

# Kriyobalon ile atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalarda atriyal fibrilasyon tekrarının öngördürücülerinin belirlenmesi

## Predictors of Recurrence in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation

İrem Karazüm, Ahmet Vural

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

### ÖZ

**GİRİŞ ve AMAÇ:** Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte görülen en yaygın aritmidir. AF tedavisinde, kateter ile ablasyon ritim kontrolü sağlanmasında ve semptomların iyileştirilmesinde ilaç tedavisine üstündür. Kriyobalon teknolojisi AF ablasyonunda nispeten yeni bir tekniktir ve işlem sonrası yaklaşık %30 hastada AF tekrarı görülmektedir. Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonu yapılan hastalarda AF tekrarının öngördürücüleri araştırılmıştır.

**YÖNTEM ve GEREÇLER:** Ortalama yaşı 51,3±10 olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların işlem öncesi ve sonrası yüzey elektrogramlarında P dalga dispersiyonu ölçüldü. Tüm hastalara işlem öncesi ve işlem sonrası 6. ayda transtorasik ekokardiyografi yapıldı. İşlem sırasında tüm yapılanlar ve bulgular kaydedildi.

**BULGULAR:** Ortalama izlem süresinde (19,5±9,7 ay) hastaların %70'i sinüs ritminde izlendi. AF tekrarı olmayan hastalarda işlem sonrası P dalga dispersiyonunda anlamlı derecede azalma saptandı (p=0,011). Çok değişkenli logistik regresyon analizinde paroksizmal AF süresi (OR= 1,36, %95 CI, 0,81-2,12, p=0,09), işlem öncesi P dalga dispersiyonu (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21, p=0,011), işlem sonrası P dalga dispersiyonu (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013), işlem sonrası sol atriyum volümü (SAV) (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013) ve işlem sonrası sol atriyum volüm indeksi (SAVİ) (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84, p=0,011) AF tekrarı ile ilişkili bulundu. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sol atriyum çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve her bir pulmoner vene balon uygulama süresi AF tekrarı ile ilişkili bulunmadı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ:** Çalışmamızın sonucunda AF süresi, işlem öncesinde ve sonrasında yüzey EKG'de P dalga dispersiyonu, işlem sonrası SAV ve SAVİ kriyobalon ablasyonu sonrası AF tekrarının öngördürücüleri olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Atriyal fibrilasyon, kriyobalon, P dalga dispersiyonu

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice. Catheter ablation of AF is superior to medical treatment in improving symptoms and maintaining sinus rhythm. Cryoenergy by cryoballoon technique is a new alternative to radiofrequency ablation and AF recurrence is observed approximately 30% of patients. The aim of this study is to determine the predictors of AF recurrence after cryoballoon ablation.

**METHODS:** Thirty patients with a mean age of 51,3±10 were included. P wave dispersion was calculated on electrocardiogram before and after the procedure. Transthoracic echocardiography was performed to all subjects before and 6 month after the procedure. All procedural measures were recorded during ablation.

**RESULTS:** Twenty one (70%) patients were seen with sinus rhythm in the mean follow up (19,5±9,7 months). There was a significant decrease in P wave dispersion in patients without AF recurrence (p=0,011). Multivariate logistic regression analyses showed that PAF duration (OR= 1,36, %95 CI, 0,81-2,12, p=0,09), pre procedural P wave dispersion (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21, p=0,011), post-procedural P wave dispersion (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013), post procedural left atrial volume (LAV) (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013) and left atrial volume index (LAVI) (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84, p=0,011) were associated with AF recurrence. Age, gender, hypertension, diabetes, left atrial diameter, left ventricular ejection fraction and balon application time to each pulmonary vein was not associated with AF recurrence.

**DISCUSSION AND CONCLUSION:** Our findings represent that AF duration, assesment of P wave dispersion, LAV and LAVI after the procedure can be usefull in predicting AF recurrence after cryoballoon ablation.

**Keywords:** Atrial fibrillation, cryoballoon, P wave dispersion

### İletişim / Correspondence:

Dr. İrem Karazüm

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-mail: karazumirem@gmail.com

Başvuru Tarihi: 10.06.2019

Kabul Tarihi: 24.06.2020

## GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık karşılaşılan aritmidir ve ritim bozukluğu nedeniyle hastaneye yatışların yaklaşık üçte birinden sorumludur (1). AF sıklığı genel popülasyonda %1-2 arasında değişmekle beraber sıklığı yaşla artar (1). AF'nin ölüm, inme ve diğer tromboembolik olaylar, kalp yetersizliği, yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,3). AF tedavisinde temel hedef; tromboembolinin önlenmesi, yakınmaların giderilmesi, hız kontrolünün sağlanması ve/veya ritim kontrolünün sağlanmasıdır (2,3). Hastanın hemodinamik özellikleri, yakınmalarının ciddiyeti, AF süresi, ekokardiyografik özellikleri, eşlik eden diğer hastalıkları ve tedavi tercihi göz önünde bulundurularak hız kontrolü ya da ritim kontrolü stratejilerinden biri tercih edilir (4,5). Hız kontrolü stratejisinde ventrikül hızının kontrol altına alınması; ritim kontrolü stratejisinde ise sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesi amaçlanmaktadır (4,5). Sinüs ritmi antiaritmik ilaçların yanı sıra ablasyonla da sağlanabilir. Antiaritmik ilaçların ciddi sistemik yan etkileri uzun süreli kullanımlarını sorun haline getirebilmektedir. Bu bağlamda; paroksizmal AF'de ritim kontrolünü araştıran çalışmaların metaanalizinde sinüs ritmini sağlamada ve sürdürmede ablasyonun antiaritmiklere üstün olduğunu gösterilmiştir (6). Nitekim, güncel uluslararası kılavuzlar antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan paroksizmal ve persistan AF hastalarında kateter ablasyonunu önermektedir (7).

Günümüzde AF pulmoner ven ablasyonu için en sık kullanılan enerji kaynağı radyofrekans (RF) enerjisidir. Nadir de olsa RF ablasyonun ciddi komplikasyonlarının olması yeni enerji tekniklerinin araştırılmasını gerektirmiştir. AF ablasyonu için kriyotermal enerji radyofrekansa alternatif bir yöntemdir (8). Kriyobalon tekniğiyle yapılan AF ablasyonu RF ablasyonuna benzer sonuçlar sağlamıştır ve işlem daha kolaydır, öğrenme eğrisi daha kısadır, işlem süresi ve radyasyona maruziyet de RF ablasyondan fazla değildir (8). En sık yan etkisi frenik sinir felcidir ve geri dönüşümlüdür (8). Kriyoablasyon ile başarı şansı radyofrekans ablasyona benzer olarak

%70'lerdedir (9). Öte yandan, son yapılan çok merkezli bir çalışmada persistan ve uzun süreli persistan AF hastalarında da kriyobalon ablasyonunun başarılı ve güvenli bir yöntem olduğu hatta bu hasta grubunda da ilk seçenek tedavi olarak kullanılabilceği önerilmiştir (10). Kriyobalon ile AF ablasyonu sonrası rekürrensi öngördürmede farklı çalışmalarda çeşitli parametreler bulunmuştur. Bunlar arasında kırmızı kan hücresi dağılımı genişliği, c-reaktif protein (CRP), kadın cinsiyet, AF tipi, kapak hastalığı varlığı, sol atriyum genişliği, düşük sol atriyum voltajı ve yetersiz ablasyon gibi birçok öngördürücü saptanmıştır (11,12). Bu çalışmanın amacı; kriyobalon ile paroksizmal AF ablasyonu yapılan hastalarda takiplerdeki AF tekrarının işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrasındaki öngördürücülerini belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hastalar

Mart 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında hastanemize başvuran en az bir antiaritmik tedaviye karşı semptomatik olan paroksizmal AF nedeniyle kriyobalon ile pulmoner ven ablasyonu yapılmış olan 40 hasta çalışmaya alındı. Yapısal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar dışlandı ve 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların dosya kayıtlarındaki ayrıntılı fizik muayene bulguları ve başlangıç European Heart Rhythm Association (EHRA) semptom skoru hesaplanarak kaydedildi (13). Bütün hastaların koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, diyabetes mellitus (DM) öyküsü, hipertansiyon (HT) öyküsü, antiaritmik ilaç kullanımı, aritmi öyküsü, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi. Tüm hastaların işlem öncesi bakılmış olan hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili, 25-OH vitamin D, N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve CRP düzeyleri kaydedildi.

Ablasyon işlemi öncesi ve işlem sonrası tüm hastalardan standart 12 derivasyonlu EKG kayıtları alındı. P dalgasının izoelektrik hatla birleştiği bağlantı bölgesi P dalgasının başlangıcı ve P dalgasının izoelektrik hatta tekrar döndüğü nokta P

dalgasının bitişi kabul edildi. Tüm derivasyonlarda P dalgası uzunluğu ölçüldü. P dalga dispersiyonu en uzun P dalgasından en kısa P dalgasını çıkartılarak elde edildi (14). İşlem sonrası tüm hastalara rutin olarak 3. ve 6. ayda ve hastalar şikayet belirttiğinde yapılmış olan 24 saat EKG Holter izlemleri kaydedildi. Takiplerde 30 sn ve üzerinde AF, atriyal flutter veya atriyal taşikardi saptanması 'AF tekrarı' olarak kabul edildi (15).

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiş olup çalışma protokolü Etik Kurulu onayı almıştır.

#### Ekokardiyografi

Tüm hastaların işlemden önce 24-48 saat içinde sol atriyal apendikte trombüs olmadığını göstermek için yapılmış olan transözefagiyal ekokardiyografi (TÖE), işlem öncesi bazal transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve işlem sonrası 6. aydaki TTE kayıtları incelendi. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral pozisyonda "GE Vivid 7" ekokardiyografi cihazı 2,5-3,5 MHz transduser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks apikal 2, 4 boşluk görüntülerinden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi derneğinin önerdiği kriterler baz alınarak yapıldı (16). Hastalara M mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, Pulse Dalga (PW) Doppler, renkli Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler yapıldı. Değerlendirmeler sonucunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), sol atriyum çapı (SAÇ), sol atriyum volümü (SAV) ve sol atriyal volüm indeksi (SAVİ) belirlendi. Sol atriyal volümü (SAV)  $(0,85 \times A1 \times A2)/L$  formülü kullanılarak (A1 bir düzlemin alanı A2 ise dik düzlemin alanı; L doğrusal çap) hesaplandı (17).

İşlem sonrası PW doku Doppler ile atriyum içi ve atriyumlar arası elektromekanik gecikme hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntüde pulse Doppler hacim örneği sol ventrikül lateral mitral anülüs, septal mitral anulus ve sağ ventrikülün triküs pit anülüsüne yerleştirildi. Atriyal elektromekanik süre yüzey EKG'deki P dalgasının başlangıcından PW doku Doppler ile belirlenen geç diyastolik dalganın (A dalgası) başlangıcına kadar geçen süre, PA aralığı olarak tanımlandı ve lateral

mitral anülüsten (PA lateral), septal mitral anülüsten (PA septal) ve sağ ventrikül triküs pit anülüsten (PA triküs pit) hesaplandı. Bütün PA aralıkları 3 ardışık kardiyak siklüsün ortalaması olarak alındı. Lateral ve triküs pit PA aralıkları arasındaki süre atriyumlar arası mekanik gecikme, septal ve lateral PA aralıkları arasındaki süre, septal ve triküs pit PA aralıkları arasındaki süre sağ atriyum içi mekanik gecikme sol atriyum içi mekanik gecikme olarak belirlendi (18).

#### İşlem

AF ablasyonu yapılan tüm hastalarda 28 mm kriyobalon (Arctic Front, Cryocath) kullanılmıştır. Kontrast enjeksiyonuyla kateterin pozisyonunun uygun olduğu görüldükten sonra standart olarak 4 dakikalık dondurma döngüsüne başlandı ve bu süre arttırılıp azaltıldı. Sağ pulmoner venlere ablasyon yapılırken koroner sinüsteki dekapolar kateter superior vena kavaya yerleştirilip frenik sinir felcini önlemek için frenik sinir stimülasyonu yapıldı. En az 2 kez dondurma döngüsü uygulandıktan sonra diğer pulmoner venlere geçildi ve tüm pulmoner venlere ablasyon yapıldıktan sonra dairesel haritalama kateteri pulmoner ven izolasyonunu belirlemek için pulmoner venlere yerleştirildi. Pulmoner ven potansiyellerinin kaybolması, pulmoner ven potansiyelinin disosiasyonu işlemin sonlanım noktası olarak kabul edildi. Pulmoner vende izolasyon sağlanamadıysa tekrar kriyobalonla izolasyon sağlanana kadar ablasyon yapıldı. Tüm hastaların işlem sırasında pulmoner venlere yapılan kriyobalon süresi ve sıcaklıkları, işlem sırasında vagal reaksiyon gelişip gelişmediği ve işlem sırasında hasta şikayetleri kaydedildi. İşlem sonrası tüm hastalara perikardiyal efüzyonun varlığını değerlendirmek için yatakbaşı kontrol TTE yapıldı. İlk 3 ay boyunca antikoagülasyona devam edildi. Üçüncü aydan sonra antikoagülasyona hastaların CHA2DS2-VASc skorlarına göre karar verildi. İlk 3 ay boyunca antiaritmik tedaviye devam edildi ve sonrasında kesildi.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Numerik değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak,

normal dağılım sergilemeyenler ise ortanca (median) ile yanında minimum ve maksimum değerler olarak ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi ve normal dağılıma sahip nümerik değişkenler için iki ortalamalı t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler ise Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi. Bu çalışmada; cinsiyet, yaş, HT, DM, EHRA skoru, CHA2DS2-VASc skoru, paroksizmal AF süresi, alkol kullanımı, başarısız antiaritmik sayısı, amiodaron kullanımı, SAÇ, SVEF, SAV, SAVİ, tüm pulmoner venlerdeki balon süresi ve ulaşılabilen maksimum sıcaklık, işlem sırasındaki vagal reaksiyon, işlemden 6 ay sonraki atriyum içi ve atriyumlar arası mekanik gecikmeler, işlem öncesi ve sonrası standart 12 derivasyonlu EKG'de P dalga dispersiyonu ve işlem sonrası biyokimyasal parametreler geç AF tekrarının olası öngördürücü değişkenleri olarak değerlendirilmeye alındı. Geç AF tekrarına etki eden değişkenlerin belirlenmesi amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

## BULGULAR

### Hasta Grubunun Özellikleri

En az bir antiaritmik ilaca karşın semptomatik paroksizmal AF'si olan 40 hasta işleme alındı ve kriyobalon ile ablasyon yapıldı. Yapısal kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı olan 10 hasta çalışmaya dahil edilmedi ve 30 hasta (19 erkek, ortalama yaşları  $51,3 \pm 10$  yıl) çalışmaya dahil edilerek analiz yapıldı. Hastaların temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 27'si (%90) amiodaron kullanıyordu. Hastaların 16'sında (%53,3) HT ve 4'ünde (%13,3) DM vardı. Hastaların ablasyon işlemi öncesi SAÇ, SVEF, ortanca EHRA skoru ve ortanca CHA2DS2-VASc skoru sırasıyla  $42,3 \pm 2$ ;  $69,6 \pm 4,81$ ; 3 ve 1'di. Hastaların ortalama AF süresi  $34,8 \pm 17,4$  ay ve ortalama izlem süresi  $19,5 \pm 9$  aydı. Çalışmadaki hastaların 20'sinde (%90) SAÇ'ı 40 mm ve üzerindediydi.

**Tablo 1. Hastaların bazal özellikleri**

Yaş ortalaması	51,3±10
Erkek cinsiyet	19 (%63)
Hipertansiyon	16 (%53,3)
Diyabetes mellitus	4 (%13,3)
AF süresi (ay)	34,8±17,4
Amiodaron kullanımı	27 (%90)
Başarısız antiaritmik sayısı	1,7±0,5
İzlem süresi (ay)	19,5±9,7
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc skoru	1 (0-2)
EHRA skoru	3 (3-4)
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	69,60±4,81
Sol atriyum çapı, mm	42,26±2,62
Sol atriyum volümü, ml	65,5±14,1
Sol atriyum hacim indeksi, ml/m <sup>2</sup>	33,38±7,2

*AF, atriyal fibrilasyon; EHRA, European Heart Rhythm Association*

Hastaların kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarına göre özellikleri Tablo 2'de verilmiştir. AF tekrarı olanlarla olmayanlar arasında; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HT ve DM sıklığı, sigara ve alkol kullanımı gibi temel klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bunun yanında AF tekrarı olan hasta grubunda tekrar olmayan gruba göre AF'nin süresi anlamlı olarak daha uzundu ( $46,7 \pm 16,7$  e  $29,7 \pm 15,4$ ;  $p=0,014$ ). Ayrıca AF tekrarı olan hasta grubunda bazal SAVİ diğer gruba göre belirgin olarak daha büyüktü ( $41,86 \pm 12,8$  e  $30,9 \pm 7,1$ ;  $p=0,006$ ). Her iki grup arasında işlem öncesi CRP değerleri arasında fark yokken, işlem öncesi NT-proBNP değerleri AF tekrar olan grupta anlamlı olarak daha büyüktü ( $p=0,020$ ). Bunun yanında işlem öncesi P dalgası dispersiyonu AF tekrarı olan hastalarda daha fazla gözlendi ( $p=0,011$ ).

Tablo 2. AF tekrarı olan ve olmayan hastaların özellikleri			
Değişken	Tekrar var	Tekrar yok	p
Yaş	50,89±10,00	51,52±10,49	<b>0,879</b>
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	6/3	13/8	<b>0,571</b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28,97±2,50	28,45±4,13	<b>0,449</b>
EHRA skoru	4 (3-4)	3 (3-4)	<b>0,056</b>
CHADS <sub>2</sub> VAS <sub>2</sub> C skoru	1 (0-3)	1 (0-2)	<b>0,263</b>
AF süresi (ay)	46,7±16,7	29,7±15,4	<b>0,014</b>
Hipertansiyon	6 (%66,7)	10 (%47,6)	<b>0,440</b>
Diyabet	2 (%22,2)	2 (%9,5)	<b>0,563</b>
Öncesinde amiodaron kullanımı	8 (%88,9)	19 (%90,5)	<b>0,894</b>
Bazal SVEF (%)	69,4±2,3	70,2±5,2	<b>0,215</b>
Bazal SAÇ, mm	43,1±2,4	41,9±2,9	<b>0,256</b>
Bazal SAV, ml	75,52±16,9	61,27±10,5	<b>0,019</b>
Bazal SAVİ, ml/m <sup>2</sup>	37,95±7,82	31,4±6,1	<b>0,022</b>
6. ay SVEF (%)	68,9±2,9	70,7±5,0	<b>0,241</b>
6.ay SAÇ, mm	44,9±2,5	41,5±3,8	<b>0,022</b>
6.ay SAV, ml	83,68±27,2	59,8±12,5	<b>0,006</b>
6.ay SAVİ, ml/m <sup>2</sup>	41,86±12,8	30,9±7,1	<b>0,006</b>
25-OH vitamin D (ng/ml)	17,3±5,9	21,55±14,85	<b>0,449</b>
CRP (mg/dl)	0,18±0,17	0,30±0,3	<b>0,326</b>
NT-proBNP (pg/ml) (ortalama±SS)	295±184	101±77	<b>0,02</b>
İşlem öncesi p dalga dispersiyonu	48,8±14,6	40,9±8,3	<b>0,011</b>
İşlem sonrası p dalga dispersiyonu	47,5±7,1	30±10	<b>0,013</b>
Vagal reaksiyon	2 (%22,2)	12 (%57,1)	<b>0,048</b>
Erken AF tekrarı	5 (%55,6)	5 (%23,8)	<b>0,115</b>

*AF = atriyal fibrilasyon; CRP = C-reaktif protein; EHRA = European Heart Rhythm Association; NT-proBNP = N terminal B tipi natriüretik peptid; SA = sol atriyum; SAÇ = sol atriyum çapı; SAV = sol atriyum volümü; SAVİ = sol atriyum volüm indeksi; SVEF = sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu*

### İşlem ve İşlem Sonrası İzlem

Ortalama işlem süresi 95,31±9,77 dakika, kişi başına yapılan ortanca kriyobalon süresi 33,3 (18-53) dakikaydı. Her dondurma için ortanca uygulama süresi 222 sn (120-360), kişi başına ortalama uygulama sayısı 8,9±2,24 idi. Pulmoner ven başına uygulama sayısının ortancası 3 (1-5) idi.

Dondurma işlemi yeterli ısıya ulaşılamazsa erken sonlandırıldı. İzole edilemeyen pulmoner venlerden yedisi sağ alt pulmoner ven, biri sağ üst pulmoner ven ve biri sol alt pulmoner vendi. İşlem sırasında 10 hastada sol üst pulmoner veni dondururken, 4 hastada sol alt pulmoner veni dondururken vagal reaksiyon gelişti, 6 hastada 1 mg atropin tedavisi gerekti, hiçbirinde kalp pili ihtiyacı olmadı. İşlem sonrası hiçbir hastada perikardiyal efüzyon gelişmedi.

İşlem sonrası hastaların ortalama izlem süresi 19,5±9,7 aydı. Hastaların %54'ü ortalama sürenin üzerinde izlenirken, %87'si 12 ay ve üzerinde takip edildi. Hastaların tamamı ilk 3 ay boyunca antiaritmik tedavi aldı. Hastalar 3. ve 6. aylarda sonrasında 6 ay arayla poliklinik kontrolüne çağrıldı; 24 saatlik EKG Holter izlemi yapıldı ve yakınmaları sorgulandı. Bunun dışında hastalar yakınmaları olduğunda başvurdular. Hastalardan 10'unda (%33) ilk 3 ayda AF tekrar (erken AF tekrarı) etti ve bu hastaların 5'inde (%50) AF 3. aydan sonra da tekrarladı. Bu hastalardan birinde kriyobalon ile tekrar PV izolasyonu yapıldı, diğerleri antiaritmik tedavi ile takibe alındı. Bir yıllık izlemde hastaların 24'ü (%80) sinüs ritminde kaldı; tüm izlem süresince hastaların 21'i (%70) sinüs ritminde kaldı.

#### AF tekrarı ile ilişkili risk faktörleri

AF tekrarı için risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. AF tekrarı olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Paroksizmal AF süresi (OR= 1,36, %95 CI, 0,81-2,12, p=0,09), işlem öncesi P dalga dispersiyonu (OR=0,58, %95 CI, 0,28-1,21, p=0,011), işlem sonrası P dalga dispersiyonu (OR=2, % 95 CI, 0,82-4,85, p=0,013), işlem sonrası SAV (OR=2, %95 CI, 0,82-4,85, p=0,013) ve işlem sonrası SAVİ (OR=1,55, %95 CI, 0,84-2,84, p=0,011) AF tekrarı ile ilişkili bulundu (Tablo 3). Yaş, cinsiyet, HT, DM, SAÇ, SVEF, işlem süresi, her bir pulmoner vene balon uygulama süresi ve ulaşılan minimum sıcaklık değerleri, toplam balon süresi AF tekrarı ile ilişkili bulunmadı (p >0,05).

#### TARTIŞMA

Bu çalışmada kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal AF hastalarında AF tekrarının öngördürücüleri araştırılmıştır. AF ablasyonunda bir yıllık başarı, 3 aylık kör dönemin bitişinden ablasyonu takip eden 12 ay süresince antiaritmik ilaç tedavisi almaksızın AF, atriyal flutter ve atriyal taşikardi olmamasıdır (15). Çalışmamızda, ortalama 19,5±9,7 ay izlem sonrasındaki işlem başarısı %70 olarak bulunmuştur.

**Tablo 3. AF tekrarı ile ilişkili risk faktörlerini gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi**

Risk faktörü	OR (%95 CI)	P - anlamlılık
AF süresi	1,36 (0,81-2,12)	<b>0,009</b>
İşlem öncesi p dispersiyonu	0,58 (0,28-1,21)	<b>0,011</b>
İşlem sonrası p dispersiyonu	2 (0,82-4,85)	<b>0,013</b>
İşlem sonrası sol atriyum hacmi	1,55 (0,84-2,84)	<b>0,011</b>
İşlem sonrası sol atriyum hacim indeksi	0,62 (0,28-1,38)	<b>0,011</b>

AF = Atriyal fibrilasyon; CI = confidence interval; OR = odds ratio.

İlk 3 aylık periyodu kör dönem olarak kabul eden önceki çalışmalarda 1 yıllık AF'siz yaşam oranı %72,83'dir. Paroksizmal AF için başarısız antiaritmik ilaç sonrasında kriyobalon ablasyonla antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştıran randomize STOP-AF çalışmasında, 3 aylık kör dönem kabul edildiğinde kriyobalon ablasyon yapılan hastaların 1 yıllık AF'siz yaşam oranları %69,9 iken antiaritmik ilaç grubunda bu oran %7,3 olarak kalmıştır (19). Bizim çalışmamızda da başarı oranı benzer bulunmuştur. Bu, iyi seçilmiş ve uluslararası kılavuzlarda AF ablasyonu için uygun olduğu önerilen hasta grubunda bu tedaviyi uygulamış olmamıza bağlıdır. Ek olarak, çalışmamızda ortalama takip süresi 12 ayın üzerindedir ve hastaların %87'si 12 ayın üzerinde takip edilmiştir; bu da uzun dönemde de paroksizmal AF için kriyobalon ile ablasyon başarısının sürekliliğine işaret etmektedir. Paroksizmal AF için kriyobalon ile ablasyon tedavisinin 5 yıllık sonuçları 163 hastanın dahil edildiği tek merkezli bir çalışmada %53'dür (20).

Çalışmamızda hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 12 derivasyonlu EKG'de P dalga dispersiyonuna bakıldığına AF tekrarı olmayanlarda P dalga dispersiyonunda anlamlı derecede azalma saptanması ve işlem sonrası P dalga dispersiyonu değerinin anlamlı derecede daha küçük olması; kriyobalon ablasyon ile PV izolasyonunun atriyumda ileti homojenliğini yeniden

kazandırdığına ve elektriksel ters yeniden şekillenme sürecine işaret etmektedir (14). Ancak; işlem ile P dalga dispersiyonunda anlamlı azalma sağlanamayan hastalar vardır ve bu hastalarda AF tekrarı gelişmiştir. Bu, atriyal iletide homojenite sağlanamayan hastalarda AF'nin tekrar edeceğini düşündürür. Aynı zamanda, işlem öncesi P dalga dispersiyonu daha fazla olan hastalarda işlem sonrası AF'nin tekrar ettiği görülmüştür. Bu durum, elektriksel ters yeniden şekillenme için geri dönüşün olmadığı bir eşik değerin varlığını sorgulatmaktadır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda standart 12 derivasyonlu EKG ile elde edilen P dalga dispersiyonunun işlem öncesi ve işlem sonrası değerlendirilmesi kriyobalon ile ablasyon yapılan paroksizmal AF hastalarında işlem başarısını öngörmeye girişimsel olmayan, ucuz, uygulaması kolay ve etkin bir yöntemdir.

Çalışmamızda; işlem öncesi SAÇ kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarı olan ve olmayan gruplarda istatistiksel olarak farklı değildir ( $p=0,256$ ). Bunun sebebi zaten seçilmiş bir hasta grubunda çalışmamız olabilir. Daha önce kriyobalon ile yapılmış çalışmalarda işlem öncesi SAÇ AF tekrarı için güçlü bir öngördürücü olarak önerilmiştir (21,22). AF abasyonu sonrası rekürrensi öngördürücü risk modeli olarak tanımlanan APPLE skorlama sisteminde SAÇ  $>43$ mm olması bir parametre olarak yer almaktadır (23). Çalışmamızda en büyük SAÇ 46 mm'dir; ortalama SAÇ ise  $42,26 \pm 2,62$  olarak bulunmuştur. Ancak, bu uygun hasta grubunda dahi AF tekrarları gerçekleşmektedir. İşte bu noktada kriyoablasyon gibi deneyim isteyen, olası komplikasyonları olan ve maliyeti yüksek bir işlem için daha güçlü öngördürücüler gerekmektedir. Bu noktada SAV ve SAVİ öne çıkmaktadır. Çalışmamızda AF tekrarı olan ve olmayan hastaların işlem öncesi SAV ve SAVİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (sırasıyla;  $p=0,019$  ve  $p=0,022$ ). Ancak lojistik regresyon analizinde bu ilişki aynı güçte devam etmemiştir. Çalışma topluluğumuzun nispeten küçük olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Buna rağmen, SAV ve SAVİ'nin kriyobalon ile AF ablasyonunda AF tekrarı öngördürmede SAÇ'dan daha güçlü bir öngördürücü olabileceğini önermekteyiz.

Çalışmamızda kriyobalon ile ablasyon sonrası AF tekrarını öngördürmede güçlü değişkenlerden ikisi işlem sonrası SAV ve SAVİ'dir (sırasıyla; OR=2, % 95 CI, 0,82-4,85,  $p=0,013$  ve OR=1,55, % 95 CI, 0,84-2,84,  $p=0,011$ ). AF tekrarı olan ve olmayan gruplar arasında işlem sonrası SAV ve SAVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (sırasıyla;  $p=0,06$  ve  $p=0,06$ ). Bu bulgumuz, paroksizmal AF hastalarında kriyobalon ablasyon ile AF tedavisinin atriyumda yapısal ters yeniden şekillenmeye neden olarak olumlu etkilerinin olduğunu desteklemektedir (17). Çalışmamızda kriyobalon ile AF ablasyonu sonrasında AF tekrar etmeyen grupta P dalga dispersiyonunda işlem sonrası anlamlı olarak azalma saptanmış ve NT proBNP'nin de AF tekrar etmeyen grupta belirgin düşük olduğu gösterilmiştir

Çalışmamızda işlemden 6 ay sonra ölçülen atriyumlar arası ve SA içi elektromekanik gecikmenin AF tekrarı ile ilişkisi gösterilememiştir (sırasıyla;  $p=0,257$  ve  $p=0,847$ ). Paroksizmal AF olan 34 hastanın, 31 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırıldığı bir çalışmada SA içi mekanik gecikmenin PAF'lı hastalarda arttığı ve PAF'ın bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş ve 25 ms üzerindeki atriyum içi elektromekanik gecikmenin %79 duyarlılık ve %66 özgülük ile paroksizmal AF'yi öngördürdüğü gösterilmiştir (24). Çalışmamızda ortalama işlem sonrası SA içi elektromekanik gecikme  $10,12 \pm 5,40$  olarak tespit edilmiştir ve bahsedilen çalışmadan belirgin derecede düşüktür.

“Erken AF tekrarı” AF'nin ablasyon sonrası üç ay içerisinde tekrarlaması olarak tanımlanır. “AF tekrarı” ise AF'nin ablasyon sonrası 3 aydan sonraki bir zamanda tekrarlamasıdır. Atriyal taşikardi veya atriyal flutter atakları da “tekrar” olarak kabul edilmektedir. Radyofrekans enerjisi kullanılarak yapılmış çalışmalarda erken AF tekrarının, ablasyon sonrası hastaların yaklaşık olarak %33,8–54'ünde görülen sık bir durum olduğu gösterilmiştir (25). Erken AF tekrarının olası nedenleri: (1) Radyofrekans enerjisinin neden olduğu histopatolojik hasar sonrası akut inflamatuvar yanıtın neden olduğu geçici uyarıcı etki; (2) Sol atriyum ve pulmoner venler arasındaki elektriksel iletinin yeniden sağlanması ve/veya

ablasyon hattında elektriksel aktivitenin tekrar başlaması; (3) Pulmoner venler dışında AF'yi tetikleyen başka bir odak varlığı; (4) otonom sinir sistemi dengesinde geçici bozulmadır (25). Richter ve ark. ile Arya ve ark. çok değişkenli regresyon analizlerinde erken AF tekrarının uzun dönemde ablasyon başarısızlığının önemli öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdi (26,27). Lee ve ark., Cai ve ark. ile Khayhin ve ark. erken AF tekrarının PAF için yapılan kateter ablasyonunun uzun dönem başarısını etkilediğini ve geç dönem AF tekrarını öngördürdüğünü gözlemlemiştir (28-30). Tao ve ark. erken AF tekrarının geç AF tekrarını öngördürdüğünü göstermişti (31). Bizim çalışmamızda erken AF tekrarı, uzun dönemde AF tekrarı olan ve olmayan grup arasında farklılık göstermiş olsa da bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (sırasıyla; % 55,6 ile % 23,8; p=0,115). Bununla beraber çalışmamızdaki erken AF tekrarı oranı (% 33) radyofrekans ile ablasyondan biraz daha düşüktür. Bunun nedeni kriyobalon ile ablasyonun daha az inflamatuvar cevaba neden olması ve daha az uyarıcı etkinin olması olabilir. Çalışmamızda, daha önce radyofrekans enerjisi ile yapılan çalışmalara benzer şekilde erken AF tekrarı olan hastaların yaklaşık yarısında geç dönemde AF tekrarlamamıştır (32).

## SONUÇ

Paroksizmal AF hastalarında kriyobalon ile ablasyon etkili ve güvenli bir yöntemdir. Kriyoablasyon ile bir yıllık AF'siz yaşam %70-80 arasında değişmektedir. Özel deneyim gerektiren, olası komplikasyonların olabileceği bu yöntemden kimlerin fayda göreceğinin belirlenmesi bu müdahalenin en yüksek yararı görecektir hastalar için saklanması olanak tanıyacaktır. Çalışmamızda değerlendirilen hasta grubu uluslararası kılavuz ve konsensüslerde kriyobalon ile AF ablasyonu için uygun bulunan hasta grubudur. Bu hasta grubunda dahi işlem sonrası AF tekrarları izlenmiştir. AF tekrarının en güçlü öngördürücüleri işlem öncesi ve sonrası P dalga dispersiyonu, AF süresi, SAV ve SAVİ olarak belirlenmiştir. Kriyoablasyon sonrası AF tekrarını öngördürücü basit parametrelerin bilinmesi hasta seçiminde ve takibinde klinisyenler için büyük fayda sağlayacaktır.

## KISITLILIKLAR

Çalışmamızda birkaç önemli kısıtlılık bulunmaktadır. Çalışmaya alınan hasta sayısı görece düşüktür. Çalışmada AF tekrarlama 24 saatlik Holter izlemi ve hastaların yakınmaları olduğunda çekilen EKG değerlendirilerek belirlenmiştir. Bu nedenle asemptomatik AF atakları ve Holter izlemi dışında gerçekleşen AF tekrarlamaları gözden kaçmış olabilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çıkar ilişkisi yoktur.

## KAYNAKLAR

- 1-Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001, 86 (5), 516-521.
- 2-Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., Chang Y., Henault L.E., Selby J.V. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001, 285 (18), 2370-2375.
- 3-Naccarelli G.V., Varker H., Lin J., Schulman K.L. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104 (11), 1534-1539.
- 4-Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A., Kingma J.H., Kamp O., Kingma T. Et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2002. 347 (23), 1834-1840.
- 5-Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., De Paola A., Marchlinski F., Natale A. Et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010. 303 (4), 333-340.
- 6-Calkins H., Reynolds M.R., Spector P., Sondhi M., Xu Y., Martin A. et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009. 2 (4), 349-361.
- 7-Calkins H., Hindricks G., Cappato R., Kim Y.H., Saad E.B., Aguinaga L. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical



- Ablation of Atrial Fibrillation. Heart Rhythm 2017;Sep 15.
- 8-Kozluk E., Gaj S., Piatkowska A., Kiliszek M., Lodzinski P., Dabrowski P. et al. Evaluation of safety and the success rate of cryoballoon ablation of the pulmonary vein ostia in patients with atrial fibrillation—a preliminary report. *Kardiol Pol*, 68 (2), 175-180.
- 9-Kuhne M., Schaer B., Ammann P., Suter Y., Osswald S., Sticherling C. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly*, 140 (15-16), 214-221.
- 10-Sawhney V., Schilling R.J., Providencia R., Cadd M., Perera D., Chatha S. et al. Cryoablation for Persistent and Longstanding Persistent Atrial Fibrillation: Results From a Multicentre European Registry. *Europace* 2020 Mar 1;22(3):375-381.
- 11-Aksu T., Baysal E., Guler TE., Golcuk SE., Erden I., and Ozcan KS. Predictors of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation. *J Blood Med*. 2015; 6: 211–217.
- 12-Bavishi A.A., Kaplan R.M., Peigh G., Diaz C.L., Baman J.R., Trivedi A. et al. Patient characteristics as predictors of recurrence of atrial fibrillation following cryoballoon ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019 Jun; 42(6): 694–704.
- 13-Kirchhof P., Auricchio A., Bax J., Crijns H., Camm J., Diener H.C. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 28 (22), 2803-2817.
- 14-Dogan A., Kahraman H., Ozturk M., Avsar A. P wave dispersion and left atrial appendage function for predicting recurrence after conversion of atrial fibrillation and relation of p wave dispersion to appendage function. *Echocardiography*. 2004;21(6):523-30.
- 15- Calkins H., Brugada J., Packer D.L., Cappato R., Chen S.A., Crijns H.J. et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 9 (6), 335-379.
- 16-Quinones M.A., Otto C.M., Stoddard M., Waggoner A., Zoghbi W.A. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 15 (2), 167-184.
- 17-Armstrong W., Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 2011. Lippincott Williams & Wilkins.
- 18-Ozer N., Yavuz B., Can I., Atalar E., Aksoyek S., Ovunc K. et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 18 (9), 945-948.
- 19-Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front STOP-AF pivotal trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55, E3015-3016.
- 20-Neumann T, Wójcik M, Berkowitsch A, Erkapic D, Zaltsberg S, Greiss H, et al. Cryoballoon ablation of paroxysmal atrial fibrillation: 5-year outcome after single procedure and predictors of success. *Europace*. 2013 Aug;15(8):1143-9.
- 21-Aytemir K, Oto A, Canpolat U, Sunman H, Yorgun H, Şahiner L, et al. Immediate and medium-term outcomes of cryoballoon-based pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: single-centre experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013 Dec;38(3):187-95.
- 22-Garvanski I, Simova I, Angelkov L and Matveev M. Predictors of Recurrence of AF in Patients After Radiofrequency Ablation. *Eur Cardiol*. 2019 Dec; 14(3): 165–168.
- 23-Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P. et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 17 Apr 2015, 104(10):871-876.
- 24-Deniz A., Yavuz B., Aytemir K., Hayran M., Kose S., Okutucu S. et al. Intra-left atrial

mechanical delay detected by tissue Doppler echocardiography can be a useful marker for paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*, 26 (7), 779-784.

25-Joshi S., Choi A.D., Kamath G.S., Raiszadeh F., Marrero D., Badheka A. et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20 (10), 1089-1094.

26-Richter B., Gwechenberger M., Socas A., Marx M., Gossinger H.D. Frequency of recurrence of atrial fibrillation within 48 hours after ablation and its impact on long-term outcome. *Am J Cardiol*, 101 (6), 843-847.

26-Arya A., Hindricks G., Sommer P., Huo Y., Bollmann A., Gaspar T. et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*, 12 (2), 173-180.

28-Lee S.H., Tai C.T., Hsieh M.H., Tsai C.F., Lin Y.K., Tsao H.M. et al. Predictors of early and late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 10 (3), 221-226.

29-Cai L., Yin Y., Ling, Z., Su L., Liu Z., Wu J. et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol*.

30-Khaykin Y., Oosthuizen R., Zarnett L., Essebag V., Parkash R., Seabrook C. et al. Clinical Predictors of Arrhythmia Recurrences Following Pulmonary Vein Antrum Isolation for Atrial Fibrillation: Predicting Arrhythmia Recurrence Post-PVAI. *J Cardiovasc Electrophysiol*.

31-Tao H., Liu X., Dong J., Long D., Tang R., Zheng B. et al. Predictors of very late recurrence of atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. *Clin Cardiol*, 31 (10), 463-468.

32-Tao H., Dong J., Liu X., Long D., Yu R., Tang R. et al. Long term efficacy of delayed cure after circumferential pulmonary vein ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 23 (3), 183-188.