T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRİYOABLASYON SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON NÜKSÜNÜN; ELEKTROKARDİYOGRAFİK, EKOKARDİYOGRAFİK VE PROSEDÜREL PREDİKTÖRLERİ NELERDİR?

Dr. Fatih Han Kumtaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KRİYOABLASYON SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON NÜKSÜNÜN; ELEKTROKARDİYOGRAFİK, EKOKARDİYOGRAFİK VE PROSEDÜREL PREDİKTÖRLERİ NELERDİR?

Dr. Fatih Han Kumtaş

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Göksel Çağırcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ndeki ihtisasım süresince eğitimim için gereken her türlü desteği veren, mesleki kimliğimi şekillendiren hepsi birbirinden değerli saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Şakir Arslan'a, Prof. Dr. Göksel Çağırcı'ya, Prof. Dr. Nermin Bayar'a, Doç. Dr. Zehra Erkal'a, Doç. Dr. Gülsüm Meral Yılmaz Öztekin'e, Doç. Dr. Görkem Kuş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumun planlanması, hazırlanması ve tüm aşamalarında büyük emeği olan, bana aritmiyi sevdiren, ilham aldığım değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Göksel Çağırcı'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Tezimin tüm aşamalarında yardımcı olan, asistanlık sürecinde katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli abilerim ve hocalarım; Doç. Dr. Görkem Kuş'a, Uzm. Dr. Rauf Avcı'ya, ve kliniğimizin tüm Uzman doktorlarına teşekkür ederim.Tez istatistiği konusunda değerli yardımlarını esirgemeyen değerli ablam Uzm. Dr. Ayşegül Ülgen Kunak'a teşekkür ederim.

Bu uzun ve yorucu ihtisas sürecinde birlikte aynı yollardan geçtiğim abilerim ve dostlarım olan, Uzm. Dr. Muhammed Rıdvan Ersoysal'a, Uzm. Dr. Rauf Avcı'ya ve Dr. Hamza Almaz'a sabırları, dostlukları ve paylaştığınız anılar için gönülden teşekkür ederim."

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım; Dr. Batuhan Topcuoğlu'na, Dr. Bayram Arat'a, Dr. Oğuz Çiçekcibaşı'ya Dr. Onur Umut Erdoğdu'ya, Dr. Beyza Kurt'a,Dr. Bahadır Öztürk'e, Dr. Sever Yılmaz'a, Dr. Hüseyin Gül'e, Dr. Toygan Toyganözü'ne, Dr. Murat Korkmaz'a, Dr. Sevi Karakaya'ya, Dr. Can Araz'a, tüm Kardiyoloji Kliniği çalışanlarına ve Antalya Eah sağlık emekçilerine sonsuz teşekkür ederim.

Yalnızca eğitim hayatımda değil tüm hayatım süresince bana her konuda güç, cesaret ve destek veren kıymetli babam Faruk Kumtaş'a, kıymetli annem Aynur Kumtaş'a, canım kardeşlerim Gökhan Kumtaş'a ve Dilemnur Kumtaş'a teşekkürü borç bilirim. Bu zorlu süreci kolaylaştıran, katkısı ve manevi desteğiyle yanımda olan gönlümün ilacı sevgili kız kardeşim Dilemnur Kumtaş'a minnettarım.

Dr. Fatih Han KUMTAŞ

Antalya – 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **İ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİ**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **V**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **Viii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **İX**

ÖZET ..... **X**

ABSTRACT ..... **Xİ**

1.GİRİŞ **1**

2.GENEL BİLGİLER **4**

2.1. Epidemiyoloji ve Prevalans 4

2.2. Atriyal Fibrilasyonun Risk Faktörleri 5

2.2.1. Hipertansiyon *5*

2.2.2. Diyabetes Mellitus *6*

2.2.3. Obezite ve Metabolik Sendrom *6*

2.2.4. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA) *6*

2.2.5. Genetik ve Ailevi Faktörler *6*

2.2.6. Yaşlanma ve Atriyal Yeniden Şekillenme *7*

2.2.7. Kapak Hastalıkları *7*

2.2.8. Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Miyokard Enfarktüsü *7*

2.2.9. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) *7*

2.2.10. İnflamasyon ve Otoimmün Hastalıklar *7*

2.2.11. Alkol ve Yaşam Tarzı Faktörleri *8*

2.3. Atriyal Fibrilasyonun Neden Olduğu KomorbiditeleR 8

2.3.1.Atriyal Fibrilasyon ve Mortalite *8*

2.3.2.Atriyal Fibrilasyon ve İnme *8*

2.3.3. Atriyal Fibrilasyon ve Kalp Yetmezliği 9

2.4. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı ve Sınıflandırılması 9

2.4.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı *9*

2.4.2. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması *9*

2.4.2.1. Zamansal sınıflandırma: 10

2.4.2.2. Etiyolojik sınıflandırma: 11

2.4.2.3. Klinik yüke dayalı sınıflandırma: 11

2.4.2.4 Patofizyolojik sınıflandırma (atriyal kardiyomiyopati çerçevesi): 12
2.4.2.5. Tarama ve Subklinik AF: 12
2.5. Atriyal Fibrilasyonun Patofizyolojisi 13
2.5.1. Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Temelleri 13
2.5.1.1 Ektopik aktivite ve fokal tetikleyiciler: 13
2.5.1.2. Yeniden giriş döngüleri ve iletim anormallikleri: 14
2.5.1.3. Otonom sinir sistemi ve AF: 15
2.5.2 Atriyal Fibrilasyonda Yapısal ve Fonksiyonel Remodeling 16
2.5.2.1. Atriyal fibrozis ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri: 16
2.5.2.2 Elektriksel yeniden şekillenme: 17
2.5.2.3. Yapısal yeniden şekillenme: 18
2.5.3. AF'nin İlerlemesini Tetikleyen Moleküler Yolaklar 18
2.5.3.1. İnflamatuar ve oksidatif stres yolakları: 19
2.5.3.2. Genetik ve epigenetik faktörler: 20
2.5.3.3. Metabolik ve sistemik faktörlerin katkısı: 20
2.6. Atriyal Fibrilasyon İçin Tanı ve Tarama Yöntemleri 21
2.6.1.Elektrokardiyografi (EKG) 21
2.6.1.1. Standart 12 derivasyonlu EKG: 21
2.6.1.2. Tek derivasyonlu EKG (Elde Taşınabilir ve Giyilebilir Cihazlar): 21
2.6.1.3. Holter monitörü ve olay kaydediciler: 21
2.6.1.3.1. 24 ve 48 saatlik holter monitörleri: 21
2.6.1.3.2. Yama monitörleri ve harici döngü kaydediciler: 22
2.6.1.3.3. Stres testi ve egzersiz EKG: 22
2.6.1.3.4. Ambulatuvar kan basıncı izleme ve nabız palpasyonu: 22
2.6.2. Atriyal Fibrilasyon için Uzun Süreli İzleme 22
2.6.2.1. Atriyal fibrilasyon tespiti için implante edilebilir döngü kaydediciler: 22
2.6.2.2. Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar ile atriyal fibrilasyon tespiti: 23
2.6.2.2.1. Kalp pilleri ve ICD tabanlı AF izleme: 23
2.6.2.3. Akıllı saatler ve fotopletismografi sensörler: 23
2.7. Toplum Bazlı Tarama ve Halk Sağlığı Yaklaşımları 24
2.7.1. AF İçin Toplu Tarama: Faydalar ve Sınırlamalar 24
2.7.2. Fırsatçı ve Sistematik Tarama Yaklaşımları 24
2.7.3. Yüksek Riskli Popülasyonlarda Tarama 24
2.8. Tanı Bulgularına Dayalı Klinik Karar Verme 25
2.8.1. AF Yönetimi İçin Tanısal Yaklaşımlar 25
2.9. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TEDAVİSİ 25
2.9.1. Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Yönetilmesi 25
2.9.2. İnme ve Tromboembolizmden Korunma 26
2.9.3. Hız Kontrolü Stratejisi 28

2.9.3.3. Atriyoventriküler nodal ablasyon: 30
2.9.5. Ritim Kontrolü Stratejisi 30
2.9.5.1. Elektriksel kardiyoversiyon: 32
2.9.5.2. Farmakolojik kardiyoversiyon: 32
2.9.5.3. Kriyoablasyonun mekanizması ve klinik Yeri: 34
2.9.5.3.1. Fizyopatolojik temel; hücresel buz kristalleri ve reperfüzyon hasarı: 34
2.9.5.3.2. Kriyoablasyon prosedür akışı: 34
2.9.5.3.3. Pulmoner ven izolasyonu ile ilişkisi: 35
2.9.5.3.4. Kriyoablasyonun avantajları ve limitasyonları: 35
2.9.5.3.5. Güncel kılavuzlarda yeri ve endikasyonları: 35
2.9.3.5. Cerrahi ablasyon yöntemleri: 37

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 39

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ VE ÇALIŞMA PROTOKÖLÜ 39
3.2. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE KAN PARAMETRELERİ 39
3.3. ELEKTROKARDİYOGRAFİK PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ 40
3.4. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME 41
3.5. İŞLEM PARAMETRELERİ 44
3.6. HASTA İZLEMİ 44
3.7.SONLANIM NOKTASI 45
3.8. İSTATİKSEL YÖNTEMLER 45

4. BULGULAR 47

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR 47
4.2. LABORATUVAR BULGULARI 49
4.3. ELEKTROKARDİYOGRAFİK BULGULAR 51
4.4. EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER 54
4.5. İŞLEM PARAMETRELERİ 59
4.6. TEK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI 60
4.7. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGERESYON ANALİZİ 61
4.8. ROC ANALİZ SONUÇLARI 63

5. TARTIŞMA 66

6. SONUÇLAR 78

7. KAYNAKLAR 79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPM : Ambulatory Blood Pressure Monitoring
AF : Atrial Fibrillation
AHRE : Atrial High Rate Episodes
ANS : Autonomic Nervous System
AUC : Area Under the Curve
AV : Atrioventricular
AVNA : Atrioventricular Node Ablation
BMI : Body Mass Index
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CBA : Kriyobalon Ablasyonu
CI : Confidence Interval
CIED : Cardiac Implantable Electronic Device
CMR : Cardiac Magnetic Resonance
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
CPVI : Circumferential Pulmonary Vein Isolation
CRP : C-Reactive Protein
CV : Cardiovascular
DAD : Delayed Afterdepolarization
DM : Diabetes Mellitus
DOAK : Direkt Oral Antikoagülan
EAD : Early Afterdepolarization
EF : Ejection Fraction
EKG : Elektrokardiyografi
EKO : Ekokardiyografi
EKV : Elektrokardiyoverziyon
EP : Electrophysiology
ERAF : Early Recurrence of Atrial Fibrillation
GA : General Anesthesia
GLS : Global Longitudinal Strain
HPL : Hiperlipidemi

HR : Heart Rate
HT : Hipertansiyon
ICa : Calcium Ion Current
ICD : Implantable Cardioverter Defibrillator
IK1 : Inward Rectifier Potassium Current
IK1'in : Inward Rectifier Potassium Current (possessive)
IL : Interleukin
ILR : Implantable Loop Recorder
INR : International Normalized Ratio
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KB : Kan Basıncı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KCNA5 : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 5
KCNH2 : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 2
KV : Kardiyovasküler
LA : Left Atrium
LAA : Left Atrial Appendage
LAVİ : Sol Atriyum Hacim İndeksi
LGE : Late Gadolinium Enhancement
LOE : Level of Evidence
LRAF : Late Recurrence of Atrial Fibrillation
LV : Left Ventricle
LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction
MHz : Megahertz
MI : Myocardial Infarction
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI : Magnetic Resonance Imaging
NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NCX : Sodium-Calcium Exchanger
NLRP3 : NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NOAK : Yeni Nesil Oral Antikoagülan
NYHA : New York Heart Association
OAK : Oral Antikoagülan

OSAS : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PACS : Peak Atrial Contraction Strain
PAF : Paroksismal Atriyal Fibrilasyon
PALS : Peak Atrial Longitudinal Strain
PFA : Pulsed Field Ablation
PITX2 : Paired-like Homeodomain Transcription Factor 2
PTF : P-wave Terminal Force
PTFV1 : P-wave Terminal Force in Lead V1
PTVF1 : P-wave Terminal Voltage Force in Lead V1
PV : Pulmonary Vein
PVI : Pulmonary Vein Isolation
PWD : P-wave Dispersion
PX : Follow-up Duration
QT : Corrected QT Interval
RF : Radiofrequency
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROS : Reactive Oxygen Species
SR : Sinus Rhythm
TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TBX5 : T-box Transcription Factor 5
TGF : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
TÖE : Transözofageal Ekokardiyografi
TPLS : Total Peak Left Atrial Strain
TTE : Transthoracic Echocardiography
TTI : Transmitral Filling Time
VATS : Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
VKA : Vitamin K Antagonist

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO 1. AF 'DE EKOKARDİYOGRAFİNİN ROLÜ 31
TABLO 2. AF' DE HIZ KONTROLÜ İÇİN KULLANILAN AJANLAR 37
TABLO 3. RİTİM VE HIZ KONTROLÜNÜ SEÇERKEN DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR 41
TABLO 4. RİTİM KONTROLÜ İÇİN KULLANILAN AJANLAR 43
TABLO 5. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE KOMORBİDİTELER 58
TABLO 6. LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN NÜKS DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI 61
TABLO 7. İŞLEM SONRASI EKG PARAMETRELERİNİN NÜKS DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI ... 63
TABLO 8. 24. SAAT EKG PARAMETRELERİNİN NÜKS DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI 64
TABLO 9. EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİNİN NÜKS DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI 67
TABLO 10. KRİYOABLASYON İŞLEM PARAMETRELERİNİN NÜKS DURUMUNA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI 70
TABLO 11. LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ 72
TABLO 12. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ 74
TABLO 13. ROC ANALİZİ SONUÇLARI 76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. AF Gelişmine Katkıda Bulunan Komorbiditeler ve Etkileri[15] 5
Şekil 3. AF'de Otonomik Sinir Sisteminin Rolü[15] 16
Şekil 5. P dalga Genişliği Ölçümü 40
Şekil 6. PTFV1 Ölçümü 41
Şekil 7. Apikal Dört ve İki Odacıklı Görüntüde Referans Noktalar[120] 43
Şekil 8. PALS ve PACS Ölçüm Şekli[120] 43
Şekil 9. Gruplar Arasi DM'nin karşılaştırması 47
Şekil 10. Gruplar Arasi AF Tipinin karşılaştırması 48
Şekil 11. 24. Saat P Dispersiyon Değerinin Gruplar Arasi Karşılaştırılması 53
Şekil 12. 24. Saat PTFV1 Değerinin Gruplar Arasi Karşılaştırılması 53
Şekil 13. Gruplar Arasi LA TOTAL EF Karşılaştırması 55
Şekil 14. Gruplar Arasi LAVİ Karşılaştırması 56
Şekil 15. Gruplar Arasi E/e' Karşılaştırması 56
Şekil 16. Gruplar Arasi PALS Karşılaştırması 56
Şekil 17. Gruplar Arasi PACS Karşılaştırması 57
Şekil 18. Mitral Yetersizliğinin Gruplar Arasi Karşılaştırılması 57
Şekil 19. CV İhtiyacının Gruplar Arasi Karşılaştırılması 59

ÖZET

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF), en sık rastlanan supraventriküler aritmilerdendir ve inme, kalp yetmezliği ile artmış mortalite riski taşır. Kateter ablasyon, özellikle semptomatik ve farmakolojik tedaviye yanıtsız AF olgularında etkili bir ritim kontrol yöntemidir. Kriyoablasyon, pulmoner ven izolasyonunu sağlayan bir teknik olarak hızla yaygınlaşmış; ancak işlem sonrası geç dönem AF nüksü halen önemli bir klinik sorundur. Bu çalışmanın amacı, kriyoablasyon sonrası geç nüksü öngörebilecek elektrokardiyografik (EKG), ekokardiyografik ve prosedürel belirteçleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, semptomatik AF tanısıyla kriyoablasyon uygulanmış 55 hasta dahil edilmiş, erken nüks gelişen 4 hasta çalışma dışı bırakılmış, takip sürecinde geç dönem AF nüksü gelişip gelişmemesine göre iki gruba ayrılmıştır. hastalardan işlem sonrası ve 24. saat EKG verileri, transtorasik ve transözofageal ekokardiyografik ölçümler elde edilmiştir. Ayrıca kriyoablasyon işleminde kaydedilen prosedürel veriler analiz edilmiştir.

Bulgular: Ortalama 12 aylık izlem sürecinde hastaların 11'inde (%21,6) geç dönem AF nüksü gözlendi. Nüks gelişen grupta, işlem sonrası 24. saat EKG'de P dalga süresi (136.44±17.23 ms vs. 116.5±10 ms), Pd (59.02±10.03 ms vs. 37.27±5.98 ms) ve PTFV1 (7.73±4.24 ms·mV vs. 2.88±1.08 ms·mV) değerleri anlamlı derecede yüksekti ($p<0.005$). Benzer bulgular işlem sonrası elde edilen EKG'lerde de mevcuttu. Ekokardiyografik olarak hastalarda PALS VE PACS değerleri (sırasıyla %27.38±6.134 vs %18.18±5.71, %16.60±4.93 vs %9.45±5.61, $p<0,001$).LA TOTAL EF (%48.31 ± 14.98 vs %36.18 ± 14.89, $p=0.021$) ve LA AKTİF EF (%31.56 ± 14.60 vs 20.02 ± 14.08, $p=0.023$) geç nüks grubunda belirgin şekilde düşüktü; LAVI (42.7±6.6 mL/m² vs. 33.1±7.2 mL/m²) ve LAA alanı (5.43±1.15 cm² vs. 3.52±0.97 cm²) değerlerinde ise artış saptandı. Prosedürel parametrelerde işlem sonrası kardiyoversiyon ihtiyacı geç nüks ile anlamlı ilişki göstermiştir($p=0.026$).

Sonuç: Kriyoablasyon sonrası geç AF nüksü hastaya özgü atriyal elektriksel, mekanik ve yapısal özelliklere bağlıdır. Bu parametrelerin entegre, çok boyutlu ve bireyselleştirilmiş analiziyle bir bütün olarak klinik kullanımı, risk sınıflandırması ve tedavi planlamasında yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon , Kriyoablasyon , Nüks

ABSTRACT

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke, heart failure, and mortality. Catheter ablation is an effective rhythm control strategy, particularly in symptomatic patients unresponsive to pharmacological treatment. Cryoablation, a technique that isolates the pulmonary veins, has rapidly gained popularity; however, late recurrence of AF following the procedure remains a significant clinical challenge. This study aims to identify electrocardiographic (ECG), echocardiographic, and procedural predictors of late AF recurrence after cryoablation.

Materials and Methods: A total of 55 patients who underwent cryoablation for symptomatic AF were enrolled. Four patients with early recurrence were excluded. The remaining patients were divided into two groups based on the presence or absence of late AF recurrence during follow-up. Post-procedural and 24-hour ECGs, as well as transthoracic and transesophageal echocardiographic measurements, were obtained. Procedural parameters recorded during cryoablation were also analyzed.

Results: During a mean follow-up of 12 months, late AF recurrence was observed in 11 patients (21.6%). The recurrence group showed significantly higher values in 24-hour ECGs for P wave duration (136.44±17.23 ms vs. 116.5±10 ms), P wave dispersion (Pd) (59.02±10.03 ms vs. 37.27±5.98 ms), and P terminal force in lead V1 (PTFV1) (7.73±4.24 vs. 2.88±1.08 ms·mV) ($p<0.005$). Lower PALS, PACS, LA total and active emptying fractions, and increased LAVI and LAA area were significant echocardiographic indicators. Additionally, the need for post-procedural cardioversion was significantly associated with recurrence ($p=0.026$).

Conclusion: Late AF recurrence after cryoablation depends on patient-specific atrial electrical, mechanical, and structural characteristics. An integrated, multidimensional, and individualized analysis of these parameters as a whole may serve as a guide in clinical practice for risk stratification and treatment planning.

Keywords: Atrial Fibrillation, Cryoablation, Recurrence

1.GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), en yaygın sürdürülebilir aritmi olup, 33 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir. Yaşam süresinin uzaması ve kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasıyla birlikte, önümüzdeki 40 yıl içinde AF prevalansının iki katından fazla artması beklenmektedir[1]. Bu aritmi, morbidite ve mortalitede önemli bir artışla ilişkilidir ve erken ölüm riskini iki katına çıkararak kalp yetmezliği, inme ve miyokard enfarktüsü gibi olumsuz kardiyovasküler olayların riskini artırmaktadır. Terapötik stratejilerdeki ilerlemelere rağmen, AF tekrarlama oranı %50'yi aşan ilerleyici bir hastalık olarak kalmaya devam etmekte ve uzun vadeli ritim kontrolünde büyük bir zorluk oluşturmaktadır[2].

Kateter ablasyonu, özellikle antiaritmik ilaçlara dirençli semptomatik AF hastalarının yönetiminde temel bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Mevcut ablasyon teknikleri arasında, kriyobalon ablasyonu (CBA), işlem verimliliği, daha kısa öğrenme eğrisi ve umut verici klinik sonuçları nedeniyle giderek daha popüler hale gelmiştir. Ancak, ablasyon sonrası AF tekrarı, ilk işlemin başarılı olmasına rağmen %25-30 oranında görülmeye devam eden önemli bir sorundur[3]. AF nüksünün klinik yükü göz önüne alındığında, güvenilir prediktörlerin belirlenmesi, hasta seçim sürecinin optimize edilmesi, prosedürel stratejilerin iyileştirilmesi ve tekrarlayan girişimlerin azaltılması açısından kritik öneme sahiptir.

Pulmoner ven izolasyonu (PVI), semptomatik paroksismal AF'nin tedavisinde altın standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. Kriyobalon ablasyonu, geleneksel radyofrekans ablasyonu ile karşılaştırılabilir etkinlik göstermiş olup, PVI sağlamak için daha basit ve standartlaştırılmış bir yaklaşım sunmaktadır[4]. Kateter ablasyonunun erken dönemde uygulanması uzun vadeli sonuçları iyileştirebilirken, ablasyonun en uygun zamanlaması hala belirsizliğini korumaktadır[5]. Ayrıca, başarılı akut PVI'ye rağmen, uzun vadeli AF'siz sağkalım garanti edilmemektedir, çünkü hastaya bağlı ve prosedüre bağlı çeşitli faktörler nüks gelişimine katkıda bulunmaktadır[6]. Nüks prediktörlerinin anlaşılması, yakın takip gerektiren yüksek riskli bireylerin belirlenmesine, ek tedavi stratejilerinin uygulanmasına ve alternatif ablasyon tekniklerinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir.

Ablasyon sonrası AF nüksü, atriyumun elektriksel, yapısal ve otonomik yeniden şekillenmesi arasındaki karmaşık etkileşimleri içeren multifaktöriyel bir süreçtir. Pulmoner venlerin elektriksel yeniden bağlantısının ötesinde, atriyal dilatasyon, fibrozis ve anormal kalsiyum metabolizması gibi ek faktörler AF'nin kalıcı hale gelmesine katkıda bulunmaktadır[3]. Özellikle, sol atriyal (LA) yapısal yeniden şekillenme, artan LA boyutu ve disfonksiyon dahil olmak üzere, AF nüksünün önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir[4]. LA dilatasyonu geleneksel olarak nüks için bir prediktör olarak değerlendirilirken, son kanıtlar LA fonksiyonunun, strain görüntüleme ile değerlendirildiğinde, prognostik değeri daha iyi yansıtabileceğini göstermektedir[4].

Elektrokardiyografik (EKG) belirteçler, AF nüksünün invaziv olmayan prediktörleri olarak yaygın şekilde incelenmiştir. Uzamış P dalga süresi ve interatriyal blok, atriyal ileti anormalliklerini yansıtarak nüks riskinin arttığını göstermektedir. Özellikle, 120 ms'yi aşan P dalga süresi ve inferior derivasyonlarda bifazik P dalgaları ile karakterize edilen ileri interatriyal blok (aIAB), AF nüksü için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmıştır (HR, 4.51; %95 CI 1.45–14.01, p = 0.009)[7]. Ek olarak, artan P dalga dispersiyonu (HR, 1.06; %95 CI 1.02–1.09, p = 0.001) ve ablasyon öncesi AF süresinin uzun olması (HR, 1.03; %95 CI 1.01–1.04, p = 0.004), daha yüksek nüks oranları ile ilişkilendirilmiştir[7]. Yükselmiş PTFV1, özellikle yapısal kalp hastalığı veya diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, AF gelişimi ve geç nüks için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmıştır[8].

Ekokardiyografik parametreler, AF nüksüne yatkınlık oluşturan atriyal yapısal ve fonksiyonel değişiklikler hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır. Bunlar arasında, sol atriyum volüm indeksi (LAVI) ve sol atriyal global longitudinal strain (LA-GLS) değerleri önemli prediktörler olarak öne çıkmaktadır[3]. LAVI >36 ml/m², nüks için güçlü bir prediktör olarak belirlenmiş olup ($p < 0.0001$, AUC = 0.92, duyarlılık = %76, özgüllük = %94), atriyal boyutun ritim sonuçları üzerindeki önemini vurgulamaktadır[9]. Ayrıca, bozulmuş LA-GLS'nin artan nüks riski ile ilişkili olduğu bulunmuş, %18 kesme değeri %75 duyarlılık ve özgüllük göstermiştir[10]. Bu bulgular, atriyal boyutu normal olan hastalarda bile LA fonksiyonel değerlendirmesinin risk sınıflandırmasındaki rolünü ön plana çıkarmaktadır.

Prosedürel faktörler de kriyoablasyon sonrası uzun vadeli başarıyı belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Ablasyon sonrası ilk 30 gün içinde meydana gelen erken

AF nüksü (ERAF), uzun vadeli başarısızlık için önemli bir prediktör olarak tanımlanmıştır[11]. Blanking periyodunun ötesinde LRAF varlığı, kalıcı nüks olasılığını önemli ölçüde artırarak sıkı post-prosedürel takibin önemini vurgulamaktadır[6]. Ayrıca, tamamlanmamış PVI, AF nüksünün en önemli belirleyicilerinden biri olmaya devam etmekte olup, rezidüel pulmoner ven iletisi tekrarlayan AF için bir substrat oluşturabilmektedir[12]. Kalıcı AF'si olan hastalar ve sol atriyum çapı >50 mm olan bireyler özellikle ablasyon başarısızlığına yatkın olup, kişiye özel prosedürel yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır[5].

AF nüksünün klinik önemi göz önüne alındığında, bu çalışma kriyobalon ablasyonu sonrası nüksün elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve prosedürel prediktörlerini kapsamlı bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bu parametrelerin entegrasyonu ile pre-prosedürel risk sınıflandırmasının iyileştirilmesi ve kateter ablasyonu geçiren hastalar için uzun vadeli sonuçların optimize edilmesi hedeflenmektedir. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, ek medikal tedavilerin, daha sıkı takip protokollerinin ve kişiselleştirilmiş ablasyon tekniklerinin uygulanmasına olanak sağlayabilir.

Bu retrospektif çalışmada, kriyoablasyon geçiren hastalar arasında P dalgası anormallikleri, LA strain parametreleri, LAVI ve prosedürel faktörler (PVI kalıcılığı gibi) dahil olmak üzere temel uzun dönem nüks prediktörler değerlendirilecektir. Çalışmanın bulguları, hasta seçim sürecinin optimize edilmesine ve AF nüksünü azaltmaya yönelik ablasyon stratejilerinin rafine edilmesine katkı sağlayabilir.

2.GENEL BİLGİLER

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya çapında 33 milyondan fazla bireyi etkileyen ve en sık görülen sürekli kardiyak aritmidir. Önümüzdeki kırk yıl içinde prevalansının iki katından fazla artması öngörülmektedir. Bu durum, hızlı ve düzensiz atriyal aktivite ile karakterize olup, düzensiz ve genellikle hızlı bir ventriküler yanıta yol açar. AF'nin altta yatan elektrofizyolojik mekanizmaları; karmaşık yeniden giriş döngülerini, fokal ektopik deşarjları ve atriyumların yapısal yeniden şekillenmesini içerir. AF'nin devamlılığı, elektriksel yeniden şekillenme, atriyal fibrozis ve sol atriyal dilatasyon gibi bileşenleri içeren bir tetikleyici ve savunmasız bir substrata bağlıdır [1].

2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE PREVALANS

Son yıllarda atriyal fibrilasyonun (AF) prevalansı ve insidansı dünya genelinde önemli ölçüde artış göstermiştir. 2010 yılında küresel AF prevalansı yaklaşık 33,5 milyon iken, 2019 yılında bu sayı 59 milyona yükselmiştir. Bu artışın temel nedenleri, yaşlanan nüfus ve AF'ye yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin yaygınlaşmasıdır [10].

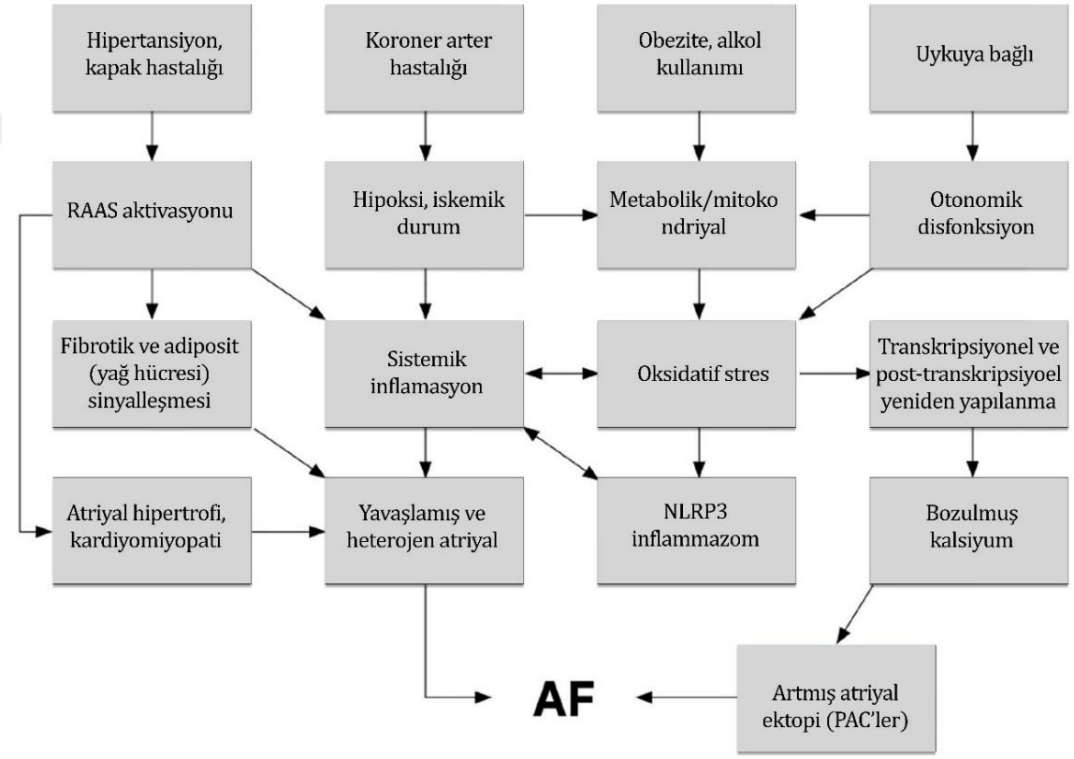
Epidemiyolojik veriler, AF prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Örneğin, 50-59 yaş grubunda prevalans %0,5 iken, 80-89 yaş grubunda bu oran %9'a yükselmektedir [11]. Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışması, AF prevalansını %1,23 olarak bildirmiştir [12]. Ayrıca, erkeklerin AF geliştirme riski kadınlara kıyasla daha yüksek olsa da, AF ile ilişkili mortalite oranlarının kadınlarda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bunun, kadınlarda tromboembolik komplikasyon riskinin daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [13].

Değiştirilebilir risk faktörleri, AF gelişiminde önemli bir rol oynar. Hipertansiyon, diyabet, obezite, sedanter yaşam tarzı ve sigara kullanımı gibi durumlar, AF riskini artıran başlıca faktörler arasındadır. Bu nedenle, bu risk faktörlerinin etkili bir şekilde yönetilmesi, AF'nin önlenmesi ve kontrol altına alınması açısından büyük önem taşımaktadır [14].

Sonuç olarak, AF'nin artan prevalansı ve insidansı, küresel sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır.

2.2. ATRİYAL FİBRİLASYONUN RİSK FAKTÖRLERİ

Atriyal fibrilasyon (AF), çeşitli klinik, metabolik, genetik ve yaşam tarzıyla ilişkili faktörlerden etkilenen karmaşık ve multifaktöriyel bir hastalıktır. AF, yapısal olarak normal kalplerde de görülebilmekle birlikte, gelişimi genellikle atriyumların elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesine katkıda bulunan komorbiditelerle güçlü bir şekilde ilişkilidir(Şekil 1).



Şekil 1. AF Gelişmine Katkıda Bulunan Komorbiditeler ve Etkileri[15]

2.2.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon, AF için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve AF hastalarının %50'den fazlasında mevcuttur [16]. Yüksek kan basıncı, sol ventrikül (LV) sertliğini ve dolum basınçlarını artırarak sol atriyumun (LA) genişlemesine ve ardından elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmeye yol açar. Zamanla, bu yeniden şekillenme fibrozisi teşvik eder, atriyal iletim hızını azaltır ve AF'nin devamlılığını sağlayan yeniden giriş döngülerine duyarlılığı artırır. Çalışmalar, sol ventrikül

hipertrofisi veya diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastaların AF nüks riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir [17].

2.2.2. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, AF insidansı ve nüksü ile ilişkilendirilmiş olup, ancak bağımsız katkısı halen araştırılmaktadır [2]. Kronik hiperglisemi, oksidatif stres, inflamasyon ve otonom disfonksiyonu teşvik ederek atriyal fibrozis ve elektriksel yeniden şekillenmeye katkıda bulunur [18].Diyabet hastaları aynı zamanda tromboembolik olaylar açısından daha yüksek risk altındadır; bu nedenle, bu hasta grubunda antikoagülasyon yönetimi özellikle önem taşımaktadır [19].

2.2.3. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite, AF için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür ve vücut kitle indeksi (BMI) ile AF insidansı arasında doğrudan bir korelasyon bulunmaktadır. Aşırı yağ dokusu, sistemik inflamasyonu, artmış oksidatif stresi ve atriyal genişlemeyi teşvik ederek AF gelişimini kolaylaştırır [20]. Çalışmalar, kilo kaybı ve yaşam tarzı müdahalelerinin AF yükünü önemli ölçüde azaltabileceğini ve kateter ablasyonu sonrası prosedürel başarı oranlarını artırabileceğini göstermektedir [21].

2.2.4. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA)

OSA, AF hastalarında oldukça yaygındır ve tekrarlayan gece hipoksisi, oksidatif stres ve otonom disfonksiyon yoluyla atriyal yeniden şekillenmeye katkıda bulunur. Apne epizodları, intratorasik basınçta ani değişimlere yol açarak sol atriyal duvar stresini artırır ve atriyal fibrozisi teşvik eder [22]. Ayrıca, OSA'nın neden olduğu sempatik aktivasyon aritmojenezi destekleyerek AF'ye yatkınlığı artırır.

2.2.5. Genetik ve Ailevi Faktörler

AF geleneksel olarak edinsel bir hastalık olarak kabul edilse de, genetik yatkınlık özellikle erken başlangıçlı AF'de önemli bir rol oynamaktadır. Konvansiyonel risk faktörleri olmaksızın ortaya çıkan ailesel AF'nin, kalıtsal iyon kanalı hastalıkları, yapısal anomaliler veya otonom dengesizliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir [23].

2.2.6. Yaşlanma ve Atriyal Yeniden Şekillenme

Yaşlanma, AF için en önemli risk faktörlerinden biridir ve AF prevalansı 60 yaş sonrasında belirgin şekilde artmaktadır [1]. Yaşa bağlı atriyal yapısal değişiklikler, artan fibrozis, atriyal dilatasyon ve azalmış gap junction bağlantıları gibi faktörler AF'nin gelişimini ve devamlılığını destekler. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte progresif diyastolik disfonksiyon da artış gösterir, bu da sol atriyal basıncı yükselterek AF'nin kalıcı hale gelmesine katkıda bulunur [24].

2.2.7. Kapak Hastalıkları

Mitral kapak hastalığı, özellikle mitral darlık veya yetmezlik, sol atriyal basınçta ve hacim yüklenmesinde artışa neden olarak AF gelişme riskini önemli ölçüde artırır [25].

2.2.8. Koroner Arter Hastalığı (KAH) ve Miyokard Enfarktüsü

AF, koroner arter hastalığı (KAH) ve geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) olan hastalarda sık görülmektedir. İskemiye bağlı atriyal fibrozis ve otonom disfonksiyon, aritmojeneze katkıda bulunur. Ayrıca, miyokard enfarktüsüne bağlı ventriküler disfonksiyon, sol atriyal basıncın ve hacim yüklenmesinin artmasına neden olarak AF riskini daha da yükseltir [26].

2.2.9. Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)

Kronik böbrek hastalığı (KBH), AF için giderek daha fazla önem kazanan bir risk faktörüdür. Böbrek fonksiyonundaki hafif azalmalar bile aritmi riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. KBH ve AF arasındaki patofizyolojik bağlantılar arasında sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve hacim yüklenmesi bulunmaktadır. Ayrıca, KBH hastalarında sıklıkla hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi de görülmekte olup, bu durumlar AF gelişimine yatkınlığı daha da artırmaktadır [27].

2.2.10. İnflamasyon ve Otoimmün Hastalıklar

Sistemik inflamasyon, AF'nin patogenezinde önemli bir rol oynar ve C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuar belirteçlerin yüksek seviyeleri,

artmış AF riski ile ilişkilidir. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar da kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu nedeniyle AF insidansında artış ile bağlantılıdır [28].

2.2.11. Alkol ve Yaşam Tarzı Faktörleri

Aşırı alkol tüketimi, yaygın olarak "tatil kalbi sendromu" olarak bilinen AF tetikleyicilerinden biridir. Alkol, atriyal miyokard üzerinde doğrudan toksik etkiler oluşturur, dehidrasyonu teşvik eder ve otonom tonusu değiştirerek aritmi olasılığını artırır [29]. Hatta orta düzeyde alkol tüketimi bile artmış AF yükü ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum, risk altındaki bireylerde yaşam tarzı değişikliklerinin önemini vurgulamaktadır.

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYONUN NEDEN OLDUĞU KOMORBİDİTELER

2.3.1.Atriyal Fibrilasyon ve Mortalite

AF, kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri nedeniyle mortalitede önemli bir artış ile ilişkilidir. AF hastaları, diğer kardiyovasküler risk faktörleri hesaba katıldığında bile, AF olmayan bireylere kıyasla iki kat daha yüksek erken ölüm riski taşımaktadır. Bu artan mortalite riski, kısmen AF'nin sistemik etkilerine, özellikle de endotel disfonksiyonu, kronik inflamasyon ve hiperkoagülabilite durumuna bağlıdır [30].

2.3.2.Atriyal Fibrilasyon ve İnme

AF'nin en korkulan komplikasyonu inmedir ve AF hastalarının normal sinüs ritminde olan bireylere kıyasla beş kat daha yüksek inme riski bulunmaktadır. AF, sol atriyal apendikste kan stazı, endotel hasarı ve hiperkoagülabilite nedeniyle trombüs oluşumunu teşvik eder. Bu ciddi risk göz önüne alındığında, özellikle yüksek CHA_2DS_2-VASc skoru olan hastalarda, antikoagülasyon tedavisi AF yönetiminin temel taşlarından biri olmaya devam etmektedir [31].

2.3.3. Atriyal Fibrilasyon ve Kalp Yetmezliği

AF ve kalp yetmezliği sıklıkla bir arada bulunur ve birbirini kötüleştiren çift yönlü bir ilişki oluşturur. Kalp yetmezliği olan hastalarda AF, sol ventrikül fonksiyonunun daha da bozulmasına, hastaneye yatış oranlarının artmasına ve mortalitenin yükselmesine neden olur. AF'de atriyal kasılmanın kaybı, özellikle diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda kardiyak debinin azalmasına yol açarak kalp yetmezliğinin ilerlemesine katkıda bulunur.

Diyastolik disfonksiyon, AF hastalarında yaygın olarak gözlemlenmekte olup, sol atriyal basınçların artışı ve atriyal genişleme ile ilişkilidir[24]. Bu yapısal yeniden şekillenme, AF'nin tekrarlama riskini artırarak hastalığın kronikleşmesini teşvik eden bir kısır döngü oluşturur. Bu nedenle, agresif ritim kontrol stratejileri uygulanmadıkça bu döngüyü kırmak zor olabilir.

2.4. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

2.4.1. Atriyal Fibrilasyonun Tanımı

Atriyal fibrilasyon (AF), atriyumlarda düzensiz elektriksel aktivitenin meydana gelmesi sonucu düzensiz ve sıklıkla hızlı ventriküler yanıt ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Bu ilerleyici durum, atriyal yeniden şekillenmeyi teşvik ederek zamanla aritmiyi sürdüren ve kötüleştiren bir döngü oluşturur.

AF'nin klinik seyri hastalar arasında büyük farklılıklar gösterdiğinden, bu durumu daha iyi anlamak ve yönetmek için çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar, AF'yi süresine (zamansal), altta yatan nedenlerine (etiyolojik) ve ilerleme paternlerine göre kategorize ederek klinisyenlerin hastalığın seyrini öngörmesine ve tedavi stratejilerini buna göre uyarlamasına yardımcı olur [32].

2.4.2. Atriyal Fibrilasyonun Sınıflandırılması

AF, zamansal süresi, etiyolojisi, klinik yükü, altta yatan patofizyolojisi ve subklinik tespiti gibi kriterlere göre kategorize edilir. Geleneksel sınıflandırma öncelikle aritminin süresine odaklanırken, daha yeni aşama tabanlı sınıflandırmalar AF'yi ilerleyici bir hastalık olarak ele alarak önleme, risk faktörü yönetimi ve uygun

tarama zamanlamasının önemini vurgulamaktadır. Bu sınıflandırma sistemi, erken müdahaleyi kolaylaştırarak uzun vadeli komplikasyonları önlemeye yardımcı olmaktadır.

2.4.2.1. Zamansal sınıflandırma:

Bu sınıflandırma önemlidir çünkü AF, zamanla atriyal yeniden şekillenme nedeniyle ilerleme eğilimindedir ve uzun vadeli kalıcılığı artar[15].

Paroksismal AF: Kendiliğinden 7 Gün İçinde Sonlanan AF

Paroksismal AF, kendiliğinden 7 gün içinde, genellikle 24 saat içinde sonlanan epizodlarla karakterizedir. Bu epizodlar başlangıçta düzensiz olabilir, ancak zamanla daha sık hale gelme eğilimindedir.

Paroksismal AF, kendiliğinden sonlanan epizodlarla karakterizedir, ancak bu zamansal paternler farklılık gösterdiğinden, paroksismal AF tek bir antite olarak kabul edilemez. Atriyal fibrilasyon yükü, komorbiditelerin sayısı tarafından belirlenir ve AF ilerlemesi, önemli bir hasta grubunda görülmüştür [33].

Persistan AF: 7 Günden Uzun Süren, Müdahale Gerektiren AF

AF epizodlarının 7 günden uzun sürmesi ve kendiliğinden sonlanmaması durumunda, bu AF persistan olarak sınıflandırılır. Bu tür epizodların sonlandırılması genellikle farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon gerektirir.

Genellikle kısa süreli paroksismal epizodlar ile başlayan AF, zamanla sıklıkla persistana ve daha sonra kalıcı hale dönüşmektedir [33].

Uzun Süreli Persistan AF: 12 Aydan Uzun Süren Kesintisiz AF

AF'nin 12 aydan uzun süre devam etmesi durumunda uzun süreli persistan AF olarak sınıflandırılır. Kendiliğinden sonlanma olasılığı düşüktür ve ritim kontrol stratejileri, atriyal yeniden şekillenme nedeniyle giderek daha az etkili hale gelir.

Kalıcı (Permanent) AF: Geri Döndürülemez Kabul Edilen AF

Kalıcı AF, ritim kontrolünün artık uygulanmayacağına karar verildiğinde ortaya çıkar. Bu durum, AF'nin tedaviye dirençli hale gelmesi veya hız kontrolünün daha uygun bir yönetim stratejisi olarak kabul edilmesi nedeniyle olabilir.

2.4.2.2. Etiyolojik sınıflandırma:

AF, aynı zamanda altta yatan nedenlere göre de sınıflandırılabilir. Bu kategorilendirme, aritminin primer bir durum olup olmadığını veya belirli bir tetikleyiciye ikincil olarak mı geliştiğini belirlemede kritik öneme sahiptir.

i. **Primer (Lone) AF**: Tanımlanabilir Bir Altta Yatan Neden Olmaksızın Gelişen AF

Primer AF, genellikle lone AF olarak da adlandırılır ve belirgin bir tetikleyici faktör veya yapısal kalp hastalığı olmadan ortaya çıkar. Genetik yatkınlık tarafından etkilenebileceği düşünülse de, kesin mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır.

ii. **Sekonder AF**: Tetikleyici Koşullara Bağlı Gelişen AF

Sekonder AF, cerrahi, enfeksiyon, miyokard enfarktüsü veya sistemik hastalık gibi belirlenebilir bir nedenle ortaya çıkar. Bu formdaki AF, altta yatan durum tedavi edildiğinde düzelebilir.

Kılavuzlar, atriyal fibrilasyonun (AF) özellikle ikincil veya geri döndürülebilir bir durum tarafından tetiklendiğinde izole bir olay olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmüştür. Ancak, ikincil bir tetikleyici altında teşhis konulan AF'nin uzun vadeli sonuçları hakkındaki bilgiler sınırlıdır[34] .

Yaygın Sekonder Nedenler;

Postoperatif AF;(örneğin, kardiyotorasik cerrahi sonrası) en yaygın sebeplerdendir.

İkincil bir tetikleyici sırasında AF teşhisi konulan 439 (%31) kişi arasında, en yaygın nedenler kardiyotorasik cerrahi (%30), enfeksiyon (%23), kardiyotorasik olmayan cerrahi (%20) ve akut miyokard enfarktüsü (%18) idi[34]. Tirotoksikoz, pulmoner emboli ve diğer akut metabolik veya inflamatuar durumlar da sebep olabilir.

Sekonder AF, genellikle altta yatan durumun tedavi edilmesiyle düzelir. Ancak çalışmalar, uzun vadede inme ve mortalite risklerinin sekonder AF ve primer AF hastaları arasında benzer kalabileceğini göstermektedir[34].

2.4.2.3. Klinik yüke dayalı sınıflandırma:

AF yükü, sürekli izleme yoluyla tespit edilen atriyal yüksek hız epizodlarının (AHREs) sıklığını ve süresini ifade eder. Bu sınıflandırma, inme riskini

değerlendirmek ve antikoagülasyon tedavisini yönlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

i. **Düşük yük AF (AHREs < 30 saniye):** 30 saniyeden kısa süren AF epizodları genellikle düşük riskli kabul edilse de, izlenmeleri gerekebilir.
ii. **Orta yük AF (AHREs 5 dakika - 24 saat arası):** Bu epizodlar, orta derecede inme ve kalp yetmezliği riski ile ilişkilidir.
iii. **Yüksek yük AF (AHREs > 24 saat, inme riski ile bağlantılı):** Uzun süreli AF epizodları, önemli ölçüde daha yüksek tromboembolik risk ile ilişkilidir.

Cihazlarla tespit edilen subklinik atriyal fibrilasyonun ilerlemesi ve kalp yetmezliği riski, AF yükü ile kardiyovasküler sonuçlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir [33].

2.4.2.4 Patofizyolojik sınıflandırma (atriyal kardiyomiyopati çerçevesi):

Atriyal fibrilasyon, sıklıkla yapısal, kontraktil ve elektrofizyolojik anormalliklerle karakterize edilen atriyal kardiyomiyopati ile ilişkilidir.

i. **Yapısal yeniden şekillenmeye bağlı AF:** Atriyal kardiyomiyopati, atriyumları etkileyen yapısal, mimari, kontraktil veya elektrofizyolojik değişiklikleri kapsar ve klinik olarak önemli semptomlara yol açabilir [35].
ii. **Fibrotik atriyal kardiyomiyopati ve af ilerlemesindeki rolü:** Uzun süreli atriyal taşikardi/AF, atriyal fibrozun oluşumuna neden olabilir ve bu durum AF'nin uzun vadeli kalıcılığına katkıda bulunur. Hızlı atriyal uyarılma, fibroblastların otokrin ve parakrin mekanizmalar yoluyla kolajen salgılayan miyofibroblastlara dönüşümünü teşvik eder[35].

2.4.2.5. Tarama ve Subklinik AF:

Subklinik AF, genellikle asemptomatik olup sürekli ritim izleme yoluyla tespit edilebilir. Bu durum, hastaların farkında olmadan yüksek tromboembolik risk altında olabileceğini gösterir.

i. **Subklinik AF'nin tespitinin önemi:** Subklinik AF genellikle asemptomatiktir, ancak inme ve diğer tromboembolik olaylar açısından önemli bir risk taşır. Bu epizodların tespit edilmesi, risk sınıflandırması ve tedavi açısından kritik öneme sahiptir" [36].
ii. **Loop kaydediciler ve giyilebilir monitörlerin erken tespitteki rolü:** İmplante edilebilir loop kaydediciler ve sürekli EKG izleme, AF yükü ve

ilerlemesi hakkında önemli bilgiler sağlar; bu durum, genellikle standart aralıklı izleme yöntemleriyle tespit edilemez" [33].

2.5. ATRİYAL FİBRİLASYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

2.5.1. Atriyal Fibrilasyonun Elektrofizyolojik Temelleri

Atriyal fibrilasyon (AF ektopik impuls oluşumu, reentry döngüleri ve otonom sinir sistemi modülasyonu gibi çok faktörlü mekanizmalarla ilişkilidir. Bu mekanizmaların etkileşimi, yüksek derecede aritmojenik bir atriyal substrat oluşturur ve kalbi AF'nin başlamasına ve devamlılığına yatkın hale getirir.

2.5.1.1 Ektopik aktivite ve fokal tetikleyiciler:

i. Pulmoner venler:

Haïssaguerre ve arkadaşları tarafından 1998 yılında yapılan çığır açıcı bir çalışma, paroksismal AF'yi tetikleyen atriyal ektopik atımların %94'ünün pulmoner venlerden (PV) kaynaklandığını göstermiştir [37]. Bu ektopik atımlar, PV kardiyomiyositlerinin kendine özgü elektrofizyolojik özellikleri nedeniyle ortaya çıkar ve spontan depolarizasyonlar ile tetiklenmiş aktiviteye karşı yüksek derecede duyarlı hale gelir.

PV ektopik atımları, 110 ila 270 ms arasında değişen düzensiz siklus uzunluklarına sahiptir (ortalama: 175 ± 30 ms) ve yaklaşık 340 atım/dakika hızında deşarj üreterek AF'yi tetikler [37].

Pulmoner ven kardiyomiyositleri, sol atriyal miyositlerden farklı elektriksel özellikler sergiler:

Daha az negatif istirahat membran potansiyeli (-66 ± 1 mV vs. -74 ± 1 mV sol atriyum miyositlerinde). Azalmış aksiyon potansiyeli genliği (76 ± 2 mV vs. 95 ± 2 mV sol atriyum miyositlerinde). Daha düşük aksiyon potansiyeli yükselme hızı (98 ± 9 V/s vs. 259 ± 16 V/s sol atriyumda) [38]. Bu özellikler, erken ardışık depolarizasyonlar (EADs) ve gecikmiş ardışık depolarizasyonların (DADs) oluşma olasılığını artırarak AF başlangıcına yol açabilecek erken ektopik aktivitenin ortaya çıkmasına neden olur.

ii. Ektopik aktiviteye katkıda bulunan anatomik faktörler:

Pulmoner venlerdeki miyokardiyal lifler, sınırlı lateral bağlantılar gösterir ve ani yön değişiklikleri, elektriksel heterojeniteyi ve reentry olasılığını artırır [38]. Pulmoner ven kılıfları *(ven içine uzanan kas lifleri)*, homojen olmayan elektriksel bağlantılara sahip olup, spontan aritmik aktivite olasılığını artırır.

iii. Ektopik Ateşleme Mekanizmaları

Pulmoner venlerden kaynaklanan ektopik deşarjlar aracılığıyla AF'nin başlaması farklı yollarla gerçekleşebilir:

Tek fokal deşarjın AF'yi tetiklemesi: Tekrarlayan kısa odak deşarjlarının giderek hızlanarak AF'ye dönüşmesi (*Haïssaguerre et al. çalışmasında 45 hastanın 40'ında gözlemlenmiştir*) [37]. Otonom sinir sistemi etkisiyle pulmoner ven ektopisinin hızlanması da etken olarak görülmüştür. Pulmoner venlerin AF başlatıcı rolü, kateter ablasyonunu AF tedavisinin temel taşlarından biri haline getirmiştir[39].

2.5.1.2. Yeniden giriş döngüleri ve iletim anormallikleri:

i. AF'de reentry mekanizmaları:

Pulmoner venlerden kaynaklanan ektopik aktivite AF'yi başlatırken, hastalığın devamlılığı ve ilerlemesi yeniden giriş döngülerinin varlığına bağlıdır. Yeniden giriş (reentry), elektriksel aktivasyon dalgalarının bir iletim bariyerinin etrafında tekrar tekrar dolaşarak hızlı ve düzensiz atriyal aktiviteyi sürdürmesiyle ortaya çıkar.

AF'de yeniden giriş döngülerine katkıda bulunan başlıca faktörler:

Lokalize iletim yavaşlaması: Fibrozis, inflamasyon veya iyonik yeniden şekillenme sonucu bazı bölgelerde elektriksel uyarılar daha yavaş ilerler, bu da dalga cephelerinin parçalanmasına ve yeniden giriş için uygun bir ortam oluşmasına neden olur [38].

Kısalmış atriyal refrakter periyotlar: Vagal stimülasyon veya genetik kanalopatiler, refrakter periyotları kısaltarak reentry döngülerinin kendini sürdürebilme olasılığını artırır [38].

Fibrotik yeniden şekillenme: Normal atriyal iletiyi bozarak mikro-yeniden giriş döngüleri oluşturur, bu da AF'nin kalıcı hale gelmesini kolaylaştırır [40].

ii. AF'de iyon kanal bozuklukları:

Potasyum kanallarındaki (KCNA5, KCNH2) kazanç-fonksiyon mutasyonları, refrakter periyotları kısaltarak yeniden giriş duyarlılığını artırır [38]. Connexin-40 ve Connexin-43 işlev bozuklukları, elektriksel bağlantıyı bozar, iletim bloklarına yol açarak yeniden giriş aktivitesini teşvik eder [38].

2.5.1.3. Otonom sinir sistemi ve AF:

i. Vagal modülasyonun AF üzerindeki etkisi:

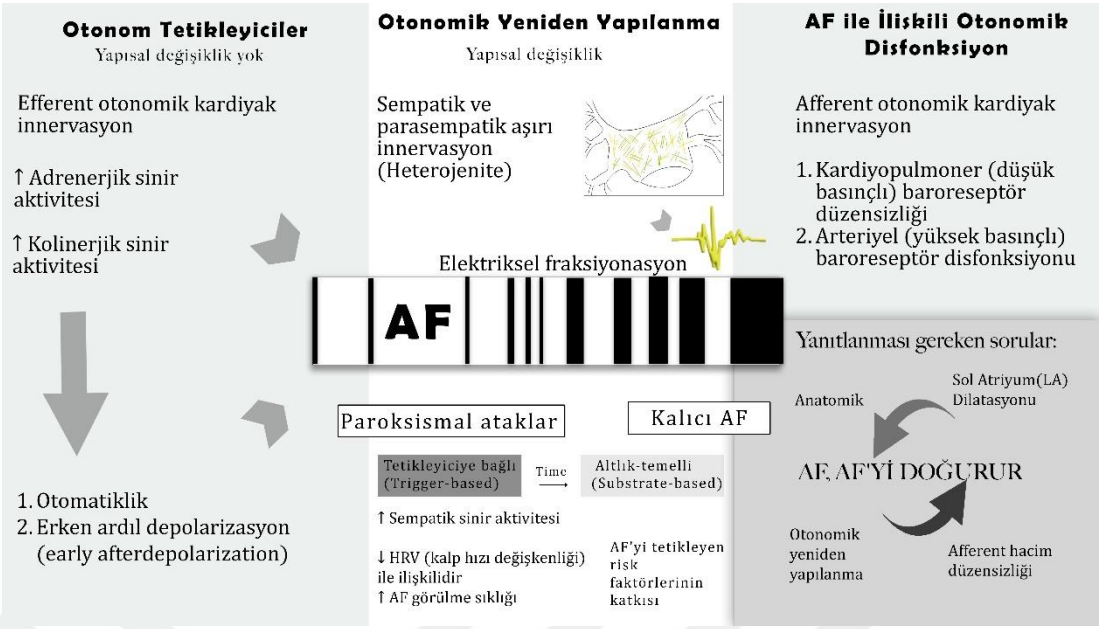
Otonom sinir sistemi (ANS), AF'nin hem başlamasında hem de devamlılığında kilit bir rol oynar. Özellikle vagal stimülasyon, aritmojenik bir etkiye sahiptir ve şu mekanizmalarla AF'yi tetikler:

Atriyal refrakter periyotları heterojen bir şekilde kısaltarak yeniden giriş için uygun bir substrat oluşturur [39].

Refrakterlik süresinin mekânsal dağılımını artırarak AF'nin devam etmesini kolaylaştırır.

ii. Otonom gangliyonların AF'ye etkisi:

Pulmoner venler, önemli otonom gangliyonlarla çevrilidir, bu da AF duyarlılığını artıran elektriksel özellikleri güçlü bir şekilde modüle eder. Pulmoner venlerin elektriksel özelliklerini belirgin şekilde etkileyerek AF'ye yatkınlığı artırır [38]. Nöral aktivasyon yoluyla fokal ateşlemeyi tetikler ve pulmoner ven kaynaklı uyarıların hızlanmasına neden olur [39]. Otonom gangliyonların ablasyonu ile pulmoner ven izolasyonu kombinasyonu, AF nüks oranlarını azaltmada etkili bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir, çünkü bu yöntem AF devamlılığını sağlayan vagal girdileri kesintiye uğratır (Şekil 3).



Şekil 3. AF'de Otonomik Sinir Sisteminin Rolü[15]

2.5.2 Atriyal Fibrilasyonda Yapısal ve Fonksiyonel Remodeling

Atriyal fibrilasyon (AF) yalnızca bir elektriksel bozukluk değil, aynı zamanda fibrozis, atriyal dilatasyon, iyon kanalı ekspresyonundaki değişiklikler ve gap junction yeniden şekillenmesini içeren ilerleyici bir yapısal hastalıktır. Bu değişiklikler, AF'nin kalıcı hale gelmesine ve kendini sürdürebilmesine katkıda bulunarak hastalık ilerledikçe tedaviyi daha zor hale getirir.

AF'de yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme üç ana bileşene ayrılabilir;

i. **Atriyal fibrozis ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri:** İleti özelliklerini değiştirerek yeniden giriş mekanizmalarını teşvik eder.
ii. **Elektriksel yeniden şekillenme:** İyon kanalı disfonksiyonu, kalsiyum kanal anomalileri ve gap junction bozukluklarını içerir.
iii. **Yapısal yeniden şekillenme:** Atriyal dilatasyon ve miyokardiyal mimarideki değişiklikler aritmojenik substratı kötüleştirir.

2.5.2.1. Atriyal fibrozis ve ekstrasellüler matriks değişiklikleri:

i. Atriyal fibrozisin histopatolojisi:

Atriyal fibrozis, AF ile ilişkili yapısal yeniden şekillenmenin temel göstergesidir ve AF'nin ilerlemesi ve nüksü ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Persistan AF hastalarından alınan atriyal dokuların histolojik analizi, yaygın miyokardiyal

fibrozis, miyosit hipertrofisi ve bozulmuş hücresel mimari göstermektedir [40]. Aşırı ekstrasellüler matriks birikimi ve bozulmuş doku onarım mekanizmaları, AF'nin ilerlemesinde merkezi bir rol oynar [38].

ii. Mekanizmalar: TGF-β aktivasyonu, oksidatif stres, inflamasyon:

AF'de atriyal fibrozis mekanizmaları, inflamatuar kaskadlar, oksidatif stres ve profibrotik mediyatörleri içeren çoklu sinyal yolaklarını kapsar.

TGF-β (Transforming Growth Factor-beta), fibrozisin ana tetikleyicisidir ve miyofibroblast aktivasyonunu ve ekstrasellüler matriks birikimini teşvik eder [41]. Oksidatif stres, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırarak atriyal fibrozisi daha da kötüleştirir [38]. Kronik inflamasyon (IL-6, TNF-α aktivasyonu), fibrotik yeniden şekillenmeyi ilerleterek atriyal sertliği ve ileti heterojenliğini artırır [38].

iii. Persistan AF'de fibrozisin klinik etkileri:

Fibrozis yalnızca bir aritmojenik faktör değil, aynı zamanda önemli klinik sonuçları olan bir durumdur. LGE-CMR (Geç Gadolinyum Artırımlı Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme) taramaları, yaygın atriyal fibrozisi olan hastaların daha yüksek inme riski taşıdığını ve kateter ablasyonu sonrası daha kötü sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir [41]. Fibrozisin yaygınlığı, atriyal tromboz ile korelasyon göstermekte olup, bu durum tromboembolik riskin belirlenmesinde önemli bir faktördür [41]. Atriyal fibrozis ilerledikçe ablasyon başarı oranları düşer, bu nedenle erken müdahale AF yönetiminde kritik önem taşır [41].

2.5.2.2 Elektriksel yeniden şekillenme:

AF'de elektriksel yeniden şekillenme, iyon kanalı disfonksiyonu, bozulmuş kalsiyum işleme mekanizmaları ve gap junction düzensizliği gibi değişiklikleri içerir. Bu faktörler, aritmojenik substratın stabilizasyonuna katkıda bulunarak AF'nin kalıcı hale gelmesini kolaylaştırır.

i. İyon Kanalı Disfonksiyonu: ICa-L'in Azalması, IK1'in Artması

Kronik AF, atriyal iyon kanal ekspresyonunda önemli değişikliklere yol açar. L-tipi kalsiyum akımı (ICa-L) azalır, bu da aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasına ve yeniden giriş döngülerine yatkınlığın artmasına neden olur [43]. İnward rektifiye edici potasyum akımı (IK1) artar, bu durum hiperpolarizasyona neden olarak atriyal

refrakterliği daha da azaltır [38]. Bu değişiklikler, yeniden giriş mekanizmalarının oluşumunu kolaylaştırarak AF'nin kalıcılığını artırır

ii. Bozulmuş Ca^{2+} mekanizmaları: SR Ca^{2+} kaçağı ve artmış NCX aktivitesi:

Sarkoplazmik retikulum (SR) Ca^{2+} kaçağının artması, diyastol sırasında spontan kalsiyum salınımına neden olarak gecikmiş ardışık depolarizasyonları (DADs) tetikler [38]. Sodyum/kalsiyum değiştiricisinin (NCX) aktivitesinin artması, hücre içi kalsiyum yüklenmesini artırarak anormal otomatizmi ve tetiklenen aktiviteyi teşvik eder [38].

iii. Gap junction bozuklukları (Cx40 ve Cx43 düzensizliği):

Gap junction yeniden şekillenmesi, AF'nin ilerlemesinde kritik bir rol oynar. Connexin-40 (Cx40) ve Connexin-43 (Cx43) seviyeleri azalır ve yeniden dağıtılır, bu durum atriyal ileti hızının düşmesine ve elektriksel ayrışmanın artmasına yol açar. Gen terapisi yaklaşımları, connexin seviyelerinin düzeltilmesiyle elektriksel bağlantıyı iyileştirmeyi amaçlayan potansiyel tedavi stratejileri olarak araştırılmaktadır [38].

2.5.2.3. Yapısal yeniden şekillenme:

Atriyal Dilatasyon ve AF'nin İlerlemesindeki Rolü: Atriyal dilatasyon hem AF'nin bir sonucu hem de ilerlemesini teşvik eden bir faktördür. Kronik AF, sol atriyumun ilerleyici dilatasyonuna yol açarak aritmik aktiviteyi daha da kolaylaştırır [41]. Büyümüş sol atriyal hacim ve değişmiş atriyal geometri, kateter ablasyonu sonrası kötü sonuçlarla ilişkilidir, bu da atriyal dilatasyonun AF'nin kalıcı hale gelmesindeki rolünü vurgular. Geç gadolinyum artırımlı MRG (LGE-MRI), atriyal fibrozisi nicel olarak değerlendirebilir ve AF ile ilişkili yapısal yeniden şekillenmenin invaziv olmayan bir göstergesi olarak kullanılabilir [41]. Sol atriyum voltaj haritalaması, ileti blokları ve fibrozis bölgelerini ortaya çıkararak ablasyon stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur.

2.5.3. AF'nin İlerlemesini Tetikleyen Moleküler Yolaklar

Atriyal fibrilasyon (AF), karmaşık ve ilerleyici bir hastalıktır ve moleküler mekanizmalar, hastalığın başlangıcında, devamında ve zaman içinde kötüleşmesinde kritik bir rol oynar. Bu mekanizmalar arasında inflamasyon, oksidatif stres, genetik yatkınlık, epigenetik modifikasyonlar ve sistemik metabolik faktörler, AF'nin

ilerlemesindeki temel etkenler olarak tanımlanmıştır. Bu moleküler yolakların anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.5.3.1. İnflamatuar ve oksidatif stres yolakları:

İnflamasyon ve oksidatif stres, AF ile ilişkili yeniden şekillenmenin iyi bilinen katkı sağlayıcılarıdır. İnflamatuar sinyal yolakları, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve mitokondriyal disfonksiyon gibi faktörlerin bir araya gelmesi, atriyal dokunun AF'ye karşı duyarlılığını artırır.

i. NLRP3 inflammazom aktivasyonu ve atriyal inflamasyon:

NLRP3 inflammazomu, AF'de anahtar bir proinflamatuar yolak olarak ortaya çıkmıştır. Hayvan modelleri ve insan atriyal doku örnekleri üzerinde yapılan çalışmalar, artmış NLRP3 ekspresyonunun AF'ye yatkınlığı artırdığını göstermektedir: NLRP3 inflammazom aktivitesinin artışı, AF hastalarının atriyal dokularında ve ameliyat sonrası AF geliştiren bireylerde gözlemlenmiştir, bu da hem primer hem de sekonder AF'de rol oynadığını düşündürmektedir. Diyabetik hayvan modellerinde artmış NLRP3 aktivitesi, atriyal fibrozis, ileti heterojenliği ve AF yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir, bu da sistemik inflamasyon ile AF yeniden şekillenmesi arasındaki bağlantıyı güçlendirmektedir [38].

ii. ROS üretimi ve mitokondriyal disfonksiyon:

Oksidatif stres, AF patofizyolojisinin merkezinde yer alır ve birçok moleküler yolak üzerinde etkili olur. ROS üretimi, kalsiyum homeostazını bozarak ektopik aktiviteyi teşvik eder, bu da anormal Ca^{2+} salınımına ve aritmojeneze yol açar . AF hastalarının atriyal dokularında süperoksit üretimi önemli ölçüde artmıştır, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz, ROS'nin ana kaynakları olarak belirlenmiştir . Mitokondriyal disfonksiyon ve redoks dengesizliği, oksidatif hasarı artırarak atriyal hücresel fonksiyonları bozar ve aritmik duyarlılığı yükseltir [38]. Bu nedenle, mitokondriyal disfonksiyonu hedefleyen antioksidan terapiler ve ROS temizleyici ajanlar, AF önlenmesinde potansiyel bir rol oynayabilir.

iii. İnflamatuar sitokinlerin (IL-6, TNF-α) AF yeniden şekillenmesindeki rolü:

Sitokin aracılı sinyalizasyon, atriyal yeniden şekillenmede ve AF ilerlemesinde kritik bir rol oynar. IL-1β ve TNF-α, proaritmik kalsiyum işleme anomalilerine katkıda

bulunarak AF yatkınlığını artırır .IL-18'in bölünmesi, β-adrenerjik stimülasyona yanıt olarak atriyal fibroz ve inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kronik IL-1β artışı, CaMKII aktivasyonunu artırarak Ca^{2+} kıvılcım frekansının yükselmesine neden olur, bu da AF ile ilişkili elektriksel yeniden şekillenmeyi daha da kötüleştirir [38]. Bu bulgular, anti-sitokin tedavilerinin, inflamatuar belirteçleri yüksek olan AF hastalarında tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2.5.3.2. Genetik ve epigenetik faktörler:

Genetik yatkınlık, AF riskini belirleyen önemli bir faktördür. PITX2, TBX5 bağımlı gen ağını düzenleyerek atriyal ritim stabilitesini etkiler. TBX5 mutasyonları, aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına, tetiklenen aktiviteye ve ileti yavaşlamasına neden olarak AF başlangıcını ve devamını teşvik eder. KCNA5 kazanç-fonksiyon mutasyonları, IKur akımını artırarak atriyal etkili refrakter periyodun kısalmasına ve yeniden giriş mekanizmalarına yatkınlığın artmasına neden olur[38]. Bu bulgular, erken müdahale stratejilerinden fayda sağlayabilecek yüksek riskli bireyleri belirlemek için genetik taramanın potansiyelini ortaya koymaktadır.

2.5.3.3. Metabolik ve sistemik faktörlerin katkısı:

i. Obezite, Diyabet ve Metabolik Sendromun AF Üzerindeki Etkisi:

Metabolik hastalıklar, AF riskini önemli ölçüde artırır. Diyabetes mellitus, atriyal fibrozis, inflamasyon ve elektriksel yeniden şekillenme ile bağlantılıdır ve AF'ye yatkınlığı artırır [18].Obezite, atriyal genişleme, perikardiyal yağ birikimi ve inflamasyonu teşvik ederek AF başlangıcına ve sürdürülmesine katkıda bulunur[20].Metabolik sendrom (insülin direnci, dislipidemi), atriyal yeniden şekillenmeyi hızlandırarak AF'nin kalıcı hale gelme olasılığını artırır [21].

ii. Miyokardiyal İskemi ve Kalp Yetmezliğinin AF'yi Teşvik Etmesi:

Kalp yetmezliği, sol atriyal basıncı artırarak yapısal yeniden şekillenmeyi ve nöro-hormonal aktivasyonu tetikler, böylece AF'nin devamlılığını kolaylaştırır [38]. İskemik kalp hastalığı, atriyal fibrozisi artırarak iletiyi yavaşlatır ve AF nüks riskini yükseltir. Bu mekanizmalar, AF yönetiminde metabolik ve kardiyovasküler faktörlerin kontrol altına alınmasının kritik önemini vurgulamaktadır.

2.6. ATRİYAL FİBRİLASYON İÇİN TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ

2.6.1.Elektrokardiyografi (EKG)

2.6.1.1. Standart 12 derivasyonlu EKG:

12 derivasyonlu EKG, kalbin elektriksel aktivitesini birçok düzlemde kaydettiği için AF tanısında altın standart olarak kabul edilir. AF'nin klasik EKG bulguları arasında belirgin P dalgalarının olmaması, düzensiz düzensiz RR aralıkları ve belirli derivasyonlarda fibrilatuar f dalgaların görülmesi yer alır. Etkili bir yöntem olmasına rağmen, yapılan çalışmalar tek bir EKG'nin paroksismal AF'yi tespit edemeyebileceğini ve bu nedenle bazı vakalarda daha uzun süreli izleme gerekliliğini ortaya koymuştur[42].

2.6.1.2. Tek derivasyonlu EKG (Elde Taşınabilir ve Giyilebilir Cihazlar):

Giyilebilir ve elde taşınabilir EKG cihazlarının yaygınlaşması, hastane ortamı dışında sürekli ve fırsatçı AF taramalarına olanak sağlar ve tanı sürecinde devrim yaratmıştır. Yapılan çalışmalar, akıllı saat tabanlı EKG algoritmalarının geleneksel EKG'lere etkili bir alternatif olarak erken AF tespitinde başarılı olduğunu doğrulamıştır [47]. Tek derivasyonlu elde taşınabilir EKG'lerin hastane tabanlı12 derivasyonlu EKG ile benzer doğruluk seviyelerine sahip olduğu gösterilmiş ve bu cihazların yaygın AF tarama programlarında önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır[43].

2.6.1.3. Holter monitörü ve olay kaydediciler:

2.6.1.3.1. 24 ve 48 saatlik holter monitörleri:

Holter monitörleri, 24 ila 48 saat boyunca sürekli EKG çekimi sağlayarak tek bir EKG'ye kıyasla aralıklı aritmilerin tespitini önemli ölçüde artırır. Ancak, kısa süreli izleme yöntemlerinin, özellikle nadir ataklar yaşayan hastalarda AF olaylarını kaçırabileceği belirtilmektedir[44]. Çalışmalar, 24 saatlik sürenin ötesine geçen EKG izlemenin tanısal verimliliği artırdığını ve 48 saatlik Holter monitörünün tespit oranlarını yükselttiğini göstermektedir[44].

2.6.1.3.2. Yama monitörleri ve harici döngü kaydediciler:

Yama monitörleri, 5 ila 30 gün arasında değişen daha uzun kayıt süreleri sunan yeni ve hasta dostu alternatiflerdir. Bu cihazlar, daha kısa süreli izleme yöntemlerinin kaçırabileceği seyrek aritmilerin yakalanmasında özellikle faydalıdır [47]. İmplante edilebilir döngü kaydedicilerinin (ILR) etkinliği de kanıtlanmış olup, araştırmalar ILR ile yapılan sürekli izlemenin standart Holter EKG'lerine kıyasla AF tespit oranlarını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir[45]. Harici döngü kaydediciler ise hasta tarafından aktive edilebilen kayıt imkânı sunarak, sürekli izlemeyle yakalanamayan aralıklı semptomları olan bireylerde yaygın olarak kullanılmaktadır[43].

2.6.1.3.3. Stres testi ve egzersiz EKG:

Stres testi genellikle AF tanısı için önerilmese de, egzersiz sırasında AF'nin ortaya çıkışını değerlendirmede ve hız kontrol stratejilerini belirlemede faydalı olabilir[46]. Egzersizle tetiklenen AF, özellikle iskemik kalp hastalığından şüphelenilen hastalarda önemlidir ve egzersiz EKG'si gizli atriyal aritmileri açığa çıkarabilir[44].

2.6.1.3.4. Ambulatuvar kan basıncı izleme ve nabız palpasyonu:

Hipertansif hastalarda şüpheli AF vakalarında ambulatuvar kan basıncı izleme (ABPM) giderek daha fazla kullanılmakta olup, çalışmalar yerleşik aritmi tespit algoritmalarının AF tarama sonuçlarını iyileştirdiğini göstermektedir[43]. Nabız palpasyonu ise basit ancak etkili bir tarama yöntemi olmaya devam etmekte ve eğitimli personelin, EKG ile doğrulanmış vakalarla karşılaştırıldığında yüksek tespit doğruluğuna ulaştığı görülmektedir [50]. STROKESTOP gibi geniş çaplı tarama programlarında, nabız palpasyonu sonrası EKG ile doğrulama yapılması, yalnızca tek bir EKG kaydına kıyasla AF tanı oranlarını dört kat artırmıştır[43].

2.6.2. Atriyal Fibrilasyon için Uzun Süreli İzleme

2.6.2.1. Atriyal fibrilasyon tespiti için implante edilebilir döngü kaydediciler:

İmplante edilebilir döngü kaydediciler (ILR'ler), özellikle inme riski yüksek bireylerde veya nedeni bilinmeyen (kriptogenik) inme vakalarında uzun süreli atriyal fibrilasyon (AF) tespitinde önemli bir araç haline gelmiştir. Randomize kontrollü bir çalışma olan LOOP Çalışması, ILR tabanlı AF taramasının ardından uygulanan

antikoagülasyon tedavisinin inme insidansını düşürüp düşürmediğini değerlendirmiştir[49]. Çalışma, ILR ile izlenen katılımcıların %31,8'inde AF tespit edildiğini, buna karşın kontrol grubunda bu oranın yalnızca %12,2 olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, AF tespit oranlarındaki bu artışa rağmen, çalışmada ILR ve kontrol grupları arasında inme riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır[45].

2.6.2.2. Kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar ile atriyal fibrilasyon tespiti:

2.6.2.2.1. Kalp pilleri ve ICD tabanlı AF izleme:

Kalp pilleri ve implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD'ler) gibi kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar (CIED'ler), özellikle kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda uzun süreli ritim takibini sağlamak için etkili bir yöntemdir[47]. ASSERT Çalışması, kalp pilleri veya ICD'ler tarafından tespit edilen kısa süreli atriyal yüksek hızlı epizodların (AHRE'ler), daha önce AF teşhisi konmamış hastalarda bile inme riskini artırdığını göstermiştir[49]. Bu bulgu, subklinik AF epizodlarının önemli tromboembolik riskler taşıyabileceğini ve bu hastaların yakın takip edilmesi ve bireyselleştirilmiş yönetim stratejileri geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.Ancak kısa süreli ve asemptomatik AF epizodlarının klinik önemi ve hangi durumda antikoagülasyon başlanması gerektiği belirsizliğini korumaktadır.

SENSE Çalışması, ICD sistemlerine entegre edilen atriyal algılama elektrodunun AF tespit doğruluğunu önemli ölçüde artırdığını ve bu hastalar için daha iyi uzaktan izleme stratejilerine olanak sağladığını göstermiştir[47].

LOOP ve ASSERT çalışmaları ışığında subklinik AF için yönetim kararları her hasta için ayrı değerlendirilmeli ve AF yükü, inme risk skoru ve eşlik eden hastalıklar gibi faktörler dikkate alınarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri belirlenmelidir.

2.6.2.3. Akıllı saatler ve fotopletismografi sensörler:

Akıllı saatler gibi giyilebilir cihazlar, kalp ritmini sürekli izleyerek atriyal fibrilasyon (AF) tespiti için umut verici araçlar haline gelmiştir. Apple Heart Çalışması , akıllı saat tarafından tespit edilen düzensiz nabız bildirimlerinin %84'ünün EKG monitörü ile doğrulanan AF atakları ile örtüştüğünü göstermiştir[48]. Benzer şekilde, fotopletismografi (PPG) tabanlı cihazlar da çalışmalarda kullanılmış ve AF tanısının pozitif prediktif değerini artırmıştır[49].Ancak sık ektopik atım ve hareket artefaktı

nedeni ile düşük doğruluğa sebep olup yanlış yüksek pozitif değerlendirmeye neden olabilir. Bu da hem hasta yükünde hem sağlık sistemi kullanımında artışa neden olabilir[50].

2.7. TOPLUM BAZLI TARAMA VE HALK SAĞLIĞI YAKLAŞIMLARI

2.7.1. AF İçin Toplu Tarama: Faydalar ve Sınırlamalar

Atriyal fibrilasyon (AF) için toplu tarama, teşhis edilmemiş vakaları erken tespit ederek inme riskini azaltmayı ve hasta sonuçlarını iyileştirmeyi amaçlar. STROKESTOP çalışması, yaşlı bireylerde sistematik taramanın katılımcıların %3'ünde AF tespit ettiğini ve bu kişilerin %90'ından fazlasının antikoagülasyon tedavisine başladığını göstermiştir[51]. Buna rağmen, toplu tarama maliyet etkinliği, yüksek kaynak gereksinimi ve takip zorunlulukları nedeniyle hala tartışmalıdır[51].

2.7.2. Fırsatçı ve Sistematik Tarama Yaklaşımları

Fırsatçı tarama, ESC ve AHA kılavuzlarında önerilen birincil strateji olup, rutin muayeneler sırasında nabız palpasyonu veya tek derivasyonlu EKG kullanılarak AF tespiti yapılmasını içermektedir[52]. Buna karşılık, sistematik tarama AF'yi neredeyse iki kat daha fazla tespit eder (%1.8 vs. %1.1), bu da belirli popülasyonlarda daha etkili olmasını sağlar[46]. Ancak, daha yüksek sağlık harcamaları gerektirir ve düşük riskli bireylerde gereksiz tedaviye yol açabilir[46].

2.7.3. Yüksek Riskli Popülasyonlarda Tarama

Hedeflenmiş bir yaklaşım, etkinlik ve uygulanabilirlik arasında denge sağlayabilir. Yaşlı bireyler (≥75 yaş) ve hipertansif hastalar %10'un üzerinde AF prevalansına sahiptir, bu da seçici taramayı haklı çıkarmaktadır[46]. Tanı konmamış AF'si olan inme sonrası hastalar, tekrarlayan inme açısından yüksek risk altındadır, bu da uzun vadeli ritim izlemenin gerekli olduğunu göstermektedir[52]. ASSERT çalışması, kriptogenik inme hastalarında sürekli izlemeyi destekleyerek vakaların %30'unda subklinik AF tespit edildiğini göstermiştir[46].

2.8. TANI BULGULARINA DAYALI KLİNİK KARAR VERME

Atriyal fibrilasyon (AF) yönetimi, doğru tanı yolları, inme önleme stratejileri ve tedavi seçimlerine dayanır. Giyilebilir teknoloji, implante edilebilir döngü kaydediciler (ILR) ve ileri görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler, AF tespiti ve risk sınıflandırmasını önemli ölçüde iyileştirmiştir.

2.8.1. AF Yönetimi İçin Tanısal Yaklaşımlar

Ritim tespitinin ötesinde, ileri görüntüleme teknikleri (kalp MRI ve BT taramaları) AF risk değerlendirmesi ve prosedürel planlama için kritik anatomik veriler sunar. Görüntüleme, özellikle sol atriyal fibrozis, atriyal dilatasyon ve pulmoner ven anatomisini belirleyerek tedavi stratejilerini etkileyebilir[53].

Atriyal fibrilasyon (AF) tanısında transtorasik ekokardiyografi (EKO), odacık boyutları ve fonksiyonları, kapak yapıları ile sağ ventrikül basıncının değerlendirilmesinde temel rol oynar. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), antiaritmik ilaç seçimini ve ablasyon gibi ritim kontrolü stratejilerinin önceliğini belirlemede etkili bir parametredir. Ayrıca, strain görüntüleme, amiloidoz gibi infiltratif kardiyomiyopati şüphesini destekleyebilir[54]. Sol atriyum (LA) boyutu ve fonksiyonu da EKO ile değerlendirilir; bozulmuş LA kompliyansı, AF gelişimi ve kalıcılığıyla ilişkilidir. LA volümünün büyük olması, ablasyon sonrası AF nüksünün en güçlü belirleyicilerindendir. Bu nedenle EKO, tanı koymanın ötesinde tedavi kararlarını da şekillendirir[55].

2.9. ATRİYAL FİBRİLASYONUN TEDAVİSİ

2.9.1. Komorbidite ve Risk Faktörlerinin Yönetilmesi

Atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde ritim ve hız kontrolü kadar önemli olan bir diğer unsur, hastalığa eşlik eden komorbid durumların ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin etkin yönetimidir. Bu yaklaşım, yalnızca aritminin semptomatik yükünü azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda sinüs ritminin korunmasında da önemli kazanımlar sağlamaktadır.

Kilo fazlalığı, AF için başlıca modifiye edilebilir risk faktörlerinden biridir. Klinik rehberlerde, vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda kilo kaybı ile birlikte risk faktörlerinin kontrol altına alınması, birinci basamak öneri (Class I, LOE: B-R) olarak sunulmaktadır[56]. Aune ve arkadaşlarının çalışmasında, yaşam tarzı müdahalesi uygulanan grupta anlamlı kilo kaybı (ortalama 14,3 kg) ile birlikte AF sıklığı ve semptom şiddetinde belirgin azalma gözlemlenmiştir[57]. Komorbid hastalıkların eşzamanlı yönetimi, ritim stabilitesi açısından belirleyici bir faktördür. Hendriks ve arkadaşlarının randomize kontrollü çalışmasında, hedefe yönelik komorbidite tedavilerinin (hipertansiyon, dislipidemi, obezite vb.) uygulandığı grupta kan basıncı, lipid profili ve vücut ağırlığında iyileşmelerin yanı sıra sinüs ritminin daha iyi korunduğu gösterilmiştir[58]. Uyku apnesi, AF nüksüyle güçlü şekilde ilişkilidir. Shukla ve arkadaşları, CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisinin, OSAS tanılı hastalarda AF nüks oranını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir[59]. Kardiyak rehabilitasyon programlarının, sadece fiziksel kondisyonu artırmakla kalmayıp, ritim kontrol tedavilerinin başarısını da olumlu etkilediği gösterilmiştir[60]. Bu programlar içerisinde egzersiz eğitimi, diyabet yönetimi, psikososyal destek gibi çok boyutlu yaklaşımlar yer almakta ve hastaların tedaviye uyumunu artırmaktadır. Ayrıca, sigara ve alkol tüketimi gibi yaşam tarzına dair faktörlerin sınırlandırılması, AF yükünü azaltmada temel stratejilerdendir. Haftalık alkol tüketiminin 30 gramın altına çekilmesi ve sigaranın bırakılması yönünde yapılan müdahalelerin ritim stabilitesine olumlu katkılar sağladığı [56]. Özellikle persistan AF olgularında bu müdahalelerin, invaziv ritim kontrol tedavilerinin başarısını belirleyici ölçüde artırdığı vurgulanmaktadır.

2.9.2. İnme ve Tromboembolizmden Korunma

Atriyal fibrilasyona (AF) bağlı inme riski, özellikle yaşlı ve ek hastalıkları bulunan popülasyonlarda son derece belirgindir. Tromboembolik komplikasyonların önlenmesi amacıyla uygulanan tedavi stratejileri, hastanın bireysel risk profiline göre belirlenmelidir. Bu risk değerlendirmesinde en sık kullanılan araçlar arasında CHA_2DS_2-VASc ve HAS-BLED skorlamaları yer alır. CHA_2DS_2-VASc skoru ≥2 olan erkekler ve ≥3 olan kadınlar için oral antikoagülan (OAK) tedavisi önerilmekte; buna karşılık HAS-BLED skoru ≥3 olan bireylerde kanama riski artışı nedeniyle yakın takip ve dikkatli doz yönetimi önerilmektedir[57].

Uzun yıllar boyunca OAK tedavisinde vitamin K antagonistleri (VKA), özellikle warfarin, temel tedavi ajanı olarak kullanılmıştır ve mekanik protez kapaklarda olmazsa olmazdır. Warfarin, iskemik inme riskini %64 oranında azaltmakta, aspirin ise bu riski yalnızca %22 oranında düşürebilmektedir. Ancak, warfarin tedavisinin dar terapötik aralığı, sık INR takibi gerektirmesi ve gıda/ilaç etkileşimleri gibi kısıtlılıkları, yeni nesil antikoagülanların (DOAK/NOAK) geliştirilmesini teşvik etmiştir[56].

DOAK'lar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban), sabit dozda kullanılabilmeleri, daha öngörülebilir farmakokinetik profilleri ve özellikle intrakraniyal kanama riskinin belirgin şekilde daha düşük olması nedeniyle günümüzde VKA'lara göre tercih edilmektedir[61]. Örneğin, dabigatran 150 mg, iskemik inme üzerine warfarin'e üstünlük göstermiş ajanlardandır. Edoksaban, stroke ve sistemik emboli açısından warfarin'e karşı eşdeğer koruma sağlarken, majör kanama olaylarını anlamlı şekilde azaltmıştır[57].

Apiksaban, hem stroke riskini azaltmada hem de majör kanama açısından en dengeli profil sunan ajan olarak dikkat çekmektedir. Bu özelliğiyle, özellikle yaşlı, renal fonksiyonu sınırlı veya düşme riski yüksek hastalarda tercih edilen ilk DOAK konumundadır[57]. Yine de apiksaban dahil tüm DOAK'larda gastrointestinal kanama riski, warfarin ile karşılaştırıldığında hafif artış göstermiştir [56]. DOAK'ların önemli avantajlarından biri de acil durumlarda etkilerinin hızlı şekilde geri döndürülebilmesidir. Dabigatran için idarucizumab, faktör Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban) için ise andexanet alfa gibi antidotlar klinik kullanımda mevcuttur [56]. Bununla birlikte, oral antikoagülan tedavi, kanama riski nedeniyle tüm hastalarda uygulanamayabilir. Bu durumda, sol atriyal apendiksin (LAA) mekanik olarak kapatılması**,** özellikle uzun dönem antikoagülasyon kontrendikasyonu olan hastalar için alternatif bir strateji sunar. Bu yaklaşım ilk kez PLAATO çalışmasında klinik olarak uygulanabilir bulunmuş, daha sonra Watchman ve Amplatzer gibi cihazlarla yapılan çalışmalarda etkinliği desteklenmiştir[61].Sol atriyal apendiks kapatılması, günümüzde Avrupa ve Amerikan kılavuzlarında sınıf IIb düzeyinde, seçilmiş hasta grupları için önerilmektedir[61]. Tüm bu veriler ışığında, inme ve tromboembolizmden korunma stratejisi, yalnızca antikoagülan ajan seçimi değil, aynı zamanda hasta özelinde kanama riski, komorbiditeler, yaşam beklentisi ve tedaviye uyum gibi birçok klinik parametre dikkate alınarak planlanmalıdır. Gerçek yaşam

verileri, antikoagülan tedavi önerilmesine rağmen hastaların yaklaşık %50'sinin bu tedaviyi almadığını; bu durumun genellikle hasta direncinden ziyade sağlık sistemi kaynaklı organizasyonel sorunlardan kaynaklandığını göstermektedir[62].

2.9.3. Hız Kontrolü Stratejisi

Atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde hız kontrolü, özellikle kalıcı AF varlığında ve ritim kontrolünün riskli ya da etkisiz olduğu durumlarda ilk basamak yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu strateji; ileri yaş, frailite ve komorbidite yükü yüksek hastalarda, ritim kontrolüne göre daha güvenli ve tolere edilebilir bir seçenek sunar. Li ve arkadaşları, hız kontrolünün özellikle yaşlı ve kırılgan hastalarda AF yönetiminin temel taşı olduğunu ve hemodinamik stabiliteyi artırarak palpitasyon, halsizlik ve nefes darlığı gibi semptomları azalttığını bildirmiştir[63].

Hız kontrolü, kalp hızının istirahatte <80 bpm, egzersiz sırasında ise <110 bpm hedefleriyle sınırlandırılmasını amaçlar. Ancak bu hedeflerin ne kadar katı tutulacağı uzun süre tartışılmıştır. RACE II çalışmasında Van Gelder ve arkadaşları, kalıcı AF'li hastalarda gevşek (lenient) hız kontrolünün, sıkı (strict) kontrol kadar etkili olduğunu ve uygulanmasının daha kolay olduğunu göstermiştir. Çalışmada lenient kontrol grubundaki hastaların %97.7'si hedef kalp hızına ulaşırken, sıkı kontrol grubunda bu oran %67.0'de kalmış ve daha fazla klinik ziyaret gerekmiştir. Ayrıca sıkı kontrol grubunda bradikardi, senkop ve pacemaker implantasyonu gibi ilaç ilişkili advers olaylar daha sık görülmüştür[64].

Bu bulgular Groenveld ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde de doğrulanmıştır. Çalışmada sıkı ve gevşek hız kontrolü stratejileri arasında mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca klinik pratikte en sık tercih edilen hız kontrol ajanları sırasıyla beta blokerler, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve digoksin olarak bildirilmiştir[65].

Ritim kontrolü yerine hız kontrolü uygulanan hastaların sonuçlarının benzer olduğu, STAF çalışmasında da gösterilmiştir. Opolski ve arkadaşları, hız kontrolü uygulanan grupta kardiyovasküler olay oranlarının ritim kontrol grubuna benzer olduğunu, ayrıca hastaneye yatışların daha az ve advers olayların daha düşük oranla gerçekleştiğini saptamıştır[66].

Tedavi tercihi bireyselleştirilmelidir. Hastanın yaşı, komorbiditeleri, semptom yükü ve tercihi bu kararı etkileyen başlıca faktörlerdir. Özellikle kalıcı AF ve korunmuş sol ventrikül fonksiyonu varlığında hız kontrolü sıklıkla tercih edilmektedir. Amerikan Kardiyoloji Koleji yayınlarında, bu tercihin hasta merkezli karar verme çerçevesinde ele alınması gerektiği vurgulanmaktadır [67].

Tablo 2. AF' de Hız Kontrolü İçin Kullanılan Ajanlar[68]

AF'de Hız Kontrolü İçin İlaçlar			
İntravenöz Uygulama	**Ajan[1]**	**Oral İdame Dozu**	**Uyarılar**
Beta Blokerler[2]			
2.5–5 mg bolus (2 dakikada); maksimum 15 mg	Metoprolol tartarat	25–100 mg günde 2 kez	Astım durumunda, non-selektif beta blokerlerden kaçınılmalıdır. Akut kalp yetersizliği ve ciddi bronkospazm öyküsünde uygun değildir
	Metoprolol XL (süksinat)	50–200 mg günde 1 kez	
	Bisoprolol	1.25–20 mg günde 1 kez	
	Atenolol[2]	25–100 mg günde 1 kez	
500 µg/kg i.v. bolus (1 dakikada); ardından 50–300 µg/kg/dk	Esmolol		
100 µg/kg i.v. bolus (1 dakikada); ardından 10–40 µg/kg/dk	Landiolol		
	Nebivolol	2.5–10 mg günde 1 kez	
	Karvedilol	3.125–50 mg günde 2 kez	
Non-dihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokerleri			
2.5–10 mg i.v. bolus (5 dakikada verilir)	Verapamil	Günde 2 kez 40 mg'dan başlayarak 480 mg'a kadar (uzatılmış salınımlı)	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤ %40 ise uygun değildir. Karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması yapılmalıdır.
0.25 mg/kg i.v. bolus (5 dakikada), ardından 5–15 mg/saat	Diltiazem	Günde 3 kez 60 mg'dan başlayarak 360 mg'a kadar (uzatılmış salınımlı)	
Digital Glikozitler			
0.5 mg i.v. bolus (toplam 0.75–1.5 mg / 24 saatte bölünerek verilir)	Digoksin	0.0625–0.25 mg/gün	Yüksek plazma düzeyleri advers (istenmeyen) olaylarla ilişkilidir. Digoksin tedavisine başlamadan önce böbrek fonksiyonu kontrol edilmeli ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda doz ayarlanmalıdır.
0.4–0.6 mg	Digitoksin	0.05–0.1 mg/gün	
Diğer			
300 mg i.v. 250 mL %5 dekstroz içinde 30–60 dakikada (tercihen santral venöz kateterle), ardından 900–1200 mg i.v. / 24 saat (500–1000 mL içinde seyreltilerek)	Amiodaron[4]	200 mg/gün idame doz. Yükleme: 4 hafta boyunca günde 3 kez 200 mg, ardından 200 mg/gün veya daha az	İyot hassasiyeti olanlarda kontrendikedir. Ciddi olası yan etkiler görülebilir (akciğer, göz, karaciğer ve tiroid dahil). Çok sayıda ilaç etkileşimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Maksimum dozlar, her ilacın ürün bilgisine göre belirlenmiştir.

1: Tüm hız kontrol ilaçları, Wolff–Parkinson–White sendromunda kontrendikedir; intravenöz amiodaron da buna dahildir.
2: Diğer beta-blokerler mevcuttur, ancak AF'de spesifik hız kontrol tedavisi olarak önerilmediğinden burada belirtilmemiştir (örneğin propranolol ve labetalol).
3: Atenolol ile ilgili veri yoktur; ejeksiyon fraksiyonu düşük olan kalp yetmezliği hastalarında veya gebelikte kullanılmamalıdır.
4: Yükleme protokolü değişkenlik gösterebilir; toplam doz hesaplanırken i.v. doz dikkate alınmalıdır.

2.9.3.3. Atriyoventriküler nodal ablasyon:

Atriyoventriküler nodal ablasyon (AVNA), ilaç tedavisine dirençli atriyal fibrilasyon (AF) olgularında semptom kontrolü ve ventriküler hızın düzenlenmesi amacıyla başvurulan etkili bir yaklaşımdır. Özellikle yüksek ventrikül yanıtı olan ve ritim kontrol stratejilerinden fayda görmeyen hastalarda, kalıcı pacemaker implantasyonu ile birlikte uygulanır. Bu yaklaşımın temel hedefi, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır[69]. AVNA işleminin ardından uygulanacak pacing yöntemi önem arz etmektedir. Geleneksel olarak sağ ventrikül pacingi tercih edilmekle birlikte, ventriküler dissenkroni riski nedeniyle alternatif pacing stratejileri gündeme gelmiştir. AV nod ablasyonundan (AVNA) sonra uygulanan konvansiyonel sağ ventrikül pacing, ventriküler asenkroniye yol açabilir ve bu durum sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilir[70]. Bu kapsamda, sol dal veya biventriküler pacing gibi resenkronizasyon stratejileri tercih edilebilir. Son dönemlerde yapılan araştırmalar, AVNA sonrası konduksiyon sistemi pacing yöntemlerinin (His demeti ya da sol dal demeti pacing) klasik pacing yöntemlerine göre daha fizyolojik bir ventriküler aktivasyon sağladığını ve sol ventrikül fonksiyonlarını daha iyi koruduğunu göstermektedir[71].

2.9.5. Ritim Kontrolü Stratejisi

Bu yaklaşımda temel amaç, sinüs ritminin yeniden sağlanması yoluyla semptomların hafifletilmesi, egzersiz kapasitesinin artırılması ve kalp fonksiyonlarının iyileştirilmesidir[72]. Ritim kontrolü, genellikle genç hastalarda, yapısal kalp hastalığı olmayan bireylerde ya da belirgin semptomları olanlarda öncelikli olarak tercih edilir (Tablo 3). Bununla birlikte, antiaritmik ilaçların sınırlı etkinliği ve potansiyel yan etkileri ritim kontrolünün yaygın kullanımını sınırlayan unsurlar olmuştur. PIAF çalışması, ritim kontrolü uygulanan hastalarda egzersiz kapasitesinde artış sağlansa da, genel yaşam kalitesi açısından rate kontrolüne üstünlük göstermediğini belirtmiştir [72].

Son yıllarda yapılan daha kapsamlı çalışmalar, özellikle semptomatik hastalarda ritim kontrolünün, özellikle de kateter ablasyonunun, yaşam kalitesi ve aritmi yükü açısından önemli avantajlar sunduğunu ortaya koymuştur. CAPTAF

çalışmasında, ablasyon uygulanan hastalarda yaşam kalitesi skorlarının anlamlı şekilde arttığı ve atriyal fibrilasyon yükünün önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir[73]. CABANA çalışması da benzer şekilde, ablasyonun semptom kontrolü ve yaşam kalitesini iyileştirmede ilaç tedavisine göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur[74].

Tablo 3. Ritim ve Hız Kontrolünü Seçerken Dikkat Edilecek Hususlar[15]

Hız Kontrolünü Destekler	Değişken	Ritim Kontrolünü Destekler	
Hız kontrolünü tercih eder	Hasta tercihi	Ritm kontrolünü tercih eder	Hasta Faktörleri
Daha yaşlı	Yaş	Daha genç	
Uzun süreli AF öyküsü	Önceden var olan AF öyküsü	Daha kısa süreli AF öyküsü	
Daha az semptom	Semptom yükü	Daha Fazla Semptom	
Kalp hızı kolay kontrol edilebilir	AF'de hız kontrolü	Kalp hızı kontrolü zor	Fizik Muayene ve Anatomik Bulgular
LA daha büyük	LA boyutu	LA daha küçük	
LV disfonksiyonu az	LV Fonksiyonu	LV disfonksiyonu fazla	
AV yetmezliği az	AV yetmezliği	AV yetmezlik fazla	

Özellikle dikkat çekici olan EAST-AFNET 4 çalışması, ritim kontrolünün hastalığın erken evrelerinde uygulanması durumunda sadece semptomları değil, kardiyovasküler olayları da azalttığını göstermiştir[75].Bu çalışma, erken müdahale ile sağlanan ritim kontrolünün, uzun dönem klinik sonuçlar açısından da fayda sağlayabileceğini vurgulamaktadır.

2.9.5.1. Elektriksel kardiyoversiyon:

Elektriksel kardiyoversiyon (EKV), atriyal fibrilasyon (AF) yönetiminde ritim kontrolü sağlamak amacıyla sıklıkla tercih edilen etkili bir girişimsel yöntemdir. Özellikle semptomatik, hemodinamik olarak stabil olmayan ya da farmakolojik tedaviye yanıtsız hastalarda sinus ritminin hızlı geri kazanımını hedefler. Uygulamada en sık kullanılan iki dalga formu biphasic ve monophasic şoklardır. Biphasic şoklar, daha düşük enerjiyle daha yüksek başarı oranı sağlamaları nedeniyle güncel kılavuzlarda öncelikli olarak önerilmektedir[76]. Literatürde, biphasic şokların ilk uygulamada kardiyoversiyon başarısının daha yüksek olduğu ve toplam enerji gereksinimini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir[77]. Büyük ölçekli gözlemsel ve randomize çalışmalarda, bifazik şokla sinus ritmine dönüş oranının %90'lara ulaştığı ve ortalama enerji ihtiyacının 200 joule'ün altında kaldığı bildirilmektedir[78]. Monofazik şoklara kıyasla %40'a varan enerji tasarrufu ve daha az şok ihtiyacı söz konusudur[76]. EKV'nin başarısını artırmak amacıyla antiaritmik ilaçlarla ön tedavi uygulamaları da gündemdedir. Özellikle amiodaron, kardiyoversiyon öncesi verildiğinde hem başarı oranlarını artırmakta hem de nüksleri azaltmaktadır. Um ve ark.'nın meta-analizinde, amiodaronla ön tedavi edilen hastalarda sinus ritmine dönüş olasılığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur[79].

2.9.5.2. Farmakolojik kardiyoversiyon:

Farmakolojik kardiyoversiyon, atriyal fibrilasyonun tedavisinde sedasyon gerektirmeyen ve klinik olarak stabil hastalarda etkili şekilde kullanılan bir yaklaşımdır. Özellikle erken dönemde uygulandığında, ritim kontrolü amacıyla tercih edilebilecek çeşitli ajanlar mevcuttur (Tablo 4).

Yapısal kalp hastalığı bulunmayan bireylerde flecainide ve propafenone sık kullanılan sınıf IC antiaritmiklerdir. Oral yolla tek doz uygulama ile yüksek başarı oranları elde edilebilmekte ve bu ilaçlar hasta tarafından evde kullanılabilmektedir[80]. Ancak bu ajanların kullanımı bazı riskleri beraberinde getirebilir. Özellikle kısa PR aralığına sahip ve hızlı atriyoventriküler iletimi olan bireylerde, sınıf I antiaritmikler ile 1:1 atriyal flutter gelişme riski artmaktadır[81].

Tablo 4. Ritim Kontrolü İçin Kullanılan Ajanlar[68]

İlaç	Uygulama Yolu	İlk Doz	İdame Dozu (Uzun Süreli Kullanım)	Sinüs Ritmine Ulaşımda Başarı Oranı ve Süresi	Uyarılar
Flecainide	Oral	200–300 mg tek doz	[uzun dönem] 50–150 mg günde 2 kez	%50–60 3 saatte, %75–85 6–8 saatte(3-8 saat arası)	• Ciddi yapısal veya koroner arter hastalığı, Brugada sendromu veya ileri böbrek yetmezliği (CrCl <35 mL/dk/1.73 m²) olan hastalarda kullanılmamalıdır. • Pill-in-the-pocket kullanımı öncesinde, hastane ortamında güvenlik ve etkinliğin önceden belgelenmesi önerilir. • Atriyal flutter'a dönüşüm durumunda 1:1 iletişimi önlemek için bir AVN bloklayıcı ajan uygulanmalıdır. • QRS genişliği >%25 olursa veya dal bloğu gelişirse ilaç infüzyonu kesilmelidir. • Sinüs düğüm hastalığı ve AVN disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. • Atriyal flutter'ı dönüştürmek amacıyla
	Intravenöz	1–2 mg/kg 10 dakikada	—	52%–95% (6 saate kadar)	
Propafenone	Oral	450–600 mg	[uzun dönem] 150–300 mg günde 3 kez	%45–55 3 saatte, %69–78 8 saatte(3-8 saat arası)	
	Intravenöz	1.5–2 mg/kg 10 dakikada		43%–89% (6 saate kadar)	
Amiodaron	İntravenöz (veya oral)	300 mg i.v. (30–60 dakikada)	900–1200 mg i.v. / 24 saatte veya oral 200 mg × 3/gün (4 hafta)	%44 (8–12 saate kadar hatta birkaç gün)	• Mehir gelişebilir (büyük bir periferik ven kullanılmalıdır, intravenöz uygulamadan >24 saat kaçının ve tercihen volümetrik pompa kullanılmalı). • Hipotansiyon, bradikardi/atriyoventriküler blok, QT uzaması meydana gelebilir. • Hipertiroidili hastalarda yalnızca başka seçenek yoksa kullanılmalıdır (tirotoksikoz riski nedeniyle). • Geniş kapsamlı ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır.
Ibutilid	İntravenöz	1 mg (10 dakikada) <60 kg: 0.01 mg/kg	1 mg tekrar dozu (ilk dozdan 10–20 dk sonra)	AF için: %31–51 (30–90 dk) AFL için: %60–75 (60 dk)	• QT uzaması ve torsades de pointes'e neden olabileceğinden, kardiyak bakım ünitesinde kullanılmalıdır. • Olası proaritmik etkileri saptamak amacıyla uygulamadan sonra en az 4 saat EKG takibi yapılmalıdır. • Uzamış QT, belirgin LVH veya düşük LVEF bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.
Vernakalant	İntravenöz	3 mg/kg (maksimum 339 mg, 10 dakikada)	2 mg/kg (maksimum 226 mg, 10–15 dk sonra)	%50 başarı (10 dakika içinde)	• Arteriyel hipotansiyon (SBP <100 mmHg), son 1 ay içinde geçirilmiş akut koroner sendrom (AKS), NYHA sınıf III veya IV kalp yetersizliği, QT uzaması veya ciddi aort stenozu olan hastalarda kullanılmamalıdır. • Arteriyel hipotansiyon, QT uzaması, QRS genişlemesi veya non sustained ventriküler taşikardiye neden olabilir.

Sinüs ritmini korumaya yönelik uzun süreli dozajlar köşeli parantez içinde belirtilmiştir.
Dronedaron için uzun dönem oral dozaj günde 2 kez 400 mg, sotalol için ise günde 2 kez 80–160 mg'dır.

Flecainide'in intravenöz formu da mevcut olmakla birlikte, bazı çalışmalarda vernakalant ile karşılaştırıldığında daha geç etki gösterdiği bildirilmiştir. Flecainide ile ortalama dönüş süresi 163 dakika iken, vernakalant ile bu süre yalnızca 10 dakika olarak saptanmıştır[82]. Benzer şekilde, vernakalantın uygulamadan sonraki ilk 90 dakikada %51.7 oranında ritim dönüşü sağladığı, amiodaron ile bu oranın yalnızca %5.2 olduğu bildirilmiştir[83]. Amiodaronun etkisinin genellikle daha geç başladığı ve 24 saate kadar uzadığı görülmektedir. Ancak bu ajan, özellikle yapısal kalp hastalığı olan veya diğer ilaçları tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir[84]. Farmakolojik kardiyoversiyonda en yüksek başarıyı ilk 4 saat içinde gösteren ajanlar arasında vernakalant ve flecainide öne çıkmaktadır. Propafenone da benzer bir profil sergilemektedir[85]. Sonuç olarak, farmakolojik kardiyoversiyon kararı verilmeden önce etki süresi, proaritmik risk ve hasta profili dikkatle değerlendirilmelidir.

2.9.5.3. Kriyoablasyonun mekanizması ve klinik Yeri:

2.9.5.3.1. Fizyopatolojik temel; hücresel buz kristalleri ve reperfüzyon hasarı:

Kriyobalon ablasyon, hücresel düzeyde oluşturduğu kontrollü doku harabiyeti sayesinde atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde etkin bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. İşlem sırasında uygulanan kriyotermal enerji, doku sıcaklığını hızla düşürerek hücre içi ve dışı buz kristallerinin oluşmasına neden olur. Bu kristaller, hücre zarını mekanik olarak bozarak hücresel lizise neden olur. Sürecin çözülme evresinde ise ozmotik dengenin bozulması sonucu hücre içine ani su akışı meydana gelir, bu da hücre şişmesi, lizis ve apoptoz ile sonuçlanır[86]. Bu fizyopatolojik etkilerin yanı sıra, kriyoablasyonun reperfüzyon hasarına neden olan mikrovasküler düzeyde sekonder etkileri de söz konusudur. Endotel disfonksiyonu, mikrotrombus oluşumu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı gibi faktörler, hem doku hasarının kalıcılığını hem de lezyon genişliğini belirleyen unsurlar arasında yer alır. Kriyojenik lezyonların tam gelişiminin saatler sürdüğünü, bu sürecin yalnızca dondurma esnasında değil, çözülme sonrası devam eden inflamasyon ve reperfüzyon etkileriyle de şekillendiğini bildirmiştir. Ek olarak, kriyoablasyon uygulandığında çevredeki doku yapılarının çoğunlukla korunması, bu yöntemin selektif doku yıkımı açısından RF ablasyona göre avantaj sağlamasına neden olmaktadır[87].

2.9.5.3.2. Kriyoablasyon prosedür akışı:

Kriyobalon ablasyon işlemi belirli bir algoritma çerçevesinde ilerler. Transseptal ponksiyonla sol atriyuma ulaşıldıktan sonra, özel olarak tasarlanmış balon kateter pulmoner ven ostiyumuna yönlendirilir. Kateter balonu şişirilerek venin girişine oturtulur ve kontrast madde ile tam oklüzyonun sağlandığı doğrulanır. Oklüzyon kalitesi balonun doğru pozisyonda olduğunu ve enerji transferinin homojen gerçekleşeceğini garantiler[88]. Prosedür süresince uygulanan enerji genellikle 180-240 saniye aralığındadır. İkinci jenerasyon balonlar, soğutucu gazın periferik çıkışı sayesinde daha geniş bir yüzey alanına homojen ısı dağılımı sağlar[86]. Üçüncü jenerasyon balon sistemlerinde ise optimizasyonlar sayesinde doku-şişme süresi kısalmış, başarı oranı artmıştır. Sağ pulmoner venlerde uygulama sırasında frenik sinir hasarını önlemek için, diyafram palpasyonu ve eşzamanlı pacing önerilmektedir[89]. Ayrıca kriyotermal hasarın hedeflenen doku dışına yayılmaması için balon boyutunun

doğru seçilmesi, ven anatomisinin pre-prosedürel görüntüleme ile değerlendirilmesi önem arz eder.

2.9.5.3.3. Pulmoner ven izolasyonu ile ilişkisi:

AF'nin en sık kaynaklandığı odaklar pulmoner ven kökenlidir. Bu nedenle ablasyon stratejilerinin temel amacı, bu venlerin sol atriyumla olan elektriksel iletişimini kesmektir. Kriyobalon ablasyon, anatomik olarak ostiyumu çevreleyen dairesel lezyonlar oluşturarak pulmoner ven izolasyonu (PVI) sağlar. Bu yönüyle noktasal RF ablasyonlara göre daha kısa sürede daha geniş ve transmural lezyonlar üretme potansiyeline sahiptir[90]. FIRE AND ICE çalışmasında, kriyobalon ve RF ablasyon grupları arasında AF rekürrens oranlarında benzerlik bulmuş, ancak kriyobalon grubunda işlem süresi ve hastane yatış süresinin daha kısa olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca PV yeniden bağlantı oranları kriyobalonda daha düşüktür. Bu da kriyoablasyonun, özellikle tecrübeli olmayan merkezlerde dahi yüksek başarı oranlarıyla uygulanabileceğini göstermektedir[91].

2.9.5.3.4. Kriyoablasyonun avantajları ve limitasyonları:

Kriyobalon ablasyonun birçok avantajı mevcuttur. Öncelikle işlemin kısa sürmesi, düşük operatör bağımlılığı, daha az floroskopi süresi ve hastane yatış süresinin kısa olması başlıca avantajlarındandır[92]. Ayrıca PV ostiyumuna uygulanan tek seferlik enerji, çok sayıda RF uygulamasına gerek kalmadan izolasyon sağlar. Bu, hem prosedür komplikasyonlarını hem de operatör yorgunluğunu azaltır. Bununla birlikte, kriyoablasyonun sınırlılıkları da mevcuttur. Özellikle frenik sinir hasarı, sağ üst pulmoner ven izolasyonu sırasında ciddi bir komplikasyon olarak öne çıkar. Diyafram felci riski nedeniyle prosedür boyunca sinir fonksiyonu sürekli olarak değerlendirilmelidir[89]. Ayrıca kriyoablasyon ile elde edilen lezyonlar anatomik sınırlamalar nedeniyle bazı olgularda eksik kalabilir. Sol atriyal posterior duvarda, belirgin pektinat kaslar veya geniş ven ostiyumları lezyon homojenliğini olumsuz etkileyebilir.

2.9.5.3.5. Güncel kılavuzlarda yeri ve endikasyonları:

Güncel kılavuzlar doğrultusunda atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde kateter ablasyonu, özellikle semptomatik hastalarda önemli bir tedavi alternatifi haline gelmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ile Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC), Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Heart Rhythm Society (HRS) tarafından

yayımlanan son kılavuzlar, semptomatik AF hastalarında kateter ablasyonunun düşünülmesini güçlü şekilde önermektedir[93]. Bu öneri, ilaç tedavisinin sınırlı etkinliğine ve ablatif tedavilerin ritim sağlama başarısına dayanmaktadır. Özellikle paroksismal AF hastalarında, ritim kontrolü amacıyla ilk basamak tedavi olarak ablatif yöntemlerin değerlendirilmesi yönünde önemli veriler elde edilmiştir. Cryo-FIRST çalışmasında, semptomatik paroksismal AF'si olan ve daha önce antiaritmik ilaç kullanmamış hastalarda, kriyobalon ablasyonunun antiaritmik ilaç tedavisine göre atriyal aritmi rekürrensini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, kriyoablasyon uygulanan grupta ritm bozukluğu tekrarı %17.8 iken, ilaç grubunda bu oran %32.4 olarak bildirilmiştir[89]. Bu sonuçlar, erken evre hastalarda ablasyonun sadece ikinci seçenek değil, birincil tedavi yaklaşımı olabileceğini ortaya koymaktadır. Kalp yetersizliği ile birlikte seyreden AF olgularında ise ablasyonun klinik sonuçları giderek daha fazla destek kazanmaktadır. CABANA çalışmasına dahil edilen NYHA sınıf II ve üzeri kalp yetersizliği olan hastalarda, ablasyon grubunda primer bileşik sonlanım noktası olan ölüm, inme, ciddi kanama veya kardiyak arrest oranlarında %36'lık göreli azalma gözlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite oranı da %43 oranında azalmıştır[94]. Aynı çalışmanın ritim takibi analizinde, ablasyon grubunda hem semptomatik hem asemptomatik AF atakları %48 azalmış, AF yükü 12. ayda %6.3'e gerilemiştir[95]. Bu etkiler, tedavi kılavuzlarına ablasyonun giderek daha erken evrelerde önerilmesinin önünü açmıştır. Özellikle kalp yetersizliği ile AF birlikteliğinde yapılan CASTLE-AF çalışması, ablasyonun efor kapasitesini ve LVEF değerlerini anlamlı derecede iyileştirdiğini ve NYHA I–II evresindeki hastalarda daha belirgin klinik fayda sağladığını göstermiştir[93]. Bununla birlikte, AMICA çalışmasında ileri kalp yetersizliği olan hastalarda ablasyonun, medikal tedaviye göre LVEF üzerinde ek bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir[96]. Bu nedenle, rehberlerde ablasyonun yeri hastanın semptom düzeyi ve kalp yetersizliği şiddetine göre şekillendirilmektedir. Uzun dönem sonuçlara bakıldığında, Scherr ve ark. tarafından yürütülen 5 yıllık takip çalışmasında, persistan AF hastalarında AF'nin ablasyonla sonlandırılması hedeflenerek yapılan çoklu işlemler sonucunda %63 oranında antiaritmik ilaçsız sinüs ritmi sağlandığı bildirilmiştir[97]. Bu bulgular, ablasyonun uzun vadede ritm kontrolünde yüksek etkinliğini desteklemekte ve güncel kılavuzlara temel teşkil etmektedir. Sonuç olarak, mevcut kılavuzlar AF tedavisinde kateter ablasyonunu, özellikle semptomatik hastalar, başarısız ilaç tedavisi sonrası olgular ve

kalp yetersizliği ile birlikte seyreden AF durumlarında önemli bir tedavi seçeneği olarak konumlandırmaktadır. Klinik karar verme sürecinde, hastanın semptom profili, yapısal kalp hastalığı varlığı ve eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak ablasyon endikasyonu bireyselleştirilmelidir.

2.9.5.4. Radyo-frekans ablasyon:

Radyo-frekans (RF) ablasyon, atriyal fibrilasyonun (AF) ritim kontrolünde yaygın kullanılan, etkinliği yüksek bir girişimsel tedavi yöntemidir. Paroksismal AF olgularında, pulmoner ven izolasyonu (PVI), güncel kılavuzlarda birinci basamak olarak önerilmektedir[98]. Bu yöntemde, pulmoner venler çevresine oluşturulan dairesel lezyonlarla ven-sol atriyum iletimi kesilir[99]. İrrigasyonlu kateterler ve temas kuvveti ölçümü gibi teknolojiler sayesinde lezyon kalitesi artırılmış, transmural ve kalıcı lezyonlar oluşturularak rekürrens oranları düşürülmüştür. ATTEST çalışmasında, RF ablasyonun, AF'nin persistan forma ilerlemesini ilaç tedavisine göre anlamlı düzeyde geciktirdiği gösterilmiştir[96]. Ancak CPVI stratejisi, özellikle persistan AF'de sınırlı etki göstermektedir. Pulmoner ven dışı tetikleyiciler ve atriyal substratların devam etmesi, rekürrens riskini artırmaktadır. Bu nedenle, yüksek frekanslı kaynaklara (HFS) ya da rotor bölgelerine yönelik hedefli ablasyon stratejileri geliştirilmiştir. RADAR-AF çalışmasında, paroksismal AF hastalarında HFS'ye yönelik ablasyonun CPVI kadar etkili olduğu ve daha az komplikasyona yol açtığı gösterilmiştir[100]. CONFIRM çalışmasında ise rotor ve odak noktalarına uygulanan ablasyonun, geleneksel ablasyona göre üç yıllık takipte daha yüksek başarı sağladığı bildirildi. Özellikle, ablasyonun bu kaynakları doğrudan hedeflemesi durumunda AF rekürrens oranlarının belirgin şekilde düştüğü gözlendi[101]. Sonuç olarak, RF ablasyon, yalnızca semptom kontrolü sağlamakla kalmayıp AF'nin ilerlemesini de önleyebilir. Paroksismal AF'de CPVI yeterli olurken, persistan AF olgularında hedefe yönelik stratejiler daha etkili sonuçlar verebilir.

2.9.3.5. Cerrahi ablasyon yöntemleri:

Atriyal fibrilasyonun (AF) tedavisinde, özellikle ileri vakalarda ya da kateter ablasyonuna yanıtsız hastalarda cerrahi ablasyon yöntemleri önemli bir alternatif sunmaktadır. Bu yöntemler genellikle kalp cerrahisi geçirecek olan hastalarda eş zamanlı uygulanmakla birlikte, izole AF tedavisi amacıyla da planlanabilmektedir.

Cerrahi ablasyonun temelini oluşturan Cox-maze III prosedürü, atriyal makro-reentran yolları ortadan kaldırmak amacıyla cerrahi olarak çizilen lezyonlarla sinüs ritminin restore edilmesini hedeflemektedir . Bu işlem günümüzde hâlâ "altın standart" kabul edilmekle birlikte, invazivliği nedeniyle enerji bazlı modern tekniklere geçilmiştir[102]. Video-assisted thoracoscopic surgical (VATS) ablasyon, sternotomiye gerek kalmadan yapılabilen minimal invaziv bir yöntemdir. Pulmoner ven izolasyonu (PVI) ve posterior duvar lezyonları gibi işlemler torakoskopik erişimle gerçekleştirilir. Bu teknik, düşük komplikasyon oranları ve yüksek başarı nedeniyle günümüzde tercih edilmektedir[103].

Hibrit yaklaşımlarda cerrah ve elektrofizyolog birlikte çalışarak, epikardiyal lezyonları cerrahi olarak, endokardiyal tamamlamayı ise kateterle gerçekleştirir. Bu strateji, özellikle kalıcı AF'de daha etkin sonuçlar verebilir[104]. Anatomik doğruluk ve elektriksel haritalama birleştirilerek yüksek izolasyon başarısı elde edilir.

2.9.3.6. Yeni nesil ablasyon stratejileri:

Atriyal fibrilasyonun tedavisinde klasik enerji yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen pulsed field ablasyon (PFA), geri dönüşümsüz elektroporasyon mekanizması ile sadece miyositleri hedeflerken çevre dokulara zarar vermemektedir[105]. Klinik çalışmalarda özofagus veya frenik sinir hasarı gibi komplikasyonların oldukça düşük oranlarda görüldüğü bildirilmiştir[106]. PFA’nın paroksismal AF'de hızlı izolasyon ve minimal doku hasarı sağlaması nedeniyle yakın gelecekte öncelikli tedavi seçeneği hâline gelmesi beklenmektedir[105].

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ VE ÇALIŞMA PROTOKÖLÜ

Çalışma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde, Ocak 2023-Kasım 2023 arasında semptomatik AF için kriyoablasyon tedavisi uygulanmış, kliniğimizde en az 1 senelik takibi yapılmış 55 hastadan oluşmaktadır.

Hastaların verilerine hastane otomasyon sistemi, ekokardiyografi cihaz kayıtları, arşiv, poliklinik muayene kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı ve bu veriler retrospektif olarak tarandı.

Çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 22.08.2024 tarihinde 12/11 protokol numarası ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde AF tedavisi için Kriyoablasyon işlemi kararı alınmış ve işlemi yapılmış 18 yaş ve üstü hastalar,

Dışlama kriterleri:

-Daha önceden AF için ablasyon veya cerrahi tedavi görmüş hastalar

-En az 12 aylık takibi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde olmayan hastalar.

-İşlemden sonra 3 ay içinde nüks tespit edilen hastalar

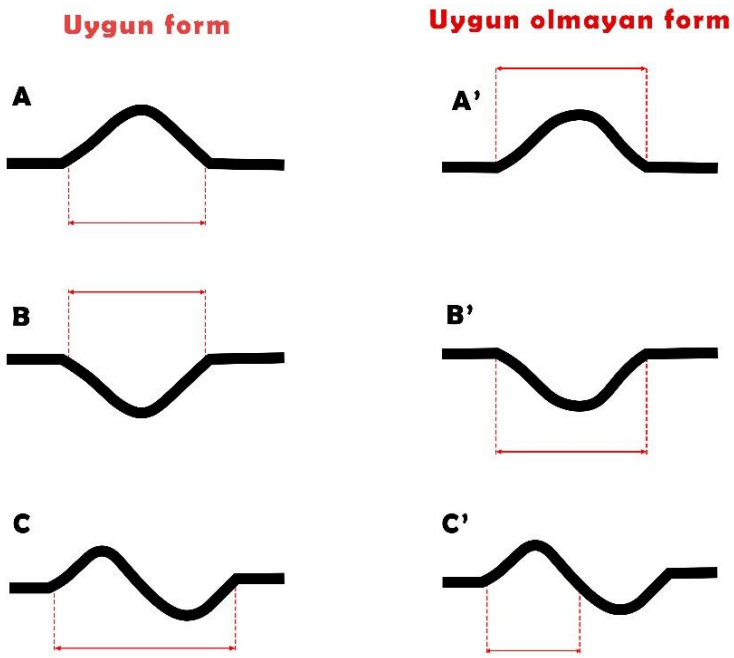
3.2. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER VE KAN PARAMETRELERİ

Hastaların dosya incelemelerinde işlem zamanındaki yaşı, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, inme, obstrüktif uyku apne sendromu öyküleri kaydedildi. CHADVASC skoru bu verilere göre hesaplandı. Hastaların BMI'i, hasta kayıtlarına bakılarak değerlendirildi.

İşlem için yatış esnasında hastanenin biyokimya laboratuvarında tam kan sayımı (Sysmex K-1000; Japonya) ve kan kimyası parametreleri (Modular Systems; Roche Diagnostics, Japonya) ölçüldü ve kaydedildi.

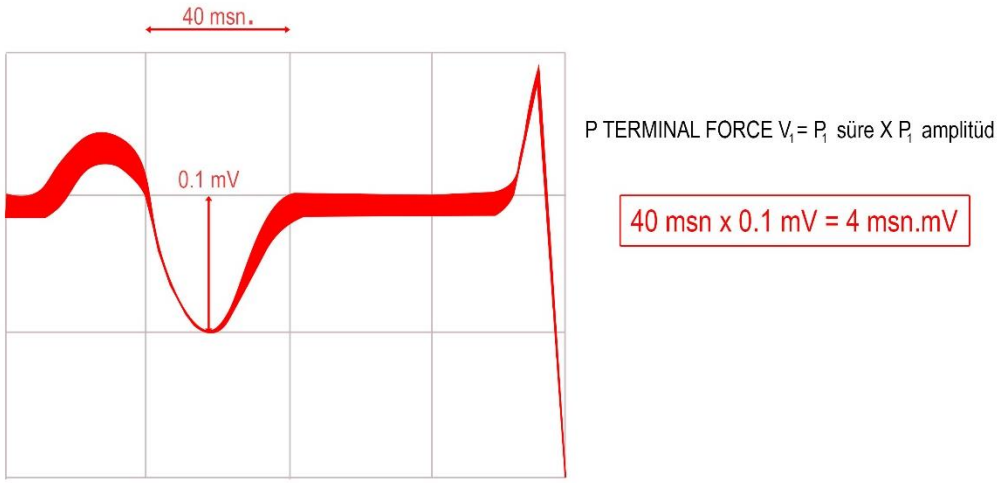
3.3. ELEKTROKARDİYOGRAFİK PARAMETRE ÖLÇÜMLERİ

Hastaların işlem öncesi, işlem sonrası ve işlem sonrası 24. saatte çekilmiş standart 12 derivasyonlu EKG'lerine hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı ve dijital olarak kaydedildi. P dalgası süresi (PWD) ve genliği tüm 12 derivasyonda ölçüldü ve PR aralığı, QRS süresi ve QT aralığı gibi diğer geleneksel EKG parametreleri derivasyon II'de ölçüldü. Maksimum P dalga süresi ve minimum P dalga süresi; her bir ekstremite ve prekordiyal derivasyon için en uzun ve en kısa değer olarak tanımlandı ve farkı p dispersiyonu (Pd) olarak ölçüldü (Şekil 5).



Şekil 5. P dalga Genişliği Ölçümü

P dalgası terminal kuvveti V1 (PTFV1), derivasyon V1'deki P dalgasının terminal fazının genliğinin (milivolt) ve süresinin (milisaniye) çarpımı olarak ölçüldü(Şekil 6).



Şekil 6. PTFV1 Ölçümü

Maksimum P dalga voltajı, her bir prekordiyal ve ekstremite derivasyonunda mV şeklinde kaydedildi. Tüm EKG parametreleri, AF tekrarlama durumundan habersiz iki kardiyoloji uzmanı tarafından %200-800 büyütmeli EP Caliper (Ep Studios, Parker, CO, 80134, US) dijital kumpas yazılımıyla ölçüldü.

3.4. EKOKARDİYOGRAFİK İNCELEME

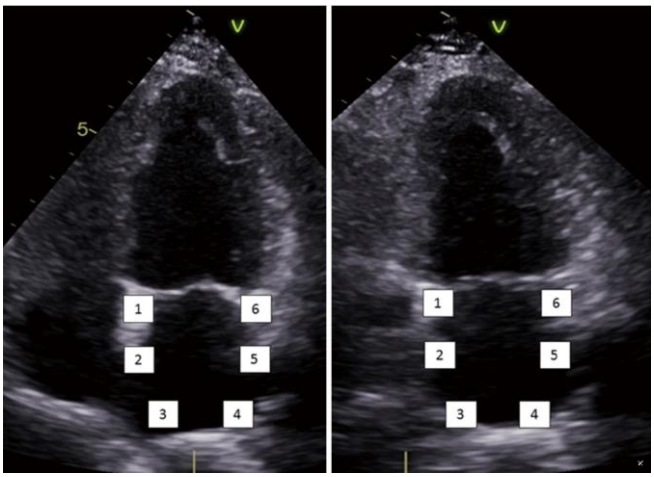
Hastaların işlem öncesi transtorasik ve transözefagial ekokardiyografileri 2,5 MHz faz dizili dönüştürücü ile donatılmış bir Philips EPIQ 7 ekokardiyografi cihazı (Philips Healthcare,3000 Minuteman Road Andover, MA,ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen görüntüler ekokardiyografi cihazına ve hastane PACS sistemine kaydedilmiştir. Ekokardiyografik görüntüler ve ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği' nin önerdiği standartlar baz alınarak kayıt altına alınmıştır. İnceleme boyunca rutin olarak tek derivasyonlu EKG kaydı alınmıştır. En az 3 ardışık siklusu içeren görüntüler parasternal uzun ve kısa eksenlerde ve apikal iki odacıklı ve dört odacıklı olarak elde edilmiştir. İncelemeler rutin olarak hastalar sol lateral ve sırt

üstü pozisyonlarda yatırılarak yapılmıştır ve her hasta M- mode, iki boyutlu, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir.

LV EF ölçümü ve LA hacim hesaplamaları için çift düzlemli disk toplamı yöntemi (Modifiye Simpson) kullanılmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi için transmitral erken diyastolik pik akım hızı (E) ve geç diyastolik pik akım hızı (A) Pulsed Doppler ile ölçülmüştür.Doku Doppler yöntemi kullanılarak mitral anüler erken diyastolik hız (e') hesaplandı ve E/e' oranı hesaplanmıştır.Sağ atrium(RA) çapları apikal 4 odacıklı görünümden elde edilmiştir. Triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyonu (TAPSE), sağ ventrikül(RV) odaklı apikal 4 odacıklı görünümde triküspit lateral anulustan m-mod kullanılarak ölçüldü.

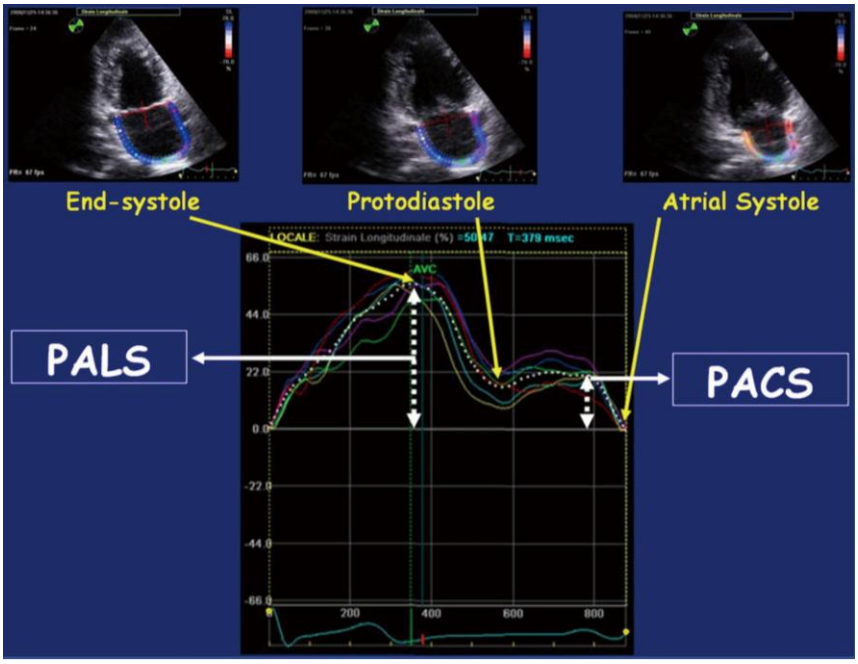
LA parasternal uzun eksen görüntüsünde yapılara dik bir şekilde ön-arka çap alınarak ölçüldü. LA hacimleri çift düzlemli disk toplama yöntemi (Biplan Simpson) kullanılarak EKG'de p dalgasının başlangıcında (LA prekontraksiyon volüm), mitral kapak açılmasından hemen önce (LA maksimum volüm) ve mitral kapak kapanmasında (LA minimum volüm) apikal 4 ve 2 odacıklı görünümlerden elde edilmiştir. LA volümü vücut yüzey alanına oranlanarak LA volüm indeksi hesaplanmıştır. Total EF (rezervuar fonksiyonu), pasif EF (iletici fonksiyon) ve aktif EF (güçlendirici pompa fonksiyonu), global sol atriyum fazik fonksiyonunun göstergeleri olarak hesaplanmıştır. LA total, pasif ve aktif EF, bir kardiyak döngü sırasında sırasıyla şu şekilde tanımlandı: (total EF) (maksimum LA hacmi – minimum LA hacmi) / maksimum LA hacmi × %100, (pasif EF) (maksimum LA hacmi – atriyal kontraksiyon öncesi LA hacmi) / maksimum LA hacmi × %100, (aktif EF) (atriyal kontraksiyon öncesi LA hacmi – minimum LA hacmi) / atriyal kontraksiyon öncesi LA hacmi × %100).

LA strain parametleri tecrübeli operatörler tarafından spesifik strain yazılımı kullanılarak(Q LAB15 Koninklijke Philips N.V.,2004-2025) ölçüldü. Strain analizi apikal 4 ve 2 odacıklı görüntülerde endokardiyal sınırın manuel olarak tespit edilmesiyle gerçekleştirildi ve yazılım, kalp siklusu boyunca referans noktaları otomatik olarak belirledi. İki görünümde de SolA 6 segmente bölündü ve 12 segment elde edildi.(Şekil 7)



Şekil 7. Apikal Dört ve İki Odacıklı Görüntüde Referans Noktalar[107]

Tüm hastalarda başlangıç noktası olarak sol ventrikül diyastol sonu (QRS kompleksi) kullanıldı.Peak atrial longtidunal strain(pals), strain grafiğinde, rezervuar fazının sonunda mitral kapağından açılmasından önceki zirve değer olarak ölçüldü. Peak atrial kontraksiyon strain(pacs), geç diyastolde p dalgasını takiben atrium kasılmasından önceki zirve değer olarak ölçüldü (Şekil 8). Pik longtidunal strain ulaşma süresi(tpls) strain grafiğinin başlangıcından pals ölçümüne kadar geçen süre olarak hesaplandı.



Şekil 8. PALS ve PACS Ölçüm Şekli[107]

Pals ve pacs ölçümleri %(yüzde) cinsinden, tpls ise milisaniye(msn) olarak belirtildi.Pacs ölçümü ve SolA prekontraksiyon volüm sinüs ritminde ölçülmesi gerektiğinden işlem öncesi AF'de olan hastalarda ölçüm işlem sonrası sinüs ritminde alınmıştır.

Transözefageal ekokardiyografi (TÖE) incelemesi TTE işleminden sonra yapılmıştır. Sol atrial apendiks (LAA), görüntüleme modülünün 0-150 derece arasında aşamalı olarak döndürülmesi uzun ve kısa eksende değerlendirilmiştir. LAA alanı kısa eksen görüntüden mm2 cinsinden ölçüldü. PW doppler imleci LAA orifisine akışa paralel olacak şekilde yerleştirilerek LAA pik boşalım hızı ölçüldü.

3.5. İŞLEM PARAMETRELERİ

Kriyoablasyon işlemi ile ilgili parametreleri hastane rapor kayıt sisteminden ulaşıldı. Bütün işlemler 28-mm KB2 kateter (ArcticFront AdvanceTM, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) kullanılarak yapıldı. Rutin olarak sol pulmoner venlere 240 sn , sağ pulmoner venlere ise 180 sn kriyoterapi işlemi uygulandı. Dondurma süresi, donma derecesi, ısınma süresi ve işlem sonrası kardiyoversiyon (KV) ihtiyacı kaydedildi.

3.6. HASTA İZLEMİ

Merkezimizde işlem sonrası en az 12 aylık takibini tamamlayan hastalar tarandı.Rutin olarak 1., 3., 6., 12. aylarda poliklinik takiplerinde hastaların AF ile ilgili semptomları sorgulanmış, standart 12 derivasyonlu EKG'si çekilmiş ve 24-72 saatlik Holter EKG takibine alınmıştı.

3.7.SONLANIM NOKTASI

Takiplerde 12 derivasyonlu EKG ya da Holter kayıtlarında> 30 sn süren AF/A.Flutter epizodunun görülmesi nüks olarak tanımlandı.İşlem sonraki 3 ay kör periyod (blanking periyod) olarak tanımlandı ve bu süreçte görülen nüksler 'erken nüks' olarak değerlendirildi. İşlemden 3 ay sonrasından görülen nüksler ise 'uzun dönem nüks' olarak tanımlandı.

3.8. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Çalışma kapsamına alınan hastalarda kriyoablasyon sonrası atriyal fibrilasyon (AF) nüksünü etkileyen klinik, laboratuvar, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve işlem ile ilgili parametreler değerlendirilmiştir.

Veri analizi SPSS 26.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş; normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma (SS) olarak, normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir.

Gruplar arası karşılaştırmalarda:

Sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi (normal dağılım varsa) veya Mann-Whitney U testi (normal dağılmayanlar için),

Kategorik değişkenler için ki-kare testi veya Fisher exact testi (uygun durumlarda) kullanılmıştır.

Tek değişkenli analizlerde bağımsız değişkenlerin nüks gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Her bir değişken için odds ratio (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçları, çok değişkenli modele dahil edilecek değişkenlerin ön seçiminde kullanılmıştır.

Çok değişkenli modele dahil edilen değişken sayısı, toplam nüks olay sayısının sınırlı olması nedeniyle (n=11) istatistiksel aşırı uyum (overfitting) riskini azaltmak amacıyla kısıtlı tutulmuştur. Değişken seçiminde, tek değişkenli analizde anlamlı bulunan ve klinik önemi yüksek olduğu düşünülen parametreler önceliklendirilmiştir.

Böylece hem ampirik bulgulara hem de mevcut literatürde bildirilen klinik öneme dayalı bir değişken seçimi gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli analizde backward stepwise (Wald) yönteminin uygulanması, modele en güçlü ve bağımsız prediktörlerin dahil edilmesini sağlamıştır.

Modelin uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş, ayrıca modelin açıklama gücü Nagelkerke R^2 ile; sınıflandırma doğruluğu ile ve ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) ile raporlanarak modelin ayırma performansı ortaya konmuştur.

Bazı sürekli değişkenlerin ayırıcı gücünü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış, alan altındaki değer (AUC), duyarlılık, özgüllük ve optimum cut-off noktaları raporlanmıştır.

Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, semptomatik AF nedeniyle kriyoablasyon uygulanan hastalarda geç dönem nüks gelişimini öngörebilecek klinik, biyokimyasal, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve prosedürel parametreler çok boyutlu olarak analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen 55 hastadan, erken dönemde nüks gelişen 4 hasta çalışma dışı bırakılmış olup analizler 51 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu popülasyonun 11'inde (%21,6) işlem sonrası 3. aydan itibaren geç dönem nüks saptandı.

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Hastaların temel demografik verileri ve komorbid durumları Tablo 5'de özetlenmiştir. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 54,27 ± 12,31 yıl olup……..erkek kadın. Hastaların BKİ ortalaması 25,58 ± 3,32 kg/m² olarak bulundu. Ortalama CHA_2DS_2-VASc skoru ise 1,66 ± 1,36 olarak hesaplandı.

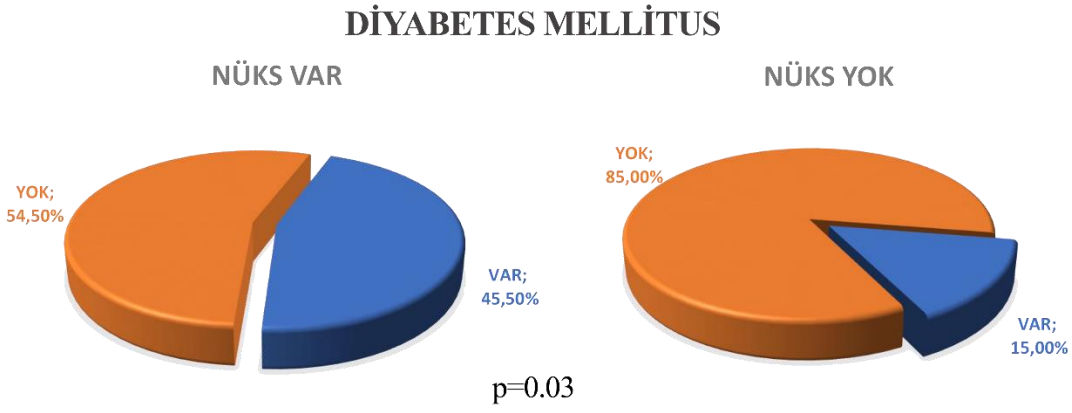
Hastaların 11 tanesinde (%21,6) diyabetes mellitus (DM) , 26 tanesinde (%51) hipertansiyon (HT), 31 tanesinde (%60,8) hiperlipidemi (HPL), 10 tanesinde (%19,6) sigara öyküsü, 3 tanesinde (%5,9) obstrüktif uyku apnesi (OSAS), 15 tanesinde (%29,4) koroner arter hastalığı (KAH),13 tanesinde (%25,5) KAH için aile öyküsü, 1 tanesinde (%2) inme öyküsü bulunmaktaydı.

AF alt tipleri değerlendirildiğinde, 28 hastada (%54,9) paroksismal ve 23 hastada (%45,1) persistan AF mevcuttu. Geç nüks saptanan hastaların %81,8'inde persistan AF izlenirken, nüks gelişmeyen grupta bu oran %35 ile sınırlı kalmıştır (p=0,006).

Tablo 5. Demografik Özellikler ve Komorbiditeler

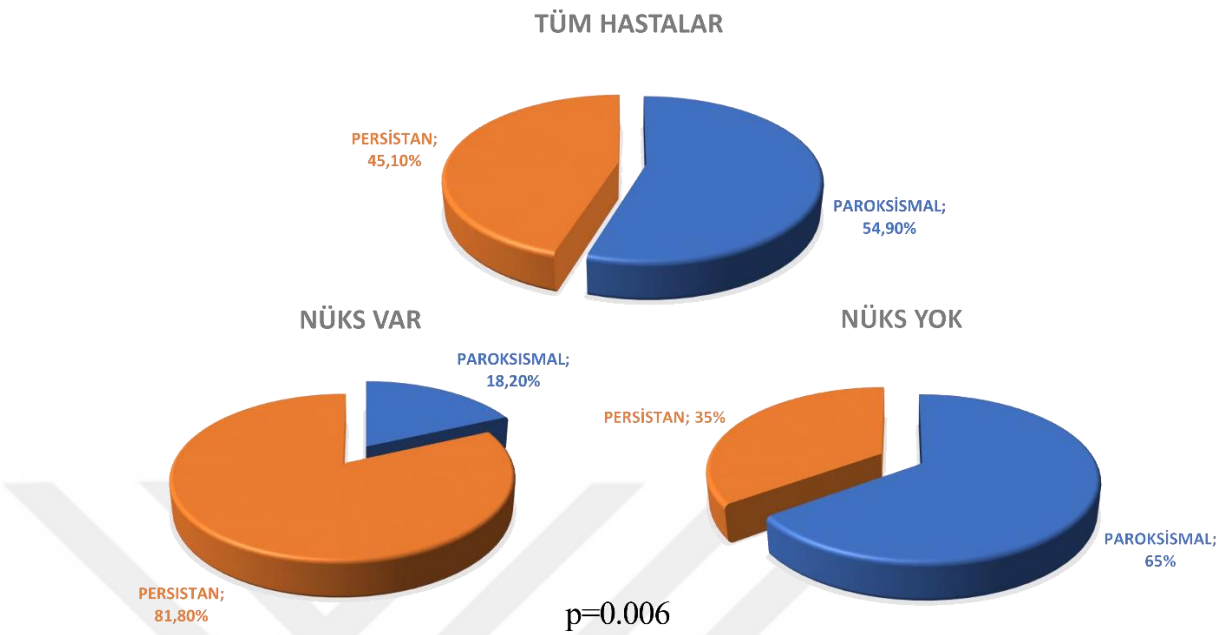
Değişken	Tümü n=51	Nüks var n=11	Nüks yok n=40	p-değeri
Yaş (yıl) (Ort ± SS)	54.27 ± 12.318	57.45 ± 10.60	53.40 ± 12.73	0,339
BMI (kg/m²) (Ort ± SS)	27.5879 ± 1.364	28.66 ± 2.43	27.26 ± 3.52	0,227
CHAD2DS2-VASC (Ort ± SS)	1.66 ± 1.364	2.09 ± 1.38	1.54 ± 1.35	0,239
AF Tipi (persistan) (n) (%)	23 (45.1)	9 (81.8)	14 (35)	0.006
DM (n) (%)	11 (21.6)	5 (45.5)	6 (15)	0.03
HT (n) (%)	26 (51)	8 (72.7)	18 (45)	0.103
HPL (n) (%)	31 (60.8)	6 (54.5)	25 (62.5)	0.63
Sigara (n) (%)	10 (19.6)	1 (9.1)	9 (22.5)	0.32
Aile Öyküsü (n) (%)	13 (25.5)	2 (18.2)	11 (27.5)	0.53
OSAS (n) (%)	3 (5.9)	1 (9.1)	2 (5)	0.61
İnme Öyküsü (n) (%)	1 (2)	1 (9.1)	0	0.054
KAH (n) (%)	15 (29.4)	4 (36.4)	11 (27.5)	0.56

Geç nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), hipertansiyon (HT),diyabetes mellitus (DM) hiperlipidemi (HPL), sigara öyküsü, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) gibi faktörlerde anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Ancak **diabetes mellitus (DM)**, nüks ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (p=0.030; Fisher: 0.044) (Şekil 9).



Şekil 9. Gruplar Arası DM'nin karşılaştırması

Ayrıca **AF tipi** (paroksismal vs persistan) nüks gelişimiyle anlamlı şekilde ilişkili bulundu (p=0.006) (Şekil 10).



Şekil 10. Gruplar Arası AF Tipinin karşılaştırması

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Hastaların işlem öncesi rutin olarak alınan kan biyokimyası ve tam kan sayımı parametreleri Tablo 6'de değerlendirildi.

Tablo 6. Laboratuvar Parametrelerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametre	Nüks Yok (n=40)	Nüks Var (n=11)	p-değeri
AKŞ (mg/dL)	106.23 ± 39.08	131.91 ± 68.46	0,112
Kreatinin (mg/dL)	0.9978 ± 0.167	1.14 ± 0.2019	0,021
Üre (mg/dL)	15.60 ± 5.94	16.45 ± 5.96	0,675
Ürik Asit (mg/dL)	5.82 ± 1.51	5.71 ± 1.63	0,84
Na (mmol/L)	136.80 ± 20.05	140.73 ± 2.76	0,523
K (mmol/L)	4.27 ± 0.36	4.25 ± 0.48	0,854
Cl (mmol/L)	89.93 ± 33.98	102.64 ± 2.84	0,024
ALT (U/L)	27.58 ± 20.80	27.18 ± 12.86	0,953
AST (U/L)	23.03 ± 10.01	23.64 ± 5.32	0,847
T. Kolesterol (mg/dL)	197.25 ± 48.73	181.82 ± 38.54	0,338
HDL (mg/dL)	52.95 ± 12.74	51.00 ± 12.51	0,654
LDL (mg/dL)	116.13 ± 37.88	98.00 ± 32.90	0,156
Trigliserid (mg/dL)	169.73 ± 121.51	164.27 ± 59.91	0,887
TSH (µIU/mL)	1.58 ± 0.88	1.79 ± 0.98	0,492
T4 (ng/dL)	1.00 ± 0.22	0.98 ± 0.12	0,801
T3 (pg/mL)	3.40 ± 0.40	3.69 ± 0.53	0,057
Hb (g/dL)	14.15 ± 1.74	15.18 ± 1.44	0,079
Htc (%)	42.60 ± 4.61	45.38 ± 4.32	0,079
WBC (/mm³)	7660.44 ± 2906.34	8945.45 ± 2510.92	0,164
Nötrofil (/mm³)	5134.50 ± 2192.37	5890.91 ± 2285.10	0,32
Lenfosit (/mm³)	2148.00 ± 541.02	2155.45 ± 510.20	0,968
PLT (/mm³)	266800 ± 57241.37	255181.82 ± 68275.65	0,57
CRP (mg/L)	6.12 ± 6.12	3.71 ± 1.82	0,207

Laboratuvar parametreleri açısından yalnızca kreatinin düzeyi ve klor (Cl) düzeyi nüks grubunda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0.021 ve p=0.024). Diğer biyokimyasal parametrelerde anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

4.3. ELEKTROKARDİYOGRAFİK BULGULAR

Her hastanın işlem sonrası ve işlem sonrası 24. saat ekg parameteleri analiz edildi ve karşılaştırıldı. Hastaların %45,1'i persistan AF olduğu için işlem öncesi ekg'leri değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların işlem sonrası ekg parametreleri (Tablo 7) karşılaştırıldığında P aksı, QRS süresi, QTc değeri, PR süresi, minimum P dalga süresi değerlerinde; iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı değer saptanmadı ($p>0.05$).

Ekstremite derivasyonlarındaki maksimum P dalga süresi (119.75 ± 15.86 vs 140.83 ± 16.94, $p<0.01$), göğüs derivasyonlarındaki maksimum P dalga süresi (113.72 ± 20.02 vs 139.61 ± 24.54, $p<0.001$), P dalga dispersiyonu (38.19 ± 9.84 vs 58.67 ± 10.89, $p<0,001$), PTFV1 süresi (62.67± 11.42 vs 88.62 ± 25.36, $p=0.007$), PTFV1 indeksi (3.53± 1.44 vs 7.49± 2.34, $p<0.001$),ekstremite derivasyonlarındaki maksimum P dalga amplitüdü (0.0903± 0.0355 vs 0.1280 ± 0.0293 $p=0.002$), göğüs derivasyonlarındaki maksimum p dalga amplitüdü (0.1141 ± 0.0394 vs 0.1141 ± 0.0394, $p=0.009$) istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde nüks olan grupta daha yüksek saptandı.

Tablo 7. İşlem sonrası EKG Parametrelerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametre	Nüks Yok (Ort ± SS)	Nüks Var (Ort ± SS)	p-değeri
Maksimum P Dalga Süresi (Ekstremite) (ms)	119.75 ± 15.86	140.83 ± 16.94	<0.001
Maksimum P Dalga Süresi (Göğüs) (ms)	113.72 ± 20.02	139.61 ± 24.54	<0.001
Minimum P Dalga Süresi (ms)	83.21 ± 15.64	89.92 ± 18.54	0.232
P Dispersiyonu (ms)	38.19 ± 9.84	58.67 ± 10.89	<0.001
Maksimum P Dalga Amplitüdü (Ekstremite) (mV)	0.0903 ± 0.0355	0.1280 ± 0.0293	0.002
Maksimum P Dalga Amplitüdü (Göğüs) (mV)	0.0828 ± 0.0321	0.1141 ± 0.0394	0.009
PTV1 (ms.mV)	3.53 ± 1.44	7.49 ± 2.34	<0.001
PTV1 Süresi (ms)	62.67 ± 11.42	88.62 ± 25.36	0.007
PR Süresi (ms)	161.66 ± 22.96	165.15 ± 61.84	0.768
QRS (ms)	92.36 ± 9.58	100.73 ± 30.00	0.346
QT (ms)	389.53 ± 38.51	408.08 ± 52.07	0.196
QTc (ms)	435.23 ± 35.11	444 ± 41.23	0.483
P Aksı (°)	47.42 ± 16.42	46.36 ± 28.66	0.874

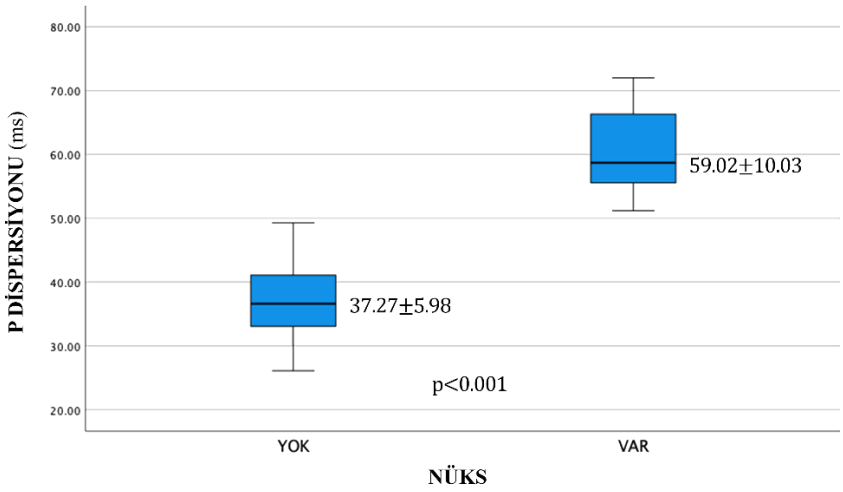
Hastaların işlem sonrası 24. saat ekg parametreleri (Tablo 8) karşılaştırıldığında P aksı, QRS süresi, minimum P dalga süresi değerlerinde; iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı değer saptanmadı (p>0.05).

Ekstremite derivasyonlarındaki maksimum P dalga süresi (116.50 ± 17.03 vs 136.44 ± 17.23, p=0.001), göğüs derivasyonlarındaki maksimum P dalga süresi (112.70 ± 19.24vs 130.21 ± 26.67, p=0.018), P dalga dispersiyonu (37.27 ± 5.98 vs 59.02 ± 10.03, p<0,001) (Şekil 11), PTFV1 süresi (58.29 ± 14.48vs 85.10 ± 18.59, p<0.001), PTFV1 indeksi (2.88 ± 1.08vs 7.73 ± 4.24, p<0.001) (Şekil 12), ekstremite derivasyonlarındaki maksimum P dalga amplitüdü (0.0899 ± 0.0258 vs 0.1208 ±

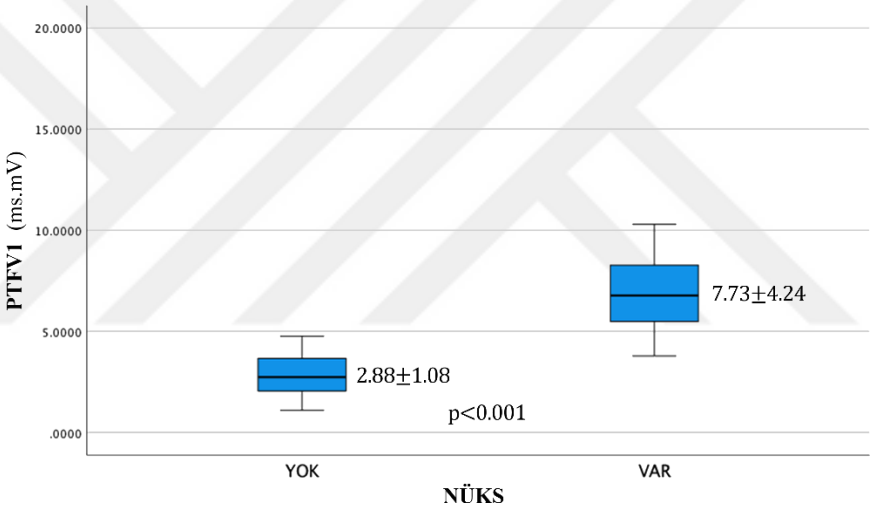
0.0319, p=0.002), göğüs derivasyonlarındaki maksimum p dalga amplitüdü (0.0960 ± 0.0642 vs 0.1653 ± 0.1561, p=0.030), PR süresi (165.24 ± 22.07 vs 184.36 ± 27.51, p=0.020), QTc değeri (430.05 ± 27.81 vs 458.55 ± 66.85, p=0.037) istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde nüks olan grupta daha yüksek saptandı. İşlem sonrası ekg parametreleri ile 24. saat ekg parametreleri birbiriyle tutarlı olarak gözlendi.

Tablo 8. 24. saat EKG Parametrelerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametre	Nüks Yok (Ort ± SS)	Nüks Var (Ort ± SS)	p-değeri
Maksimum P Dalga Süresi (Ekstremite) (ms)	116.50 ± 17.03	136.44 ± 17.23	0,001
Maksimum P Dalga Süresi (Göğüs) (ms)	112.70 ± 19.24	130.21 ± 26.67	0,018
Minimum P Dalga Süresi (ms)	82.49 ± 17.07	82.91 ± 18.87	0,943
P Dispersiyonu (ms)	37.27 ± 5.98	59.02 ± 10.03	0
Maksimum P Dalga Amplitüdü (Ekstremite) (mV)	0.0899 ± 0.0258	0.1208 ± 0.0319	0,002
Maksimum P Dalga Amplitüdü (Göğüs) (mV)	0.0960 ± 0.0642	0.1653 ± 0.1561	0,03
PTV1 (ms.mV)	2.88 ± 1.08	7.73 ± 4.24	0
PTV1 Süresi (ms)	58.29 ± 14.48	85.10 ± 18.59	0
PR Süresi (ms)	165.24 ± 22.07	184.36 ± 27.51	0,02
QRS (ms)	91.12 ± 9.27	101.88 ± 30.18	0,053
QT (ms)	398.18 ± 41.64	416.64 ± 85.58	0,317
QTc (ms)	430.05 ± 27.81	458.55 ± 66.85	0,037
P Aksı (°)	49.21 ± 16.47	46.13 ± 18.36	0,593



Şekil 11. 24. Saat P Dispersiyon Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması



Şekil 12. 24. Saat PTFV1 Değerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.4. EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER

Hastaların transtorasik ve transözefagial ekokardiyografi bulguları Tablo 9'da gösterildi. İki grup karşılaştırıldığında geç nüks olan grupta sol atriyum çapı (hem PX hem apikal ölçümle) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,005).

Sol atriyum fazik volümleri olan LA maksimum volüm, minimum volüm ve prekontraksiyon volüm geç nüks olan grupta anlamlı olarak daha yüksek ölçülürken (sırasıyla 57.23 ± 17.93 vs 80.76 ± 23.01, 30.89 ± 15.30 vs 50.46 ± 13.93, 43.52 ±

17.65 vs 63.16 ± 14.70 p<0.001), fazik fonksiyonları gösteren LA TOTAL EF (48.31 ± 14.98 vs 36.18 ± 14.89, p=0.021) (Şekil 13) ve LA AKTİF EF (31.56 ± 14.60 vs 20.02 ± 14.08, p=0.023) daha düşük ölçüldü.LA PASİF EF ise iki grup arasında anlamlı farklılığa ulaşmadı(24.03 ± 14.98 vs 22.44 ± 10.44, p=0.510).

Sol atriyumda kronik hemodinamik stresin göstergesi olan LAVI ise geç nüks olan grupta daha yüksek saptandı (27.90 ± 8.50 vs 40.22 ± 13.16, p<0.001) (Şekil 14). Benzer şekilde diyastolik fonksiyon göstergesi olan E/e' ise geç nüks grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (9.78 ± 3.67 vs 14.82 ± 7.72, p=0.003) (Şekil 15).

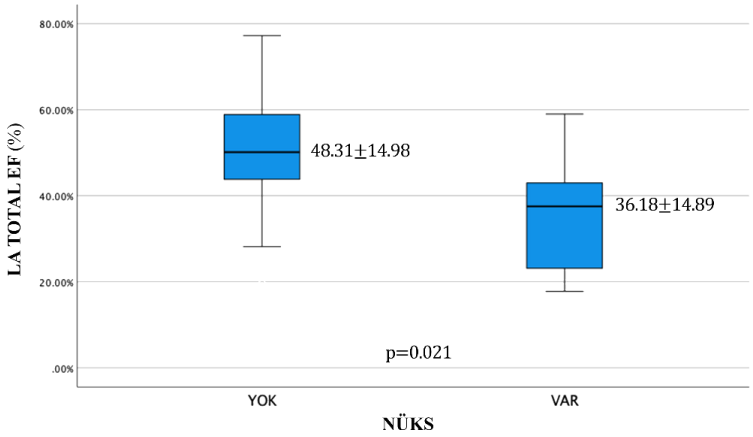
Gruplar arası sol atriyum strain ölçümleri karşılaştırıldığında ise PALS VE PACS değerleri geç nüks grubunda belirgin şekilde düşüktü (sırasıyla 27.38±6.134 vs 18.18±5.71, 16.60±4.93 vs 9.45±5.61, p<0,001) (Şekil 16-17). TPLS değerlerinde ise 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (0.31±0.12 vs 0.29±0.09, p=0,058).

Sağ ventrikül fonksiyonlarını gösteren ,apikal 4 boşluktan ölçülen RA çapları ve TAPSE değerlerinde 2 grup arasından anlamlı fark saptanmadı (24.81±5.23 vs 21.364±5.64, p=0,063). LVEF ölçümleri iki grup arasında benzer izlendi (58.38±5.236 vs 57.27±5.18, p=0,538).

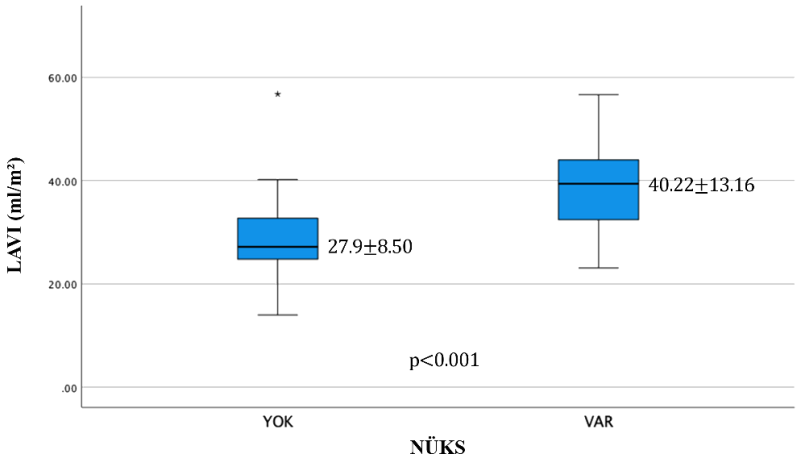
Transözefagial ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde pik LAA boşalım hızı geç nüks olan grupta düşük (57.75 ± 18.38 vs 30.20 ± 15.26, p<0,001), LAA alanı ise anlamlı olarak yüksek saptandı (2.72 ± 0.67 vs 4.07 ± 1.11, p<0,001).

Tablo 9. Ekokardiyografi Parametrelerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılması

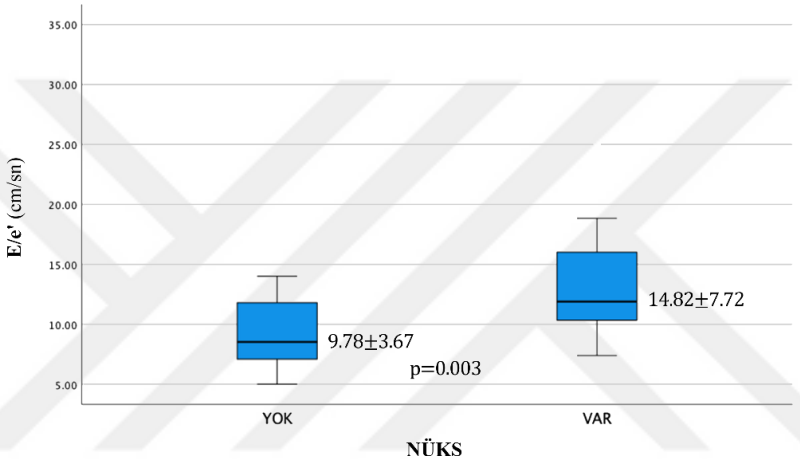
Parametreler	Nüks Yok (Ort ± SS) (n=40)	Nüks Var (Ort ± SS) (n=11)	p-değeri
LA Çap PX (mm)	38.95 ± 5.58	43.36 ± 3.58	0,017
LA Çap Apikal (mm)	52.63 ± 6.38	59.09 ± 6.07	0,004
LAVmax (ml)	57.23 ± 17.93	80.76 ± 23.01	0,001
LAVmin (ml)	30.89 ± 15.30	50.46 ± 13.93	0
LAVpreA (ml)	43.52 ± 17.65	63.16 ± 14.70	0,001
LA Total EF (%)	48.31 ± 14.98	36.18 ± 14.89	0,021
LA Aktif EF (%)	31.56 ± 14.60	20.02 ± 14.08	0,023
LA Pasif EF (%)	24.03 ± 14.98	20.44 ± 10.44	0,46
E/e' (cm/sn)	9.78 ± 3.67	14.82 ± 7.72	0,003
LAA Boşalım Hızı (cm/sn)	57.75 ± 18.38	30.20 ± 15.26	<0.001
LAA Alanı (cm²)	2.72 ± 0.67	4.07 ± 1.11	<0.001
LAVI (ml/m²)	27.90 ± 8.50	40.22 ± 13.16	<0.001
LVEF (%)	58.38 ± 5.236	57.27 ± 5.18	0,538
TAPSE (mm)	24.81 ± 5.23	21.364 ± 5.64	0,063
RA ÇAP APİKAL (ml)	52.05 ± 5.14	55.18 ± 6.03	0,091
PALS (%)	27.38 ± 6.134	18.18 ± 5.71	<0.001
PACS (%)	16.60 ± 4.93	9.45 ± 5.61	<0.001
TPLS (%)	0.31 ± 0.12	0.27 ± 0.09	0,04



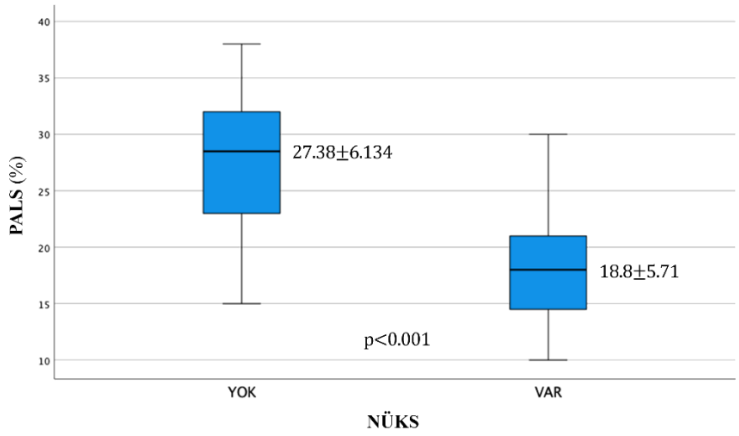
Şekil 13. Gruplar Arası LA TOTAL EF Karşılaştırması



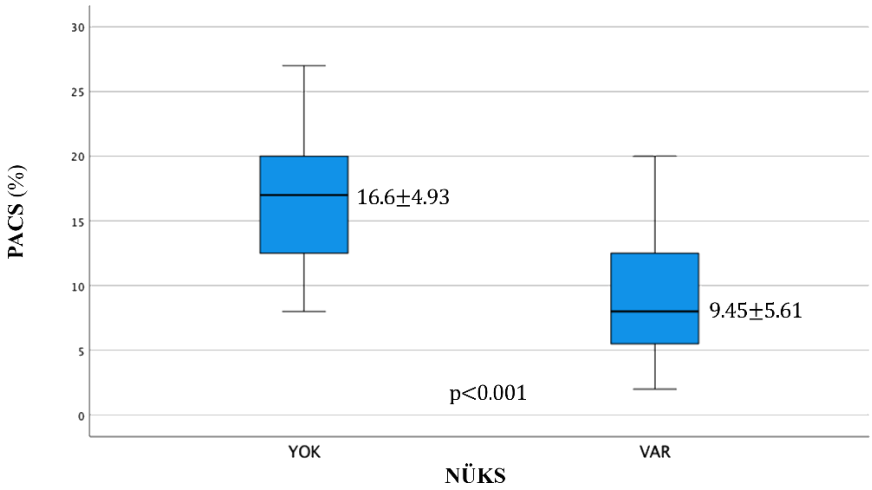
Şekil 14. Gruplar Arası LAVİ Karşılaştırması



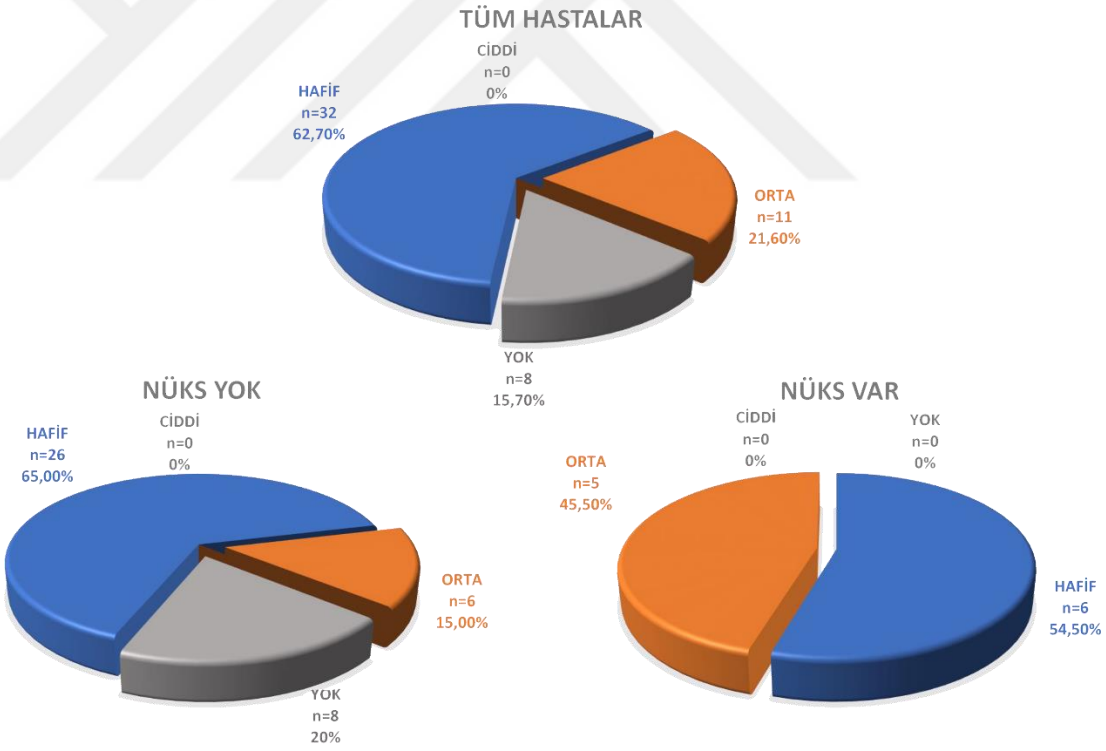
Şekil 15. Gruplar Arası E/e' Karşılaştırması



Şekil 16. Gruplar Arası PALS Karşılaştırması



Şekil 17. Gruplar Arası PACS Karşılaştırması



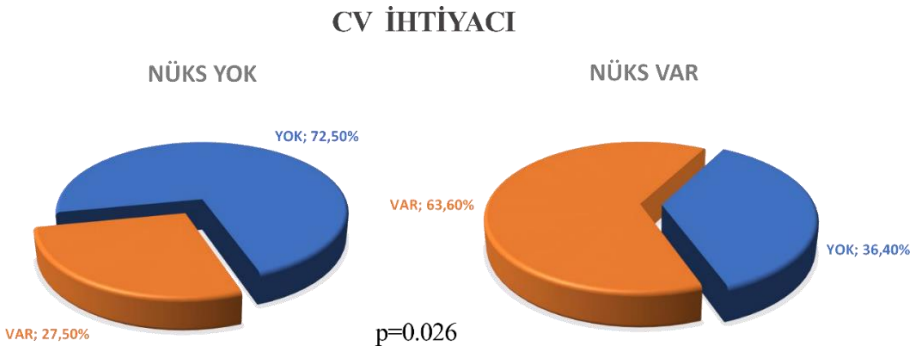
Şekil 18. Mitral Yetersizliğinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.5. İŞLEM PARAMETRELERİ

İşlem parametreleri ile ilgili ölçümler ve karşılaştırma Tablo 10 'da gösterilmiştir. Dondurma süreleri Sağ Pulmoner Venlere 180 sn, Sol Pulmoner venlere ise 240 sn olacak şekilde standart olarak ölçüldü. Her pulmoner ven için uygulanan kriyo işleminde dondurma sıcaklığı ve ısınma süresi değerlerinde iki grup arasından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). İşlem sonrası kardiyoversiyon ihtiyacı geç nüks olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (27.5 vs 63.6, p=0.026) (Şekil 19).

Tablo 10. Kriyoablasyon İşlem Parametrelerinin Nüks Durumuna Göre Karşılaştırılması

Parametre	Nüks Yok (Ort ± SS) (n=40)	Nüks Var (Ort ± SS) (n=11)	p-değeri
LUPV Isı (°C)	-52.82± 3.218	-54.18 ± 1.940	0.190
LUPV Isınma Zamanı (sn)	16.55 ± 7.57	15.82 ± 9.46	0.789
LAPV Isı (°C)	-49.97 ± 4.828	-52.55 ± 4.698	0.122
LAPV Isınma Zamanı (sn)	13.43 ± 5.23	14.18 ± 6.71	0.691
RUPV Isı (°C)	-52.55 ± 3.515	-54.55 ± 3.267	0.097
RUPV Isınma Zamanı (sn)	14.55 ± 5.20	15.09 ± 8.24	0.790
RAPV Isı (°C)	-53.02 ± 4.166	-52.27 ± 5.061	0.615
RAPV Isınma Zamanı (sn)	16.35 ± 7.56	14.27 ± 8.24	0.432
Parametre	**Nüks Yok n=40 (%)**	**Nüks Var n=11 (%)**	**p-değeri**
Kv İhtiyacı Var	11 (27.5)	7 (63.6)	p=0.026



Şekil 19. CV İhtiyacının Gruplar Arası Karşılaştırılması

4.6. TEK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

Tek değişkenli analizlerde bağımsız değişkenlerin nüks gelişimi üzerindeki etkileri değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizleri uygulanmıştır. Her bir değişken için odds ratio (OR), %95 güven aralığı (GA) ve p-değeri hesaplanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli analiz sonuçları, çok değişkenli modele dahil edilecek değişkenlerin ön seçiminde kullanılmıştır.

Önemli Bulgular:

P dispersiyonu (hem 1. saat hem 24 saat): Nüks riskini anlamlı şekilde artırıyor ($OR > 1$, $p < 0.001$).

PTV1 (hem süre hem skor, 1. saat ve 24 saat): Güçlü prediktör (OR 1.1–4.6 aralığında, $p < 0.001$).

LAA Boşalım Hızı: Koruyucu etki ($OR < 1$, $p < 0.001$).

AF tipi ve CV ihtiyacı: PERSİSTAN AF VE CV İHTİYACI OLMASI NÜKSÜ ARTIRIYOR

LAVI ve LAA Alanı: Artışı nüks riskini artırıyor.

PALS ve PACS (strain parametreleri): Koruyucu etki.

LA EF ve E/e': LA EF NİN DÜŞÜK OLMASI VE E/e' yüksek olması nüksü artırıyor

Anlamlı Olmayanlar:

QTc 24 saat ($p=0.067$)

QTc 1. saat ($p=0.48$)

TPLS ($p=0.3$)

Aşağıdaki tablo, yapılan lojistik regresyon analizine ait Odds Ratio (OR), %95 Güven Aralığı (GA) ve p-değerlerini özetlemektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (Exp(B))	95% Güven Aralığı	p-değeri
P Dispersiyonu (24 saat)	1,318	1.121 – 1.549	<0.001
P Dispersiyonu (1. Saat)	1,158	1.068-1.256	<0.001
PTV1 Süre (24 saat)	1,106	1.042-1.174	<0.001
PTV1 (24 saat)	4,636	1.806-11.901	0.001
PTV1 (1. SAAT)	2,86	1.584-5.184	<0.001
PTV1 Süre (1. Saat)	1,098	1.032-1.169	0.003
QTc (24 saat)	1,016	0.999- 1.034	0.067
QTc (1. Saat)	1,006	0.989-1.024	0.48
LAA Boşalım Hızı	0,912	0.866- 0.961	<0.001
AF Tipi	0,12	0.023-0.632	0.012
CV İHTİYACI	0,217	0.053-0.889	0.034
LAVI	1,128	1.032-1.232	0.008
LAA ALANI	5,776	2.058-16.216	<0.001
TPLS	0,035	0.1-19.67	0.3
PALS	0,777	0.664-0.910	0.002
PACS	0,76	0.639-0.905	0.002
LA AKTİF EF	0,947	0.901-0.995	0.03
LA TOTAL EF	0,952	0.910-0.995	0.029
E/e’	1,193	1.03-1.380	0.018

4.7. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGERESYON ANALİZİ

Çok değişkenli modele dahil edilen değişken sayısı, toplam nüks olay sayısının sınırlı olması nedeniyle (n=11) istatistiksel aşırı uyum (overfitting) riskini azaltmak amacıyla kısıtlı tutulmuştur. Değişken seçiminde, univaryate analizde anlamlı bulunan ve klinik önemi yüksek olduğu düşünülen parametreler önceliklendirilmiştir.

Özellikle;

PTV1 ve P Dispersiyonu: Atriyal elektrofizyoloji ve refrakter dönem süresini yansıtarak atriyal yeniden giriş mekanizmaları ile ilişkilidir; bu nedenle nüks gelişimi açısından potansiyel prediktör olarak ele alındı.

PALS ve PACS (strain parametreleri): Sol atriyumun mekanik fonksiyonunu ve remodelling düzeyini göstermektedir; bu parametrelerin nüks üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

LAVI ve LAA Alanı: Sol atriyum yapısal remodellingini yansıtarak AF nüksü açısından önemli belirteçlerdir.

E/e' ve sol atriyal fonksiyon parametreleri (LA Total EF, LA Aktif EF): Diyastolik fonksiyon bozukluğu ve atriyal yüklenme ile ilişkili olduğundan nüks gelişimini etkileyebilecek fizyopatolojik süreçleri yansıtır.

QTc ve TPLS gibi bazı elektrokardiyografik ve atriyal iletim parametreleri de başlangıçta değerlendirildi ancak çok değişkenli analizde anlamlı katkı sağlamadığı için modelden çıkarıldı.

Böylece hem ampirik bulgulara hem de mevcut literatürde bildirilen klinik öneme dayalı bir değişken seçimi gerçekleştirilmiş oldu. Çok değişkenli analizde backward stepwise (Wald) yönteminin uygulanması, modele en güçlü ve bağımsız prediktörlerin dahil edilmesini sağlamıştır.

Modelin Anlamlılığı:

Omnibus Testi (Chi-square): $p < 0.001$ → Model anlamlı.

Hosmer-Lemeshow Testi: $p = 1.000$ → Model iyi uyum gösteriyor (good fit).

Nagelkerke R^2: 0.901 → Model değişkenliğin %90.1'ini açıklıyor (çok yüksek).

Sınıflandırma Performansı:

- Doğru sınıflandırma oranı: %96.1

Yorum:

PTV1 (24.saat): İstatistiksel olarak anlamlı (p=0.031). PTV1(24. saat)'ün her bir birim artışı, nüks riskini yaklaşık 9.1 kat artırmakta.

PALS: Anlamlılığa çok yakın (p=0.054). PALS değeri arttıkça nüks riski azalmaktadır (koruyucu etki).

P DISPERSİYONU (24.saat): Modelden çıkarılmış, anlamlı değil.

Tablo 12. Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (Exp(B))	95% Güven Aralığı	p-değeri
PTV1 (24.SAAT)	9,106	1.223-67.77	0.031
PALS	0,675	0.453-1.006	0.054

Kriyoablasyon sonrası nüksü öngörmek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde (Tablo 12), PTV1(24.saat) değişkeni anlamlı bir prediktör olarak saptandı (OR: 9.106; %95 GA: 1.223–67.777; p=0.031). PALS değişkeni anlamlılığa yakın koruyucu etki göstermiştir (OR: 0.675; %95 GA: 0.453–1.006; p=0.054). P dispersiyonu modele katkı sağlamamıştır.

4.8. ROC ANALİZ SONUÇLARI

Bu çalışmada cryoablasyon sonrası nüks gelişimini öngörmede kullanılan parametrelerin ayırt edici performanslarını değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizleri gerçekleştirilmiştir (Tablo 13). ROC analizleri sonucunda her bir parametre için eğri altındaki alan (AUC - Area Under Curve), %95 güven aralığı (GA), p-değeri, optimal kesim noktası (cut-off), duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır (Tablo 13).

PALS parametresine ait ROC analizinde AUC 0.864 (95% GA: 0.745–0.982; p<0.001) olarak bulunmuştur. PALS için optimal cut-off değeri 24.5 olarak belirlenmiş olup, bu noktada duyarlılık %67.5, özgüllük ise %90.9 olarak saptanmıştır.

PACS parametresi için yapılan analizde AUC değeri 0.833 (95% GA: 0.682–0.984; p=0.001) olarak hesaplanmış, optimal cut-off değeri ise 16.0 olarak belirlenmiştir. Bu kesim noktasında duyarlılık %55, özgüllük %81.8 olarak bulunmuştur.

PTV1parametresinde AUC 0.968 (95% GA: 0.923–1.000; p<0.001) olup, optimal cut-off değeri 3.80 olarak saptanmıştır. İlgili cut-off noktasında duyarlılık %90.9, özgüllük ise %80 bulunmuştur.

P dispersiyonu parametresi için AUC 0.945 (95% GA: 0.850–1.000; p<0.001) olarak bulunmuş; optimal cut-off değeri 36.1 olarak hesaplanmıştır. Bu kesim noktasında duyarlılık %90.9 ve özgüllük %55 olarak elde edilmiştir.

LAA alanına ilişkin ROC analizinde AUC 0.841 (95% GA: 0.668–1.000; p=0.001) olarak hesaplanmıştır. Optimal cut-off değeri 2.65 cm^2 olup, bu noktada duyarlılık %81.8 ve özgüllük %75 olarak belirlenmiştir.

LAVI parametresi için ise AUC 0.805 (95% GA: 0.651–0.958; p=0.002) bulunmuş, optimal cut-off değeri 25.3 mL/m^2 olarak saptanmıştır. Bu değerde duyarlılık %90.9, özgüllük ise %67.5 olarak hesaplanmıştır.

LAA BOŞALIM HIZI değişkeni için AUC 0.897 (95% GA: 0.799–0.994; p<0.001) olarak bulunmuştur. Kesim noktalarının değerlendirilmesi sonucunda, LAA BOŞALIM HIZI ≥ 20.55 için duyarlılık %100, özgüllük %36.4 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, LAA BOŞALIM HIZI'nın nüksü öngörmede yüksek duyarlılıkla ancak sınırlı özgüllükle ayırt edici özelliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, ROC analizleri sonucunda PTV1, P dispersiyonu, LAA alanı, LAVI, PALS, PACS ve LAA BOŞALIM HIZI parametrelerinin cryoablasyon sonrası nüksü öngörmede anlamlı ve güçlü prediktörler olduğu gösterilmiştir. Özellikle PTVF1, P dispersiyonu ve LAA boşalım hızı parametreleri yüksek AUC değerleri ile dikkat çekmektedir.

Tablo 13. Roc Analizi Sonuçları

Parametre	AUC	%95 GA	P DEĞERİ	Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
PTV1 (24. saat) (ms.mV)	0,968	0.923–1.000	<0.001	3,8	%90.9	%80
P Dispersiyonu (24. saat) (ms)	0,945	0.850–1.000	<0.001	36,1	%90.9	%55
LAA Alanı (cm^2)	0,841	0.668–1.000	0.001	2,65	%81.8	%75
LAVI (ml/m^2)	0,805	0.651–0.958	0.002	25,3	%90.9	%67.5
PALS (%)	0,864	0.745–0.982	<0.001	24,5	%67.5	%90.9
PACS (%)	0,833	0.682–0.984	0.001	16	%55	%81.8
LAA Boşalım hızı (cm/sn)	0,897	0.799–0.994	<0.001	20,55	%100	%36.4

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kriyoablasyon uygulanan atriyal fibrilasyon hastalarında geç dönem nüks gelişen olguların; işlem sonrası ve 24. saat elektrokardiyografik ölçümlerinde P dalga süresi (PWD), P dalga dispersiyonu (Pd) ve P dalga terminal defleksiyonu (PTFV1) değerlerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu; ekokardiyografik değerlendirmelerde sol atriyal strain (PALS, TPLS) ve fazik ejeksiyon fraksiyonu (aktif ve total LA-EF) değerlerinin daha düşük saptandığı, ayrıca LAVI, LAA alanı ve LAA akım hızında bozulmaların nüks ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, işlem sonrası kardiyoversiyon ihtiyacının da geç dönem nüks ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu belirlenmiştir.

AF, gerek patofizyolojisi gerekse tedavi yanıtlarındaki değişkenlik nedeniyle, günümüzde elektrofizyoloji pratiğinin en karmaşık aritmik tablolarından biri olarak değerlendirilmektedir[108]. Özellikle kateter ablasyon yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte ritim kontrolü açısından önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, işlem sonrası nüks olasılığı halen önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir[109]. Kriyoablasyon, pulmoner ven izolasyonunu daha hızlı ve daha homojenite sağlayan teknik avantajlarına rağmen, uzun dönem rekürrens oranları açısından hala sınırlı öngörülebilirlik sunmaktadır[110]. Bu durum, AF'ye özgü heterojen doğanın ve altta yatan elektrofizyolojik ve yapısal zemin farklılıklarının, ablasyon başarısını belirlemedeki etkisini bir kez daha ortaya koymaktadır[111]. Bu çalışmada, kriyoablasyon uygulanan hastalarda işlem sonrası geç dönem nüks gelişimini öngörebilecek demografik, elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve prosedürel potansiyel belirteçler çok yönlü olarak değerlendirilmiş ve hem klinik hem de doku düzeyinde atriyal yeniden yapılanmanın göstergesi olabilecek bazı parametrelerle anlamlı ilişkiler saptanmıştır[112]. Bulgular, AF nüksünün yalnızca işlemsel teknik başarıyla açıklanamayacağını, hastaya özgü elektrofizyolojik, morfolojik ve sistemik faktörlerin bu süreçte belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır[113].

Kriyoablasyon sonrası AF tekrarlama dinamikleri zamanlamaya göre önemli ölçüde farklılık göstermektedir ve bu farklar klinik yönetim stratejileri açısından belirleyicidir. Bu çalışma kapsamında kriyoablasyon sonrası geç nüks gelişimini öngörebilecek klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik belirteçler çok yönlü

biçimde ele alınırken, erken ve geç AF nükslerinin farklılıkları da dikkate alınmıştır. Literatürde erken AF nüksleri (ERAF), genellikle ablasyondan sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkmakta olup, bu dönemde gözlenen tekrarların sıklıkla lezyon iyileşmesine eşlik eden geçici inflamasyon, elektriksel instabilite ve otonomik sinir sistemi düzensizliklerine bağlı olduğu bildirilmektedir[114]. Oral ve arkadaşlarının pulmoner ven izolasyonu uygulanan 110 hastayı kapsayan çalışmasında, erken nüks oranı %35 olarak saptanmış; bu atakların bir kısmının zamanla kendiliğinden düzeldiği ve geç dönemde AF gelişmeden takip edilebildiği vurgulanmıştır[114]. Bu nedenle erken dönemdeki AF atakları her zaman ablasyon başarısızlığı olarak değerlendirilmemeli, iyileşme sürecinin doğal bir parçası olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve invaziv tekrar prosedürlerden ziyade geçici antiaritmik tedavilerin daha uygun olabileceği düşünülmelidir [115]. Buna karşılık, bu çalışmada odaklanılan geç AF nüksleri genellikle ablasyondan aylar sonra, çoğu zaman 12. ay ve sonrasında ortaya çıkmakta olup, patogenezi daha kalıcı yapısal ve elektriksel değişikliklerle ilişkilidir[116]. Shah ve arkadaşları, ablasyon sonrası bir yıl boyunca AF nüksü görülmeyen 264 hastanın yaklaşık %25,5'inde beş yıllık takip süresinde geç nüks geliştiğini ve bu olguların %83'ünde yeniden pulmoner ven izolasyonu gerekebildiğini bildirmiştir[117]. Aynı şekilde, Mainigi ve arkadaşları geç nükslerin, başlangıçta tamamlanmamış izolasyon, non-PV tetikleyiciler ve ilerleyici atriyal substrat disfonksiyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur[118]. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, erken AF nüksleri sıklıkla ablatif iyileşme sürecinin bir parçası olup geçici olabilirken, geç AF nüksleri sıklıkla daha kalıcı yapısal ve elektriksel yeniden yapılanmalara bağlıdır. Bu nedenle, erken nükslerde konservatif yaklaşım tercih edilirken, geç nüksler daha agresif tedavi ve uzun dönem takip gerektirebilir. Çalışmamız da mevcut literatürle parallelik göstermiş; atriyum hacmindeki artış (örneğin LAVI), atriyum strain'inde azalma ve atriyum dinamiğini inceleyen EKG parametrelerindeki bozulmalar, geç nüks ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

AF alt tipi, kriyoablasyon sonrası geç dönem nüks gelişiminde belirleyici faktörlerden biridir. Çalışmamızda persistan AF'li hastalarda geç nüks oranı %81,8 iken, paroksismal AF grubunda bu oran %35'tir (p=0,006). Bu fark, persistan AF'de yapısal remodeling ve atriyal fibrozisin daha yaygın olmasıyla açıklanabilir[119]. Paroksismal AF hastalarında kriyoablasyon sonrası elektriksel stabilite daha kolay sağlanırken, persistan AF'de kalıcı reentry devreleri nedeniyle geç nüks riski

artmaktadır[115,118]. Ganesan ve arkadaşları da bu hasta grubunda yapısal substratın daha ağır olduğu ve geç nükslerin daha sık gözlendiğini vurgulamıştır[120]. Başka bir çalışmada ise AF tipinin yalnızca erken değil, geç rekürrens için de güçlü bir öngörücü olduğunu göstermiştir[121]. Çalışmamızda elde edilen veriler bu literatür bulgularıyla uyumlu olup, AF alt tipinin geç nüks açısından göz ardı edilemeyecek bir parametre olduğunu göstermektedir.

Atriyal fibrilasyonun (AF) ablasyon sonrası uzun dönem nüksünü öngörmek amacıyla elektrokardiyografik (EKG) parametreler, özellikle erişilebilirliği ve maliyetsiz uygulanabilirliği nedeniyle klinik değeri yüksek araçlar arasında yer almaktadır. EKG üzerinden ölçülen P dalga özellikleri, atriyumun elektriksel özellikleri ve potansiyel yapısal remodeling süreçlerine dair bilgi vermektedir.

P dalga süresi (P-wave duration, PWD), atriyal iletim sürecinin doğrudan bir göstergesi olup, atriyal depolarizasyonun tamamlanma süresini yansıtır. Uzamış PWD, atriyal fibrozis, skar dokusu ve iletim yavaşlamaları gibi patofizyolojik süreçlerle ilişkilidir ve bu durum AF nüksü açısından önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Literatürde birçok çalışma, PWD'nin gerek erken dönem gerekse geç dönem AF nüksünü öngörmede anlamlı bir elektrofizyolojik belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda, hem işlem sonrası hem de 24. saat EKG kayıtlarında ölçülen maksimum PWD değerleri, geç nüks gelişen hasta grubunda anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Çalışmamızda, hem işlem sonrası hem de 24. saat EKG kayıtlarında ölçülen maksimum PWD değerleri, geç nüks gelişen hasta grubunda anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. İşlem sonrası PWD geç nüks grubunda ortalama 140.83±16.94 ms, nüks gelişmeyen grupta ise 119.75±15.86 ms olarak saptanmıştır. Bu fark, 24. saat ölçümlerinde devam ederek sırasıyla 136.44±17.23 ms ve 116.5±17.03 ms'ye ulaşmıştır. Bu sürelerdeki uzama, ablasyon sonrası gelişen atriyal fibrozis, inflamasyon ve iletim bozukluklarının zamanla daha kalıcı hale gelerek geç dönemde yeniden aritmiye zemin hazırlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular literatürle yüksek düzeyde örtüşmektedir. Intzes ve ark. tarafından yapılan kapsamlı meta-analizde, 120 ms üzerindeki PWD değerlerinin AF nüksü riskini 2 kat, 150 ms üzerindeki değerlerin ise 10 kata kadar artırdığı gösterilmiştir; bu artış özellikle geç dönem nükslerde daha belirgindir[122]. Başka bir literatürde ise ablasyon sonrası uzamış PWD'nin geç nüks gelişimini öngördüğünü ve bu sürenin anatomik parametrelerden bağımsız olarak anlamlı olduğunu belirtmiştir[123]. Ogawa

ve ark. , paroksismal AF hastalarında dahi 130 ms üzeri PWD'nin geç rekürrens riskini artırdığını bildirmiştir[124]. Kaypaklı ve ark. ise, 130 ms üzerindeki eşik değerin geç dönem nüksü %74 duyarlılıkla öngörebileceğini ortaya koymuştur[125]. Yine Caldwell ve ark., PWD uzamasının interatriyal iletim bozukluklarını ve buna bağlı geç rekürrens gelişme riskini yansıttığını belirtmiştir[126]. Başka bir çalışmada ise, P dalga süresi ve morfolojisindeki değişikliklerin özellikle geç dönemde görülen organize atriyal yeniden girişlerle bağlantılı olduğunu ifade etmişlerdir[127].

P dalga dispersiyonu (Pd), aynı ekg üzerinden ölçülen maksimum ve minimum P dalga süreleri arasındaki fark olarak tanımlanır. Pd'nin artışı, atriyumlar arasında heterojen elektriksel iletim, mikroskar formasyonu ve iletim gecikmelerini yansıtır. Bu durum, reentry mekanizmalarının tetiklenmesini kolaylaştırmakta ve dolayısıyla AF'nin rekürrensine zemin hazırlamaktadır. Perzanowski ve arkadaşları, Pd'nin 40 ms üzerindeki değerlerde rekürrens için anlamlı bir eşik olduğunu ve bu değerin özellikle geç dönemde nüks gelişimiyle daha yüksek korelasyon gösterdiğini ifade etmiştir[128]. Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu görüşü desteklemektedir. İşlem sonrası EKG kayıtlarında Pd değeri, geç nüks gelişen hastalarda ortalama 58.67±10.89 ms olarak ölçülmüş, bu değer nüks gelişmeyen grupta ise 38.19±9.84 ms düzeyinde kalmıştır. Çalışmamızda özellikle 24. saat Pd ölçümlerinde bu fark devam etmiş ve sırasıyla 59.02±10.03 ms ve 37.27±5.98 ms olarak kaydedilmiştir. ROC analizine göre Pd'nin 36.1 ms üzerindeki değerlerinin nüksü öngörmede anlamlı bir eşik değeri sunduğu, bu noktada duyarlılığın %90.9, özgüllüğün ise %55 olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda lojistik regresyon analizleri Pd'nin önemli bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur. Tek değişkenli analizde Pd (24. saat) için OR: 1.318, %95 GA: 1.121–1.549, $p<0.001$ olarak hesaplanmış, ancak çok değişkenli modelde Pd'nin katkısı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve modelden çıkarılmıştır. Bu durum, Pd'nin diğer güçlü prediktörlerle karşılaştırıldığında bağımsız etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir çalışmada da Pd'nin uzun dönem AF rekürrensini yüksek duyarlılıkla öngördüğü ve atriyal iletim bozukluklarının geç dönem fizyopatolojisine dair değerli bilgiler sunduğu belirtilmiştir [129]. Mugnai ve ark. ise Pd'nin, kriyoablasyon sonrası gelişen geç dönem nüksleri öngörmede anatomik ve klinik faktörlerden bağımsız, elektrofizyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir[130]. Aynı şekilde, Gomaa ve ark. yaptıkları çalışmada Pd'nin, P dalga süresinden daha güçlü bir şekilde rekürrens öngörüsü sağladığını ve

Pd’nin EKG'de noninvaziv olarak saptanabilmesi nedeniyle klinik algoritmalarda yer alması gerektiğini vurgulamışlardır[131]. Başka bir çalışmada yapılan EKG bazlı Pd analizlerinde, Pd'nin rekürrens riskini belirlemede sadece ortalama değerlerle değil, aynı zamanda P dalga morfolojisi ve dispersiyonun yönelimiyle de ilişkilendirildiği gösterilmiştir[132]. Caldwell ve arkadaşları, Pd’nin atriyum içi ve atriyumlar arası iletimdeki mikroskobik varyasyonların yansıması olduğunu ve bu varyasyonların ablasyon sonrası devam eden fibrotik süreçleri yansıttığını belirtmişlerdir[126]. Ablatif iyileşme süreci tamamlandıktan sonra bile devam eden bu elektriksel instabilite, Pd'deki artışla birlikte yüzeyel EKG’ye yansır. Bu nedenle, Pd'nin ablasyon sonrası erken dönemde saptanması, ileride gelişebilecek nüksleri öngörme açısından önemli bir avantaj sağlar.

PTF-V1, sol atriyumun elektriksel aktivitesine dair yüzey EKG üzerinden elde edilen önemli bir parametredir. Sol atriyal depolarizasyonun gecikmesine bağlı olarak oluşan bu terminal negatif defleksiyon, hem yapısal hem de fonksiyonel remodelingi yansıtabilmektedir. Kriyoablasyon sonrası atriyal fibrilasyonun geç dönem nüksünü öngörmede, PTFV1’in klinik değeri giderek artmaktadır. Kendi çalışmamızda, işlem sonrası PTFV1 değeri nüks olmayan grupta 3.53 ± 1.44 ms·mV, nüks gelişen grupta ise 7.49 ± 2.34 ms·mV olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). 24. saat EKG bulgularında da bu fark devam etmiş ve nüks gelişenlerde PTFV1 değeri 7.73 ± 4.24 ms·mV, nüks olmayanlarda ise 2.88 ± 1.08 ms·mV olarak saptanmıştır. ROC analizine göre, PTFV1 için optimal cut-off değeri 3.80 ms·mV olarak belirlenmiş, bu noktada duyarlılık %90.9 ve özgüllük %80 olarak hesaplanmıştır. Ek olarak, çok değişkenli regresyon analizinde PTV1 (24. saat) parametresi, nüks gelişimi için anlamlı bir prediktör olarak saptanmış (OR: 9.106, %95 GA: 1.223–67.77; $p=0.031$) ve her bir birim artışta nüks riskinin 9 katın üzerinde arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar literatürle de örtüşmektedir. Wang ve ark. yaptığı geniş kapsamlı çalışmada, PTFV1 > 4.000 μV·ms olan hastalarda geç dönem nüks riskinin 2.32 kat arttığını ve bu değerin bağımsız bir prediktör olduğunu belirtmiştir. Aynı çalışmada PTFV1’in her 1.000 μV·ms’lik artışının nüks riskini %22 oranında artırdığı saptanmıştır[133]. Bu durum, elektriksel yeniden yapılanmanın, yapısal değişikliklerden daha erken ve hassas bir şekilde EKG’ye yansıdığını göstermektedir. Benzer şekilde, Goda ve arkadaşları, PTFV1 > 0.04 mm·s sınırının AF gelişimi için yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığını, bu değerin atriyal iletim anormalliklerini

temsil ettiğini ve geç nüks için değerli bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur[134]. Salah ve ark. ise PTFV1'in yaygın olarak AF rekürrensini yansıttığını ve P dalga süresi + dispersiyon + PTFV1 kombinasyonunun prediktif gücünü daha da artırdığını göstermiştir[135]. Başka bir çalışmada ise PTFV1'in, yapısal genişlemeye işaret etmese bile elektriksel remodelingi temsil edebileceğini ve CaMKII aktivitesi gibi aritmojenik biyokimyasal süreçlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir[136]. Bu da PTFV1'in, AF nüksünü yalnızca sol atriyum hacmi gibi klasik ölçütlerle değil, aynı zamanda mikro düzeyde elektriksel değişikliklerle ilişkilendirebildiğini göstermektedir. Choi ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise PTFV1, erken dönemde bile rekürrensi öngörmede PWD ile benzer doğrulukta bulunmuş ve kombine modellerde özgüllüğü artırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte, PTFV1'in özellikle EKG üzerinden kolay elde edilebilir olması, invaziv olmayan ve düşük maliyetli bir belirteç olarak klinik pratiğe entegrasyonunu kolaylaştırmaktadır[137]. Sonuç olarak, hem işlem sonrası hem de 24. saat ölçümlerinde yüksek PTFV1 değeri ve süresi, çalışmamızda kriyoablasyon sonrası geç dönem AF rekürrensi ile güçlü bir ilişki göstermiştir.

Transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi, kriyoablasyon öncesi ve sonrası dönemde atriyum yapısının, hacminin ve fonksiyonel kapasitesinin değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir rol oynamaktadır[110]. Özellikle sol atriyal strain parametreleri, fazik boşalma fraksiyonları, LAA akım hızı ve LAVI gibi ölçümler, AF nüksü açısından prognostik bilgi sunabilmektedir [112].

Sol atriyal volüm indeksi (LAVI), atriyumun genişlemesini ve yapısal yeniden şekillenmesini sayısal olarak ifade eden önemli bir ölçüttür. Artan LAVI değerlerinin, sol atriyumda artmış basınç, fibrozis ve elektrofizyolojik bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmede LAVI'nin klinik önemi giderek artmaktadır. Çalışmamızda, AF nüksü gelişen grupta LAVI ortalama değeri 40.22 ±13.16 mL/m², nüks gelişmeyen grupta ise 27.9 ± 8.5 mL/m² olarak bulunmuştur. ROC analizinde LAVI için belirlenen 25.3 mL/m² cut-off değeri, %90.9 duyarlılık ve %67.5 özgüllük ile ayrım gücünün yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Bu sonuçlar, literatürde bildirilen verilerle paralellik göstermektedir. Toufan ve arkadaşlarının yaptığı, elektif kardiyoversiyon sonrası ritim takibi yapılan bir çalışmada, nüks gelişen grupta LAVI ortalama 96.1 ± 15.0 mL/m², sinüs ritmini

sürdürenlerde ise 43.4 ± 1.9 mL/m² olarak ölçülmüştür. Çalışmada 55 mL/m² cut-off değeri kullanılarak, %75 duyarlılık ve %89.7 özgüllük elde edilmiştir. Aynı çalışmada çok değişkenli analizde yalnızca LAVI'nin bağımsız prediktör olduğu saptanmıştır[138]. Njoku ve arkadaşlarının kriyoablasyon sonrası hasta kohortu üzerinde yaptığı çalışmada ise, 34 mL/m² eşik değeri belirlenmiş ve bu sınırın üzerinde olan bireylerde AF nüksünün anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada LAVI'nin atriyal yeniden yapılanma derecesiyle ve AF'nin süresiyle de ilişkili olduğu belirtilmiş; LAVI'nin aynı zamanda sol atriyumun elektriksel uyarı yayılımındaki yavaşlama ve heterojeniteyle korele olabileceği vurgulanmıştır[139]. Benzer biçimde, pulmoner ven izolasyonu uygulanan hastaları içeren başka bir çalışmada LAVI için 28 mL/m² eşik değeri tanımlanmıştır. Bu değerin üzerinde olan hastalarda nüks oranı 2.5 kat daha yüksek bulunmuştur. Çalışma ayrıca LAVI'nin yalnızca volümetrik bir ölçüm olmadığını, aynı zamanda klinik seyir açısından da belirleyici bir faktör olduğunu vurgulamaktadır. LAVI'nin artışıyla birlikte hem AF yükünün hem de ritim stabilitesinin bozulma ihtimalinin arttığı bildirilmektedir[140]. Ayrıca Kranert ve ark. yaptığı çalışmada, LAVI'nin sadece mekanik bir ölçüm değil, aynı zamanda diyastolik disfonksiyonun da bir göstergesi olduğu ve ikisinin de başarılı ilk ritim kontrol girişiminden sonra AF nüksü ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir [2]. Sonuç olarak, hem kendi bulgularımız hem de yukarıda sunulan güncel çalışmalar, LAVI'nin kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmede klinik olarak anlamlı, istatistiksel olarak güçlü bir prediktör olduğunu göstermektedir. Özellikle 25–34 mL/m² aralığında tanımlanan eşik değerler, farklı hasta gruplarında nüks riskini belirleme açısından tutarlıdır ve klinik karar süreçlerine entegre edilebilir.

Sol atriyumun fazik fonksiyonlarını yansıtan aktif, pasif ve total boşalma fraksiyonları (EF), sol atriyal rezervin ve mekanik fonksiyonun noninvaziv göstergeleri olup atriyal remodeling sürecini değerlendirme açısından anlamlıdır. Kendi çalışmamızda, kriyoablasyon sonrası nüks gelişen hastalarda LA total EF ortalaması 36.18 ± 14.89, nüks gelişmeyenlerde ise 48.31 ± 14.98 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0.021). Benzer şekilde, LA aktif EF nüks gelişenlerde 20.02 ± 14.08, nüks gelişmeyenlerde 31.56 ± 14.60 olup, aradaki fark da anlamlıdır (p = 0.023). Bu bulgular, atriyal sistol fonksiyonunun ve genel boşalma kapasitesinin nüks gelişiminde belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu veriler, literatürle de büyük ölçüde örtüşmektedir. Chou ve arkadaşları, kriyoablasyon

sonrası sinüs ritmini sürdüren hastalarda LA total EF değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve total boşalma fraksiyonunun ritim stabilitesini öngörmede etkili olduğunu göstermiştir[108]. Dodson ve arkadaşları da LA aktif EF'in, atriyal kontraksiyonun bir göstergesi olarak AF nüksünü öngörmede bağımsız bir parametre olduğunu ve düşük aktif EF değerlerinin nüks oranını artırdığını bildirmiştir[109]. Kojima ve ark. yaptığı çalışmada da, PAF olan hastalarda LA aktif ve total fonksiyondaki artışın sinüs ritminin sürdürülebilirliği ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır[141].

Kendi çalışmamızda ayrıca LA pasif EF değerlendirildi. Nüks grubunda 20.44 ± 10.44, nüks gelişmeyenlerde ise 24.03 ± 14.98 olarak ölçüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0.460). ROC ve regresyon analizlerinde de pasif EF'nin AF nüksünü öngörmede bağımsız bir belirteç olmadığı görülmüştür. Anselmino ve ark. yaptığı çalışmada LA pasif EF'in AF nüksüyle ters ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, bizim çalışmamız bu ilişkiyi istatistiksel olarak doğrulamamıştır[112]. Sonuç olarak, hem kendi bulgularımız hem de literatürdeki veriler, düşük LA aktif ve total EF değerlerinin kriyoablasyon sonrası geç AF nüksü için önemli prediktörler olduğunu ortaya koymaktadır.

LA mekanik fonksiyonlarının detaylı şekilde değerlendirilmesinde iki boyutlu speckle-tracking ekokardiyografi (2D-STE) ile yapılan longitudinal strain analizleri, volümetrik ölçümlerden daha hassas ve fizyolojik bilgi sağlayan bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, geleneksel ekokardiyografi ile görünmeyen mikro düzeydeki deformasyonları milisaniye düzeyinde analiz etmeye olanak tanır. Sol atriyal strain parametreleri; rezervuar fazı straini (PALS), kontraktil faz straini (PACS) ve tepe strain zamanı (TPLS) olmak üzere üç ana fazda değerlendirilir. Bu fazlar, atriyumun sol ventriküle olan mekanik etkileşimlerini zamansal olarak yansıtır[142]. PALS, ventrikül sistolü sırasında sol atriyumun rezervuar görevi görürken (kanla dolarken) ulaştığı maksimum uzamayı temsil eder. Strain eğrisinde, genellikle R dalgasından sonra ölçülen en yüksek pozitif pik değerdir ve atriyal elastikiyetin göstergesidir. PACS, atriyumun aktif olarak kasılarak sol ventriküle kan gönderdiği geç diyastol fazındaki kasılmayı yansıtır. Bu değer, P dalgasına denk gelen negatif pik olarak hesaplanır ve pompa fonksiyonunu ifade eder. TPLS ise, strain eğrisinde PALS değerine ulaşana kadar geçen süreyi ifade eder ve genellikle R dalgası ile pozitif pik arasındaki milisaniye cinsinden zaman farkı olarak ölçülür. Bu parametre, atriyumun

mekanik aktivitesinin zamanlamasını ve senkronizasyonunu değerlendirmede kullanılır[143]. Bu ölçümler genellikle apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır; sol atriyumun endokardiyal sınırları izlenerek yazılım tarafından otomatik segmentasyon uygulanır. Elde edilen strain eğrileri üzerinden global ortalama değerler hesaplanır. Bu yöntem, atriyal fibrozis, mekanik disfonksiyon gibi durumların erken evrede saptanmasına olanak sağlar ve prognoz tayininde klasik hacim ölçümlerine göre daha üstün öngörü gücüne sahiptir[142,144].

Çalışmamızda, AF nüksü gelişen hastalarda ortalama PALS değeri %18.18, PACS değeri %9.45 ve TPLS değeri 0.27 saniye olarak belirlenmiştir. Nüks gelişmeyen grupta ise bu değerler sırasıyla %27.38, %16.60 ve 0.31 saniye olarak saptanmıştır. Bu farklar hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlıdır ve sol atriyumun tüm fonksiyonlarının AF nüksüyle birlikte bozulduğunu göstermektedir. Özellikle rezervuar fonksiyonunu gösteren PALS değeri, ROC analizinde %24.5 eşik değeri ile %67.5 duyarlılık ve %90.9 özgüllük göstermiştir. Bu bulgu, PALS'in AF nüksünü öngörmede güçlü bir ayırıcı olduğunu ortaya koymaktadır.

Literatürde PALS ≤17% olan bireylerde AF nüks riskinin yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir[3]. Yine benzer bir meta-analizde, PALS değeri nüks gelişenlerde 17.8, gelişmeyenlerde 24.5 olarak belirtilmiş; PACS için ise bu değerler sırasıyla 8.9 ve 14.5 olarak rapor edilmiştir[142]. Bu veriler, çalışmamızda elde edilen PALS (18.18) ve PACS (9.45) değerleriyle örtüşmektedir. Ayrıca, Danimarka merkezli bir çalışmada PALS ve PACS için belirlenen sırasıyla 25.2 ve 11.1 eşik değerlerinin nüks riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir[145]. Çalışmamızda, PACS'in %16.0 cut-off değeri ile %55 duyarlılık ve %81.8 özgüllük gösterdiği tespit edilmiştir. Bu durum, PACS'in de nüks öngörüsünde PALS kadar önemli bir belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Yapısal olarak bu düşüklüğün, atriyal fibrozis ve elektriksel dissenkroniyle ilişkili olduğu daha önce başka bir çalışmada gösterilmiştir[143]. Ayrıca, strain değerlerindeki azalmaların yalnızca mevcut AF değil, new-onset AF gelişimini de öngörebildiği başka bir çalışmada rapor edilmiştir[144]. Normal değerler bağlamında, Türkiye popülasyonuna özgü bir çalışmada sağlıklı bireylerde ortalama PALS değeri 32.2 ± 5.8 olarak bildirilmiştir[146]. Bu değerle karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki hem nüks hem de nüks olmayan grupların ortalama strain düzeylerinin referans aralığın altında olduğu görülmektedir. Bu durum, AF hastalarında subklinik atriyal

fonksiyon bozulmasının yaygınlığını göstermektedir. Ayrıca, strain parametrelerinin hacim ölçümlerine kıyasla prognostik değer açısından daha üstün olduğu pek çok çalışmada vurgulanmıştır [147]. Örneğin, LA volüm indeksi yerine PALS'in kullanımıyla diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde daha özgül sonuçlara ulaşılmıştır. Strain faz analizleri, atriyal mekanik süreci daha detaylı şekilde inceleme olanağı sunduğundan, disfonksiyonun hangi fazda başladığı da belirlenebilir hale gelmiştir[148].

Çalışmamızda TPLS değeri nüks grubunda 0.27 s, nüks olmayan grupta 0.31 s olarak saptanmış olsa da ROC analizinde klinik olarak anlamlı bir eşik değeri elde edilememiştir. Bu durum, literatürde de benzer şekilde TPLS'in ölçümsel güvenilirliğinin düşük olduğu, ventrikül hızı ve ileti süresi gibi değişkenlerden etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır[149].

Sonuç olarak, PALS ve PACS değerlerinin kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmede yüksek prediktif değer sunduğu ve bu parametrelerin strain tabanlı izlemde klinik karar sürecine entegre edilmesi gerektiği söylenebilir. Bu bağlamda, hacim temelli klasik yöntemlere ek olarak fonksiyonel ve faz duyarlı parametrelerin ön plana çıkması nüksün öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

LAA, atriyal kontraksiyonun önemli bir bileşeni olup, fonksiyonunun bozulması hem tromboembolik riski hem de ritim stabilitesizliğini artırmaktadır. Özellikle düşük LAA boşalım hızı, sol atriyumun mekanik yetersizliğine ve nüks eğilimine işaret etmektedir[110,150]. Çalışmamızda, nüks gelişen grupta LAA boşalım hızı ortalaması 30.20 ± 15.26 cm/sn, nüks gelişmeyen grupta ise 57.75 ± 18.38 cm/sn olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). ROC analizinde belirlenen cut-off değeri 20.55 cm/sn, AUC: 0.897 ile yüksek ayırıcı güce sahip bulunmuş; bu eşik değer için duyarlılık %100, özgüllük %36.4 olarak saptanmıştır. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında, Fukushima ve arkadaşlarının çalışmasında, LAA boşalım hızının 20 cm/sn'nin altında olmasının AF nüksü ve tromboembolik olaylar açısından önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir [151]. Machino-Ohtsuka ve arkadaşları ise, kateter ablasyon sonrası sinüs ritmini sürdüren hastalarda LAA duvar hızı ve boşalım hızında anlamlı artış olduğunu ve bu durumun hem LA reverse remodeling'i hem de ritim stabilitesini olumlu etkilediğini vurgulamıştır[152]. Başka bir çalışmada LAA üzerine yapılan kapsamlı derlemede de, akım hızının yalnızca emboli riskiyle değil, aynı zamanda elektriksel stabiliteyle de

doğrudan ilişkili olduğu ifade edilmiştir[110]. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında, LAA boşalım hızı 20 cm/sn'nin altında olan bireylerde, sol atriyal trombüs ve AF nüksü riskinin anlamlı şekilde arttığı belirtilmiştir[150].

Çalışmamızda LAA alanı, nüks gelişen grupta 4.07 ± 1.11 cm², nüks gelişmeyenlerde ise 2.72 ± 0.67 cm² olarak ölçülmüş; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). ROC analizinde LAA alanı için cut-off değeri 2.65 cm², AUC: 0.841; duyarlılık %81.8, özgüllük %75 olarak belirlenmiştir. Regresyon analizinde ise her 1 cm²'lik artışta nüks riskinin yaklaşık 5.7 kat arttığı hesaplanmıştır (OR: 5.776; $p < 0.001$). Bu bulgular, Khurram ve arkadaşlarının LAA alanı ile atriyal fibrozis ve post-ablatif ritim instabilitesi arasında pozitif ilişki gösterdiği çalışmayla uyumludur. Onların verilerine göre, geniş LAA alanı olan bireylerde sol atriyal dokuda daha yüksek fibrozis bulunmuş ve bu hastalar ablasyon sonrası sinüs ritmini sürdürmede zorluk yaşamıştır[153]. Benzer şekilde, başka bir çalışmada da LAA alanının büyümesinin AF nüksü ile ilişkili olduğu, alanı büyük olan hastaların nüks riski altında olduğu gösterilmiştir[154].

Kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmede işlem sırasında kullanılan teknik parametreler özellikle time-to-isolation (TTI), minimum sıcaklık ve ısınma süresi belirleyici olabilmektedir. Knecht ve arkadaşlarının çalışmasında, TTI süresinin 40 saniyenin altında olmasının, daha hızlı ve transmural lezyon oluşumunu sağlayarak nüks riskini anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir[111]. Ek olarak, minimum sıcaklık değeri, lezyon derinliğiyle doğrudan ilişkilidir; -51°C'nin altında ulaşılan sıcaklıkların, daha kalıcı ve transmural ablasyon bölgeleri oluşturduğu ve bu sayede AF nüksünü azalttığı belirtilmiştir[113]. Akkaya ve arkadaşları da bu durumu destekleyerek, daha düşük nadir sıcaklıkların ablasyon etkinliğini artırdığını ortaya koymuştur[5]. Ayrıca, ısınma süresi de kriyojenik lezyonun biyolojik kalıcılığı açısından önemlidir. Su ve arkadaşlarının önerdiği rehberde, ısınma süresinin en az 20 saniye olması gerektiği ve daha kısa ısınma süresinin nüks riskini artırabileceği belirtilmiştir[155]. Başka bir çalışmasında ise daha uzun ısınma süresinin kalıcı doku hasarı oluşturduğu ve ablasyon etkinliğini artırdığı vurgulanmıştır. Bu bulgular ışığında, kriyoablasyon işleminde kısa TTI, düşük minimum sıcaklık ve uzun ısınma süresi, başarılı lezyon oluşumu ve AF nüksünün önlenmesi açısından anahtar faktörlerdir[8]. Kendi çalışmamızda ise bu parametrelerde iki grup arasında istatiksel

olarak anlamlı fark olmayıp (p>0.005), optimale yakın kriyoablasyon işlem başarısı elde edilmiştir.

Kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmede yalnızca teknik işlem parametreleri değil, işlem sonrası CV ihtiyacının da önemli bir yeri vardır. Literatürde CV ihtiyacının devam eden atriyal elektriksel instabiliteyi yansıttığı ve nüks riskini artırabileceği bildirilmiştir[113]. Çalışmamızda işlem sonrası kardiyoversiyon ihtiyacı geç nüks olan grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (%27.5 vs %63.6, p=0.026). Akkaya ve arkadaşları, CV gereksinimi olan hastalarda kriyoablasyon sonrası AF nüks oranlarının daha yüksek olduğunu ve bu hastaların genellikle daha uzun PAF süresi, genişlemiş sol atriyum ve daha derin doku lezyonu ihtiyacı gibi özellikler taşıdığını belirtmiştir[156]. Su ve arkadaşlarının çalışmasında da, kardiyoversiyon ihtiyacının işlem sonrası suboptimal izolasyona veya elektriksel bütünlüğün bozulmasına bağlı gelişebileceği ve bunun AF nüksünün öngörücüsü olabileceği ifade edilmiştir[155]. Özellikle kriyoablasyon sonrası sinüs ritmine spontan geçemeyen hastalarda, kalıcı lezyon yetersizliği veya persistan elektriksel yeniden giriş mekanizmaları nedeniyle CV uygulaması gerekebilir[8]. Tüm bu veriler ışığında, işlem sonrası CV ihtiyacı, kriyoablasyon sonrası AF nüksü açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken klinik bir işarettir.

Bu çalışmada kriyoablasyon sonrası geç atriyal fibrilasyon (AF) nüksünü öngörmeye yönelik çok yönlü parametreler detaylı şekilde incelenmiş olsa da, bazı sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, hasta sayısının görece düşük olması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlamakta; özellikle alt grup analizlerinin istatistiksel gücünü azaltmaktadır. Ayrıca, tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması, hasta seçiminde ve veri elde edilmesinde seçim yanlılığı riskini artırmaktadır. Elektrokardiyografik ve ekokardiyografik ölçümler, deneyimli kardiyologlar tarafından yapılmış olsa da, gözlemci bağımlılığına açık subjektif yorum farklılıkları olasılığı tamamen dışlanamamaktadır. Strain ölçümlerinde kullanılan speckle-tracking teknolojisi cihaz ve yazılıma bağımlı olduğundan, ölçüm standardizasyonu açısından farklı merkezlerde karşılaştırılabilirliği sınırlı olabilir. Ayrıca, tüm hastalar takip süresince aynı klinik protokol ile izlenmiş olsa da, nükslerin asemptomatik olması durumunda gözden kaçmış olabileceği ihtimali göz ardı edilemez. Bu nedenlerle, elde edilen sonuçların daha geniş hasta gruplarında, çok merkezli ve prospektif çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Mevcut literatürde kriyoablasyon sonrası geç dönem nüksü öngörmeye yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bu çalışmaların çoğu sınırlı sayıda parametreye odaklanmakta, özellikle atriyumun mekanik performansına ve yapı-fonksiyon ilişkisine dair daha kapsamlı analizler nadiren yer almaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda, kriyoablasyon sonrası geç AF nüksünü öngörmeye yönelik çok boyutlu bir değerlendirme gerçekleştirilmiş; EKG bulgularından işlem parametrelerine, EKO ile sol atriyumun yapısal ve fonksiyonel kapasitesinden hemodinamik dinamiklere kadar geniş bir yelpazede veri analizi yapılmıştır. EKG bulguları kapsamında, artmış Pd ve uzamış PWD, atriyumlar arası iletimdeki heterojenliği ve yavaşlamayı yansıtarak nüks gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, PTFV1 değerinin artışı, sol atriyum aktivasyonunun geciktiğini ve interatriyal iletimdeki bozulmayı yansıtarak, AF nüksüne yatkın bireylerde elektriksel disorganizasyonun bir göstergesi olarak dikkat çekmiştir. Sol atriyal strain parametrelerinden PALS ve TPLS değerlerinin düşüklüğü, sol atriyumun azalmış rezerv kapasitesini ve yetersiz kontraktilitesini yansıtarak nüks riskini artırıcı bir faktör olarak belirlenmiştir. Ayrıca, LAVİ'nin artışı, yalnızca hacimsel genişlemeyi değil, aynı zamanda altta yatan atriyal fibrozis sürecini ve elektriksel disorganizasyonu işaret etmekte, bu da AF'nin tekrarlama eğilimini güçlendirmektedir. LAA boşalma hızının düşüklüğü ve LAA alanının genişlemesi, elektriksel stabilitenin bozulması ile ilişkili bulunmuş; LA fazik boşalma fraksiyonlarından aktif ve total EF'nin düşüklüğü ise atriyumun hem pompa hem rezerv fonksiyonundaki bozulmanın bir göstergesi olarak nüksle korelasyon göstermiştir. Ayrıca, ablasyon sonrası kardiyoversiyon ihtiyacının varlığı, spontan sinüs dönüşünün sağlanamamasına bağlı olarak işlem etkinliğinin düşük olabileceğini ve nüks riskinin arttığını göstermektedir. Tüm bu çok katmanlı bulgular bir araya alındığında, kriyoablasyon sonrası AF nüksünü öngörmenin yalnızca tekil bir parametreyle değil; elektrokardiyografik, ekokardiyografik ve işlemsel verilerin entegre, çok boyutlu ve bireyselleştirilmiş analiziyle mümkün olacağı sonucuna varılmıştır. Bu bütüncül yaklaşım, tedavi başarısını artırmanın yanı sıra nüks riski yüksek hastaların erken dönemde belirlenmesini sağlayarak klinik yönetimi iyileştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1 Wijesurendra RS, Casadei B. Mechanisms of atrial fibrillation. Heart. 2019 Dec;105(24):1860–7.

2 Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V, Doesch C, Papavassiliu T, Akin I, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation in Dependence of Left Atrial Volume Index. In Vivo. 2020;34(2):889–96.

3 Motoc A, Luchian M, Scheirlynck E, Roosens B, Chameleva H, Gevers M, et al. Incremental value of left atrial strain to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. PLoS ONE. 2021 Nov;16(11):e0259999.

4 Koca H, Demirtas AO, Kaypaklı O, Icen YK, Sahin DY, Koca F, et al. Decreased left atrial global longitudinal strain predicts the risk of atrial fibrillation recurrence after cryoablation in paroxysmal atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2020 Jun;58(1):51–9.

5 Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. International Journal of Cardiology. 2018 May;259:76–81.

6 Stabile G, Iacopino S, Verlato R, Arena G, Pieragnoli P, Molon G, et al. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. EP Europace. 2020 Dec;22(12):1798–804.

7 Fujimoto Y, Yodogawa K, Maru Y, Oka E, Hayashi H, Yamamoto T, et al. Advanced interatrial block is an electrocardiographic marker for recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. International Journal of Cardiology. 2018 Dec;272:113–7.

8 Sawhney V, Schilling RJ, Providencia R, Cadd M, Perera D, Chatha S, et al. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry. EP Europace. 2020 Mar;22(3):375–81.

9 Creta A, Elliott P, Earley MJ, Dhinoja M, Finlay M, Sporton S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a European observational multicentre study. EP Europace. 2021 Sep;23(9):1409–17.

10 Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. The Lancet Regional Health - Europe. 2024 Feb;37:100786.

11 Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates 11Reprints are not available. The American Journal of Cardiology. 1998 Oct;82(7):2N-9N.

12 Civek S, Akman M. Frequency and risk Assessment of cardiovascular diseases in the world and Turkey. tjtfp. 2022 Mar;13(1):21–8.

13 Zhang J, Johnsen SP, Guo Y, Lip GYH. Epidemiology of Atrial Fibrillation. Cardiac Electrophysiology Clinics. 2021 Mar;13(1):1–23.

14 Elliott AD, Middeldorp ME, Van Gelder IC, Albert CM, Sanders P. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation. Nat Rev Cardiol. 2023 Jun;20(6):404–17.

15 Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jan;149(1). DOI: 10.1161/CIR.0000000000001193

16 Aronow WS. Hypertension associated with atrial fibrillation. Ann Transl Med. 2017 Dec;5(23):457–457.

17 Bang CN, Greve AM, Køber L, Muthiah A, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Incident atrial fibrillation and heart failure in treated hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE Study. Exploration of Medicine. 2022 Mar;139–48.

18 Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. Journal of the American College of Cardiology. 2019 Aug;74(8):1107–15.

19 Ugowe FE, Jackson LR, Thomas KL. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus: Can We Modify Stroke Risk Through Glycemic Control? Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2019 May;12(5):e007351.

20 Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis. Journal of the American College of Cardiology. 2017 Oct;70(16):2022–35.

21 Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort. Journal of the American College of Cardiology. 2015 May;65(20):2159–69.

22 Geovanini GR, Lorenzi-Filho G. Cardiac rhythm disorders in obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2018 Dec;10(S34):S4221–30.

23 Andersen JH, Andreasen L, Olesen MS. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease. Eur J Hum Genet. 2021 Jul;29(7):1051–60.

24 Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. Circulation. 2012 Nov;126(19):2353–62.

25 Westermann D, Schrage B. Mitral stenosis and atrial fibrillation. Heart. 2020 May;106(10):713–713.

26 Batta A, Hatwal J, Batta A, Verma S, Sharma YP. Atrial fibrillation and coronary artery disease: An integrative review focusing on therapeutic implications of this relationship. World J Cardiol. 2023 May;15(5):229–43.

27 Kim S, Jeong Y, Kim YL, Kang M, Kang E, Ryu H, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation in the General Adult Population: A Nationwide Population-Based Study. JAHA. 2023 Apr;12(8):e028496.

28 Moysidis DV, Papazoglou AS, Kartas A. Autoimmunity-related atrial fibrillation incidence: an emerging conundrum meriting further investigation. Europace. 2023 May;25(5):euad076.

29 Jiang H, Mei X, Jiang Y, Yao J, Shen J, Chen T, et al. Alcohol consumption and atrial fibrillation risk: An updated dose-response meta-analysis of over 10 million participants. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep;9:979982.

30 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep;98(10):946–52.

31 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial

fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2021 Feb;42(5):373–498.

32 Markides V. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. Heart. 2003 Aug;89(8):939–43.

33 De With RR, Erküner Ö, Rienstra M, Nguyen B-O, Körver FWJ, Linz D, et al. Temporal patterns and short-term progression of paroxysmal atrial fibrillation: data from RACE V. EP Europace. 2020 Aug;22(8):1162–72.

34 Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, et al. Long-Term Outcomes of Secondary Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study. Circulation. 2015 May;131(19):1648–55.

35 Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace. 2016 Oct;18(10):1455–90.

36 Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke. N Engl J Med. 2012 Jan;366(2):120–9.

37 Haïssaguerre 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. N Engl J Med. 1998 Sep;339(10):659–66.

38 Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. Circulation Research. 2020 Jun;127(1):51–72.

39 Lemola K, Chartier D, Yeh Y-H, Dubuc M, Cartier R, Armour A, et al. Pulmonary Vein Region Ablation in Experimental Vagal Atrial Fibrillation: Role of Pulmonary Veins Versus Autonomic Ganglia. Circulation. 2008 Jan;117(4):470–7.

40 Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs: Atrial Remodeling of a Different Sort. Circulation. 1999 Jul;100(1):87–95.

41 Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, Boriani G, Boveda S, Buckley CM, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in

patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference. EP Europace. 2023 Feb;25(1):6–27.

42 Mant J, Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Jowett S, Murray ET, Holder R, et al. Accuracy of diagnosing atrial fibrillation on electrocardiogram by primary care practitioners and interpretative diagnostic software: analysis of data from screening for atrial fibrillation in the elderly (SAFE) trial. BMJ. 2007 Aug;335(7616):380.

43 Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. Europace. 2022 Jul;24(6):979–1005.

44 Sanna T, Diener H-C, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2014 Jun;370(26):2478–86.

45 Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. The Lancet. 2021 Oct;398(10310):1507–16.

46 Petryszyn P, Niewinski P, Staniak A, Piotrowski P, Well A, Well M, et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis. PLoS ONE. 2019 Mar;14(3):e0213198.

47 Proietti M, Romiti GF, Vitolo M, Borgi M, Rocco AD, Farcomeni A, et al. Epidemiology of subclinical atrial fibrillation in patients with cardiac implantable electronic devices: A systematic review and meta-regression. European Journal of Internal Medicine. 2022 Sep;103:84–94.

48 Lubitz SA, Faranesh AZ, Selvaggi C, Atlas SJ, McManus DD, Singer DE, et al. Detection of Atrial Fibrillation in a Large Population Using Wearable Devices: The Fitbit Heart Study. Circulation. 2022 Nov;146(19):1415–24.

49 Gill S, Bunting KV, Sartini C, Cardoso VR, Ghoreishi N, Uh H-W, et al. Smartphone detection of atrial fibrillation using photoplethysmography: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2022 Oct;108(20):1600–7.

50 Paul Nordin A, Carnlöf C, Insulander P, Mohammad Ali A, Jensen-Urstad M, Saluveer O, et al. Validation of diagnostic accuracy of a handheld,

smartphone-based rhythm recording device. Expert Review of Medical Devices. 2023 Jan;20(1):55–61.

51 Svennberg E, Stridh M, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, et al. Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation. Europace. 2016 Oct;euw286.

52 Williams K, Modi RN, Dymond A, Hoare S, Powell A, Burt J, et al. Cluster randomised controlled trial of screening for atrial fibrillation in people aged 70 years and over to reduce stroke: protocol for the pilot study for the SAFER trial. BMJ Open. 2022 Sep;12(9):e065066.

53 Gill SK, Barsky A, Guan X, Bunting KV, Karwath A, Tica O, et al. Consumer wearable devices for evaluation of heart rate control using digoxin versus beta-blockers: the RATE-AF randomized trial. Nat Med. 2024 Jul;30(7):2030–6.

54 Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal Myocardial Function Assessed by Tissue Velocity, Strain, and Strain Rate Tissue Doppler Echocardiography in Patients With AL (Primary) Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2003 May;107(19):2446–52.

55 Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Sep;76(9):1051–64.

56 Chung MK, Refaat M, Shen W-K, Kutyifa V, Cha Y-M, Di Biase L, et al. Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Apr;75(14):1689–713.

57 Morin DP, Bernard ML, Madias C, Rogers PA, Thihalolipavan S, Estes NAM. The State of the Art. Mayo Clinic Proceedings. 2016 Dec;91(12):1778–810.

58 Hendriks JML, De Wit R, Crijns HJGM, Vrijhoef HJM, Prins MH, Pisters R, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2012 Nov;33(21):2692–9.

59 Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence. JACC: Clinical Electrophysiology. 2015 Mar;1(1–2):41–51.

60 Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology. 2017 Nov;246:46–52.

61 Theofilis P, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis K, Tousoulis D. Percutaneous Treatment Approaches in Atrial Fibrillation: Current Landscape and Future Perspectives. Biomedicines. 2022 Sep;10(9):2268.

62 Van Doorn S, Rutten FH, O'Flynn CM, Oudega R, Hoes AW, Moons KGM, et al. Effectiveness of CHA2DS2-VASc based decision support on stroke prevention in atrial fibrillation: A cluster randomised trial in general practice. International Journal of Cardiology. 2018 Dec;273:123–9.

63 Li S-J, Sartipy U, Lund LH, Dahlström U, Adiels M, Petzold M, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β-Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. Circ: Heart Failure. 2015 Sep;8(5):871–9.

64 Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2010 Apr;362(15):1363–73.

65 Groenveld HF, Crijns HJGM, Van Den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JGP, et al. The Effect of Rate Control on Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Oct;58(17):1795–803.

66 Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kapłon B, Kołodziej P, et al. Rate Control vs Rhythm Control in Patients With Nonvalvular Persistent Atrial Fibrillation. Chest. 2004 Aug;126(2):476–86.

67 Gomes WJ, Dayan V, Myers PO, Almeida R, Puskas JD, Taggart DP, et al. The 2021 American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiac Angiography and Interventions guideline for coronary artery revascularization. A worldwide call for consistency and logic. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2023 Jan;165(1):164–7.

68 Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation

developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2024 Sep;45(36):3314–414.

69 Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, et al. Assessment of Atrioventricular Junction Ablation and VVIR Pacemaker Versus Pharmacological Treatment in Patients With Heart Failure and Chronic Atrial Fibrillation: A Randomized, Controlled Study. Circulation. 1998 Sep;98(10):953–60.

70 Chen L, Hodge D, Jahangir A, Ozcan C, Trusty J, Friedman P, et al. Preserved Left Ventricular Ejection Fraction Following Atrioventricular Junction Ablation and Pacing for Atrial Fibrillation. Cardiovasc electrophysiol. 2008 Jan;19(1):19–27.

71 Vijayaraman P, Mathew AJ, Naperkowski A, Young W, Pokharel P, Batul SA, et al. Conduction system pacing versus conventional pacing in patients undergoing atrioventricular node ablation: Nonrandomized, on-treatment comparison. Heart Rhythm O2. 2022 Aug;3(4):368–76.

72 Hohnloser SH, Kuck K-H, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. The Lancet. 2000 Nov;356(9244):1789–94.

73 Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Mar;321(11):1059.

74 Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr;321(13):1275.

75 Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020 Oct;383(14):1305–16.

76 Inácio JFS, Rosa MDSGD, Shah J, Rosário J, Vissoci JRN, Manica ALL, et al. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. Resuscitation. 2016 Mar;100:66–75.

77 Mortensen K, Risius T, Schwemer TF, Aydin MA, Köster R, Klemm HU, et al. Biphasic versus Monophasic Shock for External Cardioversion of Atrial Flutter. Cardiology. 2008;111(1):57–62.

78 Gurevitz OT, Ammash NM, Malouf JF, Chandrasekaran K, Rosales AG, Ballman KV, et al. Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. American Heart Journal. 2005 Feb;149(2):316–21.

79 Um KJ, McIntyre WF, Healey JS, Mendoza PA, Koziarz A, Amit G, et al. Pre- and post-treatment with amiodarone for elective electrical cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. EP Europace. 2019 Jun;21(6):856–63.

80 Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, et al. Outpatient Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation with the “Pill-in-the-Pocket” Approach. N Engl J Med. 2004 Dec;351(23):2384–91.

81 Brembilla-Perrot B, Houriez P, Beurrier D, Claudon O, Terrier De La Chaise A, Louis P. Predictors of atrial flutter with 1:1 conduction in patients treated with class I antiarrhythmic drugs for atrial tachyarrhythmias. International Journal of Cardiology. 2001 Aug;80(1):7–15.

82 Conde D, Costabel JP, Caro M, Ferro A, Lambardi F, Corrales Barboza A, et al. Flecainide versus vernakalant for conversion of recent-onset atrial fibrillation. International Journal of Cardiology. 2013 Oct;168(3):2423–5.

83 Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al. A Randomized Active-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Vernakalant to Amiodarone in Recent-Onset Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2011 Jan;57(3):313–21.

84 Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Sep;2019(9). DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub5

85 Tsiachris D, Doundoulakis I, Pagkalidou E, Kordalis A, Deftereos S, Gatzoulis KA, et al. Pharmacologic Cardioversion in Patients with Paroxysmal Atrial

Fibrillation: A Network Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther. 2021 Apr;35(2):293–308.

86 Heeger C-H, Popescu SS, Inderhees T, Nussbickel N, Eitel C, Kirstein B, et al. Novel or established cryoballoon ablation system for pulmonary vein isolation: the prospective ICE-AGE-1 study. Europace. 2023 Aug;25(9):euad248.

87 Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2013 Apr;61(16):1713–23.

88 Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, Bennett M, Essebag V, Champagne J, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2021 Jan;384(4):305–15.

89 Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, Hermida JS, Healey S, Arena G, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. EP Europace. 2021 Jul;23(7):1033–41.

90 Sawhney V, Schilling RJ, Providencia R, Cadd M, Perera D, Chatha S, et al. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry. EP Europace. 2020 Mar;22(3):375–81.

91 Kuck K, Brugada J, Schlüter M, Braegelmann KM, Kueffer FJ, Chun KRJ, et al. The FIRE AND ICE Trial: What We Know, What We Can Still Learn, and What We Need to Address in the Future. JAHA. 2018 Dec;7(24):e010777.

92 Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies. Nat Rev Cardiol. 2021 Mar;18(3):210–25.

93 Sohns C, Zintl K, Zhao Y, Dagher L, Andresen D, Siebels J, et al. Impact of Left Ventricular Function and Heart Failure Symptoms on Outcomes Post Ablation of Atrial Fibrillation in Heart Failure: CASTLE-AF Trial. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2020 Oct;13(10). DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008461

94 Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. Circulation. 2021 Apr;143(14):1377–90.

95 Poole JE, Bahnson TD, Monahan KH, Johnson G, Rostami H, Silverstein AP, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation or

Antiarrhythmic Drug Therapy in the CABANA Trial. Journal of the American College of Cardiology. 2020 Jun;75(25):3105–18.

96 Kuck K-H, Merkely B, Zahn R, Arentz T, Seidl K, Schlüter M, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2019 Dec;12(12):e007731.

97 Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, et al. Five-Year Outcome of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation Using Termination of Atrial Fibrillation as a Procedural Endpoint. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2015 Feb;8(1):18–24.

98 Kuck K-H, Lebedev DS, Mikhaylov EN, Romanov A, Gellér L, Kalējs O, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). EP Europace. 2021 Mar;23(3):362–369a.

99 Chen M, Yang B, Chen H, Ju W, Zhang F, Tse H-F, et al. Randomized Comparison Between Pulmonary Vein Antral Isolation versus Complex Fractionated Electrogram Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2011 Sep;22(9):973–81.

100 Atienza F, Almendral J, Ormaetxe JM, Moya Á, Martínez-Alday JD, Hernández-Madrid A, et al. Comparison of Radiofrequency Catheter Ablation of Drivers and Circumferential Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2014 Dec;64(23):2455–67.

101 Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schricker A, Lalani GG, Krummen DE, et al. Ablation of Rotor and Focal Sources Reduces Late Recurrence of Atrial Fibrillation Compared With Trigger Ablation Alone. Journal of the American College of Cardiology. 2014 May;63(17):1761–8.

102 Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. Current Opinion in Cardiology. 2015 Jan;30(1):58–64.

103 Castellá M, Kotecha D, Van Laar C, Wintgens L, Castillo Y, Kelder J, et al. Thoracoscopic vs. catheter ablation for atrial fibrillation: long-term follow-up of the FAST randomized trial. EP Europace. 2019 May;21(5):746–53.

104 Van Der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns HJGM, Gelsomino S, et al. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis†. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2019 Sep;56(3):433–43.

105 Koruth J, Kuroki K, Iwasawa J, Enomoto Y, Viswanathan R, Brose R, et al. Preclinical Evaluation of Pulsed Field Ablation: Electrophysiological and Histological Assessment of Thoracic Vein Isolation. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2019 Dec;12(12):e007781.

106 Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. JACC: Clinical Electrophysiology. 2021 May;7(5):614–27.

107 Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. Cardiovasc Ultrasound. 2012 Feb;10(1):4.

108 Chou C-C, Lee H-L, Chang P-C, Wo H-T, Wen M-S, Yeh S-J, et al. Left atrial emptying fraction predicts recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. PLoS ONE. 2018 Jan;13(1):e0191196.

109 Dodson JA, Neilan TG, Shah RV, Farhad H, Blankstein R, Steigner M, et al. Left Atrial Passive Emptying Function Determined by Cardiac Magnetic Resonance Predicts Atrial Fibrillation Recurrence After Pulmonary Vein Isolation. Circ: Cardiovascular Imaging. 2014 Jul;7(4):586–92.

110 Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The Left Atrial Appendage: Anatomy, Function, and Noninvasive Evaluation. JACC: Cardiovascular Imaging. 2014 Dec;7(12):1251–65.

111 Knecht S, Kühne M, Altmann D, Ammann P, Schaer B, Osswald S, et al. Anatomical Predictors for Acute and Mid-Term Success of Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation Using the 28 mm Balloon. Cardiovasc electrophysiol. 2013 Feb;24(2):132–8.

112 Anselmino M, Rovera C, Marchetto G, Castagno D, Morello M, Frea S, et al. Left Atrial Function after Atrial Fibrillation Cryoablation Concomitant to Minimally Invasive Mitral Valve Repair: A Pilot Study on Long-Term Results and Clinical Implications. Medicina. 2019 Oct;55(10):709.

113 Peruzza F, Candelora A, Angheben C, Maines M, Laurente M, Catanzariti D, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Technique and Future Perspectives. JCM. 2025 Mar;14(6):1788.

114 Oral H, Knight BP, Tada H, Özaydın M, Chugh A, Hassan S, et al. Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. Circulation. 2002 Mar;105(9):1077–81.

115 Cai L, Yin Y, Ling Z, Su L, Liu Z, Wu J, et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. International Journal of Cardiology. 2013 Mar;164(1):82–7.

116 Erhard N, Metzner A, Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications. Herzschr Elektrophys. 2022 Mar;33(1):71–6.

117 Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, et al. Long-Term Outcome Following Successful Pulmonary Vein Isolation: Pattern and Prediction of Very Late Recurrence. Cardiovasc electrophysiol. 2008 Jul;19(7):661–7.

118 Mainigi SK, Sauer WH, Cooper JM, Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, et al. Incidence and Predictors of Very Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Ablation. Cardiovasc electrophysiol. 2007 Jan;18(1):69–74.

119 Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence After Radiofrequency Catheter Ablation: A Systematic Review. Cardiovasc electrophysiol. 2010 Nov;21(11):1208–16.

120 Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. JAHA. 2013 Mar;2(2):e004549.

121 Andrade JG, Khairy P, Macle L, Packer DL, Lehmann JW, Holcomb RG, et al. Incidence and Significance of Early Recurrences of Atrial Fibrillation After Cryoballoon Ablation: Insights From the Multicenter Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation (STOP AF) Trial. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2014 Feb;7(1):69–75.

122 Intzes S. P-wave duration and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis

123 Knecht S, Pradella M, Reichlin T, Mühl A, Bossard M, Stieltjes B, et al. Left atrial anatomy, atrial fibrillation burden, and P-wave duration—relationships and predictors for single-procedure success after pulmonary vein isolation. EP Europace. 2018 Feb;20(2):271–8.

124 Ogawa M, Kumagai K, Vakulenko M, Yasuda T, Siegerman C, Garfinkel A, et al. Reduction of P-Wave Duration and Successful Pulmonary Vein Isolation in Patients with Atrial Fibrillation. Cardiovasc electrophysiol. 2007 Sep;18(9):931–8.

125 Kaypakli O, Koca H, Şahin DY, Okar S, Karataş F, Koç M. Association of P wave duration index with atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation. Journal of Electrocardiology. 2018 Mar;51(2):182–7.

126 Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, et al. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2014 Mar;39(2):131–8.

127 Chen LY, Ribeiro ALP, Platonov PG, Cygankiewicz I, Soliman EZ, Gorenek B, et al. P Wave Parameters and Indices: A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research—A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrocardiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. Circ: Arrhythmia and Electrophysiology. 2022 Apr;15(4). DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010435

128 Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. Journal of Electrocardiology. 2005 Jan;38(1):43–6.

129 Salah A, Zhou S, Liu Q, Yan H. P Wave Indices to Predict Atrial Fibrillation Recurrences Post Pulmonary Vein Isolation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2013 DOI: 10.5935/abc.20130214

130 Mugnai G, Chierchia G-B, De Asmundis C, Juliá J, Conte G, Sieira-Moret J, et al. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in normal left atrial size: Journal of Cardiovascular Medicine. 2016 Mar;17(3):194–200.

131 Gomaa MMM, Elsafty EEA, Gomaa HMM, Abdulrahim MM, Eladawy AHH. Study of P wave dispersion in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its role in prediction of atrial fibrillation recurrence. Egypt Heart J. 2024 Jun;76(1):80.

132 Supanekar N, Gilge JL, Ahmed A, Patel PJ. Post-ablation P wave characteristics correlate with recurrent atrial fibrillation in the ABCD-AF cohort. J Interv Card Electrophysiol. 2022 Aug;64(2):437–42.

133 Wang Z, Wang B, Yang Y, Yang X, Che Y, Xia Y. P-wave terminal force in lead V1 is associated with recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and normal left atrial size. Front Cardiovasc Med. 2024 Oct;11:1467585.

134 Goda T, Sugiyama Y, Ohara N, Ikegami T, Watanabe K, Kobayashi J, et al. P-Wave Terminal Force in Lead V 1 Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Ischemic Stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2017 Sep;26(9):1912–5.

135 Salah A, Zhou S, Liu Q, Yan H. P Wave Indices to Predict Atrial Fibrillation Recurrences Post Pulmonary Vein Isolation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2013 DOI: 10.5935/abc.20130214

136 Lebek S, Wester M, Pec J, Poschenrieder F, Tafelmeier M, Fisser C, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V_1 is a marker for atrial electrical dysfunction but not structural remodelling. ESC Heart Failure. 2021 Oct;8(5):4055–66.

137 Choi J, Kwon H, Kim HR, Park S, Kim JS, On YK, et al. Electrocardiographic predictors of early recurrence of atrial fibrillation. Noninvasive Electrocardiol. 2021 Nov;26(6):e12884.

138 Toufan M, Kazemi B, Molazadeh N. The significance of the left atrial volume index in prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. J Cardiovasc Thorac Res. 2017 Mar;9(1):54–9.

139 Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. EP Europace. 2018 Jan;20(1):33–42.

140 Wang X, Song B, Qiu C, Han Z, Wang X, Lu W, et al. The effect of left atrial remodeling after cryoballoon ablation and radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Clinical Cardiology. 2021 Jan;44(1):78–84.

141 Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Hirose T, Iwama M, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2012 Mar;13(3):227–34.

142 Russell AK, Sidhu G, Jenkins M, Long Wm, Cassidy M, Marrouche N. PROGNOSTIC VALUE OF LEFT ATRIAL STRAIN AND RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION POST-ABLATION: A META ANALYSIS OF LEFT ATRIAL STRAIN AND LEFT ATRIAL VOLUME INDEX. Journal of the American College of Cardiology. 2021 May;77(18):1331.

143 Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka T, Oda N, Kajihara K, Tokuyama T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2015 Mar;12(3):490–7.

144 Serenelli M, Cantone A, Dal Passo B, Di Ienno L, Fiorio A, Pavasini R, et al. Atrial Longitudinal Strain Predicts New-Onset Atrial Fibrillation. JACC: Cardiovascular Imaging. 2023 Mar;16(3):392–5.

145 Nielsen AB, Skaarup KG, Djernæs K, Hauser R, San José Estépar R, Sørensen SK, et al. Left atrial contractile strain predicts recurrence of atrial tachyarrhythmia after catheter ablation. International Journal of Cardiology. 2022 Jul;358:51–7.

146 Seçkin Göbüt Ö, Ünlü S, Cihan Talay B. Normal Ranges of Left Atrial Strain and 3D Echocardiographic Volume Measurements in Türkiye. GMJ. 2024 Oct;35(4):364–8.

147 Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. European J of Heart Fail. 2019 Apr;21(4):495–505.

148 Mălăescu G-G, Mirea O, Capotă R, Petrescu AM, Duchenne J, Voigt J-U. Left Atrial Strain Determinants During the Cardiac Phases. JACC: Cardiovascular Imaging. 2022 Mar;15(3):381–91.

149 Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. Cardiovasc Ultrasound. 2009 Dec;7(1):6.

150 Chang S, Tsao H, Wu M, Tai C, Chang S, Wongcharoen W, et al. Morphological Changes of the Left Atrial Appendage After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. Cardiovasc electrophysiol. 2007 Jan;18(1):47–52.

151 Fukushima K, Fukushima N, Kato K, Ejima K, Sato H, Fukushima K, et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 May;jev117.

152 Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, Yanaka S, Nakajima H, Atsumi A, et al. Significant Improvement of Left Atrial and Left Atrial Appendage Function After Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. Circ J. 2013;77(7):1695–704.

153 Khurram IM, Dewire J, Mager M, Maqbool F, Zimmerman SL, Zipunnikov V, et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1843–9.

154 Kocyigit D, Yalcin MU, Gurses KM, Turk G, Ardali S, Canpolat U, et al. Impact of anatomical features of the left atrial appendage on outcomes after cryoablation for atrial fibrillation. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2019 Mar;13(2):105–12.

155 Su W, Kowal R, Kowalski M, Metzner A, Svinarich JT, Wheelan K, et al. Best practice guide for cryoballoon ablation in atrial fibrillation: The compilation experience of more than 3000 procedures. Heart Rhythm. 2015 Jul;12(7):1658–66.

156 Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J, et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. International Journal of Cardiology. 2018 May;259:76–81.