yapıştıkça, elektrik iletimi için daha az yüzey alanı kalır ve akım yoğunluğu artar, bu da pozitif geri besleme spiralinde daha fazla doku ve kanın ısınmasına ve elektriksel empedansta hızlı bir artışa neden olur. Endokardiyal yüzeyi soğutan ve kömür ve empedansın artmasını önleyen tuzlu su ile sulanan uç kateterleri ile daha yüksek güç iletimi elde edilebilir. Altın gibi yüksek termal iletkenliğe sahip elektrot malzemesi kullanılarak pasif olarak da artırılmış konvektif soğutma elde edilebilir.(111) Transmural lezyonların daha güvenilir bir şekilde oluşturulması ve endokardiyal trombüs ve kömürleşme oluşum riskinin daha az olması nedeniyle, RF kateterlerle AF ablasyonu en sık uç irrigasyonu ile birlikte yapılır.(112) Ablasyondan hemen sonra, lezyonlar tipik koagülasyon nekrozu, hemoraji ve ödem gösterir. 2-7 gün sonra incelenen subakut lezyonlar inflamatuvar hücrelerin

infiltrasyonunu gösterir ve erken kronik lezyonlar 4. haftada miyokardın granülasyon dokusuyla yer değiştirdiğini gösterir(113)

### **Kriyoablasyon(CBA)**

Son yıllarda, CBA, AF tedavisinde RF kateter ablasyonuna en etkili alternatif haline gelmiştir. Kriyoablasyon'da AF'ye yaklaşım, etkili bir PVI elde etmek için ablasyon prosedürünü kısaltmak ve basitleştirmek üzere tasarlanmıştır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, CB'nin PVI elde etmede etkili olduğunu ve RF'nin PAF tedavisine yönelik nokta nokta yaklaşımına geçerli bir alternatif sunduğunu göstermiştir.(114)

Kriyoablasyon için argon veya nitroz oksit olarak iki ajan kullanılabilir. Hem azot oksit (88,5 C) hem de argon (185,8 C) 0 C'nin çok altında kaynama noktasına sahiptir, bu da oda sıcaklığındaki dokuların hızla donmasına ve ardından hücre ölümüne neden olur.(115)

Çok merkezli, prospektif randomize kontrollü Paroksizmal Atriyal Fibrilasyonun Sürekli Tedavisi (STOP-AF) denemesi, birinci nesil CB ile PVI'nin 12 ayda AF'den %69,9 oranında kurtulma sağladığını, AAD'lerle ise bu oranın %7,3 olduğunu bildirmiştir.(116) Son zamanlarda, birinci nesil CB'nin bazı sınırlamalarını aşmak için ikinci nesil CB'ler piyasaya sunuldu. Bu iyileştirmeler, balonun ekvatorial yüzeyinden tüm distal yarısına kadar soğutma bölgesinin genişletilmesini içerir ve bu da daha düzgün bir çevresel ablasyona yol açar.(117) Çoğunluğu randomize olmayan birçok çalışma, CBA'nın ilaç dirençli PAF'li hastalarda RF ile karşılaştırıldığında benzer veya daha yüksek başarı oranları sağladığını ve prosedürün biraz daha az zaman alıcı olduğunu ve daha güvenli bir profil ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.(118) FIRE AND ICE'in ikincil uç noktalarına ilişkin yakın zamanda yapılan bir analiz, CBA'nın önemli ölçüde daha az tekrarlanan ablasyon, doğrudan akım

kardiyoversiyonu ve her nedene bağılı yeniden hastaneye yatışa sahip olduğunu göstermiştir.(119)



**Şekil 2.3. Atricure Kryoablasyon Probe'u**

### **Lazer ve Ultrason Ablasyon Sistemleri**

Lazer balon ablasyon sistemi, PVI gerçekleştirmek için döteryum oksit (D<sub>2</sub>O veya "ağır su") ile doldurulmuş bir balon aracılığıyla ışık enerjisi iletir. (120) Bu sistemin benzersiz kısmı, kateterin lümeninin doğrudan görüntüleme altında PVI'ye izin veren bir fiber optik endoskop içermesidir. Balon uyumludur, PV boyutuna bağılı olarak 25–32 mm arasında değışken bir şişirme çapına izin verir ve 16 Fr dış çaplı yönlendirilebilir kılıf aracılığıyla iletilir. Balon şişirildikten sonra, diyot lazeri PV'nin çevresi etrafında döndürülebilen ve özel yazılım kullanılarak görsel olarak izlenebilen 30 derecelik bir örtüşen lezyon arkında enerji yayar. Lazer ablasyon enerjisinin gücü, her ablasyon lezyonu için 20–30 saniye süren 5,5 ila 12 W arasında titre edilebilir. Görüş alanında kan mevcut olduğunda veya lazer arka LA duvarının üzerinde olduğunda daha düşük güç kullanılır ve kalıcı PVI elde etmek için kalan PV segmentlerine göre daha yüksek güç tercih edilir(121)

## **2.2.9. Ablasyon Sonrası Komplikasyon Tedavisi**

### **Pacemaker tedavisi**

AF ablasyonu nadiren kalp bloğu ile ilişkilidir, ancak AF sonlandırılması gizli sinüs düğümü disfonksiyonunu açığa çıkarabilir ve bazen kalıcı kalp pili (pacemaker) implantasyonunu gerektirir. Altta yatan sinüs düğümü disfonksiyonu ve hız kontrol edici ve antiaritmik ilaçların (AAD'ler) kullanımı bazen kalp pili implantasyonunu gerektirir.(122)

### **Atriyal Taşıma Fonksiyonu**

Maze prosedürü uygulanırken hemodinamik faydayı sınırlayabilecek atriyal disfonksiyona neden olan atriyal miyokarda kapsamlı bir hasta oluşturabilir. Başarılı bir Maze prosedürü atriyal transportu iyileştirebilir, ancak iyileşme derecesi muhtemelen ameliyat öncesi disfonksiyona bağlı olacaktır.(123)

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 25.03.2024 tarihli 24-3.1T/24 etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Mart 2017 Haziran 2024 tarihleri arasında kliniğimizde uygulanan mitral kapak cerrahisi ile beraber eş zamanlı kriyoablasyon uygulanan 62 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya elektif şartlarda mitral kapak cerrahisi geçiren kriyoablasyon uygulanan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Acil şartlarda opere edilen, exitus gelişen ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Bilinen mitral kapak hastalığı olan ve atrial fibrilasyon ritmine sahip olan hastalar preoperatif anestezi bölümünce değerlendirildi, hastaların biyokimyası, kan grubu çalışmaları, göğüs kardiyografisi, elektrokardiyogram ve ekokardiyografi değerlendirilmesi yapıldı. Ek hastalıkları bulunan hastalar ilgili branşlara danışılarak operasyon programına alındı.

Operasyon öncesi premedikasyon yapılarak hasta monitörize edildi, elektrokardiyografi leadleri yerleştirildi. Hasta entübe edildikten sonra santral venöz kateterizasyon (juguler veya femoral) uygulandı. İdrar sondası ve vücut ısısı takibi için özefageal prob takıldı. Uygun saha temizliği sonrası hasta steril drape ile örtüldü.

Sternotomi grubunda median sternotomi ardından perdikard açıldı, askıya alındı. Hasta heparinize edildi. Aorta-Bikaval kanülasyon sonrası kardiyopulmoner bypass eşliğinde operasyona başlandı. Kross klemp ve antegrad kardiyopleji kanülünden verilen potasyumlu kardiyopleji ile diyastolik arrest sağlandı. Atriyotomi sonrası atriyal lezyonlara box lezyon oluşturularak kriyoablasyon uygulandı. Mitral kapağa yönelik işlem ile ek bir hastalık var ise ona göre işlem yapıldı. Kross klemp kaldırıldı. Hemostaz sağlandı. Mediasten perikard ve

gerekli ise torakslara dren kondu.Epikardiyal pace teli konuldu. Hastanın sternumu kapatılarak operasyona son verildi. Hasta yoğun bakıma transfer edildi.

Torakotomi grubunda sağ mini torakotomi ve sağ femoral insizyon ardından hasta heparinize edildi. Yumuşak doku ekartörü yardımı ile toraksa ulaşım sağlandı. Kamera yerleştirildi.Hastanın perikardı açıldı, askıya alındı. Femoral arter ve femoral ven veya juguler ven aracılığı ile kanülasyon uygulandıktan sonra kardiyopulmoner bypass eşliğinde operasyona başlandı. Kross klemp ve antegrad kardiyopleji kanülünden verilen potasyumlu kardiyopleji ile diyastolik arrest sağlandı. Atriyotomi sonrası atriyal lezyonlara boz lezyon oluşturarak kriyoablasyon uygulandı. Mitral kapağa yönelik işlem ile ek bir hastalık var ise ona göre işlem yapıldı. Kross klemp kaldırıldı.Hemostaz sağlandı.Hastaya toraks dreni veya drenleri kondu.Epikardiyal pace teli konuldu. Hastanın torakotomi ve femoral insizyonları kapatılarak operasyona son verildi. Hasta yoğun bakıma transfer edildi.

Her iki hasta grubunda da tedavi bitiminde hastaların reçetesine uygun antikoagülan ve anti aritmik ajan eklenmiştir. Eğer hasta mekanik protez kapak kullanıyorsa warfarin, mitral tamir olduyrsa reçetelerine yeni nesil oral antikoagülan ilaçlardan bir tanesi eklenmiştir. Eğer hasta kriyoablasyon sonrası af ritmine girip amiodaron infüzyonu aldıysa reçetesine amiodarone kilosuna ve qt mesaflerine göre uygun ayarlanarak eklenmiştir. Hastaların ritm hızına göre uygun beta bloker tedavi, hipertansiyonu dengelemek için uygun antihipertansif ajan eklenmiştir.

### **Çalışmanın sonlanım noktaları:**

Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak AF'den bağımsız sağkalım olarak belirlenmekle birlikte ikincil sonlanım noktaları tromboembolik olaylardan bağımsız sağ kalım, genel sağkalım da sekonder sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir.

## Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda, iki grup için normal dağılım gösteren değişkenlerde “Bağımsız Örneklem T-Testi”, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde “Mann Whitney U-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

**Tablo 4.1. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı**

<b>Değişkenler (N=62)</b>	<b>Sternotomi (n=35)</b>	<b>Torakotomi (n=27)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Cinsiyet, n(%)</b>			1,000
Erkek	16 (45,7)	13 (48,1)	
Kadın	19 (54,3)	14 (51,9)	
<b>Ameliyat yaşı</b>			<b>0,005</b>
Ortalama±SS	<b>65±10</b>	<b>58±10</b>	
Medyan (Min-Max)	<b>65 (37-79)</b>	<b>58 (27-71)</b>	
<b>Boy (cm)</b>			0,449
Ortalama±SS	165,8±10,1	167,8±10,5	
Medyan (Min-Max)	165 (147-185)	168 (150-194)	
<b>Kilo (kg)</b>			0,304
Ortalama±SS	69,2±13,6	73,4±18,2	
Medyan (Min-Max)	65 (40-108)	72 (43-133)	
<b>VKI</b>			0,486
Ortalama±SS	25,1±3,6	25,8±4,7	

Medyan (Min-Max) 25,4 (17,8-33,3) 24,5 (16,8-35,3)

**Ek hastalıklar, n(%)**

HT	16 (45,7)	16 (59,3)	0,423
DM	8 (22,9)	6 (22,2)	1,000
Hiperlipidemi	11 (31,4)	3 (11,1)	0,112
Koroner arter hastalığı	15 (42,9)	5 (18,5)	0,079
SVO	2 (5,7)	4 (14,8)	0,390
Tiroid	7 (20)	7 (25,9)	0,805
KOAH	3 (8,6)	3 (11,1)	1,000
Anemi (Hb<12)	5 (14,7)	6 (22,2)	0,514
Kronik kalp yetmezliği	24 (68,6)	14 (51,9)	0,281
<b>NYHA sınıfı, n(%)</b>			0,669

Semptom yok	11 (31,4)	9 (33,3)
Orta derecede eforla ortaya çıkan semptomlar	17 (48,6)	11 (40,7)
Minimal eforla ortaya çıkan semptomlar	6 (17,1)	7 (25,9)
Dinlenme halindeki semptomlar	1 (2,9)	0 (0)

**CHADS-VASC skoru**

0,411

Ortalama±SS	3±1,6	2,6±1,5
Medyan (Min-Max)	3 (0-8)	3 (0-6)

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre demografik ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 13'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında hastaların ameliyat yaşı ve hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu

görülmüştür ( $p<0,05$ ). Sternotomi yapılan hastaların yaşlarının torakotomi grubundan daha büyük olduğu belirlenmiştir. Diğer demografik ve klinik bulgularda tedavi yaklaşımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.2. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi Kullandıkları Tedavilerin Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Operasyon öncesi tedaviler, n(%)</b>			
Digoxin	7 (20)	8 (29,6)	0,563
Beta bloker	26 (74,3)	19 (70,4)	0,956
Kalsiyum kanal bloker	1 (2,9)	4 (14,8)	0,158
Diüretik	25 (71,4)	16 (59,3)	0,463
Cordarone	1 (2,9)	0 (0)	1,000
Anti platelet	7 (20)	5 (18,5)	1,000
Coumadin	9 (25,7)	9 (33,3)	0,709
Noak	12 (34,3)	10 (37)	1,000
Acei/arb	12 (34,3)	9 (33,3)	1,000

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon öncesi kullandıkları tedavilerin dağılımı Tablo 14'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında operasyon öncesi kullandıkları tedaviler bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.3. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Atriyal Fibrilasyon Dağılımı**

<b>Değişkenler (N=62)</b>	<b>Sternotomi (n=35)</b>	<b>Torakotomi (n=27)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Atriyal Fibrilasyon (AF), n(%)</b>			
Paroksimal AF	6 (17,1)	4 (14,8)	1,000
Persistan AF	14 (40)	11 (40,7)	1,000
Uzun süreli AF	15 (42,9)	12 (44,4)	1,000

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre atriyal fibrilasyon (AF) dağılımı Tablo 15'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında AF dağılımları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.4. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi EKO Kardiyografi Bulgularının Dağılımı**

<b>Değişkenler (N=62)</b>	<b>Sternotomi (n=35)</b>	<b>Torakotomi (n=27)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>EKO Kardiyografi Bulguları, n(%)</b>			
<b>Mitral kapak patolojisi</b>			0,275
Tip 1	8 (22,9)	2 (7,4)	
Tip 2	9 (25,7)	12 (44,4)	
Tip 3A	15 (42,9)	11 (40,7)	

Tip 3B	3 (8,6)	2 (7,4)	
<b>Mitral yetmezlik</b>			0,651
Yok	0 (0)	0 (0)	
Önemsiz	1 (2,9)	0 (0)	
Hafif	1 (2,9)	2 (7,4)	
Orta	10 (28,6)	9 (33,3)	
Şiddetli	23 (65,7)	16 (59,3)	
<b>Mitral darlık</b>			0,111
Yok	23 (65,7)	13 (48,1)	
Önemsiz	0 (0)	0 (0)	
Hafif	5 (14,3)	3 (11,1)	
Orta	4 (11,4)	2 (7,4)	
Şiddetli	3 (8,6)	9 (33,3)	
<b>Triküspit yetmezlik</b>			0,143
Yok	1 (2,9)	3 (11,1)	
Önemsiz	7 (20)	8 (29,6)	
Hafif	9 (25,7)	10 (37)	
Orta	8 (22,9)	4 (14,8)	
Şiddetli	10 (28,6)	2 (7,4)	
<b>LVEF (%)</b>			0,292
	Ortalama±SS	54,1±5,5	55,5±6,6
	Medyan (Min-Max)	55 (39-60)	55 (36-69)
<b>RVEF</b>			0,626
Normal	32 (91,4)	26 (96,3)	
Deprese	3 (8,6)	1 (3,7)	

<b>sPAB (mmHg)</b>			0,905
	Ortalama±SS	41,3±14,5	40,9±12,4
	Medyan (Min-Max)	40 (22-93)	40 (19-63)
<b>Sol atriyum çap (cm)</b>			<b>0,038</b>
	Ortalama±SS	<b>6,1±8</b>	<b>5,1±0,7</b>
	Medyan (Min-Max)	<b>4,7 (3,8-52)</b>	<b>5,1 (3,7-6,8)</b>
<b>Sol ventrikül çap (cm)</b>			0,121
	Ortalama±SS	2,7±0,5	2,5±0,4
	Medyan (Min-Max)	2,5 (1,7-4)	2,5 (2-3,7)
<b>Triküspit anulus</b>			0,265
Normal		20 (57,1)	20 (74,1)
Dilate		15 (42,9)	7 (25,9)
<b>LVESD (mm)</b>			0,696
	Ortalama±SS	3,2±0,8	3,3±0,6
	Medyan (Min-Max)	3,2 (2-5,4)	3,1 (2,5-4,8)
<b>LVEDD (mm)</b>			0,659
	Ortalama±SS	5±0,6	4,9±0,7
	Medyan (Min-Max)	4,9 (3,7-6,5)	4,7 (4-6,9)

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre EKO kardiyografi bulgularının dağılımı Tablo 16'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında sol atriyum çapta istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Sternotomi grubunun sol atriyum çapının torakotomi grubundan daha yüksek bulunmuştur. Tedavi yaklaşımları arasında diğer EKO kardiyografi bulgularında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.5. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Öncesi Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Operasyon öncesi Laboratuvar,</b>			
<b>n(%)</b>			
<b>Albümin</b>			<b>0,040</b>
Ortalama±SS	<b>40±12</b>	<b>45,1±3,1</b>	
Medyan (Min-Max)	<b>42,9 (4-52,8)</b>	<b>44,8 (41,3-54,7)</b>	
<b>AST</b>			0,337
Ortalama±SS	23,1±8,9	21,6±8,5	
Medyan (Min-Max)	20 (11-55)	19 (13-48)	
<b>ALT</b>			<b>0,030</b>
Ortalama±SS	<b>27,3±27,7</b>	<b>24,4±7,5</b>	
Medyan (Min-Max)	<b>17 (6-125)</b>	<b>23 (14-44)</b>	
<b>HB</b>			0,314
Ortalama±SS	13,5±2	14,1±1,9	
Medyan (Min-Max)	14 (9,7-16,7)	14,2 (10,1-17,7)	
<b>Anemi HGB</b>	12 (34,3)	6 (22,2)	0,450
<b>PLT</b>			0,443
Ortalama±SS	232,7±73,7	268,3±140,2	
Medyan (Min-Max)	230 (98-382)	238 (113-888)	
<b>GFR</b>			0,844
Ortalama±SS	58,4±5,7	59,1±2,9	

Medyan (Min-Max) 60 (31,7-60) 60 (49-60)

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon öncesi laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 17’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında albümin ve ALT ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Torakotomi grubunda albümin ölçümü sternotomi grubunun albümin değerinden daha yüksek bulunurken, ALT değeri sternotomi grubunda daha yüksek bulunmuştur. Tedavi yaklaşımlarına göre diğer operasyon öncesi laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.6. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Bulgularının Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Operasyon Bulguları, n(%)</b>			
<b>CBP zamanı (dk.)</b>			<b>&lt;0,001</b>
Ortalama±SS	122,3±32,4	163,4±26	
Medyan (Min-Max)	114 (77-203)	166 (122-235)	
<b>XCI zamanı (dk.)</b>			0,209
Ortalama±SS	101,6±29,1	103,3±16,2	
Medyan (Min-Max)	95 (60-181)	102 (72-140)	
Mitral mekanik replasman	14 (40)	17 (63)	0,124
Mitral biyoprotez replasman	3 (8,6)	0 (0)	0,250
Mitral kapak tamiri	18 (51,4)	10 (37)	0,383
Mitral ring replasmanı	18 (51,4)	10 (37)	0,383

Aaort kapak replasmanı mekanik	3 (8,6)	0 (0)	0,250
Aaort kapak replasmanı biyoprotez	2 (5,7)	0 (0)	0,500
Triküspid ring replasmanı	<b>15 (42,9)</b>	<b>3 (11,1)</b>	<b>0,014</b>
Triküspid kapak replasmanı biyoprotez	1 (2,9)	0 (0)	1,000
Koroner arter bypass greft	5 (14,3)	0 (0)	0,063
Kriyoablasyon	35 (100)	27 (100)	-

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon içi bulgularının dağılımı Tablo 18’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında kardiyo pulmoner bypass (CPB) zamanı ve triküspit ring replasmanında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Torakotomi grubunda CPB zamanı sternotomi grubundan daha uzun olduğu görülürken, triküspit ring replasmanı oranı sternotomi grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Tedavi yaklaşımlarına göre diğer operasyon içi bulgularda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.7. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Yoğun Bakımda Uygulanan Tedavilerin Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>YBÜ Tedaviler, n(%)</b>			
Dopamine	24 (68,6)	21 (77,8)	0,604
Dobutamine	6 (17,1)	2 (7,4)	0,447
Adrenaline	2 (5,7)	4 (14,8)	0,390

Noradrenaline	8 (22,9)	7 (25,9)	1,000
Nitrat	25 (71,4)	12 (44,4)	0,059

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre yoğun bakımda uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 19’da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında yoğun bakımda uygulanan tedaviler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.8. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Gelişen Komplikasyonların Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi	Torakotomi	p-değeri
	(n=35)	(n=27)	
<b>Komplikasyonlar, n(%)</b>			
<b>Drenaj</b>			0,842
Ortalama±SS	416,6±229,2	427,8±203	
Medyan (Min-Max)	400 (100-1250)	450 (100-850)	
<b>Yeni AF</b>	2 (5,7)	1 (3,7)	1,000
<b>Rekürren AF</b>	10 (28,6)	6 (22,2)	0,784
<b>Kardiyoversiyon</b>	1 (2,9)	2 (7,4)	0,575
<b>Plevral efüzyon</b>	<b>8 (22,9)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,008</b>
<b>Serebrovasküler olay</b>	2 (5,7)	1 (3,7)	1,000
<b>AV blok</b>	4 (11,4)	4 (14,8)	0,719
<b>Amiadorone IV</b>	19 (54,3)	12 (44,4)	0,608
<b>Pacemaker geçici</b>	7 (20)	5 (18,5)	1,000
<b>Pacemaker kalıcı</b>	1 (2,9)	0 (0)	1,000

<b>Kanama revizyonu</b>	3 (8,6)	0 (0)	0,250
<b>Enfeksiyon lokal</b>	6 (17,1)	3 (11,1)	0,719
<b>Sepsis</b>	0 (0)	0 (0)	-
<b>Solunum yetmezliği</b>	<b>15 (42,9)</b>	<b>2 (7,4)</b>	<b>0,005</b>
<b>Uzamiş ventilasyon</b>	0 (0)	0 (0)	-
<b>NIMV</b>	2 (5,7)	0 (0)	0,500
<b>Kan ürünü replasmanı</b>			0,200
	Ortalama±SS	1,6±1,1	1,3±0,6
	Medyan (Min-Max)	2 (0-4)	1 (1-3)
<b>YBÜ yatış (gün)</b>			0,164
	Ortalama±SS	2,1±1,5	1,6±0,9
	Medyan (Min-Max)	1 (1-6)	1 (1-4)
<b>Hastanede yatış (gün)</b>			<b>&lt;0,001</b>
	Ortalama±SS	<b>10,4±4,7</b>	<b>6,5±2,7</b>
	Medyan (Min-Max)	<b>9 (5-25)</b>	<b>6 (3-14)</b>
<b>30 gün içinde tekrar yatış</b>	6 (17,1)	2 (7,4)	0,447

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrasında gelişen komplikasyonların dağılımı Tablo 20’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında plevral efüzyon ve solunum yetmezliği gelişmesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Sternotomi grubunda plevral efüzyon ve solunum yetmezliği gelişme oranı torakotomi grubundan daha fazla olmuştur. Ayrıca Sternotomi grubunun toplam hastane yatış süresi daha uzun bulunmuştur. Tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrasında gelişen diğer komplikasyonlarda istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.9. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Operasyon sonrası Laboratuvar ,</b>			
<b>n(%)</b>			
<b>Albümin</b>			0,102
	Ortalama±SS	39,2±46,5	44,6±53
	Medyan (Min-Max)	33,2 (3,2-302)	34,5 (26,8-309)
<b>ALT</b>			0,473
	Ortalama±SS	20,1±11,4	21,4±10,5
	Medyan (Min-Max)	18 (5-45)	19 (5-46)
<b>AST</b>			0,059
	Ortalama±SS	31±25,4	36,9±20,7
	Medyan (Min-Max)	25 (5-134)	31 (18-113)
<b>Hb</b>			0,466
	Ortalama±SS	10,1±1,4	10,4±1,2
	Medyan (Min-Max)	9,9 (7,9-14,3)	10,5 (7,9-12,8)
<b>PLT</b>			0,091
	Ortalama±SS	294,7±143,4	240,4±151

	Medyan (Min-Max)	267 (91-695)	209 (78-817)	
<b>GFR</b>				0,789
	Ortalama±SS	57,8±6,9	58,9±3,9	
	Medyan (Min-Max)	60 (26,3-60)	60 (42-60)	

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrası laboratuvar ölçümlerinin dağılımı Tablo 21’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında operasyon sonrası laboratuvar ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.10. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Erken dönem Ritim Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Ritim, n(%)</b>			0,985
NSR	28 (80)	22 (81,5)	
AF	4 (11,4)	3 (11,1)	
Av blok	3 (8,6)	2 (7,4)	

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrası ritim dağılımı Tablo 22’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında operasyon sonrası ritim dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.11. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Tedavilerinin Dağılımı**

Değişkenler (N=62)	Sternotomi (n=35)	Torakotomi (n=27)	p-değeri
<b>Operasyon sonrası Tedaviler,</b>			
<b>n(%)</b>			
Digoxin	1 (2,9)	0 (0)	1,000
Beta bloker	20 (57,1)	17 (63)	0,840
Kalsiyum kanal bloker	1 (2,9)	1 (3,7)	1,000
Diüretik	25 (71,4)	17 (63)	0,665
Amiodaron	21 (60)	19 (70,4)	0,563
ASA	<b>23 (65,7)</b>	<b>8 (29,6)</b>	<b>0,010</b>
Coumadin	29 (82,9)	19 (70,4)	0,390
NOAK	6 (17,1)	8 (29,6)	0,390
Acei/arb	4 (11,4)	8 (29,6)	0,140

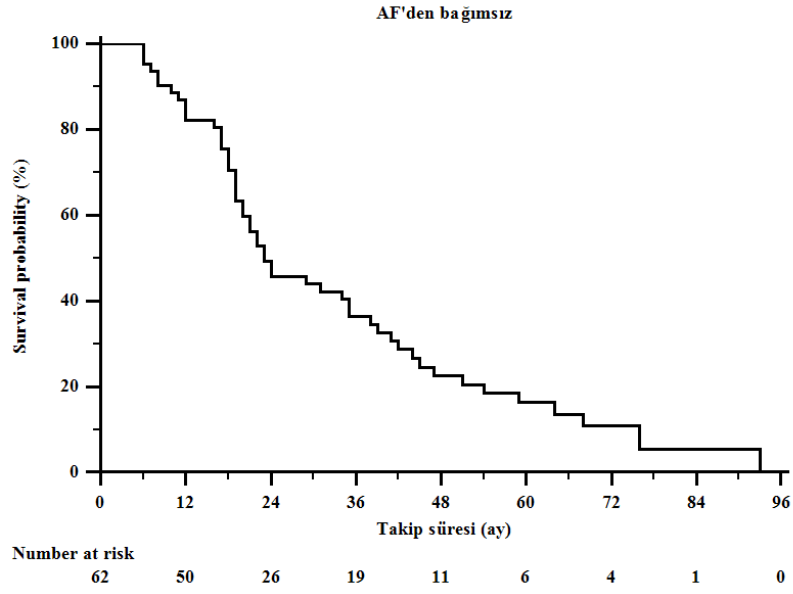
Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrası kullandıkları tedavilerin dağılımı Tablo 23'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında ASA kullanımını bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Sternotomi grubunda ASA kullanım oranı torakotomi grubundan daha fazla olmuştur. Tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrası kullandıkları diğer tedavilerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.12. Tedavi Yaklaşımlarına Göre Operasyon Sonrası Uzun Dönem Ritim Dağılımı**

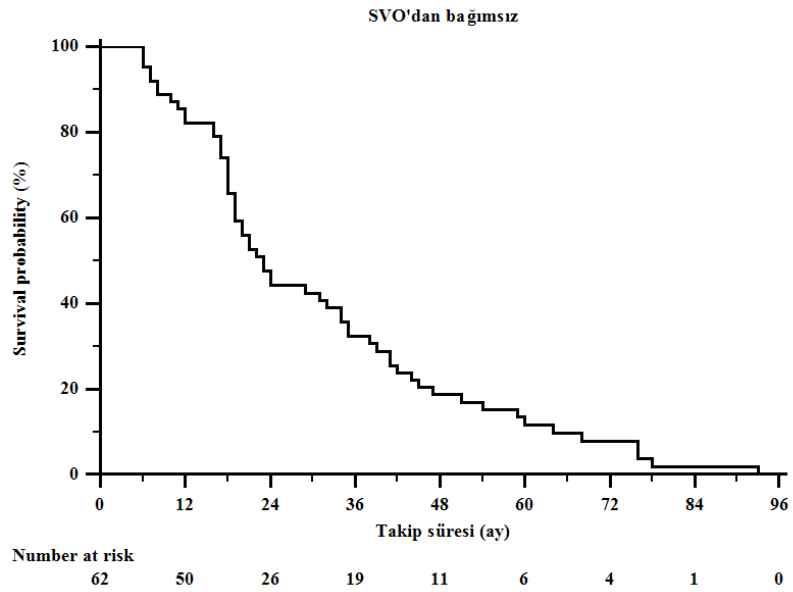
<b>Değişkenler (N=62)</b>	<b>Sternotomi (n=35)</b>	<b>Torakotomi (n=27)</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Ritim (1. yıl), n (%)</b>			0,514
NSR	30 (85,7)	22 (81,5)	
AF	4 (11,4)	5 (18,5)	
PACE	1 (2,9)	0 (0)	

Hastaların tedavi yaklaşımlarına göre operasyon sonrası birinci yıldaki ritim dağılımı Tablo 24'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; tedavi yaklaşımları arasında operasyon sonrası birinci yıldaki ritim dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

**Tablo 4.13. Kaplan Meier Eğrileri**



Ortalama (%95 GA):34,0 (27,7-40,3) ay, Medyan (%95 GA): 23 (20-35) ay.



Ortalama (%95 GA):31,3 (26,0-36,7) ay, Medyan (%95 GA): 23 (19-34) ay.

## 5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon dünyada en sık görülen kardiyak aritmidir. ABD'de 2050 yılına kadar dünya çapında 6-12 milyon kişinin ve Avrupa'da 2060 yılına kadar 17,9 milyon kişinin bu durumdan etkileneceği tahmin edilmektedir. Atriyal fibrilasyon iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür ve önemli morbidite ve mortalite ile önemli ekonomik yüke neden olur. (122)

Atriyal fibrilasyon risk değerlendirilmesinde günümüzde en sık kullanılan CHADVASC-2 skorlama sistemidir. Çalışmamızın istatistiksel analizinde sternotomi ve torakotomi grupları arasında operasyon öncesi CHADVASC skorları arasında istatistikel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Atriyal fibrilasyonu düzeltmek amacıyla çeşitli ablasyon yöntemleri kullanılmaktadır.

Kriyoablasyon Özellikle ikinci nesil kateterin piyasaya sürülmesinden sonra güçlü bir tek seferlik araç olarak hızla evrimleşmiş ve son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Kriyoablasyon için nitroz oksit ve argon bazlı iki tip kryoprob bulunmaktadır. Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 senelik takiplerde iki probun kullanıldığı hastalar arasında sinüs ritminin korunması, majör kardiyak ve serebrovasküler yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Aynı çalışmada argon veya nitroz oksit ile uygulanan kriyoablasyon sonrası 5 yıllık takiplerde sinüs ritminin korunması, majör serebrovasküler ve kardiyak yan etkiler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki kriyoprobun da uzun vadede durmuş kalpte benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olabileceği düşünülmektedir.(124)

Doll ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eş zamanlı kardiyak prosedürler sırasında argon bazlı kriyoablasyon cihazının kullanıldığı 28 hastaya kardiyak operasyon ile beraber

kriyoablasyon geleneksel bir sternotomi veya mini torakotomi yoluyla gerçekleştirildi ve hastaların %74'ü 6. ayda sinüs ritmindeydi.(125)

Mack ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kriyoablasyon için argon bazı seçilme nedenleri ; 160°C'ye kadar soğutma ve zamanında lezyonlar oluşturma yeteneği, alttaki doku mimarisinin korunması, trombüs oluşumu için daha az potansiyel, dondurma sırasında probun yapışması, bu da konumlandırmayı kolaylaştırır ve bitişik doku yaralanması (yani sirkumfleks koroner arter, yemek borusu) riskinin daha az olması yer alması olarak belirtilmiştir.(126)Çalışmaya dahil edilen hastalarda bu avantajları nedeni ile argon bazlı kriyoablasyon cihazları kullanılmıştır.

Mitral kapak nedeni ile opere edilen hastaların büyük bir çoğunluğunda AF ritmi görülmektedir. Eğer hastada sadece kapağa yönelik işlem yapılırsa AF ritminin devam etmektedir. Ek olarak Cox maze prosedürü uygulanan hastaların %82'sinde normal sinüs ritmi izlenmiştir. (126).

Kalp cerrahisi prosedürleri geçirenler için semptomatik atriyal fibrilasyonu olan tüm hastalar cerrahi ablasyon için değerlendirilmelidir. CMP-4 prosedürü sternotomi veya daha az invaziv sağ minitorakotomi yoluyla gerçekleştirilebilir. (99) Çalışmaya dahil edilen hastalarda iki yöntem arasındaki seçim hasta kararına bırakılmıştır.

Ad ve arkadaşları aynı dönemde kalp ameliyatı ve kriyoablasyon geçiren 124 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada perioperatif dönemde ölüm oranının %2'den düşük, perioperatif dönemde serebrovasküler hastalık insidansı %1'in altında ve ameliyat sonrası birinci yılda sinüs ritminin korunma oranı %87 olarak bulunmuştur. (128) Dunning J ve arkadaşlarının

yaptığı bir çalışmada eş zamanlı cerrahi sırasında kriyoablasyon, 12 ayda %60-82 arasında kabul edilebilir SR dönüş oranlarıyla AF'nin tedavisi için kabul edilebilir bir müdahale olduğunu belirtmişlerdir. (95) CMP uzun zamandır cerrahi ablasyonda altın standart olarak kabul edilmektedir ve atriyal taşikardileri sonlandırmak için en yüksek başarı oranına sahip prosedür olmaya devam etmektedir. (129) Cox-Maze IV şu anda AF için altın standart cerrahi tedavi yöntemidir ve ameliyattan sonraki 1 yılda AF'den ve antiaritmik ilaçlardan kurtulma oranı sırasıyla %93 ve %85'tir.(129) Klinik olarak biz Cox maze prosedürlerinin en güncel hali olan CMP-4 tekniğini kullanmaktayız. Çalışmamızda hastalarda mortalite saptanmamış iken serebrovasküler hastalık ve ritm korunması benzer bulunmuştur.

Prasad SM ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada torakotomi grubunda sternotomi grubuna göre hastaların daha az hastane yatış süresi olduğu görülmüş olup(130), çalışmamızda da sonuçlar benzerdir. Hastaların torakotomi ile yapılan cerrahilerinde sternotomiye göre daha erken mobilizasyona geçmesi, insizyonlarının küçük olması, iyileşmelerin daha hızlı olması ile yatış süresinin kısa olması arasındaki bağlantı açıklanabilir. Ayrıca sternotomi ile operasyon olan hastaların ileri yaşta olması taburculuk süresindeki farkı açıklayabilir.

Christos ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi travmayı ve inflamasyonu azaltarak ve postoperatif iyileşmeyi iyileştirerek, minimal invaziv bir kapak cerrahisi yaklaşımının, standart median sternotomi cerrahisine kıyasla postoperatif AF insidansını azaltacağı hipotezini öne sürülmüştür. Bu çalışmada izole kapak cerrahisi geçiren hastalarda, minimal invaziv yaklaşım, paradoksal olarak, daha önceki çalışmalarda postoperatif AF gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilen önemli ölçüde daha uzun kardiyopulmoner baypas ve aort kros klemp sürelerine rağmen, postoperatif AF geliştirme riskini genel olarak %60 oranında azalttığı öne sürülmüştür. Ama bu çalışmada hastaların operasyon öncesi AF ritminde

olmaması, sadece operasyon sonrası AF ritmi araştırması yapılmıştır. Bizim çalışmamızda sternotomi ve torakotomi grupları arasında operasyon sonrası af tekrarlama açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.(131)

Pojar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada torakotomi ve sternotomi ile mitral kapak cerrahisi karşılaştırılmış, torakotomi grubunda aortik klemp ve bypass süreleri daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı, yatış sürelerinin daha kısa ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada aynı zamanda her iki grup arasında AF gelişmesi açısından anlamlı bir fark olmadığı bulgulanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda sternotomi grubunda ek işlem olarak daha fazla triküspit kapağa müdahale edildiği de anlamlı bulgulanmıştır. Bu ise sternotominin eğer birden fazla kapağa müdahale edilecek ise cerrah açısından daha konforlu ve güvenilir olması nedeni ile açıklanabilir.(132) Çalışmamızda da sternotomi grubunda triküspit kapak müdahalesi daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ayrıca Akowuah EF ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, mitral kapak cerrahisinde sternotomi ve torakotomi grupları karşılaştırıldığında torakotomi grubunda kardiyopulmoner bypass süresi daha fazla bulunmuş olup, çalışmamızda da benzer sonuç görülmektedir. (133)

Cheng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sternotomi grubuna göre torakotomi grubunda daha yüksek bir SVO insidansı görüldüğü raporlanmıştır. Ama bu çalışma, sadece retrospektif olarak ve kısıtlı hasta sayısı ile yapılmıştır.(134) Grant ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise sternotomi ve torakotomi gruplarında tromboembolik olaylar açısından bir farklılık görülmemiştir.(135) Bu çalışma daha geniş bir hasta grubu ile ve ileriye dönük olarak da yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da sternotomi ve torakotomi gruplarında tromboembolik olaylar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

DeRose JJ Jr, ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mitral kapak cerrahisi ile beraber uygulanan ablasyon sonrası kalıcı pace oranı yüzde 20.6 olarak bulunurken(136), bizim çalışmamızda kalıcı pace implantasyonu torakotomi grubunda görülmezken sternotomi grubunda 1 hastada (yüzde2.9) görüldü. AV blok gelişen toplam 5 hastanın 5'ine de önce geçici pace implantasyonu uygulandı. Geçici pace implantasyonu uygulanan 4 hasta ilerleyen dönemde taburculuğunda normal sinüs ritmine döndü.1 hastada taburculuk öncesi kalıcı pace implantasyonu uygulandı.

Sternotomi grubunda plevral efüzyon ve solunum yetmezliği gelişme oranı daha yüksek görülmüş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu komplikasyonlar daha çok travma ile açıklanabilir.

Maniar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi ablasyon sonrası profilaktik amiodaronun erken atriyal aritmi tekrarını azalttığı, bu sonuçların kateter AF ablasyonu bulgularıyla tutarlı olduğu ve taburculuk ritmi durumundan bağımsız olarak cerrahi AF ablasyonundan sonra profilaktik sınıf I/III AAD için önerilerde bulunulması gerektiğini belirlemiştir.(137) Çalışmamızda sternotomi grubunda operasyon sonrası 19 hastaya (%54.3), torokotomi grubunda ise 12 hastaya (%44.4) iv olarak amiodorone infüzyonu uygulanmıştır. Her iki grupta amiodorone uygulaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Amiodaron infüzyonu alan bütün hastalar taburculuğunda reçetelerine amiodarone tablet de eklenmiş olup, takiplerinde sinüs ritmi korunan hastaların amiodaronu kesilmiştir.

Bu çalışmada sternotomi ve torakotmi insizyonlarının AF rekürrensi üzereine erken veya geç dönemde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır

İleriki dönemde mitral kapak cerrahisi geçirecek olan ve AF ritmi bulunan hastalarda kriyoablasyon uygulama olarak daha sık yapılacaktır. Torakotomi yöntemi cerrahlar tarafından benimsedikçe oluşacak komplikasyonlarını daha da azalacak ve hasta uyumu artacaktır. Kriyoablasyon AF ritmini düzeltmede güvenli ve etkili bir seçenektir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Mart 2017- Haziran2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde açık kalp cerrahisi ile birlikte kriyoablasyon uygulanan 62 hasta sternotomi ve torakotomi gruplarına ayrılarak retrospektif olarak incelendi.

Torakotomi ve sternotomi grupları karşılaştırıldığında af rekürrensi açısından anlamlı bir fark olmadığı, torakotominin de en az sternotomi kadar etkili ve güvenli bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

AF'yi düzeltmek için kriyoablasyon etkili bir yöntem olup, mitral kapak cerrahisi geçirecek AF ritmindeki hastalar için kesinlikle uygulanması düşünülmelidir.

Ancak bu iki grubun karşılaştırılmasında literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcut olup konuyla ilgili çok merkezli ve çok hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKÇA

- 1.Fye WB. Disorders of the heartbeat: a historical overview from antiquity to the mid-20th century. *Am J Cardiol* 1993;72:1055-1070
- 2.Schweitzer P, Keller S. A history of atrial fibrillation. *Vnitr Lek*, 2002; 48 (suppl. 1): 24–26.
- 3.Fye WB. Tracing atrial fibrillation: 100 years. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1412–1414.
- 4.Luederitz B. History of the disorders of cardiac rhythm. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2002: 336.
- 5.Hanon S, Shapiro M, Schweitzer P. A troubled beginning: Evolving concepts of an old arrhythmia. *J Electrocardiol*, 2005; 38: 213–217.
- 6.Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, Carina Blomström-Lundqvist, Giuseppe Boriani, Manuel Castella, Gheorghe-Andrei Dan, Polychronis E Dilaveris, Laurent Fauchier, Gerasimos Filippatos, Jonathan M Kalman, Mark La Meir, Deirdre A Lane, Jean-Pierre Lebeau, Maddalena Lettino, Gregory Y H Lip, Fausto J Pinto, G Neil Thomas, Marco Valgimigli, Isabelle C Van Gelder, Bart P Van Putte, Caroline L Watkins, ESC Scientific Document Group-2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373–498,
- 7.Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-second gold standard definition of atrial fibrillation and its relationship with subsequent arrhythmia patterns: analysis of a large prospective device database. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006274.
- 8.Li YG, Lee SR, Choi EK, Lip GYH. Stroke prevention in atrialfibrillation: focus on Asian patients.Korean *Circ J*. 2018;48(8):665-684.BIZHANOVET AL.163
- 9.Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–e528.
- 10.Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary; Critical Care; Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933–944. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5
- 11.Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:640–654. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.05.005
- 12.Ko, D.; Rahman, F.; Schnabel, R.B.; Yin, X.; Benjamin, E.; Christophersen, I.E. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016, 13, 321–332.
- 13.Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501–1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732
- 14.Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
- 15.Ribeiro, A.L.; Otto, C.M. Heartbeat: The worldwide burden of atrial fibrillation. *Heart* 2018, 104, 1987–1988
- 16.Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- 17.Charitos EI, Purerfellner H, Glotzer TV, Ziegler PD. Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2840–2848.
- 18.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;339:659–666.
- 19.Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54:230–20.
- 20.Egorov YV, Rosenshtaukh LV, Glukhov AV. Arrhythmogenic Interaction between Sympathetic Tone and Mechanical Stretch in Rat Pulmonary Vein Myocardium. *Front Physiol*.
- 21.Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, et al. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*. 1999;85:428–4
- 22.Van Wagoner DR, Pond AL, McCarthy PM, et al. Outward K<sup>+</sup> current densities and Kv15 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. *Circ*
- 23.Voigt N, Trausch A, Knaut M, et al. Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:472–480.
- 24.Gemel J, Levy AE, Simon AR, et al. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart.
- 25.Landstrom AP, Dobrev D, Wehrens XHT. Calcium Signaling and Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 2017;120:1969–1993.
- 26.Greer-Short A, Musa H, Alsina KM, et al. Calmodulin kinase II regulates atrial myocyte late sodium current, calcium handling, and atrial arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2020;17:503–511.
- 27.Wang X, Chen X, Dobrev D, et al. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation. *Pflugers Arch*. 2021;473:389–405.
- 28.Heckbert SR, Jensen PN, Austin TR, et al. Associations of left atrial function and structure with supraventricular ectopy: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018093.
- 29.Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14:e3–e40.
- 30.Howell SJ, Dukes JW, Vittinghoff E, et al. Premature atrial contraction location and atrial fibrillation inducibility.
- 31.Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation.Circulation. 2000; 101:1185–1191.
- 32.Schnabel, R. B. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 386, 154–162 (2015).

33. Kistler, P. M. et al. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 109–116 (2004).
34. Rodriguez, C. J. et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ann. Epidemiol.* 25, 71–76 (2015).
35. Ellinor, P. T., Yoerger, D. M., Ruskin, J. N. & MacRae, C. A. Familial aggregation in lone atrial fibrillation. *Hum. Genet.* 118, 179–184 (2005).
36. Srishti Nayak, Balaji Natarajan, Ramdas G. Pai, Etiology, Pathology, and Classification of Atrial Fibrillation *Int J Angiol* 2020;29:65–71.
37. Middeldorp ME, Ariyaratnam J, Lau D, et al. Lifestyle modifications for treatment of atrial fibrillation. *Heart* 2020;106(05): 325–332
38. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136(06):583–596
39. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP Sr. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(08):1107–1115
40. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(23):2508–2521
41. Thihalolipavan S, Morin DP. Atrial fibrillation and congestive heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10(02):305–318
42. 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(04):369–379
43. Balcioglu AS, Cicek D, Akinci S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38(01):99–106
44. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007;93(09): 1056–1063
45. Du X, Dong J, Ma C. Is atrial fibrillation a preventable disease? *J Am Coll Cardiol* 2017;69(15):1968–1982
46. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res* 2009;2(01):4
47. Li B, Luo F, Luo X, Li B, Qi L et al. 2019. Effects of atrial fibrosis induced by mitral regurgitation on atrial electrophysiology and susceptibility to atrial fibrillation in pigs. *Cardiovasc. Pathol.* 40:32–40
48. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S 2019. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat. Rev. Cardiol.* 16:417–36
49. Park YM, Cha MS, Park CH, Choi CH, Jeon YB et al. 2017. Newly developed post-operative atrial fibrillation is associated with an increased risk of late recurrence of atrial fibrillation in patients who underwent open heart surgery: long-term follow up. *Cardiol. J.* 24:633–41
50. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasani RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin E  
Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107(23):2920.
51. Alpert JS, Petersen P, Godfredsen J. Atrial fibrillation: Natural history, complications, and management. *Annu Rev Med.* (1988) 39:41–52. doi: 10.1146/annurev.me.39.020188.000353
52. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* (1997) 30:1039–45. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00254-4
53. Matteo Anselmino<sup>1\*</sup>, Stefania Scarsoglio<sup>2</sup>, Luca Ridolfi<sup>3</sup>, Gaetano Maria De Ferrari<sup>1</sup> and Andrea Saglietto<sup>1</sup> Insights from computational modeling on the potential hemodynamic effects of sinus rhythm versus atrial fibrillation *Front. Cardiovasc. Med.*, 14 September 2022  
Sec. Cardiac Rhythmology  
Volume 9 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.844275>
54. 37. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke.* (1991) 22:983–8. doi: 10.1161/01.STR.22.8.983
55. Rho RW, Page RL. Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2005;48(2):79–87. doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.005. [PubMed: 16253649]

56. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–2962. [PubMed: 27567408]
57. Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: State of the art and future research opportunities. *Circulation*. 2012;125(23):2933–2943. [PubMed: 22689930]
58. Streur M, Ratcliffe SJ, Callans D, Shoemaker MB, Riegel B. Atrial fibrillation symptom clusters and associated clinical characteristics and outcomes: A cross-sectional secondary data analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;1474515118778445. doi: 10.1177/1474515118778445.
59. Streur MM, Ratcliffe SJ, Callans DJ, Shoemaker MB, Riegel BJ. Atrial fibrillation symptom profiles associated with healthcare utilization: A latent class regression analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018. doi: 10.1111/pace.13356.
60. Piccini JP, Simon DN, Steinberg BA, et al. Differences in clinical and functional outcomes of atrial fibrillation in women and men: Two-year results from the ORBIT-AF registry. *JAMA Cardiol*. 2016;1(3):282–291. [PubMed: 27438106]
61. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509–518.e2.
62. Morgan S, Mant D. Randomised trial of two approaches to screening for atrial fibrillation in UK general practice. *Br J Gen Pract* 2002;52:373–80.
63. Wiesel J, Wiesel D, Suri R, Messineo FC. The Use of a Modified Sphygmomanometer to Detect Atrial Fibrillation in Outpatients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:639–43.
64. Georges H Mairesse, Patrick Moran, Isabelle C Van Gelder, Christian Elsner, Marten Rosenqvist, Jonathan Mant, Amitava Banerjee, Bulent Gorenek, Johannes Brachmann, Niraj Varma, Gustavo Glotz de Lima, Jonathan Kalman, Neree Claes, Trudie Lobban, Deirdre Lane, Gregory Y H Lip, Giuseppe Boriani. ESC Scientific Document Group Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) *EP Europace*, Volume 19, Issue 10, October 2017, Pages 1589–1623,
65. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; vol. 146 (pg. 857-867)
66. Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med* 2012;125:603.e1–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.030
67. Li J, Gao M, Zhang M, Liu D, Li Z, Du J, Hou Y. Treatment of atrial fibrillation: a comprehensive review and practice guide. *Cardiovasc J Afr*. 2020 May/ Jun 23;31(3):153-158. doi: 10.5830/CVJA-2019-064. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32186324; PMCID: PMC8762786.
68. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *J Am Med Assoc*. 2015;341(3):278–288.
69. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol*. 2015;5(2):ae649–665.
70. Andrade JG. MY APPROACH to atrial fibrillation: rate vs rhythm control. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(3):226–227.
71. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016;18(11):1609–1678.
72. Deirdre A. Lane, PhD, and Gregory Y.H. Lip, MD Use of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation *Circulation* Volume 126, Number 7
73. Law SWY, Lau WCY, Wong ICK. Sex-based differences in outcomes of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *et al. J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):271–282.
74. Prystowsky EN, Padanilam BJ. Preserve the brain: primary goal in the therapy of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(6):540–542.
75. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
76. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis – Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost* 2013;110:1087–1107.
77. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555–1563.
78. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
79. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
80. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf B, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.
81. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinler J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093–2104.

82. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962.
83. Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1057–1069.
84. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Liao JN, Chung FP, Chen TJ, Lip GYH, Chen SA. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:37–47.
85. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators, Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
86. Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Bocker D. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J* 2005;26:1292–1297.
87. Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, Chu VA, Whitlock RP, Belley-Cote EP. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2019;21:856–863.
88. Baranchuk A, Yeung C. Advanced interatrial block predicts atrial fibrillation recurrence across different populations: learning Bayes syndrome. *Int J Cardiol* 2018;272:221–222.
89. Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;101:1526–1530.
90. Mittal S, Ayati S, Stein KM, Schwartzman D, Cavlovich D, Tchou PJ, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Scheiner MA, Lerman BB. Trans thoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000;101:1282–1287.
91. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs* 2004;64:2741–2762.
92. Markey GC, Salter N, Ryan J. Intravenous flecainide for emergency department management of acute atrial fibrillation. *J Emerg Med* 2018;54:320–327.
93. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:255–262.
94. Khargi K, Hutten BA, Lemke B, Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation; a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):258-65. doi:10.1016/j.ejcts.2004.11.003.
95. LeeAM, MelbySJ, DamianoRJJr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Surg Clin North Am*. 2009;89(4):1001-20. doi:10.1016/j.suc.2009.06.001.
96. Dunning J, Nagendran M, Alfieri OR, Elia S, Pieter Kappetein A, Lockowandt U, et al. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(5):777-91. doi:10.1093/ejcts/ezt413.
97. S.L. Gaynor, M.D. Diiodato, S.M.Prasad, Y. Ishii, R.B. Schuessler, M.S.Bailey, *et al.* A prospective, single-center clinical trial of a modified Cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation *J Thorac Cardiovasc Surg*, 128 (2004), pp. 535-54298.
98. R.K. Voeller, M.S. Bailey, A. Zierer, S.C. Lall, S. Sakamoto, K. Aubuchon, *et al.* Isolating the entire posterior left atrium improves surgical outcomes after the Cox maze procedure *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135 (2008), pp. 870-877
99. C.P. Lawrance, M.C. Henn, J.R. Miller, L.A. Sinn, R.B. Schuessler, H.S.Maniar, *et al.* A minimally invasive Cox maze IV procedure is as effective as sternotomy while decreasing major morbidity and hospital stay *J Thorac Cardiovasc Surg*, 148 (2014), pp. 955-961
100. Lawrance, Christopher P.; Henn, Matthew C.; Damiano, Ralph J. Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Current Opinion in Cardiology* 30(1):p 58-64, January 2015. | DOI: 10.1097/HCO.0000000000000125
101. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230–246.
102. Haissaguerre M, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339(10):659–666.
103. Kottkamp H, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(4):869–877.
104. Pappone C, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(3):327–334.
105. Haissaguerre M, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2014;130(7):530–538.
106. Gaita F, et al. Very long-term results of surgical and transcatheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2013;96(4):1273–1278.
107. Hindricks G, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation* 2005;112(3):307–313.
108. 1290U.S. Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data: AtriCure Synergy Ablation System, PMA P100046. 2011
109. Kobza R, et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm* 2004;1(6):676–683.
110. Boersma LV, et al. Pulmonary vein isolation by duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy with a multielectrode ablation catheter. *Heart Rhythm* 2008;5(12):1635–1642.
111. Haines DE, et al. The biophysics of passive convective cooling during catheter ablation with gold versus platinum electrodes and multielectrode phased radiofrequency energy delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015 [Epub ahead of print].
112. Reddy VY, et al. Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) study. *Circulation* 2015;132(10):907–915.
113. Tanno K, et al. Histopathology of canine hearts subjected to catheter ablation using radiofrequency energy. *Jpn Circ J* 1994;58(2):123–124.
114. Van Belle Y, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007;28(18):2231–2237.
115. Park I, Jeong DS, Ahn JH, Park PW. Five-Year Outcomes of Concomitant Maze Procedure Using Nitrous Oxide vs Argon-Based Cryoablation. *Ann Thorac Surg*. 2022 Dec;114(6):2244-2252. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.11.036. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34953787.
116. Packer DL, 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* 2013;61(16):1713–1723.
117. Coulombe N, Paulin J, Su W. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24(8):919–925.

118. Hunter RJ, et al. Point-by-point radiofrequency ablation versus the cryoballoon or a novel combined approach: a randomized trial comparing 3 methods of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(12):1307–1314.
119. Kuck KH, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37(38):2858–2865.
120. Metzner A, et al. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm* 2011;8(6):815–820.
121. Phan, K., Xie, A., La Meir, M., Black, D., & Yan, T. D. (2014). Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 100, 722–730.
122. Phan, K., Xie, A., La Meir, M., Black, D., & Yan, T. D. (2014). Surgical ablation for treatment of atrial fibrillation in cardiac surgery: a cumulative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*, 100, 722–730.
123. Concomitant mitral valve or atrial septal defect surgery and the modified Cox-maze procedure. Sandoval N, Velasco VM, Orjuela H, Caicedo V, Santos H, Rosas F, Carrea JR, Melgarejo I, Morillo CA *Am J Cardiol*. 1996;77(8):591.
124. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *International Journal of Stroke*. 2021;16(2):217-221. doi:10.1177/1747493019897870
125. Doll N, Kiaii BB, Fabricius AM, Bucarius J, Kornherr P, Krakor R, Gummert JF, Walther T, Mohr FW. Intraoperative left atrial ablation (for atrial fibrillation) using a new argon cryocatheter: early clinical experience. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1711–1715.
126. Charles A. Mack, MD, Federico Milla, MD, Wilson Ko, MD, Leonard N. Girardi, MD, Leonard Y. Lee, MD, Anthony J. Tortolani, MD, Justin Mascitelli, Karl H. Krieger, MD, and O. Wayne Isom, MDSurgical Treatment of Atrial Fibrillation Using Argon-Based Cryoablation During Concomitant Cardiac Procedures *Circulation* Volume 112, Number 9, supplement
127. Outcome of valve repair and the cox maze procedure for mitral regurgitation and associated atrial fibrillation Handa, Nobuhiro et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 118, Issue 4, 628 – 635
128. Ad N, Henry L, Hunt S. The concomitant cryosurgical Cox-Maze procedure using Argon based cryoprobes: 12 month results. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011 Aug;52(4):593-9. Epub 2011 May 30. PMID: 21623336.
129. Henn MC, Lancaster TS, Miller JR, Sinn LA, Schuessler RB, Moon MR, Melby SJ, Maniar HS, Damiano RJ Jr. Late outcomes after the Cox maze IV procedure for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;150(5):1168–76.
130. Prasad SM, Maniar HS, Camillo CJ, et al. The Cox maze III procedure for atrial fibrillation: long-term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 126:1822–1828. [PubMed: 14688693]
131. Christos G. Mihos DO a , Orlando Santana MD a , Gervasio A. Lamas MD a , Joseph Lamelas MD b Incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 146, Issue 6 , December 2013, Pages 1436-1441
132. Marek Pojar\*, Mikita Karalko, Martin Dergel and Jan Vojacek Minimally invasive or sternotomy approach in mitral valve surgery: a propensity- matched comparison *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2021) 16:228
133. Akowuah EF, Maier RH, Hancock HC, Kharatikoopaei E, Vale L, Fernandez-Garcia C, Ogundimu E, Wagnild J, Mathias A, Walmsley Z, Howe N, Kasim A, Graham R, Murphy GJ, Zacharias J; UK Mini Mitral Trial Investigators. Minithoracotomy vs Conventional Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Jun 13;329(22):1957-1966. doi: 10.1001/jama.2023.7800. PMID: 37314276; PMCID: PMC10265311.
134. Cheng DC, Martin J, Lal A, et al. Minimally invasive versus conventional open mitral valve surgery: a meta-analysis and systematic review. *Innovations (Phila)*. 2011;6(2):84–103. <https://doi.org/10.1097/imi.0b013e3182167feb>.
135. Grant SW, Hickey GL, Modi P, Hunter S, Akowuah E, Zacharias J. Propensity-matched analysis of minimally invasive approach versus sternotomy for mitral valve surgery. *Heart*. 2019;105(10):783–9. <https://doi.org/10.1136/heart-2018-314049>.
136. DeRose JJ Jr, Mancini DM, Chang HL, Argenziano M, Dagenais F, Ailawadi G, Perrault LP, Parides MK, Taddei-Peters WC, Mack MJ, Glower DD, Yerokun BA, Atluri P, Mullen JC, Puskas JD, O'Sullivan K, Sledz NM, Tremblay H, Moquete E, Ferket BS, Moskowitz AJ, Iribarne A, Gelijns AC, O'Gara PT, Blackstone EH, Gillinov AM; CTSN Investigators. Pacemaker Implantation After Mitral Valve Surgery With Atrial Fibrillation Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2019 May 21;73(19):2427-2435. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.062. PMID: 31097163; PMCID: PMC6602091.
137. Hersh Maniar MD a , Eric Novak MS b Postoperative medication management after surgical ablation: Clarifying the role of amiodarone therapy *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* Volume 151, Issue 3, March 2016, Pages 804-805

