

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ

İKİNCİ NESİL KRİYOBALON KULLANILARAK
PULMONER VEN İZOLASYONU YAPILAN
PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON
HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM TAKİP
SONUÇLARI

Dr. Ahmet Serdar YILMAZ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2021

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ**

**İKİNCİ NESİL KRİYOBALON KULLANILARAK
PULMONER VEN İZOLASYONU YAPILAN
PAROKSİSMAL ATRİYAL FİBRİLASYON
HASTALARIMIZIN UZUN DÖNEM TAKİP
SONUÇLARI**

Dr. Ahmet Serdar YILMAZ

**Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Taner ULUS

ESKİŞEHİR

2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ahmet Serdar YILMAZ'a ait 'İkinci Nesil Kriyobalon Kullanılarak Pulmoner Ven İzolasyonu Yapılan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Hastalarımızın Uzun Dönem Takip Sonuçları' adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlı Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof.Dr.Taner ULUS
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Ersel ONRAT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Necmi ATA'ya, Prof.Dr.Bülent GÖRENEK'e, Prof.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Prof.Dr.Taner ULUS'a, Doç.Dr.Kadir Uğur MERT'e, Doç.Dr.Muhammet DURAL'a, Dr.Öğretim Üyesi Selda MURAT'a, bu çalışmanın yapılış sürecinde ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bilgi ve deneyimleri ile yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Taner ULUS'a, bu süreçte desteğini ve anlayışını esirgemeyen eşim Uzm. Dr. İnsaf YILMAZ'a, kliniğimizde beraber çalıştığım meslektaşlarıma yardım ve destekleri için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Yılmaz A.S., İkinci Nesil Kriyobalon Kullanılarak Pulmoner Ven İzolasyonu Yapılan Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon Hastalarımızın Uzun Dönem Takip Sonuçları Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021.Atriyal Fibrilasyon (AF) klinikte en sık karşılaşılan ritim bozukluğudur. Pulmoner ven (PV) izolasyonu, ilaca dirençli AF'si olan hastalar için perkutan kateter yoluyla ablasyonun temel bileşenidir. İkinci nesil kriyobalonlar (KB2) PV izolasyonu için geliştirilmiş olan ve son zamanlarda artan sıklıkla kullanılan araçlardır. Çalışmamızda KB2 kullanarak PV izolasyonu yapılan paroksizmal AF'li hastaların uzun dönem sonuçlarını araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza KB2 kullanılarak PV izolasyonu yapılan 84 paroksizmal AF hastasını aldık. İşlem sonrası ilk üç aylık dönemi (kör periyod) takiben 30 sn'den uzun süren herhangi bir atriyal taşiaritminin (ATa) varlığı (AF, atriyal flutter ya da atriyal taşikardi) rekurrens olarak tanımlandı. İşlem sonrası ilk 3 ay içinde görülen tekrarlar 'erken rekurrens' olarak tanımlandı. İşlem ile ilgili komplikasyon oranları da araştırıldı. Hastalar 32.00 (22.25-41.75) ay izlendi. Akut işlem başarısına 83 hastada ulaşıldı (%98.8), toplam 336 PV'in 333'ü (%99.1) izole edildi. On hastada (%11.9) erken ATa rekurrensi, 23 hastada (%27.4) kör periyod sonrası izlemde rekurrens gözlemlendi. İşlem ile ilgili komplikasyonlar 5 hastada (%5.9) gözlemlendi. Bunların üçü (%3.6) giriş yeri ile ilgili, biri kardiyak tamponat (%1.2), biri de frenik sinir paralizi (%1.2) idi. Takipte ATa rekurrensi gözlenen hastaların 15'i (%17.9) medikal olarak izlendi, 8'i (%9.5) ikinci ablasyon işlemine alındı. Çoklu lojistik regresyon analizinde işlem öncesi AF süresi uzun dönem izlemde ATa rekurrensinin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu (Risk oranı: 1.13, %95 güven aralığı: 1.06–1.21, $p<0.001$). Çalışmamızda merkezimizde paroksizmal AF hastalarında KB2 kullanılarak yapılan PV izolasyonu işleminin uzun dönem izlemde sinüs ritmini korumada etkin ve güvenilir olduğu sonucuna ulaştık. İşlem öncesi AF süresi uzun dönem rekurrensin bağımsız belirleyicisiydi.

Anahtar Kelimeler: atriyal fibrilasyon, kriyobalon, ablasyon, pulmoner ven, rekurrens

ABSTRACT

Yılmaz A.S., Long-Term Follow-up Results of Our Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation undergoing Pulmonary Vein Isolation using Second-Generation Cryoballoon Eskişehir Osmangazi University Medicine Faculty Department of Cardiology Master Thesis, Eskişehir, 2021.

AF is the most common arrhythmia in the clinic. Pulmonary vein (PV) isolation is the main component of percutaneous transcatheter ablation for patients with drug-resistant AF. Second generation cryoballoons (CB2) are tools that have been developed for PV isolation and have been increasingly used recently. In our study, we aimed to investigate the long-term results of patients with paroxysmal AF who underwent PV isolation using CB2. We enrolled 84 patients with paroxysmal AF who underwent PV isolation using CB2. The presence of any atrial tachyarrhythmia (ATa) (AF, atrial flutter, atrial tachycardia) lasting more than 30 seconds following a three-month blanking period after the procedure was defined as recurrence. Recurrences seen in the first 3 months after the procedure were defined as 'early recurrence'. Procedure-related complication rates were also investigated. Patients were followed for 32.00 (22.25-41.75) months. Acute procedural success was achieved in 83 patients (98.8%), 333 (99.1%) of 336 PVs in total were isolated. Early ATa recurrence was observed in 10 patients (11.9%), and recurrence after blanking period was observed in 23 patients (27.4%). Procedure-related complications were observed in 5 patients (5.9%). Three of them (3.6%) were related to the access site, one was cardiac tamponade (1.2%) and one was phrenic nerve paralysis (1.2%). Fifteen (17.9%) of the patients with recurrent ATa were followed up medically and 8 (9.5%) were taken to the second ablation procedure. In multiple regression analysis, pre-procedural AF duration was found to be independent predictor of long-term recurrence (Odds ratio: 1.13, 95% confidence interval: 1.06–1.21, $p < 0.001$). In our study, we concluded that PV isolation using CB2 in paroxysmal AF patients was effective and safe in maintaining sinus rhythm in long-term follow-up. Pre-procedural AF duration was independent predictor of long term-recurrence.

Key Words: atrial fibrillation, cryoballoon, ablation, pulmonary vein, recurrence

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Tipleri	2
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Patogenez	4
2.4.Atriyal Fibrilasyon Kliniği Ve Tanısı	8
2.5.Tedavi	9
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1.Çalışma Populasyonu	15
3.2.İşlem Öncesi Hazırlık	16
3.3.Kriyoablasyon İşlemi	17
3.4.Ablasyon Sonrası Yaklaşım	19
3.5.Sonlanım Noktaları	20
3.6.Hasta İzlemi	20
3.7.İstatistik Analiz	20
4.BULGULAR	22
4.1.Temel Ve Karakteristik Bulgular	22
4.2.Kriyobalon Ablasyon İşlemi Detayları Ve İşlem İle İlgili Akut Sonuçlar	22
4.3.Komplikasyonlar	25
4.4.Klinik İzlem	26
4.5.Klinik Sonlanımların Belirleyicileri	29
5.TARTIŞMA	34

5.1.Çalışmanın Kısıtlılıkları	39
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	Atriyal fibrilasyon
AAİ	Anti-Aritmik İlaç
ADEİ	Angiotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
ARB	Angiotensin Reseptör Blokörü
A-V	Arterio-venöz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
KB1	Birinci nesil kriyobalon ablasyonu
KB2	İkinci nesil kriyobalon
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EHRA	European Heart Ryhtm Association
EKG	Elektrokardiografi
ESC	European Society of Cardiology
F	French
FDA	Food and Drug Association
GFR	Glomeruler Filtrasyon hızı
KY	Kalp Yetmezliği
KS	Koroner Sinüs
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MDRD	the Modification of Diet in Renal Disease
IV	İntravenöz
OR	Odds Ratio
PV	Pulmoner Ven
PVİ	Pulmoner Ven İzolasyonu
RF	Radyofrekans
SA	Sol Atriyum
SV	Sol Ventrikül
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVK	Superior vena kava
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. AF'nin PV kaynaklı yayılımı ve çoklu reentran aktiviteler	5
2.2. Sol atriyum anatomik yapılarının, otonom gangliyonların, Marshall veni ve ligamentinin yerlerinin şematik gösterimi	7
2.3. Birinci ve ikinci nesil kriyoablasyon balonlarının şematik gösterimi	13
3.1. Çalışmaya hasta alımı ve klinik izlemi içeren akış şeması	16
4.1. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde atriyal taşiaritmisiz sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrisi	28
4.2. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde AF süresine göre rekurrens oranlarını karşılaştıran Kaplan-Meier eğrisi	33

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. European Society of Cardiology (ESC) 2016 AF Kılavuzuna göre AF tanımı ve sınıflandırması	3
2.2. ESC 2016 Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack meta-analizine göre EHRA skorlaması	10
4.1. Çalışma hastalarının temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları	23
4.2. Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon işlemi detayları	24
4.3. Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon işlemi ile ilişkili komplikasyonlar	26
4.4. Çalışma hastalarının izlem verileri	27
4.5. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde hastaların rekurrens durumuna göre klinik ve laboratuvar özellikleri	30
4.6. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde hastaların rekurrens durumuna göre işlem ile ilgili özellikler	31
4.7. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde rekurrens gelişiminin belirleyicileri	32

1. GİRİŞ

Ritim bozuklukları toplumda sık görülen, iyi veya kötü huylu olarak nitelendirilebilen çok geniş bir hastalık grubunun ana başlığıdır. Bunlar atriyal ve venriküler olarak iki ana gruba ayrılır. Atriyal fibrilasyon atriyal ritim bozukluklarının en sık görüleni olup özellikle yaş ilerledikçe veya beraberinde eşlik eden kalp yetersizliği, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklar varlığında sık ortaya çıkmaktadır.

Atriyal fibrilasyon etkilediği popülasyonda hayat kalitesini düşürmek, hastaneye yatışlara sebep olmak haricinde ciddi embolik komplikasyonlara, ileri aşamalarda kalp yetersizliği ve dolaşım bozukluklarına sebep olabilmektedir. Bu grup hastaları komplikasyonlardan korumak için tedavi başlanmalıdır. Atriyal fibrilasyon hastalarında ritim bozukluğuna yönelik tedaviyle birlikte embolik olayları önlemek için antikoagülan tedavi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastayı normal sinüs ritmine döndürmek yaşam kalitesinde düşüş, hastane başvurularını önlemek ve bazı hastalarda da kalp yetersizliği gelişimini engellemek bakımından ön planda istenen tedavi seçeneğidir. Bu amaç için oral medikal tedaviler uygulanmaktadır ancak başarı yüzdesi güncel uygulanan girişimsel tedaviler karşısında düşüktür. Güncel çalışmalarda özellikle girişimsel “ablasyon” tedavilerinin antiaritmik ilaç tedavisiyle kombine edilmesiyle bu hastalarda iki yıllık takiplerde %80-85 arasında sinüs ritminin sağlandığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda merkezimizde ikinci nesil kriyobalon ile kateter ablasyon tedavisi uyguladığımız paroksizmal atriyal fibrilasyon hastalarında işlem ile ilgili özellikleri, işleme bağlı gelişen komplikasyonları, işlem sonrası 3,6,12 aylarda, daha sonra yıllık takiplerde atriyal taşiaritmisiz sağ kalımı, rekürrens sıklığını ve rekürrens belirteçlerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Atriyal Fibrilasyon Tanımı Ve Tipleri

Atriyal fibrilasyon (AF), supraventriküler bölgeden kaynaklanan ve elektrokardiyografide (EKG) düşük voltajlı düzensiz dalgaların görülmesiyle karakterize bir ritim bozukluğudur. Bu düzensiz düşük voltajlı dalgalara f dalgası (fibrilasyon dalgası) adı verilir. Atriyal hız dakikada 300 – 600 atıma kadar ulaşabilir. Tanı, EKG’de en az 30 saniye süren tek bir atak veya 30 den kısa ancak aralarda normal ritmin izlendiği birden fazla atak varlığında konur. Bazı durumlarda f dalgaları EKG’de görünmeyecek kadar sık ya da kolay seçilebilecek düzeyde seyrek olabilir. Görülmediği durumlarda düzensiz izole ventriküler atımların gösterilmesi AF açısından tanı koydurucudur. Medikal tedavi altında olmayan hastalarda ventriküler hız 100-160 atım/dk aralığında ve düzensizdir (1).

AF temelde aritminin var olma süresine göre dört ana tipe ayrılmaktadır. Ritim bozukluğunun ortaya çıkışından itibaren 7 gün içinde müdahaleye gerek duymadan kendi kendine sonlanmışsa paroksizmal, 7 günden sonra 1 yıla kadar sürüyorsa persistan, 1 yıldan uzun süre kesintisiz devam ediyorsa uzun süreli persistan (long-standing persistan) olarak adlandırılır. AF hasta ve hekim tarafından kabul edildiyse, ritim kontrol tedavileri başarısız kalmış ya da başarısız olacağı düşünüldükçe uygulanmadıysa permanan AF olarak adlandırılır (2) (**Tablo 1.1**). Ayrıca arka planda hiçbir yapısal kalp hastalığı olmayan 60 yaşından genç hastalarda ortaya çıkan AF’ye “lone AF” denir. Paroksizmal AF ise kendi içerisinde indükleyici mekanizma açısından vagatonik ve adrenerjik AF olarak iki gruba ayrılabilir ancak bu iki mekanizma hastaların çoğunda kombine edilir (1).

AF inme, kalp yetmezliği (KY), ani ölüm ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin önde gelen sebepleri arasındadır. Tanı koyma oranındaki artış ve toplumun yaşlanması nedeniyle görülme sıklığı artmakta, tedavisi konusunda yeni öneriler ortaya çıkmakta ve patofizyolojisi açığa kavuşmaktadır.

Tablo 2.1. European Society of Cardiology (ESC) 2016 AF Kılavuzuna göre AF tanımı ve sınıflandırması (2).

	EKG'yle dökümente edilmiş en az 30 saniye süren tek AF atağı varlığı veya 30 den kısa ancak aralarda normal ritmin izlendiği birden fazla AF atağında tanı konur.
İlk Tanı Konulan AF	AF ilişkili semptomların ciddiyetine veya ritim bozukluğu süresine bakılmaksızın daha önce AF tanısı olmayan AF tipidir.
Paroksizmal AF	Çoğu vakada 48 saat içinde kendini kendini sonlandıran AF tipidir. Bazı vakalarda yedi güne kadar uzayabilmektedir ve yedi gün içinde kardiyoversiyon uygulanan AF atakları da paroksizmal kabul edilmektedir.
Persistan AF	Yedi gün veya daha uzun süren, kendiliğinde normale dönen ya da ilaçla veya elektriksel kardiyoversiyonla sonlandırılan AF ataklarına denir.
Longstanding (Uzun süren) persistan AF	Ritim kontrol stratejisi uygulanma kararı alındığında bir yıl veya daha uzun süredir devam eden AF tipidir.
Permenan AF	Hasta ve klinisyen tarafından kabul edilmiş AF tipidir. Bu tanım gereği permenan AF tedavisi hiçbir ritim kontrol tedavisi içermemektedir. Ritim kontrol tedavisini başlanacaksa vakalar uzun süren persistan AF grubuna dahil edilmelidir.

AF: Atriyal fibrilasyon, EKG: Elektrokardiyografi.

2.2.Epidemiyoloji

AF özellikle ileri yaşlarda sık görülen bir ritim bozukluğudur. AF'ye 60 yaş altında %1 oranında rastlanırken 75-84 yaş arası grupta görülme sıklığı %12'ye yükselmektedir. Avrupa kökenli 40 yaş üstü kişilerde AF gelişme riskinin kadınlarda %23, erkeklerde %26 olduğu gösterilmiştir (3). Bir başka istatistiksel analizde özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığının daha fazla olduğu ifade edilmekle beraber Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan orta yaşlı her 4 kişiden 1'inde AF gelişeceği gösterilmiştir. 2030 yılında tüm dünyada beklenen AF hasta sayısının 14-17 milyon arası olacağı tahmin edilmektedir (2).

Kadınlarda AF varlığının ölüm riskini 2 kat, erkeklerdeyse 1.5 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca morbidite açısından ciddi risk oluşturduğu bilinmektedir. AF nedeni bilinmeyen inme, uzun dönem zihinsel fonksiyonların kaybı, sol ventrikül disfonksiyonu, KY gelişimi, yaşam kalitesinde bozulma ve tekrarlayan hastane yatışlarının önemli bir sebebidir (2). AF hastalarının önemli kısmının herhangi bir yakınması yoktur (4). Sessiz seyreden AF ataklarının toplam süresinin artışıyla AF'un kalıcı olma riskinin arttığı gözlemsel çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6). Yapısal kalp hastalığı gibi var olan bir substrat üzerinde AF'un gelişmesi ritim bozukluğunun daha dirençli olmasına sebebiyet vermektedir (7).

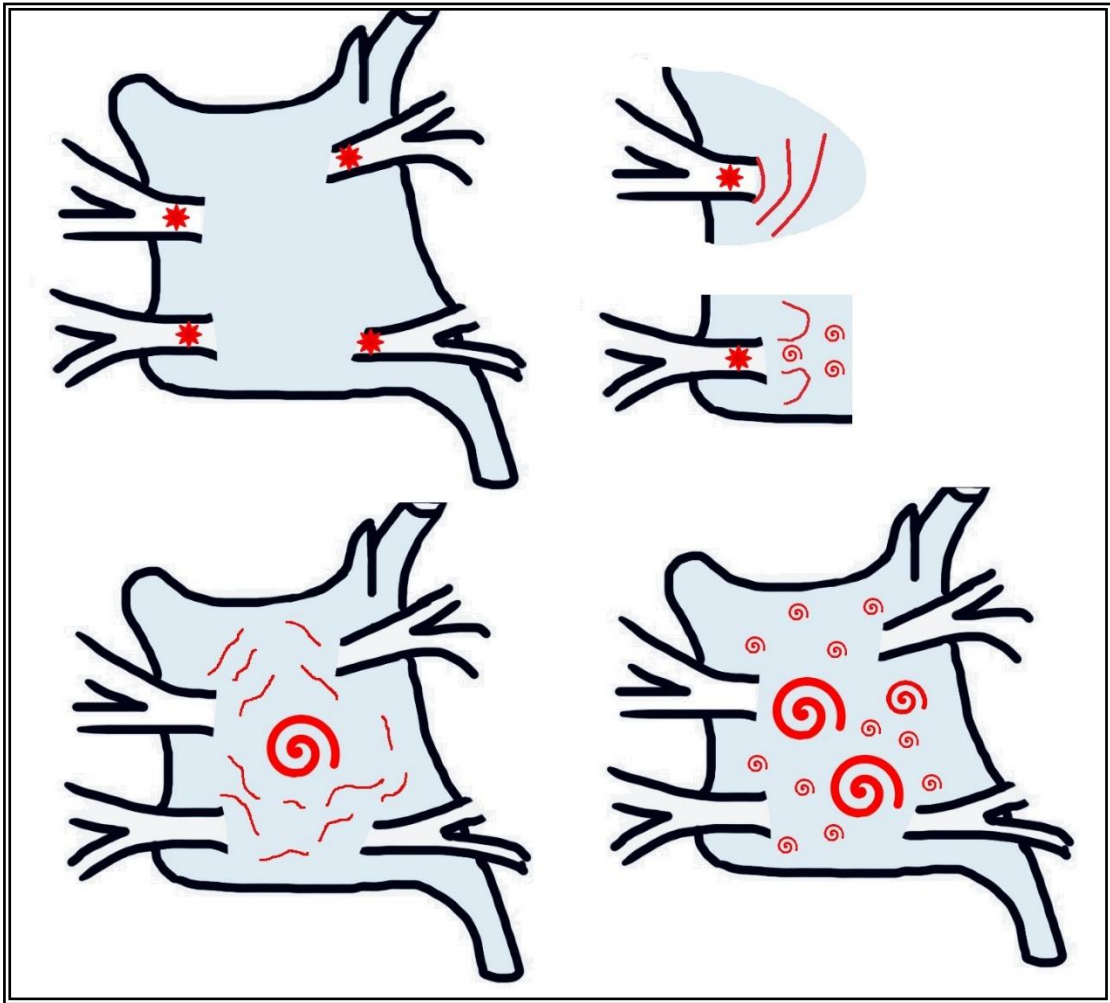
2.3.Patogenez

Tarihsel süreçte AF gelişimiyle belli başlı mekanizmalar ilişkilendirilmiştir. Öncelikli olarak hipertansiyonun tüm AF'lerin %60-80'ine eşlik ettiğinin gösterilmesiyle beraber AF gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (8). Koroner arter hastalığı varlığının AF'ların %25 -%33'üne eşlik ettiği gösterilmiştir (9). Semptomatik KY hastalarının %30 unda AF dökümente edilmiştir (7).

Elektrofizyolojik düzeyde üç ana kaynağın AF gelişimine sebep olduğu ifade edilmiştir. Bunlar çoklu dalgacık fenomeni, noktasal elektriksel deşarjlar ve fibrilatuvar bağlantılı bölgesel reentran aktivitelere dir. AF'un ortaya çıkış mekanizması hakkındaki araştırmanın belki de en rağbet gördüğü ve bilimsel olarak klinik yaklaşımı bir sonraki aşamaya taşıyan asıl keşif bu üç ana kaynaktan çıkan ritim bozukluğunun katater ablasyonu ile sonlandırılabilir olduğunun gösterilmiş olmasıdır (10).

Çoklu dalgacık fenomeni ilk olarak ortaya atılan ve uzun süreli kabul gören bir hipotezdir. AF'un sol ve sağ atriyum içerisinden kaynaklanan çok sayıda birbirinden bağımsız dalgadan köken aldığını ortaya koymaktadır. Dalgacık sayısının atriyum çapına, refrakter periyoduna ve iletim değişkenliğine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Cerrahi Maze tedavisi bu model üzerinden ortaya atılmıştır. Ancak belirli bir sayı üzerinde dalgacık ve uyarılabilecek alan varlığında AF'un devamlı

olabileceği düşünülmüştür (11). Deneysel ve klinik çalışmalarda bu hipotezin tutarlılığı konusunda şüpheler oluşmuş, bu dalgacıkların tüm AF hastalarında görülmediği anlaşılmıştır. AF döngü uzunluğu sol atriyumda sağa göre daha kısa olarak bulunmuştur. Bu sonuçla beraber odakların rastgele ortaya çıkmadığına dair bir kanı ortaya çıkmıştır (12).



Şekil 2.1. Atriyal fibrilasyonun pulmoner ven kaynaklı yayılımı ve çoklu reentran aktivite şematize edilmiştir.

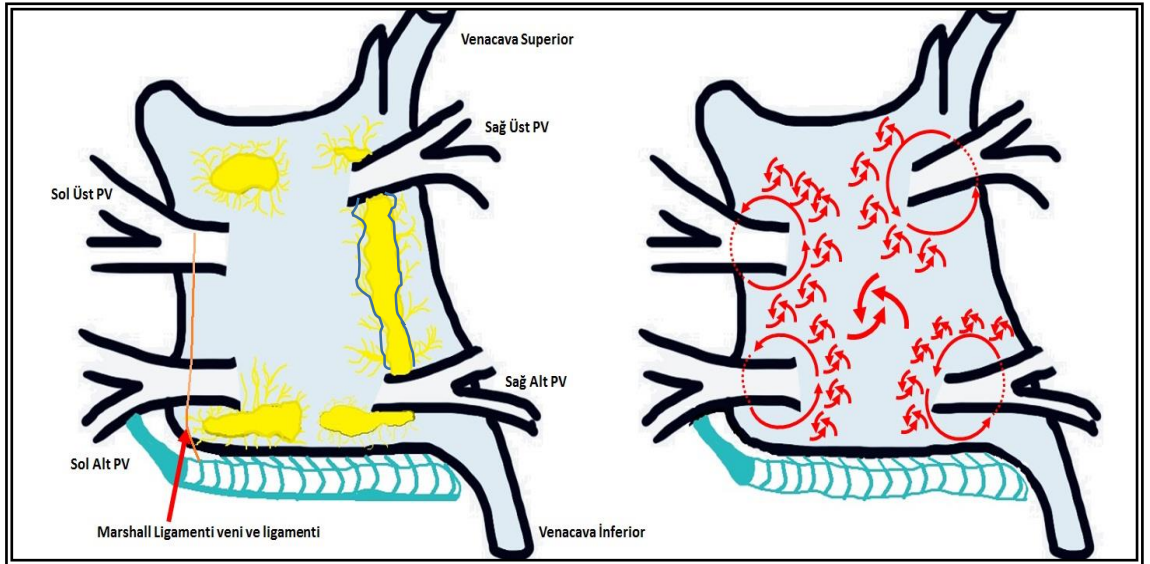
Bölgesel elektriksel deşarjlar bir başka önemli hipotezdir. Haissaguerre ve ark. tarafından 1994'te bu bölgelerin inaktive edilmesiyle AF'un ortadan kaldırılabileceği fikri heyecan verici bir bilimsel düşünce olarak ortaya atılmıştır(13). Ancak sonrasında yapılan gözlemsel ve deneysel çalışmalarda lokal bölge ablasyonunun tedavi ediciliğinin düşük olduğu görülmüştür. Lokal müdahaleler yerine çizgisel sınırlayıcı yöntemler denenilen vakalarda da oluşturulan skar

dokusunun içindeki boşlukların yeni ritim bozukluklarına sebebiyet verdiği görülmüştür. Haissaguerre ve ark. başarılı sonuçlar elde ettikleri çalışmadaki hastaları ve sistematik haritalandırma yoluyla ablasyon uyguladıkları bölgeleri incelediklerinde, bu bölgelerin pulmoner venlerin (PV) açılma yerlerinde olduğunu farketmişlerdir (**Şekil 2.1**) (14).

PV'lerin AF patogenizinde anahtar rol oynadığı günümüzde pek çok çalışma sonucunda gösterilmiştir (15). Anatomik ve fizyolojik araştırmalarda atriyal miyokardiyal kas liflerinin PV'lerin özellikle ilk 1-3 cmlik bölgesine uzandığı ortaya konmuştur. Embriyolojik hayatta oluşan 'P' hücrelerinin kalp odacıkları oluşumu, rotasyonu sırasında ve sonrasında PV'lerin uç kısımlarında kaldığı gösterilmiştir. P hücreleri, 5-15 µm boyutlarında şeffaf plazmalı, koyu nükleuslu hücrelerdir. Temelde sinüs nodu içinde bulunmaktadırlar. Östakian ridge'de, Bachmann demetinde ve bahsedildiği gibi PV ostiumlarında gösterilmişlerdir. Birbirlerine yoğun sıkı bağlantı birimleriyle bağlı öbekler halinde bulunurlar. Yoğun myofibriller yapıya ve çok sayıda mitokondiriye sahip bu hücrelerin kendi başlarına kontraksiyon ve pacemaker özelliği bulunmaktadır. Sinüs nodu dışındaki P hücreleri atriyal taşiaritmilerden sorumlu tutulmaktadır. Kalp transplantasyonu donörü vakalarda yapılan otopsi çalışmalarında, aritmi öyküsü olmayan kişilerin PV ostiumlarında P hücreleri gösterilememişken, aritmi öyküsü olanlarda P hücreleri elektron mikroskobu altında ortaya konmuştur. Bu hücre grubunda gösterilmiş olan potasyum ve kalsiyum duyarlı iyon kanallarının klinikte rol oynayan artmış otomatisitenin sorumlusu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca elektriksel aktiviteyi iletebilme kapasitesine sahip miyokardiyal kas lifleri ve Purkinje hücreleri PV'lerde de gösterilmiştir (15, 16). Bir başka çalışmada sol atriyum arka duvarıyla PV'lerin arasında aksiyon potansiyeli süreleri arasındaki belirgin fark ortaya konmuştur. PV'lerdeki aksiyon potansiyeli süresinin atriyumdan kısa olması nedeniyle farklı zamanlarda ve sıklıklarda uyarım oluştuğu gösterilmiştir. Bu fark sonucunda ortaya çıkan sol atriyum ve PV sınırındaki alanın AF gelişimiyle ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (17). Sol atriyum arka duvarında yerleşmiş olan yoğun otonomik sinir ağı incelendiğinde çok sayıda hızlı potasyum kanallarının varlığının bu kısa refrakter periyodu ve bu farkın oluşumunu açıklayabileceği öne sürülmüştür (18). Bu veriler ışığında sol atriyum ve PV'lerin sol atriya açılma bölgeleri AF'un kaynağı olarak

kabul edilmiştir (**Şekil 2.2**). Paroksizmal AF hastalarında kompleks elektrofizyolojik haritalama yöntemleriyle bu bölgeler AF kaynağı olarak gösterilmekle beraber, persistan ve uzun süreli persistan AF'li hastalarda PV dışı odakların da AF'den sorumlu olduğu ortaya konmuştur (19, 20). Uzun süreli AF'si olan hastalarda gelişen remodellinge bağlı hiperaktif odakların PV'ler dışına yer değiştirdiği düşünülmektedir (19).

Atriyal otonom aktivite artışı santral ve periferik olmak üzere iki çeşittir. Periferik otonom sistem elemanlarına örnek olarak sol atriyum posterior duvarında ve Marshall ligamentinde yerleşim gösteren gangliyonlar gösterilebilir. Bu gangliyonlar, santral otonom sistemiyle afferent nöronlar yoluyla bağlantı kurmaktadır (21). Hayvan deneylerinde vagus siniriyle bu gangliyonların pace



Şekil 2.2. Sol atriyum anatomik yapılarının, otonom gangliyonların, Marshall veni ve ligamentinin yerlerinin şematik gösterimi.

edilmesi yoluyla kalpte AF benzeri ritimler kaydedilmiştir, ancak insanda sadece parasempatik aktivitenin AF'un gelişimi ve devamı için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Parasempatik aktivite atriyal ve PV miyosit aksiyon potansiyel süresini kısaltırken sempatik aktivite hücrelerin içine kalsiyum birikimini sağlamaktadır. Sonuç olarak her uyarım sonrası hücrelerde kısalan depolarizasyon süresinin ve artmış kalsiyum birikiminin sodyum/kalsiyum değiştirici mekanizmasını aktive ettiği gözlenmiştir (22). Bu duyarlılık artışı ve ateşlemede hızlanma, temelde

PV'lerle sol atriyum miyositleri arasındaki depolarizasyon süresi ve ateşleme sıklığı farkını belirgin hale getirir. Varolan substrata ek olarak gelişen otonomik hiperaktivite, paroksizmal AF'li hastalarda PV'lerin atriyumdan dairesel lezyonlarla izole edilmesinin tedavi edici etkisini açıklamaktadır (23).

Güncel deneysel araştırmalar özellikle bu otonom gangliyon aktiviteleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu gangliyonların ablasyonu veya otonomik baskılanmasının tedavi edici etkisi çalışmalarda gösterilmiştir (24).

2.4.Atriyal Fibrilasyon Kliniği Ve Tanısı

Klinik olarak bazı hastalarda ataklar esnasında yakınmalar olmakla beraber, çoğu hastada da sessiz AF atakları görülebilmektedir. Asemptomatik (sessiz seyreden) gruptaki hastalar inme, KY, bayılma, düşme, arteriyel emboli veya ani ölüm kliniğiyle karşımıza çıkabilmektedir. Tipik olarak semptomatik vakalarda çarpıntı, nefes darlığı, göğüste hızlı kısa süreli veya uzamış süreçte kuş kanat çırpması benzeri hissiyat varlığı, göğüs ağrısı şikayetleri gözlenebilmektedir. Bayılma veya bayılayazma şikayeti olan hastalarda kardiyovasküler patoloji varlığı araştırılırken özellikle AF akılda tutulmalı ve ona yönelik araştırma da yapılmalıdır.

Özellikle yaşlılarda veya hipertansiyon, KY, obezite, koroner arter hastalığı, ailesinde AF veya kalp hastalığı olan hastalarda AF gelişim riski belirgin ölçüde artmıştır. EKG ile AF'nin tesbit edilmesi birincil amaç olmalıdır. EKG değerlendirmesi normal ve herhangi bir yakınma olmasa da sessiz atakların olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle AF tanısını koyma ihtimalini arttırmak için özellikle 65 yaş üstü hastalarda tekrarlayan EKG değerlendirmeleri, tekrarlayan 24 saat Holter monitorizasyonu, giyilebilir yeni geliştirilen ritim takip cihazları, cilt altı yerleşimli loop recorderlar ile uzun ritim monitorizasyonu yapılması önerilmektedir (2).

Asemptomatik hastalarda dahi hastalığın patogenezinde ön plana çıkan kardiyak yeniden şekillenme, fibrozis ve kalp boşluklarındaki büyümenin uzun vadede KY'e sebep olması, inme ve ani ölüm risklerinin olması nedeniyle AF için klinik şüphe varlığında gerekli araştırma yapılmalıdır.

Sessiz vakalarında akıl tutulması gereken bir diğer nokta, sebebi bilinmeyen inme öyküsü olan hastalarda monitorizasyon uygulandığında AF'un %25 oranında tespit edilmesidir (25). Bir başka metaanalizde yine benzer kliniğe sahip hastalarda bu oran %11.4 olarak bulunmuştur (26). Bu kanıtlar ışığında nedeni bilinmeyen inme öyküsü olan hastalarda da asemptomatik veya semptomatik ancak dökümanente edilememiş AF açısından yukarıda adı geçen tetkiklerle ileri araştırma önerilmektedir.

2.5. Tedavi

Hastalıkla ilk karşılaşma birinci basamak merkezlerde, acil servislerde veya polikliniklerde tesadüfi olabilmektedir. Bazı olgularda AF hemodinamik bozukluk, organlarda dolaşım bozukluğuna sebep olabilir. Hipotansiyon, bilinç bulanıklığı, idrar çıkışında azalma gibi organ perfüzyon bozukluğu bulguları izlendiği ve başka herhangi bir patolojik sebeple ilişkilendirilemediği takdirde mümkünse acilen elektriksel kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlanması önerilmektedir (2).

Hastada hemodinamik bozukluk yok ise AF gelişimine neden olabilecek KY, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabetes mellitus, alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, obezite veya hipertiroidi gibi risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalıdır ve tedavi edilebilirlik açısından gözden geçirilmelidir. Obezite, yüksek alkol alımı, obstruktif uyku apnesi için yaşam tarzı değişikliğinin ön plana çıkarılması, hipertiroidi için anti-tiroid tedavinin planlanması ve hipertansiyon, KY, koroner arter hastalığı için gerekli medikal tedavilerin düzenlenmesi önerilmektedir (2).

Sistemik emboli AF ile ilişkili bir diğer önemli sorundur. AF varlığında eşlik eden komorbid hastalıklar nedeniyle oluşan akut iskemik inme riskinin değerlendirilmesi için daha önce yapılan çalışmalar sonucunda CHADS₂-VASC skoru geliştirilmiştir (27). Skorlamadaki puan arttıkça AF'ye bağlı gelişebilecek arteriyel emboli riski belirgin olarak artmaktadır. Bu riskli popülasyondaki hastaların AF'ye sekonder gelişebilecek inmelerden korunması için yaşam tarzı değişikliği ve komorbid hastalıkların uygun tedavisine ek olarak klinisyenin antikoagülan tedavi

başlaması gereklidir. Bu antikoagulan tedavinin etkin dozlarda verilmesinin riskli hastalarda inme riskini azalttığı gösterilmiştir (28).

Hemodinamik bozukluğun olmadığı AF'li hastalarda ritim bozukluğu semptomlarının objektif olarak değerlendirilmesi ve sınıflandırılması için European Heart Rhythm Association (EHRA) bir skorlama sistemi önermiştir. Bu semptomların hastaya yüklediği belirtileri “AF yükü” olarak tanımlamıştır. Sonrasında Wynn ve ark. tarafından skorlama sistemi modifiye edilmiş ve genel kabul görmüştür (**Tablo 1.2**) (29). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından da AF hastalarında antikoagulan tedavi karar verilirken skorlama sisteminin kullanılması önerilmektedir (2).

Tablo 2.2. ESC 2016 Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack meta-analizine göre EHRA skorlaması (2, 29).

Modifiye EHRA Skoru	Semptom Derecesi	Klinik
1	Yok	AF semptomu sebep olmaz.
2a	Hafif	AF Ssemptomu mevcuttur, günlük aktiviteyi etkilemez.
2b	Orta	AF semptomları mevcuttur, ancak günlük aktiviteyi etkilemez, ancak semptomlar hastayı rahatsız etmektedir.
3	Ciddi	Günlük aktivite AF semptomlarından etkilenir.
4	Engelleyici	AF semptomları günlük aktiviteye izin vermez.

AF. Atrial fibrillation, EHRA: European Heart Rhythm Association, ESC: European Society of Cardiology.

Atriyal fibrilasyon hastalarında semptomların kontrolü için iki temel yöntem mevcuttur. Birincisi ritmi düzeltilmeye çalışılmadan kalp hızını kontrol altında

tutma, ikincisi hastanın sinüs ritminde kalmasını sağlamaktır. Ritim kontrol tedavisi de farmakolojik ritim kontrolü ve elektriksel kardiyoversiyon ile sinüs ritminin sağlanması şeklinde olabilir (30, 31).

Wynn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle EHRA skoru 2b ve üzerinde olan hastaların medikal olarak ritim kontrolünden fayda gördüğü ortaya konmuştur (28). Yapılan çalışmalarda ritim kontrol tedavisinde kullanılan ilaçların hastalarda semptomatik açıdan rahatlama sağladığı gösterilmiş olsa da uzun dönemde yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etme oranları düşüktür (32). Hız kontrolü için kullanılan non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal inhibitörlerinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY olan hastalarda ölüm oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (32). Tek bir ilaç kullanımı genellikle yetersiz olup, etkin hız kontrolünü sağlamak için çoğunlukla çoklu ilaç tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Hız kontrol tedavisi uygulanan hastalarda en uygun nabız aralığının ne olduğu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Düşük EF'lu KY hastalarında atriyal kasılmanın kardiyak debiye katkısının önemli olduğu gösterilmiştir (33). Bu hastalarda etkin kalp hızı kontrolü sağlansa da (60-100 atım/dk) yakınmaların devam ettiği gösterilmiş olup yapılabiliyorsa hastanın sinüs ritminde tutulması tercih edilmelidir (33). Hız ya da ritim kontrol seçeneklerinin hastaya göre seçilmesi daha uygun olup, hız kontrol tedavisi altında yakınmaları devam eden vakalarda ritim kontrol tedavisi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır (2).

2012 ESC (European Society of Cardiology)/EHRA (European Heart Rhythm Association) uzlaşısı raporu semptomatik AAİ dirençli vakalarda ve bazı seçilmiş özel AAİ almamış vakalarda dahi AF'un kateter ablasyonunu birincil endikasyonla önermektedir (10). Kateter ablasyonunun başarı oranları paroksizmal AF ve Persistan AF'de daha yüksek olup, önceden perman AF olarak kabul edilen seçilmiş bazı hastalarda da uygulanabilir (10). AAİ tedaviye devam edilen kateter ablasyonu işlemlerde sinüs ritminde kalma oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir (33).

Ablasyon stratejilerinde daha önceden patogeneizde bahsedildiği gibi PV'ler ve PV'lerin sol atriyalara açılım bölgeleri ana hedef bölgeleridir. PV'lerin izolasyonu (PVI) amaçlanır. İzole edildiği dokümente edilen bölgelerde ilk 20 dakika

boyunca tekrar iletim (reconduction) olabilmektedir ve sonrasında gerekirse izolasyonun tekrar uygulanması önerilmektedir. Ayrıca persistan AF olgularında, nadiren de paroksizmal AF'lu hastalarda PV dışı odakların [superior Vena Kava (SVK), KS, sol atriyum (SA) arka duvarı, Marshall ligamenti] olabileceği bilinmelidir (34-37). Bu bölgeler PVİ sağlanan hastalarda rekurrensin sık sebeplerindendir. PV dışı odakların belirlenmesi için isoproterenol infüzyonu uygulanabilmektedir.

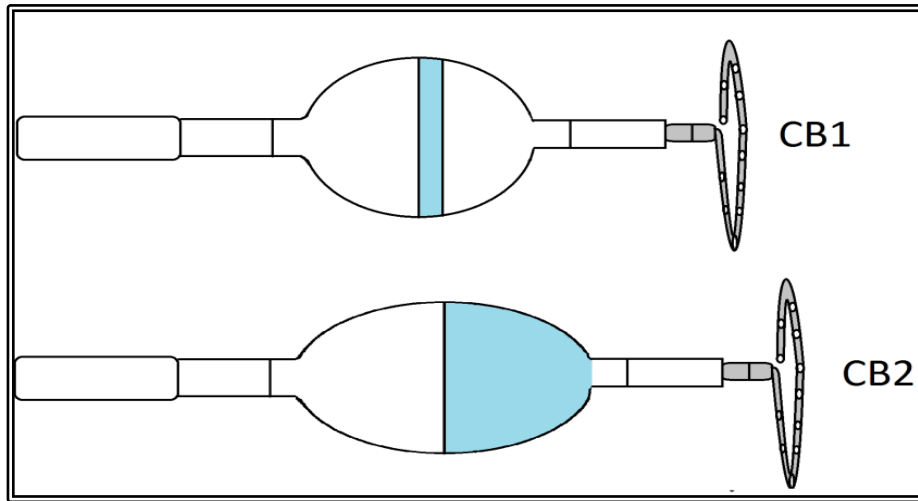
PVİ uygulaması gerek radyofrekans (RF) ablasyon gerek kriyobalon (KB) ablasyon yöntemiyle uygulanabilmektedir. Anatomik hedef yapılar bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemeyle bilinebilir. RF yöntemiyle noktadan noktaya devamlı bir ablasyon hattı sağlanmaktadır. Bu şekilde PV'lerin SA'a açılım bölgeleri (antrumları), ostiumlarından 1-2 cm uzaklıktan ablate edilmektedir. Ayrıca PVİ sağlanmış vakalarda rekurrens görüldüğü durumlarda PV dışı odakların ablasyonu noktasal veya lineer (SA tavanı gibi) uygulamalarla yapılabilmektedir.

Ablasyon uygulanmış hastalarda başarı yüzdesinin daha önceki pek çok meta-analizde ortaya konmuştur. RF ablasyonla ilgili 63 farklı çalışmanın dahil edildiği meta-analizde 14 aylık AF'suz sağ kalım %76 oranında bulunmuşken, AAİ tedavi prosedüründe %19'da kalmıştır (38). Bir başka RF ablasyonla kombine AAİ ve izole AAİ kullanımının değerlendirildiği 12 aylık takip çalışmasında bu oranların sırasıyla %89 ve %23 olduğu gösterilmiştir. İşleme bağlı komplikasyon oranı da %5-6 olarak bildirilmiştir (39).

RF ablasyonun önemli dezavantajlarından biri işlem süresinin uzun olması ve ablasyon uygulanması gereken bölgelerin genişlemesiyle birlikte bu sürenin uzamasıdır. Beraberinde ısının oluşturduğu doku hasarı, özefagus hasarı veya PV stenozu gibi komşu organ hasarı ve arkasından gelen inflamatuvar aktiviteyle ablate edilen yerlerde rekonksiyon ihtimali klinik olarak yeni araştırmalara yön vermiştir. PV antrumlarına sirküler ablasyon uygulanması ve bu süreçte sıcak uygulanmadan izolasyonun sağlanması amacıyla sıvı nitrojen kullanarak çalışan kriyoablasyon kateterleri geliştirilmiştir. İlk nesil kriyobalon (KB1) (Arctic Front™, Medtronic) kateterlerinde balon şeklinin daha küresel olması ve sirküler hat dışında soğuk

uygulama yapılmaması nedeniyle başarı yüzdesi pek çok çalışmada RF ablasyonla benzer oranda (%49-74) ancak komşu organ hasarı daha az oranda görülmüştür (%4-10) (40, 41).

KB1 balonlar 2011 yılında Food and Drug Association (FDA) tarafından onay alan bir sistem olup, sıvı nitrojeni 4 enjeksiyon portundan balonun distal ekvatorial bölgesine aktarmaktadır. Kriyoablasyon balonu küresel olarak tasarlanmıştır. Operatör uygulama aşamasında balonu PV ostiumlarına etkin bir şekilde yerleştirmeli ve kürenin distal halkasal ekvatorunun tam temasını sağlamalıdır. Yeterli temas sağlanmadığı takdirde ablasyon hattında boşluklar sık olmakta ve dondurma işleminde tekrarlar gerekmektedir. Ayrıca vasküler ostiumların tam olarak sirküler yapıda olmaması ve balonun sadece distal ekvatorunda soğuk uygulama kaynağı bulunması etkin dondurma derecelerine ulaşmayı zorlaştırmakta ve işlem başarısını düşürmektedir. Bu durum KB1 balonun yeniden tasarlanmasına sebep olmuş ve ikinci nesil balonlar (KB2) (Arctic Front Advance™, Medtronic) ortaya konmuştur (**Şekil 1.3**) (42).



Şekil 2.3. Birinci ve ikinci nesil kriyoablasyon balonlarının şematik olarak gösterimi.

Bu amaçla enjeksiyon noktaları ikiye katlanmış ve balonun distaline doğru yerleştirilmiştir. Distal kürenin tamamında soğutucu etkinin sağlanması etkili bir

temas yzeninin oluşmasını, boşluksuz izolasyon hattının oluşmasını sağlamıştır. Beraberinde balonun şeklinin küresel yapıdan daha elipsoid yapıya dönüştürülmesi PV ostiumlarına daha stabil oturma imkanı sağlamaktadır. Bu durumlar beraberinde KB1 balonlarda başarılı PVI'nu için gereken tekrarlı uygulama sayısını ortalama 1-2 uygulamaya dşrmştir. Venöz olarak yerleştirilen kılıfın (Flexcath™,Medtronic) yönlendirilebilir hale gelmiş olması balonun PV ostiumlarına yönlendirilmesini ve stabilizasyonunu kolaylaştırmıştır (43).

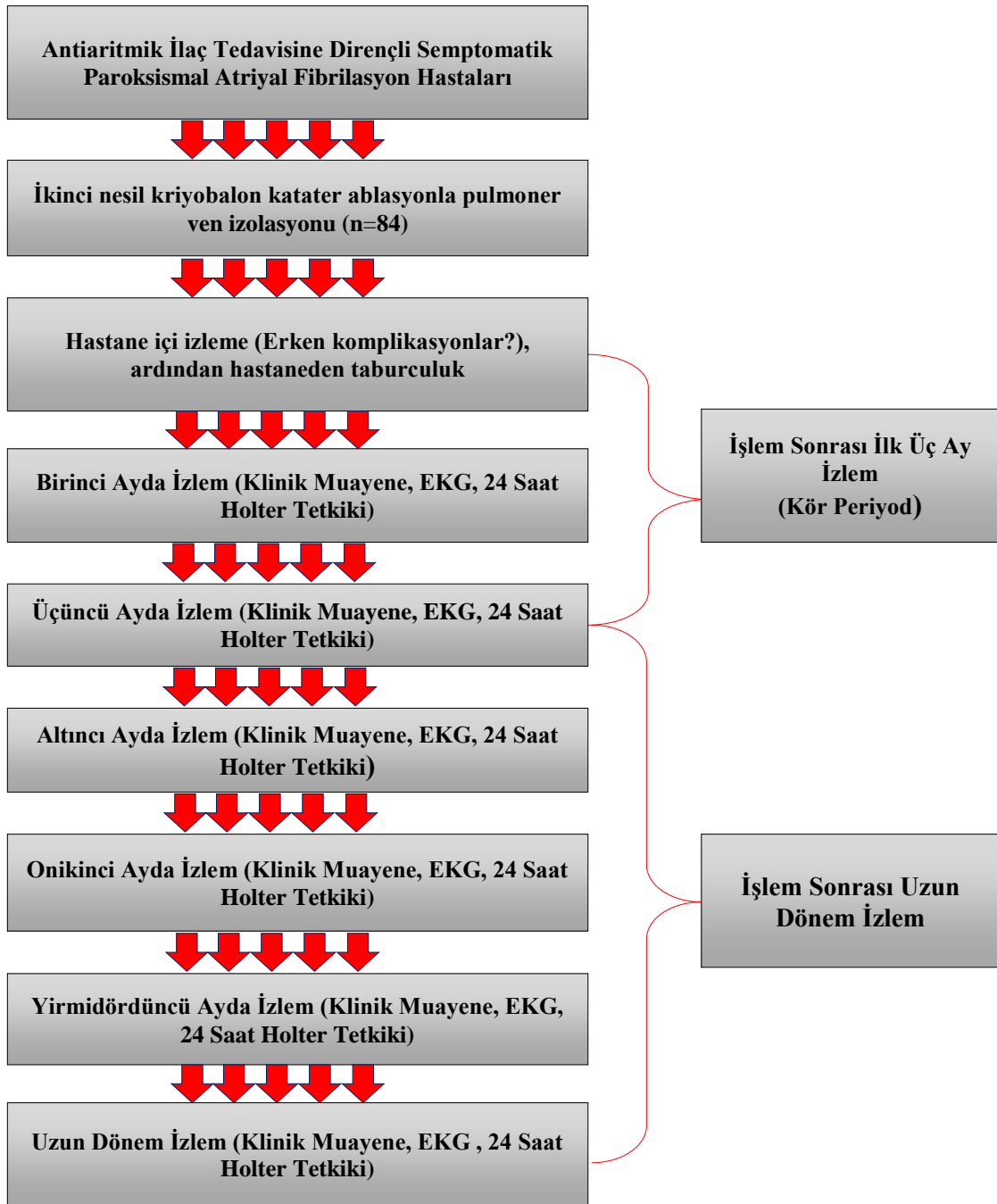
AF'suz 12 aylık sağ kalım KB2 uygulanan hastalarda %84.5 oranında görülürken, RF uygulanan hastalarda daha önce bahsediliği üzere %71 düzeylerindedir (44). Ayrıca KB2 uygulanan vakaların incelendiği güncel yayınlarda major komplikasyonların sıklığı %5.4 - %6.6 arasında olup pek çok çalışmada benzer oranda grlmştir (45-47). RF ablasyona göre bu yüzdenin belirgin düşük görülmesi KB2'nun klinik uygulamada ne çıkarmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu

Randomize olmayan, retrospektif, gözlemsel nitelikteki çalışmamıza semptomatik, en az 1 antiaritmik ilaç tedavisine dirençli paroksizmal AF nedeniyle Eylül 2015 ile Eylül 2019 tarihleri arasında merkezimizde KB2 ile ablasyon yapılan hastalar ardışık olarak alındı. Paroksizmal AF tanısı kılavuzlara uyumlu olarak konuldu (2). Hastanın semptomlarının ciddiyeti EHRA skoruna göre değerlendirildi (2). Çalışmanın akış şeması **Şekil 3.1**'de gösterilmiştir. Çalışmada hastaların klinik, demografik özellikleri ve ilaç kullanımları kaydedildi. Dislipidemi 12 saat açlık sonrası alınan kanda total kolesterol düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması ya da lipid düşürücü bir ilaç alıyor olmak şeklinde tanımlandı. Alkol alımı kadınlar için günde 1 ölçek, erkekler için günde 2 ölçek almak şeklinde tanımlanırken alkol bağımlılığı olanlar çalışmaya alınmadı.

Asemptomatik AF atakları olan hastalar, persistan ya da permenan AF'si olanlar, sol atriyum (SA) çapı > 50 mm olanlar, ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, SA'da trombüsü olan hastalar, ciddi komorbit hastalıkları olması nedeniyle yaşam beklentisi kısalmış olan hastalar (< 12 ay), hipertiroidi ya da pnömoni gibi akut hastalık durumuyla ilişkili AF'si olan ve AF'nun geri dönüşümlü bir sebebi olan hastalar, başvuru esnasında akut koroner sendromu ya da ciddi stenotik koroner arter hastalığı olan, son 3 ay içinde kardiyak cerrahi geçirmiş olan, antikoagülan kullanımına kontrendikasyon teşkil eden bir rahatsızlığı olan ya da gebe hastalar çalışmadan dışlandı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ile uyumlu olacak şekilde gerçekleştirildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 24.05.2018 tarihli 12 sayılı kararı ile çalışma onayı alındı.



Şekil 3.1. Çalışmaya hasta alımı ve klinik izlemi içeren akış şeması

3.2. İşlem Öncesi Hazırlık

Tüm hastalarda işlem öncesi tam kan sayımı ve böbrek işlev testleri yapıldı, 'the Modification of Diet in Renal Disease' (MDRD) formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı ($\text{ml/dk}/1.73 \text{ m}^2$) hesaplandı (48). Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), anteroposteriyör eksende SA çapı, sol ventrikül (SV) duvar kalınlıkları, SV diyastol

ve sistol sonu çapları, kalp kapak hastalığının olup olmadığı değerlendirildi. Ekokardiyografik ölçümler geniş bantlı bir transducer (3V2c) bağlantılı bir ekokardiyografi sistemi (Acuson Sequoia C256, Mountain View, California) kullanılarak ve kılavuz önerilerine uygun olarak yapıldı (49). Sol ventrikül EF'sini değerlendirmek için Simpson's metodu kullanıldı. Yine tüm hastalara SA ve PV anatomisini değerlendirmek için işlemden önceki gün 64 kesitli multidedektör BT cihazı (Revolution Evo™ 128 Slices, General Electric) ile toraks BT çekimi yapıldı.

Tüm antiaritmik ilaçlar işlemden en az 3 gün önce kesildi. Varfarin kullanan hastalarda $INR < 2$ olana dek tedaviye ara verilirken, yeni nesil oral antikoagülanlar hastanın böbrek işlevlerini dikkate alarak işlemden 24-48 saat önce kesildi. Tüm hastalara işlemden önceki 24 saat içinde interatriyal septumu değerlendirmek, SA içinde ya da SA apendiks içinde trombus olup olmadığını kontrol etmek için transözofageal ekokardiyografi yapıldı. İşlem öncesi ritim AF ise elektriksel kardiyoversiyon ile hasta sinüs ritmine döndürüldü.

3.3. Kriyobalon Ablasyon İşlemi

İşlem intravenöz (IV) deksmedetomidin kullanılarak bilinçli sedasyon altında yapıldı. Gereklik halinde hastalara IV yoldan fentanil ve midazolam bolus uygulandı. Kriyobalon ablasyon işlemi daha önceden literatürde tarif edildiği şekilde yapıldı (43, 45). İşlem iki operatör ile yapıldı. İşlem esnasında sürekli olarak invazif arteriyel kan basıncı, oksijen saturasyonu ve elektrokardiyografi monitörizasyonu yapıldı. Sağ femoral artere 6 French (F) kılıf, sağ femoral vene 6F ve 8F kılıflar yerleştirildi. Ardından KS içine elektrotlar arası mesafe 2 mm ve iki elektrot çifti arası uzaklık 5 mm olan 6F bükülebilir bir dekapolar kateter (Abbott, St. Paul, MN, USA) yerleştirildi. Transseptal ponksiyon esnasında kılavuzluk etmesi için femoral artere konulan sheath içinden 6F yan delikli 110 cm bir pigtail kateter (Alvimedica Sağlık Ekipmanları Pazarlama Satış ve Dağıtım Anonim Şirketi, Türkiye) aort köküne yerleştirildi. 0.032 inch kılavuz tel 8F femoral kılıf içinden SVK'ya ilerletildi. Ardından femoral kılıf geri alınarak 8F bir transseptal kılıf (St. Jude Medical, St. Paul, MN) SVK'ya ilerletildi, kılavuz tel geri alındı, transseptal bir iğne (BRK-1TM, St. Jude Medical) transseptal kılıf içinden sheath ucunun 1 cm içinde kalacak şekilde ilerletildi. Ardından modifiye Brockenbrough tekniği ile floroskopi

altında tek transseptal ponksiyon yapıldı. Sol atriyumuna geçişi doğrulamak için sol oblik 45° projeksiyonda transseptal iğne içinden iyonik olmayan, düşük osmolar radyopak madde (iohexol, Omnipaque 350 mg/mL; GE Healthcare, Cork, Ireland) verildi. İğne üzerinden transseptal kılıf SA'a ilerletildi. Sol atriyumuna ulaşım sağlandıktan sonra aktive pıhtılaşma zamanı 300-350 sn aralığında tutulacak şekilde tekrarlayan IV fraksiyone olmayan heparin bolus dozları uygulandı. 0.032 inch kılavuz tel PV'lerin içine ilerletildi, tel üzerinden transseptal kılıf 15 F bir Flex-Cath Advance kılıf (Medtronic CryoCath, Minneapolis, MN, USA) ile değiştirildi. Sol atriyumuna ulaşım sağlandıktan sonra perikart efüzyon varlığını dışlamak için transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Transseptal ponksiyon işleminin tamamlanmasını takiben aort kökündeki pigtail kateter geri alındı.

Çalışmadaki tüm hastalarda PVI için 28-mm KB2 kateter (ArcticFront Advance™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) kullanıldı. Balon içi 15-mm dairesel bir haritalama kateteri (Achieve™, Medtronic CryoCath) hem kriyobalon kateterini PV içine yönlendirmek hem de PV potansiyellerini kaydetmek için kullanıldı. Serum fizyolojik ile yarı yarıya seyreltilmiş iyonik olmayan, düşük osmolar radyopak madde kriyobalon kateterinin merkezi lümeninden gönderilerek PV lümeninin tıkanması değerlendirildi. Optimal lümen tıkanması, verilen kontrast maddenin sol atriyumuna geri dönüşü olmadan PV'ler içinde birikmesi ile anlaşıldı. Prolapsus manevrası ile PV ostiyumunda konumlandırılmış spiral kateter vasıtasıyla başlangıç PV potansiyelleri kaydedildi. Her bir PV için dondurma süresi 180-240 sn olacak şekilde ayarlandı. Eğer PV potansiyelleri 60 sn'den daha geç sürede ortadan kalkarsa ya da kontrolde PV'de erken rekonneksiyon görülürse ilgili PV'in antral bölgesine 180-240 sn ek bonus dondurma yapıldı. Eğer bir PV içinde başlangıçta potansiyel gözlenmemişse ilgili vene bonus uygulamaksızın 180-240 sn dondurma yapıldı. Sağ taraflı PV'lere dondurmaya başlamadan önce KS içine yerleştirilmiş olan dekapolar kateter SVK pozisyonuna alındı. Sağ taraflı PV'lere dondurma uygulanırken frenik sinir paralizisini belirlemek için dekapolar kateterin distal polünden 20 miliamper çıkış amplitütünde ve 1500 msn siklus uzunluğunda pace uyarısı ile sağ frenik sinir sürekli uyarıldı. Frenik sinir uyarısı esnasında ikinci operatör elini hastanın karnının sağ kısmına koyarak sağ diyafram yarısının dışa doğru hareketini doğrudan palpe etti. Diyaframatik hareket zayıfladığı şüphesi

geliştiğinde, tamamen kaybolması beklenmeden, dondurma enerjisi hemen kesildi. Aynı zamanda aralıklı floroskopi yapılarak diyafram hareketleri gözlemlendi. Frenik sinir paralizisi görüldüğünde dondurma işlemi hemen kesildi ve daha fazla kriyoenerji verilmedi. Tüm venlere kriyobalon uygulamasının ardından dairesel haritalama kateteri tüm PV'lerin ostiyumlarına tekrar yerleştirildi ve PV rekonneksiyonu değerlendirildi.

Başarılı PVI, dairesel haritalama kateterinde kaydedilen tüm PV potansiyellerinin elimine edilmesi ya da disosiyasyon olması olarak tanımlandı (3,4). Elektriksel PVI KS'de yerleşen elektrot kateterden stimülasyon yapıp PV içindeki dairesel haritalama kateterine iletimin olmaması (giriş bloğu manevrası) ya da PV içindeki dairesel haritalama kateterinden stimülasyon yapıp KS'deki elektrot kateterine iletimin olmaması (çıkış bloğu manevrası) ile doğrulandı. Tüm hastalarda tüm PV'lerdeki minimum soğuma ısısı, PV potansiyellerinin gözlemlendiği tüm hastalarda PVI'na kadar geçen süre, her bir PV için toplam dondurma sayısı ve toplam dondurma süresi kaydedildi.

3.4. Ablasyon Sonrası Yaklaşım

İşlemin sonunda perikardiyal efüzyon varlığını dışlamak için transtorasik ekokardiyografi tekrarlandı. Hastanın femoral kılıfları işlemden 2 saat sonra serviste çekildi. Hastalar serviste en az 24 saat telemetrik EKG monitörizasyonu ile izlendi. İşlemden 4-6 saat sonra ekokardiyografi ile perikardiyal efüzyon olup olmadığı tekrar kontrol edildi, efüzyon olmaması durumunda işlemin yapıldığı gün oral antikoagülasyona başlandı. Hastalar işlemden 24 saat sonra femoral giriş yerinde sorun olmaması durumunda taburcu edildi.

İşlem sonrası hastalarda en az 3 ay oral antikoagülan tedaviye devam edildi. Üçüncü ayki kontrolde hastanın CHADS₂-VASC skoruna göre uzun dönem oral antikoagülan tedavinin verilip verilmemesine karar verildi. Tüm hastalara işlem sonrası 1 ay proton pompa inhibitörü verildi, ardından klinik gereklilik yoksa kesildi. İşlem sonrası hastalara rutin olarak antiaritmik ilaç verilmedi.

3.5. Sonlanım Noktaları

Akut işlem başarısı, tüm PV potansiyellerinin elektriksel olarak izole edilmesi olarak tanımlandı. İzlemede en az 30 sn süren herhangi bir atriyal taşiaritmi atağının (AF/ atriyal flutter/ atriyal taşikardi) görülmesi rekurrens olarak tanımlandı. Ablasyon sonrası ilk 3 ayki dönem kör periyod (blanking periyod) olarak ve bu dönemde görülen rekurrensler de ‘erken rekurrens’ olarak tanımlandı. Bu dönemde görülen rekurrenslerin bazısında kendiliğinden sinüs ritmine dönüş görülürken, diğerlerinde elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlandı. Ablasyon sonrası kör periyodu takiben görülen en az 30 sn süren herhangi bir atriyal taşiaritmi atağının varlığı ‘kör periyod sonrası rekurrens’ ya da ‘uzun dönem rekurrens’ olarak tanımlandı.

3.6. Hasta İzlemi

Hastalar merkezimizde poliklinik şartlarında işlem sonrası 1., 3., 6., 12. aylarda, ardından her 12 ayda bir kontrol edildi. Her bir muayenede hastaların taşiaritmiyi ya da işleme bağlı herhangi bir komplikasyonu düşündüren yakınmalarının olup olmadığı sorgulandı, 12-lead EKG çekildi ve 24 saat Holter monitörizasyonu yapıldı. Böylece hastalarda rekurrens olup olmadığı değerlendirildi. Klinik gereklilik halinde hastalara transtorasik ekokardiyografi de yapıldı. Eğer hastalarda rekurrens ya da işleme bağlı bir komplikasyonu düşündüren herhangi bir yakınma gelişirse acil serviste ya da poliklinikte daha erken değerlendirmeleri yapıldı.

3.7. İstatistik Analiz

Çalışmadaki rakamsal değişkenlerin normal şekilde dağılıp dağılmadığını test etmek için ‘One-Sample Kolmogorov-Smirnov’ testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren rakamsal değişkenler ortalama \pm standart deviasyon, normal dağılım göstermeyen rakamsal değişkenler medyan ve interkuartil aralık (25. ve 75. pörsentiller) olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Normal dağılım gösteren rakamsal değişkenlerin uzun dönem takipte rekurrens gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda birbirleriyle karşılaştırılmasında ‘Student-t test’, normal dağılım göstermeyen rakamsal değişkenler için ise ‘Mann-

Whitney U' testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin rekurrens gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda birbiriyle karşılaştırılması için 'Ki-Kare' testi kullanıldı.

Atriyal taşiaritmi rekurrensi için bağımsız belirleyicileri ortaya koymak ve klinik belirleyicilerin risk oranlarını (Odds Ratio- OR) tahmin etmek için 'Multiple binary logistic regression' analizi kullanıldı. Herhangi bir atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım 'the Kaplan-Meier' metoduyla tahmin edildi. Atriyal taşiaritmi rekurrensi gelişmesinin bağımsız klinik belirleyicisi olarak bulunan değişkenler iki gruba kategorize edildi ve gruplar arası farklar 'log-rank' testiyle karşılaştırıldı. Bağımsız klinik belirleyici olarak bulunan değişkenlerin her iki kategorisindeki hastaların atriyal taşiaritmisiz sağkalımları 'the Kaplan-Meier' eğrileri ile sunuldu.

İstatistiksel analizlerin yapılmasında bir SPSS istatistik programı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel Karakteristik Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 59 [59.00 (52.00-63.75)], %75'i erkek idi. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 28.24 ± 4.24 idi, 44 hastada (%52.4) hipertansiyon, 19 hastada (%22.6) diyabetes mellitus, 30 hastada (%35.7) hiperlipidemi, 7 hastada (%8.3) koroner arter hastalığı, 3 hastada (%3.6) inme/ geçici iskemik atak öyküsü mevcuttu. Hastaların CHADS₂ -VASC skoru 2 [2.00(1.00-2.75)] idi, kriyobalon ablasyon işlemi öncesi ortalama AF süresi 26.69 ± 6.87 aydı. Ekokardiyografik incelemede 15 hastada (%17.9) SV hipertrofisi mevcuttu, anteroposteriyor ekseninde ortalama SA çapı 38.30 ± 4.24 mm ve SVEF % 60 [60.00(60.00-65.00)] idi. Toraks BT incelemesinde 23 hastada (%27.4) kommon ostiyum PV, 16 hastada (%19) aksesuar PV saptandı. Hastaların demografik özellikleri, ilaç kullanımları ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te sunulmuştur.

4.2. Kriyobalon Ablasyon İşlemi Detayları Ve İşlem İle İlgili Akut Sonuçlar

Toplam işlem süresi ortalama 81.40 ± 18.13 dk, ortalama floroskopi süresi 22.32 ± 6.43 dk idi. Hastalarda saptanan toplam 336 PV'nin 333'ü (%99.1) izole edildi. Akut işlem başarısına 83 hastada ulaşıldı (%98.8). Pulmoner venlerin 244 'ünde (%72.6) PVI sağlamak için ek bonus dondurma gerekli oldu. Yine, PVI sağlamak için PV başına ortalama 2 kez kriyobalon uygulama gereksinimi oldu. Sol üst PV için toplam dondurma süresi 360 (300-480) sn, sol alt PV için 360 (360-405) sn, sağ üst PV için 300 (270-360) sn, sağ alt PV için 240 (210-300) sn ve sol common PV için 450 (360-480) sn idi. Tablo 4'te AF kriyobalon ablasyon işleminin detayları verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma hastalarının temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Parametre	Değer
Yaş (yıl)	59.00 (52.00 - 63.75)
Cinsiyet (Erkek) (n,%)	35 (41.7)
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.24 ± 4.24
Hipertansiyon (n,%)	44 (52.4)
Diyabetes mellitus (n,%)	19 (22.6)
Hiperlipidemi (n,%)	30 (35.7)
Koroner arter hastalığı (n,%)	7 (8.3)
Periferik arter hastalığı (n,%)	1 (1.2)
İnme/ Geçici iskemik atak (n,%)	3 (3.6)
Sistolik kalp yetersizliği* (n,%)	2 (2.4)
Sigara tüketimi (n,%)	8 (9.5)
Alkol alımı (n,%)	3 (3.6)
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	2.00 (1.00 – 2.75)
AF süresi (ay)	26.69 ± 6.87
İlaç kullanımı	
Aspirin (n,%)	10 (11.9)
Varfarin (n,%)	12 (14.3)
Yeni nesil oral antikoagülan (n,%)	42 (50.0)
Beta bloker (n,%)	47 (56.0)
Kalsiyum kanal blokeri (n,%)	10 (11.9)
ADEİ/ ARB (n,%)	34 (40.5)
MRA (n,%)	3 (3.6)
Amiodaron (n,%)	12 (14.3)
Statin (n,%)	6 (7.1)
Digoksin (n,%)	2 (2.4)
Propafenon (n,%)	15 (17.9)
Hemoglobin (g/dl)	13.41 ± 1.59
Kreatinin (mg/dl)	0.84 ± 0.17
GFR (mL/dk/1.73m ²)	88.79 ± 21.23

Tablo 4.1. “Devamı” Çalışma hastalarının temel karakteristik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Sol ventrikül hipertrofisi (n,%)	15 (17.9)
Sol atriyum çapı (mm)	38.30 ± 4.24
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	60.00 (60.00 - 65.00)
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	46.69 ± 3.96
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	30.45 ± 5.32
Kommon ostiyum pulmoner ven (n,%)	23 (27.4)
Sol kommon (n,%)	23 (27.4)
Sağ kommon (n,%)	0 (0)
Aksesuar pulmoner ven (n,%)	16 (19.0)
Sol aksesuar (n,%)	1 (1.2)
Sağ aksesuar (n,%)	15 (17.9)

AF: Atriyal fibrilasyon, ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti.

Tablo 4.2. Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon işlemi detayları

<i>Parametre</i>	<i>Değer</i>
İşlem süresi (dk)	81.40 ± 18.13
Floroskopi süresi (dk)	22.32 ± 6.43
Toplam PV sayısı (n)	336
İzole edilen PV sayısı (n,%)	333 (99.1)
Her bir PV için dondurma sayısı (n)	
Sol üst PV	2 (2 - 3)
Sol alt PV	2 (2 - 3)
Sağ üst PV	2 (2 - 2)
Sağ alt PV	2 (1 - 2)
Her bir PV için toplam dondurma süresi (sn)	
Sol üst PV	360 (300 - 480)
Sol alt PV	360 (360 - 405)

Tablo 4.2. “Devam” Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon işlemi detayları

Sağ üst PV	300 (270 - 360)
Sağ alt PV	240 (210 - 300)
Sol common PV	450 (360 - 480)
En düşük sıcaklık (°C)	
Sol üst PV	-47.80 ± 4.52
Sol alt PV	-44.49 ± 4.14
Sağ üst PV	-45.55 ± 5.49
Sağ alt PV	-43.70 ± 6.31
Sol common PV	-49.61 ± 4.71
PV izolasyonuna kadar geçen süre (sn)	
Sol üst PV	51.41 ± 16.78
Sol alt PV	54.23 ± 16.84
Sağ üst PV	49.80 ± 14.29
Sağ alt PV	50.88 ± 13.96
Sol common PV	65.70 ± 15.13

PV: Pulmoner ven.

4.3.Komplikasyonlar

İşlem ile ilgili erken ve geç dönemde karşılaşılan komplikasyonlar Tablo 5’te verilmiştir. Hiçbir hastada işleme bağlı ölüm ya da inme/ geçici iskemik atak meydana gelmedi. İşlem sonrası 3 hastada (%3.6) giriş yeri ile ilgili komplikasyon görüldü. Bunlardan birisi femoral bölgede hematoma, birisi femoral atreriyovenöz fistül gelişim, birisi de retroperitoneal bölgede hematoma görülmesi şeklindeydi. Femoral arteriyovenöz fistül gelişen hastada cerrahi olarak onarım uygulandı. Diğer iki hastada cerrahi girişim ihtiyacı olmadı. Retroperitoneal hematoma olan hastada 3 ünite eritrosit transfüzyonu yapıldı, femoral hematoma olan diğer hasta medikal olarak izlendi.

Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası bir hastada kardiyak tamponat klinik bulguları gelişti. Bu hastada işlemden bir ay sonra klinik bulguların gelişmesi üzerine yapılan ekokardiyografide perikardiyal efüzyon tespit edildi. Hastada perkutan

transksifoid yolla perikardiyosentez yapıldı, sonrasında perikardiyal boşlukta tekrar sıvı birikimi gözlenmedi.

İşlem sonrası 1 hastada (%1.2) kalıcı frenik sinir paralizisi gelişti. Bu hastada frenik sinir paralizisi sağ üst PV'e kriyobalon uygulanırken 30. saniyede gelişti. O esnada ulaşılan sıcaklık -45 °C idi. Frenik sinir paralizisi gelişimi ile hemen hemen aynı anda sağ üst PV'in izole olduğu görüldü. Frenik sinir paralizisinin gelişmesi üzerine kriyobalon işlemi hemen sonlandırıldı ve bu vene daha sonra kriyobalon uygulaması yapılmadı.

Tablo 4.3. Atriyal fibrilasyon kriyobalon ablasyon işlemi ile ilişkili komplikasyonlar

Parametre	N, %
Toplam komplikasyon	5 (5.9)
Ölüm	0 (0)
Giriş yeri komplikasyonları	3 (3.6)
Femoral hematoma	1 (1.2)
Femoral arteriyovenöz fistül	1 (1.2)
Retroperitoneal hematoma	1 (1.2)
İnme/ Geçici iskemik atak	0 (0)
Atriyoözofageal fistül	0 (0)
Kardiyak tamponad	1 (1.2)
Perikardiyosentez ihtiyacı	1 (1.2)
Cerrahi ihtiyacı	0 (0)
Pulmoner ven stenozu	0 (0)
Frenik sinir paralizisi	1 (1.2)
Geçici	0 (0)
Kalıcı	1 (1.2)

4.4.Klinik İzlem

Hastalar 32.00 (22.25-41.75) ay izlendi. Hastaların izlem bilgileri Tablo 6'da görülmektedir. Erken rekürrens 10 (%11.9) hastada gözlemlendi. Erken rekürrens

gözlenen hastalardan altı tanesinde kendiliğinden sinüs ritmine dönüş izlendi, üçünde elektriksel kardiyoversiyon, birinde de farmakolojik kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlandı.

Kör periyod sonrası uzun dönem takipte herhangi bir atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım 61 hastada gözlemlendi (%72.6) (Şekil 4.1). Bu dönemde rekürrens gözlenen 23 hastanın 15'si (%17.9) medikal tedavi ile izlendi, 8 tanesi (%9.5) ikinci kez işleme alındı. İkinci işlem esnasında 6 hastada (%7.1) PV rekonneksiyonu gözlemlendi, 2 hastada (%2.4) SA'da substrat bulundu. Sol atriyal substratlar bir hastada (%1.2) roof bölgesinde, diğer hastada (%1.2) SA posteriyor duvarda idi. İkinci işleme alınıp SA'da substrat bulunan iki hastada üç boyutlu haritalama sistemi eşliğinde (EnSite Precision™ Cardiac Mapping System, St Jude Medical, St. Paul, Minnesota, MN, USA) RF ablasyon uygulandı. Pulmoner ven rekonneksiyonu bulunan 6 hastadan 4'üne üç boyutlu haritalama sistemi eşliğinde RF ablasyon yapılırken, 2 hastada da ikinci nesil balon ile tekrar kriyoablasyon yapıldı.

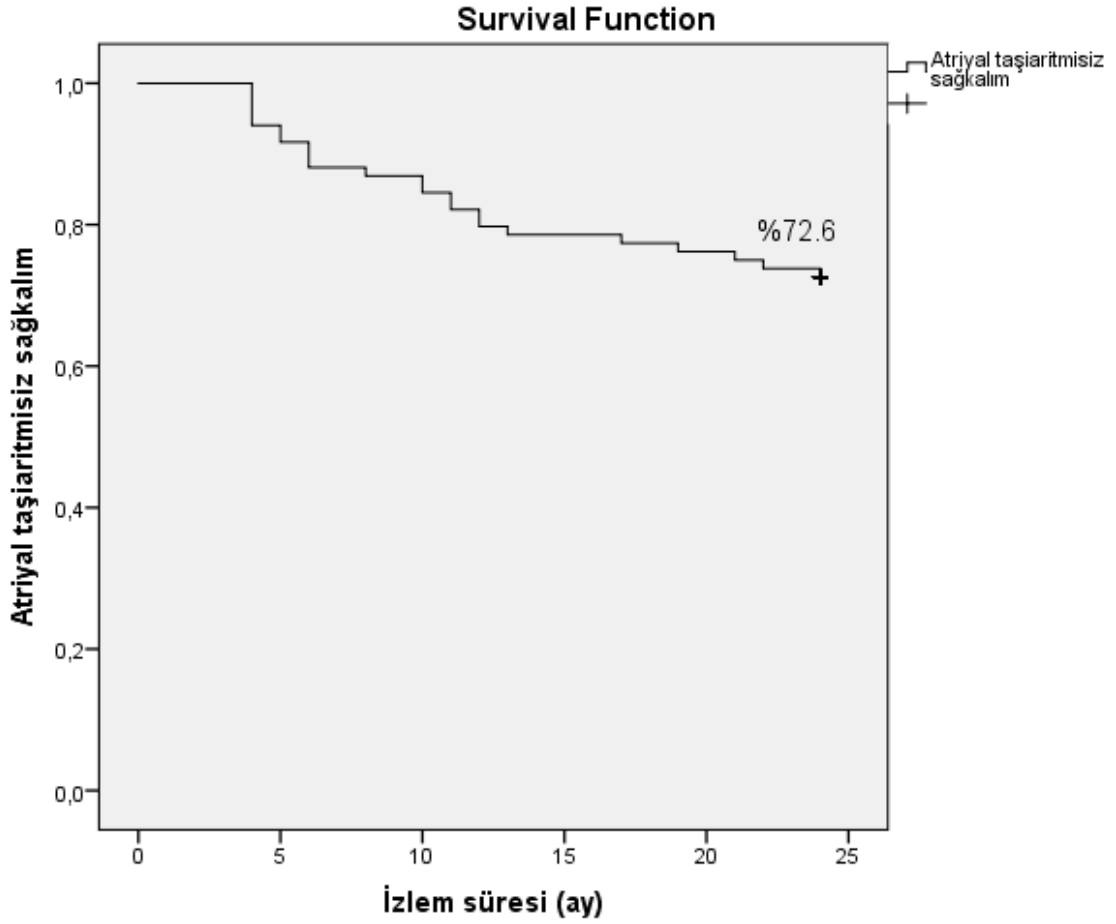
Tablo 4.4. Çalışma hastalarının izlem verileri

<i>Parametre</i>	<i>Değer</i>
Akut işlem başarısı(n,%)	83 (98.8)
Erken rekürrens(<3 ay)(n,%)	10 (11.9)
Erken rekürrens tedavisi(sinüs ritmine dönüş)	
Kendiliğinden (n,%)	6 (6.0)
Elektriksel kardiyoversiyon ile (n,%)	3 (3.0)
Farmakolojik kardiyoversiyon ile (n,%)	1 (1.0)
Kör periyod sonrası rekürrens (n,%)	23 (27.4)
Kör periyod sonrası rekürrensler için tedavi	
Medikal (n,%)	15 (17.9)
İkinci işlem (n,%)	8 (9.5)
İkinci işlem ile ilgili bilgiler	
PV rekonneksiyonu (n,%)	6 (7.1)
Sol atriyumda substrat (n,%)	2 (2.4)
Radyofrekans enerji ile tekrar ablasyon (n,%)	6 (7.1)
Kriyobalon ile tekrar ablasyon (n,%)	2 (2.4)

Tablo 4.4. “Devam” Çalışma hastalarının izlem verileri

Hasta başına ortalama ablasyon sayısı (n)	1.10 ± 0.29
Çoklu işlemler sonrası toplam başarı (n,%)	65 (77.4)

PV: Pulmoner ven

**Şekil 4.1.** Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde (kör periyod sonrası) atriyal taşiaritmisiz sağkalımı gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Hasta başına yapılan ortalama ablasyon sayısı 1.10 ± 0.29 idi. Yapılan çoklu ablasyonlar sonrası ulaşılan başarı (atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım) %77.4'e yükseldi (Tablo 6).

4.5.Klinik Sonlanımların Belirleyicileri

Hastaların kör periyodu takiben izlemde rekurrens varlığına göre demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir. Bu dönemde herhangi bir atriyal taşiaritmi rekurrensi gelişen hastaların VKİ gelişmeyenlere göre daha yüksekti (30.36 ± 5.02 vs 27.43 ± 3.63 , $p=0.004$). Rekurrensi olanların işlem öncesi AF süresi gelişmeyenlere göre daha uzundu (32.26 ± 6.32 vs 24.59 ± 5.85 , $p<0.001$). Anteroposteriyor ekseninde ölçülen SA çapı rekurrens gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha fazlaydı (40.30 ± 4.85 vs 37.55 ± 3.75 , $p=0.007$). İşlem sonrası erken rekurrens gelişenlerde gelişmeyenlere göre kör periyodu takiben rekurrens gelişimi daha fazlaydı (%26.1 vs %6.6, $p=0.023$).

Tablo 8’da kriyobalon işlemi sonrası uzun dönem izlemde rekurrens varlığına göre hastaların işlem ile ilişkili özellikleri sunulmuştur. Rekurrens olmayan ve olan grupta kriyobalon işlem süreleri [78.00 ($70.00 - 90.00$) vs 80.00 ($65.00 - 90.00$), $p=0.337$] ve floroskopi süreleri [22.00 ($18.00 - 25.00$) vs 21.00 ($19.00 - 25.00$), $p=0.459$] benzerdi. Her bir PV için kriyobalon uygulama sayısı, her bir PV için toplam kriyobalon uygulama süreleri, her bir PV’de ulaşılan en düşük sıcaklık ve her bir PV’de izolasyon sağlanıncaya kadar geçen süreler rekurrens olmayan ve olan gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası kör periyodu takiben hastaların rekürrens durumuna göre klinik ve laboratuvar özellikleri

	Kör periyodu takiben rekürrens (-) (n=61)	Kör periyodu takiben rekürrens (+) (n=23)	p
Yaş (yıl)	59.0 (50.0 – 63.5)	60.0 (52.0 – 65.0)	0.884
Cinsiyet (Erkek)	28 (45.9)	7 (30.4)	0.200
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27.43 ± 3.63	30.36 ± 5.02	0.004
CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	1.0 (0.5 – 2.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	0.312
AF süresi (ay)	24.59 ± 5.85	32.26 ± 6.32	<0.001
Hipertansiyon (n,%)	28 (45.9)	16 (69.6)	0.053
Diyabetes mellitus (n,%)	11 (18.0)	8 (34.8)	0.102
Hiperlipidemi (n,%)	20 (32.8)	10 (43.5)	0.362
Koroner arter hastalığı (n,%)	5 (8.2)	2 (8.7)	1.000
İnme/ Geçici iskemik atak (n,%)	2 (3.3)	1 (4.3)	1.000
Sigara tüketimi (n,%)	5 (8.2)	3 (13.0)	0.678
Alkol alımı(n,%)	1(1.6)	2(8.7)	0.181
ADEİ/ ARB(n,%)	21(34.4)	13(56.5)	0.066
Statin (n,%)	4 (6.6)	2 (8.7)	0.663
Hemoglobin (g/dl)	13.46 ± 1.47	13.30 ± 1.92	0.677
Kreatinin (mg/dl)	0.84 ± 0.17	0.84 ± 0.18	0.859
GFR (mL/dk/1.73m ²)	90.24 ± 21.22	84.96 ± 21.26	0.312
SV hipertrofisi (n,%)	8 (13.1)	7 (30.4)	0.106
Sol atriyum çapı (mm)	37.55 ± 3.75	40.30 ± 4.85	0.007
SV ejeksiyon fraksiyonu (%)	60.0 (60.0 – 65.0)	65.0 (60.0 – 65.0)	0.068
SV diyastol sonu çap (mm)	46.46 ± 3.47	47.30 ± 5.07	0.387
SV sistol sonu çap (mm)	30.00 ± 5.30	31.65 ± 5.28	0.206
Kommon ostiyum PV (n,%)	14 (23.0)	9 (39.1)	0.138
Aksesuar pulmoner ven (n,%)	9 (14.8)	7 (30.4)	0.124
Erken rekürrens (n,%)	4 (6.6)	6 (26.1)	0.023
İzlem süresi (ay)	32.00 (21.00-42.50)	32.00 (24.00-41.00)	0.626

AF: Atriyal fibrilasyon, ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SV: Sol ventrikül.

Tablo 4.6. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası kör periyodu takiben hastaların rekürrens durumuna göre işlem ile ilgili özellikleri

	Kör periyodu takiben rekürrens (-) (n=61)	Kör periyodu takiben rekürrens (+) (n=23)	p
İşlem süresi (dk)	78.00 (70.00 – 90.00)	80.00 (65.00 – 90.00)	0.337
Floroskopi süresi (dk)	22.00 (18.00 – 25.00)	21.00 (19.00 – 25.00)	0.459
Her bir PV için dondurma sayısı (n)			
Sol üst pulmoner ven	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)	0.338
Sol alt pulmoner ven	2 (2 – 2)	2 (1 – 3)	0.434
Sağ üst pulmoner ven	2 (2 – 2)	2 (2 – 2)	0.128
Sağ alt pulmoner ven	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.244
Her bir PV için dondurma süresi (sn)			
Sol üst pulmoner ven	360 (360 - 480)*	420 (240 – 480)**	0.389
Sol alt pulmoner ven	360 (360 - 360)*	360 (285 – 480)**	0.384
Sağ üst pulmoner ven	300 (270 – 360)	360 (270 – 360)	0.162
Sağ alt pulmoner ven	270 (195 – 300)	240 (210 – 300)	0.461
Sol common pulmoner ven	450 (360 – 480)**	480 (300 – 480)***	0.414
En düşük sıcaklık (°C)			
Sol üst PV	-47.60 ± 4.55*	-48.50 ± 4.51**	0.516
Sol alt PV	-44.38 ± 4.17*	-44.86 ± 4.14**	0.710
Sağ üst PV	-45.77 ± 5.44	-44.96 ± 5.69	0.548
Sağ alt PV	-43.72 ± 6.16	-43.65 ± 6.83	0.965
Sol common PV	-49.79 ± 5.36**	-49.33 ± 3.77***	0.828
PV izolasyonuna kadar geçen süre (sn)			
Sol üst PV	49.26 ± 16.53*	58.64 ± 16.11**	0.066
Sol alt PV	53.45 ± 17.30*	56.86 ± 15.47**	0.511
Sağ üst PV	48.39 ± 14.23	53.52 ± 14.07	0.143
Sağ alt PV	50.28 ± 13.46	52.48 ± 15.41	0.523
Sol common PV	61.71 ± 17.20**	71.89 ± 8.83***	0.118

PV: Pulmoner ven, *: n=47, **: n=14, ***: n=9.

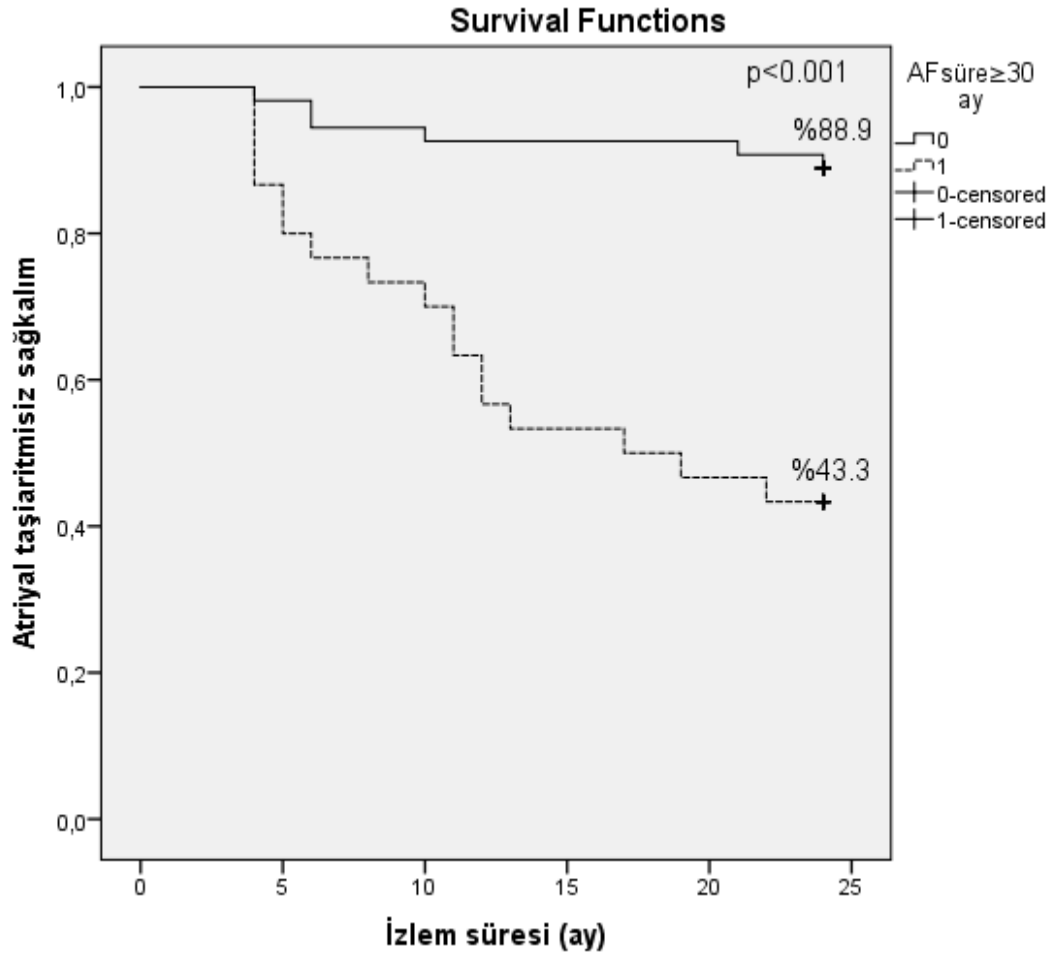
Lojistik regresyon analizine göre başlangıç kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde atriyal taşiaritmi rekurrensinin belirleyicileri Tablo 9’da görülmektedir. Tekli regresyon analizinde VKİ (Beta: 0.140, OR: 1.15, %95 CI: 1.05 – 1.25, p=0.002), AF süresi (Beta: 0.154, OR: 1.16, %95 CI: 1.09 – 1.24, p<0.001), SA çapı (Beta: 0.140, OR: 1.15, %95 CI: 1.04 – 1.27, p=0.006) ve erken rekurrens (Beta: 1.588, OR: 4.89, %95 CI: 1.88 – 12.71, p=0.001) atriyal taşiaritmi rekurrensi için belirleyiciydi. Çoklu regresyon analizinde ise yalnızca işlem öncesi AF süresi (Beta: 0.130, OR: 1.13, %95 CI: 1.06 – 1.21, p<0.001) rekurrensin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu.

Tablo 4.7. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası kör periyodu takiben rekurrens gelişiminin belirleyicileri

Parametre	Tek değişkenli				Çoklu			
	Beta	OR	95 CI%	p	Beta	OR	95 CI%	p
VKİ (kg/m ²)	0.14	1.15	1.05-1.25	0.002	0.082	1.08	0.97-1.20	0.132
AF süresi (ay)	0.15	1.16	1.09-1.24	<0.001	0.130	1.13	1.06-1.21	<0.001
Sol atriyum çapı	0.14	1.15	1.04-1.27	0.006	0.051	1.05	0.93-1.18	0.406
Erken rekurrens	1.58	4.89	1.88-12.71	0.001	1.009	2.74	0.88-8.48	0.080

AF: Atriyal fibrilasyon, OR: Odds ratio, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Kör periyod sonrası atriyal taşiaritmi rekurrensinin bağımsız belirleyicisi olarak bulunan hastaların işlem öncesi AF süresi, 30 ay ve üzeri ya da 30 ayın altı olacak şekilde iki gruba kategorize edildi. İzlem süresi sonunda herhangi bir atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım oranı AF süresi ≥ 30 ay olan hastalarda < 30 ay olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (%43.3 vs %88.9, p<0.001). Ablasyon öncesi AF süresi ≥ 30 ay olan hastalarla < 30 ay olanların uzun dönem izlemde atriyal taşiaritmisiz sağkalımını karşılaştıran Kaplan-Meier eğrileri Şekil 4.2’de gösterilmiştir



Şekil 4.2. Kriyobalon ablasyon işlemi sonrası uzun dönem izlemde AF süresine göre atriyal taşiaritmi rekürrens oranlarını karşılaştıran Kaplan-Meier eğrisi. AF: Atriyal fibrilasyon.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kendi merkezimizde antiaritmik ilaç tedavisine dirençli paroksizmal AF nedeniyle KB2 ile PVI yaptığımız hastalarımızın uzun dönem takibinde işlemin etkinlik ve güvenilirlik verilerini sunduk. Çalışmamızın temel bulguları şöyledir:

1) İkinci nesil kriyobalon ile PVI, paroksizmal AF hastalarının tedavisinde etkin bir yöntem olup 32.00 (22.25-41.75) aylık izlemde hastaların %72.6'sında herhangi bir atriyal taşiaritmi gözlenmedi. Çoklu ablasyonlar sonrası atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım oranı %77.4'e yükseldi.

2) İşleme bağlı majör komplikasyon oranı %5.9 olup bu konuda daha önceden yapılmış olan çalışmalara benzerdi. En sık görülen komplikasyonlar giriş yeri ile ilişkiliydi. Birer hastada kardiyak tamponat ve frenik sinir paralizisi gelişirken, hiçbir hastada işleme bağlı ölüm ya da inme gözlenmedi.

3) Hastanın işlem yapılmadan önceki toplam AF süresi uzun dönem takipte rekurrens gelişiminin bağımsız belirleyicisiydi.

Birinci nesil kriyobalon teknolojisi (Arctic Front™,Medtronic) AF'de PVI amaçlı etkin ve efektif olarak FDA'de kabul gördüğü tarihten beri kullanılmaktadır. Distal balon yüzeyinde soğuk uygulaması için enjeksiyon boşluklarının olmaması, halkasal soğuma hattının tüm noktalarının etkin temasında güçlükler izlenmesi, bunun yol açtığı tekrarlayan ve uzamış soğuk uygulama gereksinimleri bu teknolojinin pratik olarak kullanılmaya başlamasından sonra ortaya çıkan ve aşılması gereken kilometre taşları olmuştur. Bu geri bildirimler ışığında geliştirilen ikinci nesil kriyobalon teknolojisiyle (Arctic Front Advance™,Medtronic) soğuma süresi kısalmış, enjeksiyon noktaları ikiye katlanmış, izolasyon hattı temasını arttırmak için balon şekli de değişmiştir (43).

KB2'de kriyoablasyonun daha etkin ve efektif olduğu, uygulamaya bağlı komplikasyonlarda artış olmadığı, hatta işlem ve floroskopi süresinin belirgin azaldığı pek çok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (42, 50). Van Belle ve arkadaşları KB1 sonrası olaysız bir yıllık sağ kalımı %59-74 olarak ifade ederken

(51), Neumann ve arkadaşları paroksizmal AF'lu ve persistan AF'lu hastalarda sırasıyla %74 ve %42 oranında olduğunu belirtmiştir. Aynı populasyon üzerindeki 5 yıllık başarı oranı %53 olarak ifade edilmiştir (52). Diğer yandan Chierchia ve ark. KB2 uygulanan hastalarda 1 yıllık takipte atriyal taşiaritmisiz sağkalım oranını %78 görmüştür (53). Aytemir ve arkadaşları da KB1 (300 msn \pm bonus) ve KB2 (240 msn \pm bonus) uygulanan iki ayrı hasta populasyonunu karşılaştırdığında 30 aylık KB1 takibinde atriyal taşiaritmisiz sağkalımı %68, 10 aylık KB2 takibinde atriyal taşiaritmisiz sağkalımı %90 olarak bildirmişlerdir (43). Hara ve ark. KB2 ile uyguladıkları "single shot" 180 – 200 msn soğuk uygulama yaptıkları hastaların 2 ve 3 yıllık takibinde atriyal taşiaritmisiz sağkalım oranlarını %73.5 ve %70 raporlamışlardır (54). Canpolat ve ark. benzer şekilde (180-240 msn single \pm bonus) KB2 uyguladıkları paroksizmal ve persistan AF'lu 486 hastada kör periyod sonrası atriyal taşiaritmisiz 1 yıllık sağ kalımı %78,6; paroksizmal AF'lu grupta %81.1 olarak bulmuşlardır (45). Ayrıca Heeger ve ark. KB2'de bonus soğuk uygulamasının etkinliğini karşılaştırmışlardır. 71 hastada 240 msn uygulama sonrası PVI sağlandıktan sonra ek 240 msn bonus soğuk uygulama yapılırken, 68 hastada PVI sağlandıktan sonra ek müdahale yapılmamıştır. 5 yıllık takipte klinik açıdan bonus soğuk uygulama varlığının anlamlı bir etki sağlamadığı ifade edilirken 2 yıllık ve 5 yıllık atriyal taşiaritmisiz sağ kalım %77,3 ve %54.6 olarak ifade edilmiştir. Ayrıca tekrarlayan müdahalelerde paroksizmal AF için bu oranın 5 yıllık süreçte %71.7'ye çıkabileceği gösterilmiştir (55). Bizim çalışmamızda KB2 (240 msn \pm bonus) uyguladığımız 84 paroksizmal AF'lu hastada kör periyod sonrası 32.00 (22.25-41.75) aylık takipte atriyal taşiaritmisiz sağ kalım oranı %72.6 olmuş ve çoklu müdahalelerden sonra %77.4'e ulaşmıştır.

İkinci nesil kriyoablasyona bağlı gelişen en sık major komplikasyon frenik siniri paralizisidir (FSP). Andrade ve ark. tarafından KB2 sonrası FSP sıklığı %6.6 oranında bildirilmiştir. Ayrıca tromboembolik inmeler, özefagus fistülizasyonu, kardiyak rüptür, perikardiyal tamponad, girişim yeri komplikasyonları ve ölüm bilinen komplikasyonlar arasındadır (47). Rottner ve ark. 563 vakalık çalışmalarında KB2 uygulamasında farklı uygulama tekniklerinin komplikasyon gelişme yüzdesine olan etkisini incelemişlerdir (46). Üç farklı ablasyon protokolünü mercek altına almışlardır. Bunlardan birincisi terapötik soğuk uygulama sonrası PVI sağlandığı

gösterilmesine rağmen 240sn “Ek Bonus” dondurma uygulandığı tekniktir. İkincisi, hiçbir ek dondurma yapılmadan terapötik soğuk uygulama eşliğinde PVI sağlandığının gösterilmesidir. Sonuncusuysa “*Time to Effect*” protokolü olarak isimlendirilmiştir ve ilk soğuk uygulaması sonrasında PVI sağlandığı gösterildikten sonra uygulama 120sn daha devam ettirilmektedir. Bu protokollere göre total komplikasyon sıklığının %5-17 arasında, major komplikasyon sıklığının %2-12 arasında değişebileceğini göstermişlerdir. “*Time to Effect*” protokolünü en güvenli protokol olarak belirlemişlerdir. Kendi çalışmalarında işleme bağlı ortalama komplikasyon sıklığının %5.4 olduğunu ve bunlar arasında da %4.1’le en geniş yer kaplayanın FSP’nin olduğunu söylemişlerdir (46). Canpolat ve Ark. 486 hastayla, tek merkezli ikinci nesil kriyobalon ablasyonunda “*time to effect*” (PVI sonrası ek 120 sn kriyo uygulanması) protokolünü kullanmadan, “*single shot*” soğuk uygulayarak yaptıkları çalışmada total komplikasyon sıklığını %6.6 olarak bulmuşlardır (45). Bunların büyük bölümünün (%3.5) FSP olduğu ve sadece bir hastada 24 saatten uzun sürdüğünü ifade etmişlerdir. Yine Hara ve ark. yaptıkları tek merkezli çalışmada FSP sıklığını %5.9 olarak ifade etmişlerdir (54). Heeger ve ark. yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında, rekurrens gelişen hastalara tekrar ablasyon uygulamışlardır. Bir hastaya en fazla üç defa ablasyon uygulanmış olup, hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplar arasında komplikasyonlar açısından anlamlı fark izlenmediğini, tek işlem için major komplikasyon oranı %7.2 olarak ifade etmişlerdir (FSP %2.9) (55). Çalışmamızda 1 hastada (%1.2) FSP gelişmiş olup FSP oranı bu konudaki benzer çalışmalardan daha düşüktür (46,56). Çalışmamızda sağ taraflı PV'lere dondurma uygulanırken aynı taraflı diyafram stimülasyonunun rutin yapılmasının dışında diyafragma pulsasyonu manuel palpasyonla soğuk uygulama sürecince yakın takip edilmiş, kas pulsasyonunda hafif bir güç kaybı geliştiği şüphesi oluştuğunda dahi kas hareketinin kaybolmasını beklemeden soğuk uygulama kesilmiştir. İlgili vende PVI sağlanmışsa 180 sn'nin üzerinde dondurma yapılmamıştır.

Perikardiyal effüzyon açısından, Canpolat ve ark. 1 hastada (%0.2) perikardiyal tamponad geliştiğini ifade etmişken (45), Aytemir ve ark. KB2 uyguladıkları 8 (%9.6) hastasında tamponat kliniğine yol açmayan perikardiyal effüzyon bildirmişlerdir (43). Heeger ve ark. yaptıkları çalışmalarında ilk uygulama

sonrasında 2 hastada (%1.4) perikardiyal effüzyon tespit etmiştir. Efüzyonlu hastalardan birinde (%0.7) drenaj gerektiren tamponad kliniği gelişmiştir (55). Bizde çalışmamızda 1 hastada (%1.2) drenaj gerektiren perikardiyal tamponad tespit ettik. Perikardiyal effüzyon kontrolü için çalışmamızda hastalara işlemden hemen sonra ve işlemden 4-6 saat sonra kontrol transtorasik ekokardiografi yapılmış ve perikardiyal sıvı varlığı kontrol edilmiştir. Ayrıca işlem boyunca aktif arteriyel kan basıncı ve ritim/nabız takibi yapılmıştır. Perikardiyal efüzyondan şüphe edildiğinde işlem sırasında transtorasik ekokardiyografiyle kontrol sağlanmıştır. İşlemden 4-6 saat sonra yapılan kontrolde perikardiyal sıvı tesbit edilmemişse işlem akşamı hastaya oral antikoagülan tedavi başlanmıştır.

Girişim yeri komplikasyonları açısından bakıldığında Heeger ve ark. KB2 işlemi yapılan hastalarının dördünde (%2.9) kasık hematomu geliştiğini rapor etmiştir. Sonrasında bu hastalardan birinde arteriyovenöz fistül gelişmiş ve trombin enjeksiyonuyla tedavi edilmiştir (55). Aytemir ve ark. 2 (%1.8) hastada kasık hematomu görmüştür. Ayrıca farklı bir hasta (%0.9) da A-V fistül geliştiğini tespit etmiştir (43). Canpolat ve ark. 12 (%2.5) hastada kasık komplikasyonu geliştiğini göstermiştir. Bu hastaların dokuzunda (%1.9) benign hematoma, birinde (%0.2) A-V fistül ve ikisinde (%0.4) psödoanevrizma görülmüştür (45). Bizim çalışmamızda toplam 3 hastada (%3.6) girişim yeri komplikasyonu görülmüş olup, bunların birisi (%1.2) medikal olarak izlenen femoral bölgede hematoma, birisi (%1.2) cerrahi onarım gerektiren femoral arteriyovenöz fistül, birisi de (%1.2) medikal olarak izlenen retroperitoneal hematoma şeklindeydi.

Başarılı PVI sonrasında gelişen rekürrens iki temel başlık altında toplanmaktadır. Üç aydan daha kısa sürede gelişen rekürrensler erken, sonrasında gelişenler geç rekürrens olarak nitelendirilmektedir. AF kateter ablasyon işlemi sonrası görülen erken rekürrenslerin olası nedenleri PV ve atriyum duvarında gelişen inflamasyon, perikardiyal irritasyon ve işleme sekonder bölgesel sempatik deşarj gelişimi olarak sıralanabilir (56). Canpolat ve ark. bu oranı %8 olarak (45), Aytemir ve Ark. KB1 için %18.2 olarak, KB2 için %11.0 olarak bildirmişlerdir (43). Bizim çalışmamızda erken rekürrens %11.9 oranında izlenmiş olup, bunların çoğu kendiliğinden sinüs ritmine dönmüş, bir kısmında da elektriksel ya da farmakolojik kardiyoversiyon gerekmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak Hara ve ark. eksternal

loop kaydedici kullanarak yaptıkları çalışmalarında işlem sonrası 16 günlük izlemde erken rekurrens oranını %40.9 olarak bulmuşlardır (54). Bizim çalışmamız ve yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda ablasyon sonrası uzun monitörizasyon uygulanmaması Hara ve ark.'larının çalışmasına göre erken rekurrens oranlarının daha düşük olmasını açıklayabilir.

Çalışmamız kateter ablasyon sonrası rekurrensin araştırıldığı pek çok çalışmaya göre daha uzun süre takip süresine sahip olup hastalar ablasyon sonrası 32.00 (22.25-41.75) ay izlenmişlerdir. Çalışmamızda kateter ablasyon sonrası uzun dönem rekurrens %27.4 oranında görülmüştür. Bu oranı Canpolat ve ark. ortalama 24 aylık takipte %22.4 (45), Takarada ve ark. ortalama 38 aylık takipte %29.5 (57), Aytemir ve ark. ortalama 10 aylık takipte %13.8 (43), Hara ve ark. ortalama 24 aylık takipte %26.5 olarak bildirmişlerdir (54). Yapılan çalışmalarda rekurrens gelişme riskiyle ilgili çeşitli belirteçleri ortaya konmuştur. Heeger ve ark. VKİ>28 olması, kadın cinsiyet ve persistan AF varlığını geç dönem rekurrensin bağımsız belirteçleri olarak bulmuştur (55). Hara ve ark. işlem sonrası erken rekurrens varlığını geç rekurrens gelişmesiyle anlamlı oranda ilişkili olduğunu göstermişlerdir (54). Canpolat ve ark. AF süresinin 36 aydan uzun olması, AF tipinin non-paroksizmal olmasının, erken rekurrens varlığının ve SA antero-posterior çapının 40 mm'den fazla olmasının artmış geç rekurrens riskiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (45). Aytemir, Canpolat ve ark. KB1 ve KB2 uygulanan hastaların uzun dönem takibinde, erken rekurrens ve geniş SA çapını geç rekurrens için belirleyici olarak bulmuşlardır (43,45). Ayrıca ilk nesil kriyobalon kullanılmasının da geç rekurrensle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (43,45).

Biz de çalışmamızda işlem öncesi AF süresini geç rekurrens gelişimi için bağımsız belirleyici olarak bulduk. Çalışmamızda VKİ yüksekliği, SA çapı ve erken rekurrens varlığı ablasyon sonrası uzun dönem izlemde rekurrens varlığıyla ilişkili olmakla birlikte, çoklu analizde uzun dönem rekurrens için bağımsız belirleyici değillerdi.

5.1.Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın sonuçları bazı kısıtlılıklar olduğu bilinerek değerlendirilmelidir. Birinci kısıtlılık; hasta sayısının nisbeten az olması ve çalışmanın tek merkezli olmasıydı. İkincisi; çalışmanın geriye dönük olmasıydı. Üçüncüsü; çalışmamıza persistan AF'nu olan hastaları dahil etmedik. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları persistan AF'lu hastalara uygulanamaz. Dördüncüsü; klinik takiplerde rekurrens varlığını 12-lead EKG ve 24 saat Holter monitörizasyonu ile belirledik. Bu yüzden bazı asemptomatik kısa süreli AF atakları gözden kaçmış olabilir. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen merkezimizin sonuçları bu konuda yapılan daha büyük ölçekli çalışmalar ile uyumluydu ve merkezimizde KB2 kullanılarak yapılan AF kateter ablasyon işlemlerinin uzun dönem takibiyle ilgili bazı önemli sonuçlara ulaştık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçları paroksizmal AF'si olan hastalarda merkezimizde ikinci nesil kriyobalon kullanılarak yapılan PVI'nun etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır. Kateter ablasyon sonrası uzun dönem izlemde herhangi bir atriyal taşiaritmi olmaksızın sağkalım oranı tek bir işlem ile %72.6, tekrarlayan işlemlerden sonra %77.4 idi. Bu takip süresinde komplikasyon oranı ise %5.9 idi. Hastanın işlem öncesi AF süresi uzun dönem takipte atriyal taşiaritmi rekurrensinin bağımsız belirleyicisiydi. Bu sebeple, işleme uygun ve reddetmeyen hastalar başarının daha yüksek olması için kateter ablasyon işleminin çok gecikmeden ve hastalık çok ilerlemeden yapılmasının uygun olacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Merkezimizin sonuçları her ne kadar işlem başarısının yüksek ve komplikasyon oranlarının düşük olduğunu ortaya koysa da, AF kriyobalon ablasyon işleminin belli başlı önemli komplikasyonları olduğu işlem öncesi hasta ve yakınlarına anlatılmalıdır. Yine bu başarı oranlarına ulaşmak ve komplikasyon oranlarının düşük kalmasını sağlamak için AF kriyobalon yöntemiyle kateter ablasyonunun, işlemi düzenli olarak yapan deneyimli merkezlerde uygulanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Morady F, Zipes DP. Atrial Fibrillation. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 2012. p. 825-44.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64(21):e1-76.
4. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li Y-G, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(1):47-52.
5. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. American heart journal. 2005;149(3):489-96.
6. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. The American journal of medicine. 2002;113(5):359-64.
7. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries:

- the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European heart journal*. 2005;26(22):2422-34.
8. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *hypertension*. 2003;41(2):218-23.
 9. Hughes M, Lip G. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(10):599-607.
 10. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528-606.
 11. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1991;101(3):406-26.
 12. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation*. 1995;91(5):1588-95.
 13. Haissaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clementy J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1994;5(9):743-51.

14. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
15. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *The Journal of physiology*. 2003;551(3):801-13.
16. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, et al. Evidence of Specialized Conduction Cells in Human Pulmonary Veins of Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003;14(8):803-9.
17. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(12):2281-9.
18. Caballero R, de la Fuente MG, Gómez R, Barana A, Amorós I, Dolz-Gaitón P, et al. In humans, chronic atrial fibrillation decreases the transient outward current and ultrarapid component of the delayed rectifier current differentially on each atria and increases the slow component of the delayed rectifier current in both. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2346-54.
19. Lin Y-J, Tsao H-M, Chang S-L, Lo L-W, Hu Y-F, Chang C-J, et al. Role of high dominant frequency sites in nonparoxysmal atrial fibrillation patients: insights from high-density frequency and fractionation mapping. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1255-62.
20. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, Jaïs P, Vaidyanathan R, Hsu L-F, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2005;112(6):789-97.

21. Armour JA. Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess alpha 1-, alpha 2-, beta 1- and beta 2-adrenoceptors. *The Canadian journal of cardiology*. 1997;13(3):277-84.
22. Hoff H, Geddes L, McCrady J. The Maintenance Of Experimental Atrial Fibrillation By Cholinergic Factors. *Cardiovascular Research Center Bulletin*. 1965;4:117.
23. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Katritsis DG. Left atrial ablation at the anatomic areas of ganglionated plexi for paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2010;33(10):1231-8.
24. Yan F, Zhao S, Wu W, Xie Z, Guo Q. Different effects of additional ganglion plexus ablation on catheter and surgical ablation for atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2019;30(12):3039-49.
25. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):377-87.
26. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45(2):520-6.
27. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.

- 28.Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146(12):857-67.
- 29.Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965-72.
- 30.Segal JB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *The Journal of family practice*. 2000;49(1).
- 31.Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3):135-9.
- 32.Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
- 33.Investigators AFF-uIoRM. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(23):1825-33.
- 34.Lin D, Beldner S, Vanderhoff M, Pulliam R, Sea S. Provocability of atrial fibrillation triggers during pulmonary vein isolation in patients with infrequent AF. *Heart Rhythm*. 2004;1(Suppl):231.
- 35.Lee S-H, Tai C-T, Hsieh M-H, Tsao H-M, Lin Y-J, Chang S-L, et al. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(6):1054-9.

36. Haïssaguerre M, Hocini M, Sanders P, Takahashi Y, Rotter M, Sacher F, et al. Localized sources maintaining atrial fibrillation organized by prior ablation. *Circulation*. 2006;113(5):616-25.
37. Shah D, Haissaguerre M, Jais P, Hocini M. Nonpulmonary vein foci: do they exist? *Pacing and clinical electrophysiology*. 2003;26(7p2):1631-5.
38. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(4):349-61.
39. Noheria A, Kumar A, Wylie JV, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2008;168(6):581-6.
40. Fredersdorf S, Weber S, Jilek C, Heinicke N, Von Bary C, Jungbauer C, et al. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2009;20(10):1097-101.
41. Moreira W, Manusama R, Timmermans C, Ghaye B, Philippens S, Wellens HJ, et al. Long-term follow-up after cryothermic ostial pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(8):850-5.
42. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, et al. Improved Procedural Efficacy of Pulmonary Vein Isolation Using the Novel Second-Generation Cryoballoon. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2013;24(5):492-7.

43. Aytemir K, Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Dural M, Evranos B, et al. Safety and efficacy outcomes in patients undergoing pulmonary vein isolation with second-generation cryoballoon†. *EP Europace*. 2015;17(3):379-87.
44. Galizia Brito V, Vecchio N, Tomas L, Jarma JJ, Mondragon I, Burgos L, et al. Second Generation Cryoballoon vs Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation: Outcomes Beyond One-Year Follow-up. *J Atr Fibrillation* 2019;11(6):2147.
45. Canpolat U, Kocyigit D, Yalcin MU, Coteli C, Sener YZ, Oksul M, et al. Long-term outcomes of pulmonary vein isolation using second-generation cryoballoon during atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(7):910-21.
46. Rottner L, Fink T, Heeger C-H, Schlüter M, Goldmann B, Lemes C, et al. Is less more? Impact of different ablation protocols on periprocedural complications in second-generation cryoballoon based pulmonary vein isolation. *Ep Europace*. 2018;20(9):1459-67.
47. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart rhythm*. 2011;8(9):1444-51.
48. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
49. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.

50. Martins RP, Hamon D, Césari O, Behaghel A, Behar N, Sellal J-M, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(3):386-93.
51. Van Belle Y, Jordaens L. *Reflections on reconnection after pulmonary vein isolation*. Oxford University Press; 2009. p. 400-1.
52. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique: results from a prospective 3-center study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(4):273-8.
53. Chierchia G-B, Di Giovanni G, Ciconte G, De Asmundis C, Conte G, Sieira-Moret J, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace*. 2014;16(5):639-44.
54. Hara S, Miyazaki S, Hachiya H, Kajiyama T, Watanabe T, Nakamura H, et al. Long-term outcomes after second-generation cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation - Feasibility of a single short freeze strategy without bonus applications. *Int J Cardiol*. 2020;306:90-4.
55. Heeger CH, Subin B, Wissner E, Fink T, Mathew S, Maurer T, et al. Second-generation cryoballoon-based pulmonary vein isolation: Lessons from a five-year follow-up. *Int J Cardiol*. 2020;312:73-80.
56. Liu J, Yang H, Liu Y, Li X, Zhang H, Xia Y, et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmia during the 90-day blanking period after cryoballoon ablation in patients with atrial fibrillation: The characteristics and predictive value of early recurrence on long-term outcomes. *J Electrocardiol*. 2020;58:46-50.
57. Takarada K, Overeinder I, de Asmundis C, Stroker E, Mugnai G, de Regibus V, et al. Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for

paroxysmal atrial fibrillation-a 3-years follow-up. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2017;49(1):93-100.

