

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON ABLASYONU YAPILAN
HASTALARDA P DALGA DİSPERSİYONU VE SOL ATRİYAL
SKAR ALANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Emir BASKOVSKI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Timuçin ALTIN**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ATRİYAL FİBRİLASYON ABLASYONU YAPILAN
HASTALARDA P DALGA DİSPERSİYONU VE SOL ATRİYAL
SKAR ALANLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Emir BASKOVSKI
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Timuçin ALTIN**

ANKARA

2020

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Dr. Emir Baskovski	Tarih: 17/6/2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Ali Timuçin Altın	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Atriyal Fibrilasyonu Ablasyonu Yapılan Hastalarda P Dalga Dispersiyonu ve Sol Atriyal Skar Alanları Arasında İlişki

Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

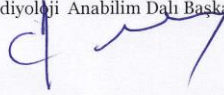
IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

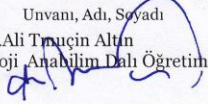
Prof.Dr. Eralp Tutar
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı



Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Ali Timuçin Altın
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç.Dr.Uğur Canpolat
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen, her alanda yanımda olduğunu hissettiren anabilim dalı başkanı hocamız Prof. Dr. Eralp Tutar'a ve çok kıymetli Prof. Dr. Çetin Erol hocamıza teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca bana yol gösteren, her zaman desteğini sunan, örnek aldığım tez ve elektrofizyoloji hocam Prof. Dr. Timuçin Altın'a, ayrıca elektrofizyoloji hocalarım Prof. Dr. Ömer Akyürek ve Doç. Dr. Başar Candemir'e sonsuz teşekkür borçluyum.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, birlikte bir ekip olduğumuz kliniğimizin hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana yol gösteren, doktor olmamda en büyük katkısı olan, beni her zaman destekleyen, meslektaşım olan babama; anlayışı ve dostluğuyla hep yanımda olan anneme; meslek dahil herşeyimi paylaştığım kardeşlerime ve beni sevgi ve şevkatla büyüten babanneme sonsuz teşekkür ederim.

Çocukluğumdan bu yana yanımda duran, en yakın arkadaşım Genç'er'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Atriyal Fibrilasyon.....	3
2.1.1. Atriyal fibrilasyon epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Atriyal fibrilasyon patogenezi temelleri.....	5
2.1.3 Yapısal substrat ve skar	5
2.1.4 Elektrofizyolojik substrat.....	6
2.1.5 Tanı	8
2.1.6 Belirtiler ve belirti yükü.....	9
2.1.7 Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği	9
2.1.8 Atriyal fibrilasyon ve kapak hastalıkları	10
2.1.9 Atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı	10
2.1.10 Atriyal fibrilasyon yönetimi, tromboemboli profilaksisi	10
2.1.11 Atriyal fibrilasyonda hız kontrolü	11
2.1.12 Ritim kontrolü: Farmakolojik kontrol ve kateter ablayon....	12
2.2 Sol atriyum, elektroanatomik haritalama ve skar	15
2.2.1 Sol atrium anatomisi	15
2.2.2 Elektroanatomik haritalama	16
2.2.3 Atriyal skarın patolojik ve konvansiyonel görüntülemeye tanın ve özellikleri.....	17
2.2.4 Atriyal skar dokusunun elektroanatomik karakterizasyonu ...	19
2.3 P dalga dispersiyonu	22
2.3.1 P dalga dispersiyonu ölçümü, normal değeri ve artışı ile ilişkili durumlar	22
2.3.2 P dalga dispersiyonun elektrofizyolojik temelleri	25

2.3.3 Atrial fibrilasyon ve P dalga dispersiyonu arasında ilişki....	25
GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Hasta seçimi.....	28
3.2 Çalışma tasarımı ve gözetim	28
3.3 Demografik ve klinik veri toplanması, EKG bulguların değerlendirilmesi	28
3.4 Atrial fibrilasyon ablasyon işlemi ve elektroanatomik haritalamanın oluşturulması	29
3.5 Elektroanatomik haritada skar alanların değerlendirilmesi.....	30
3.6 İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR.....	33
4.1 Elektronatomik skar dağılımları	35
4.2 Skar özellikleri ve P dalga özellikleri arasındaki ilişki	37
4.3 ROC eğrisi.....	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	44
ÖZET.....	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47

KISALTMALAR DİZİNİ

AF:	Atrial Fibrilasyon
AFFIRM:	The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
AFL:	Atrial Flutter
AHR:	Atrial High Rate (Atrial Yüksek Hız)
DECAAF:	DE-MRI-Guided Ablation vs. Conventional Catheter Ablation of Atrial Fibrillation
EAH:	Elektroanatomik Haritalama
EHRA:	European Heart Rhythm Association (Avrupa Kalp Ritim Cemiyeti)
EKG:	Elektrokardiyogram
ESC:	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
GT:	Geç Tutulum
HPSD:	High-Power Short Duration, Yüksek-Güç Kısa Süre
İKEC:	İmplant Edilmiş Kardiyak Elektronik Cihazlar
KBH:	Kronik Böbrek Hastalığı
LAA:	Left Atrial Appendix (Sol Atrial Appendiks)
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PDD:	P Dalga Dispersiyonu
PV:	Pulmoner Ven
PVI:	Pulmoner Ven İzolasyon
PW:	Posterior Wall (Arka duvar)
RACE:	Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation
TGF-B:	Transforming Growth Factor-B
WACA:	Wide Area Circumferential Ablation (Geniş Alanlı Sirküferensiyel Ablasyon)
WPW:	Wolf-Parkinson-White

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1	7
Şekil 2	8
Şekil 3	17
Şekil 4	21
Şekil 5	24
Şekil 6	30
Şekil 7	31
Şekil 8	33
Şekil 9	36
Şekil 10	39

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon (AF) kategorileri.....	3
Tablo 2. European Heart Association (EHRA) belirti skalası	9
Tablo 3. P dalga dispersiyonu (PDD) değişimleri ile ilişkilendirilmiş durumlar	23
Tablo 4. Bazal demografik özellikler	34
Tablo 5. İşlem karakteristikleri	35
Tablo 6. Elektroanatomik haritada gözlenen sol atriyal skar paternleri.....	36
Tablo 7. Total ve skar yüzey alanları	37
Tablo 8. P dalga özellikleri ve sol atriyal skar arasındaki ilişki.....	38
Tablo 9. Skar ciddiyetine göre P dalga özellikleri	38
Tablo 10. P dalga dispersiyonun sol atriyal skar saptama yeteneği	39

1. GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), prematür atriyal ve ventriküler kompleksler hariç tutulduğunda en sık görülen devamlı (sustained) ritim bozukluğu olup, 2010 yılında dünya genelinde yaklaşık olarak 33,5 milyon kişide var olduğu tahmin edilmektedir. Bu ritim bozukluğu hastaların hem yaşam kalitesini etkilemekte hem de inme, periferik emboli, kalp yetmezliği sebebiyle, kardiyovasküler ölüm gibi major kardiyovasküler sonlanım noktalarında belirgin ve anlamlı artışa sebep olmaktadır. Nispeten sık görülen ve topluma hem sağlık hem de maliyet açısından ciddi yük bindiren bu hastalığın patofizyolojisi, tanısı, yönetimi ve tedavisi bu sebeplerle önem taşımaktadır.

AF'nin sıklıkla hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi diğer hastalıklar ile birlikte görülmesi; özellikle patofizyolojik açıdan sebep-sonuç ilişkilerinin çözülmesinde zorluklar yaratmaktadır. Güncel veriler, çoğu sebep-sonuç ilişkisinin tek yönlü değil, aslında, çift yönlü olduğunu desteklemektedir. Örneğin, mitral yetmezlikte artan sol atrium basıncına ikincil oluşan elektriksel yeniden şekillenme ile mitral yetmezlikte AF gelişme olasılığını arttırırken, gelişen AF mitral anülüs ve kapak geometrisini değiştirerek mitral yetmezliğini arttırmaktadır. Dolayısıyla, çift yönlü sebep-sonuç ilişkileri, kompleks hücrel sinyaller, elektriksel yeniden şekillenme ve biyokimyasal prensipler patofizyolojinin aydınlatılmasını zorlaştırmaktadır. AF'nin eşlik eden hastalık ile birlikte izleniyor olması tedavi yöntemlerinin etkinliğini araştırmada zorluk yarattığı gibi uygulama noktalarında da zorluk yaratmaktadır. Hatta, eşlik eden hastalıkların değişik evrelerinde aynı tedavi yöntemine alınan cevap, kompleks klinik etkileşim sebebiyle, farklılık gösterebilmektedir. Buna en iyi örnek KBH, tromboemboli riski ve antikoagulan tedavidir. KBH, tromboemboli açısından iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, antikoagulan tedavinin son dönem KBH hastalarında özellikle artan kanama riski sebebiyle net klinik faydası tartışmalıdır. Sonuç olarak, AF yönetiminde patofizyoloji, moleküler tıp haricinde kompleks klinik etkileşimlerin analizlerinin yapılabildiği populasyon bazlı ve klinik-etkinlik çalışmaları büyük önem arz etmektedir.

Atriyal fibrilasyon yönetimi temelde iki çatı altında incelenmektedir. Bunlardan ilki tromboemboli riski ve önlenmesi, ikincisi aritmiye bağlı semptom kontrolüdür. Semptom kontrolü klasik olarak ritim ve hız kontrolü olarak iki ana başlık altında değerlendirilmektedir. Özellikle kateter ablasyon tekniklerin gelişimiyle, klinik açıdan kabul edilebilir sonuçlarla ritim kontrol tekniği elektrofizyoloji camiasının gündeminde yer almaktadır. Mevcut kılavuz ve uzman önerileri ile klinik pratikte uygulanan iki farklı ablasyon yöntemi mevcuttur: sadece pulmoner ven izolasyonu (PVI)'nin yapılabildiği, nispeten daha

az operator deneyimine ihtiyaç duyan kriyoablasyon ile, PVI'nın yanısıra, ayrıntılı elektroanatomik haritalama (EAH), arka duvar izolasyonu, sol atriyal apendiks (left atrial appendix, LAA) izolasyonu, sağ atriyumda tetikleyici alan ablasyonu gibi daha kompleks işlemler yapılabilen radyofrekans ablasyon yöntemleridir. Mevcut kılavuz önerileri, AF tedavisinde PVI'un ilk kez ablasyon uygulanan hastalarda standart yaklaşım olarak kabul etmekle birlikte, bu tekniğin uzun dönem sonuçları kabul edilebilir olmasına rağmen henüz mükemmel değildir. Özellikle atriyal substratta skar bulunan hastalarda nüks oranları yüksek olup; 3 boyutlu EAH yapılarak skar alanlarına da radyofrekans ablasyonu yapılması olumlu etki edebilir. Dolayısıyla, işlem öncesi atrial substrat hakkında bilgi sahibi olmak uygun tekniği belirlemek için yararlı olabilir.

Mevcut klinik pratikte sol atriyum substratını belirlemede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok büyük öneme sahiptir, ancak görüntülemenin uzun sürmesi, maliyeti, ve nefrotoksik etkileri olan gadolinyum kullanımı önemli dezavantaj oluşturmaktadır. Diğer yandan, yüzeysel elektrokardiyogram (EKG) ucuz, herhangi bir risk oluşturmayan, her yerde bulunan ve tüm AF hastalarına yapılan tetkiktir. Bu çalışmada, üç boyutlu EAH tekniği ile AF ablasyonu uygulanacak hastalarda sinür ritmindeki işlem öncesi yüzeysel EKG'deki P dalga süresi ve dispersiyonu ile sol atriyal skar varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon iki elektrokardiyografik (EKG) özellik göstermektedir: 1) Bazı derivasyonlarda P dalgasına benzer atriyal elektriksel aktivite görülebilmemesine rağmen, repetitif, düzenli atriyal aktivasyon gösteren P dalgalarının olmaması 2) Kaçış ritmi, ventriküler ritim, pil ritmi olmadığı durumda düzensiz-düzensizlikte R-R intervallerin olması. AF, Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) güncel kılavuzunda, zamansal seyrine göre 5 ana kategoride incelenmiştir (Tablo 1): yeni tanı AF, paroksismal AF, persistan AF, uzun süreli persistan AF ve kalıcı AF [1]. Paroksismal AF zamansal seyrinde devamlı AF kategorilerine progresyon göstermektedir, örneğin medikal takip edilen paroksismal AF hastaların %10-20'si 1 yıl sonra persistan AF'ye progrese olduğu saptanmıştır [2]. Kateter ablasyon gibi ileri düzey ritim kontrol stratejilerine rağmen bu progresyonun (1 yılda %2,4 ile 2,7 arasında) izlenmiş olması, bu kategorizasyonun hastalığın “şiddeti” ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir [1]. Bu tanımlar haricinde, özellikle literatürde sık kullanılan yalın (lone) AF terimi, herhangi komorbid durum (izole sol atriyum dilatasyonu dahil) eşlik etmeyen AF'yi tanımlamaktadır.

Tablo 1. Atriyal fibrilasyon (AF) kategorileri

AF kategorisi	Açıklama
Yeni tanı AF	Ritim süresi ve semptom şiddetinden bağımsız AF
Paroksismal AF	< 7 gün süren AF. Çoğunlukla 48 saat içinde kendiliğinden sonlanır. Kardiyoversiyon yapılan hastalar dahildir.
Persistan AF	≥7 gün süren AF. Bu süreden sonra kardiyoversiyon yapılan hastalar da dahildir.
Uzun süreli persistan AF	≥1 yıl süren devamlı AF epizodu, ritim-kontrol stratejisi planlandığında kullanılır.
Kalıcı AF	Hasta ve doktoru tarafınca kabul edilen ve ritim kontrolü planlanmayan AF. Yeniden ritim kontrolün gündeme gelmesi halinde uzun süreli persistan AF olarak yeniden kategorize edilir.

2.1.1. Atrial fibrilasyon epidemiyolojisi

2010 yılında yapılan bir analize göre, dünya genelinde 33,5 milyon kiside AF olduğu tahmin edilmişti [3]. AF'nin insidans ve prevalansı yaş ile birlikte artış göstermekle birlikte 20 yaş üstü erişkinlerde prevalansın yaklaşık %3 olduğu düşünülmektedir [4]. En önemli kardiyovasküler sorunlardan biri olan bu ritim bozukluğunun prevalansı ciddi artış göstermekte olup, bu artış 1998-2010 yılları arasında gösterdiği trend ile devam etmesi durumunda, Birleşik Krallık'ta, 2060 yılına kadar 700 bin kişiden 1,3 ile 1,8 milyon kişi arasında bir rakama ulaşacağı projekte edilmiştir [5]. Yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu hasta muayenesinde çekilen EKG ile tanı almış hastalardan oluşmaktadır. Ambulatuvar EKG takibinde "sessiz/subklinik" AF insidansı düşünüldüğünde aslında AF'nin gerçek prevalans ve insidansın çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir [6].

Atrial fibrilasyon epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu gelişmiş ülkelerde yapılmış olup AF prevalansı ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülen birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. AF prevalansı yaş ile birlikte artış göstermektedir, ayrıca tüm yaş gruplarında erkek cinsiyet kadınlara göre daha yüksek AF riski altındadır [7,8]. Yapılan çalışmalar AF gelişme riskinin beyaz ırkta, siyah, hispanik ve Asya'lılara göre daha daha yüksek olduğunu göstermiştir [9]. AF'nin koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı, kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, venöz tromboemboli, obezite, obstrüktif uyku apnesi, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklarda prevalansın arttığı bilinmektedir [10].

Framingham çalışmasında AF'nin, kadınlarda 2 kat, erkeklerde 1,5 kat olmak üzere tüm sebeplere bağlı ölümün bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [11]. Mortalite arttırmasının yanısıra, bu ritim bozukluğu inme, kalp yetmezliği, demans, hospitalizasyon gibi morbiditeler ile de ilişkilidir [12]. AF, hem morbiditelere sebep olarak hem de ritim bozukluğuna bağlı semptom oluşturarak hayat kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir. AF aynı zamanda sağlık harcamalarında ciddi da yük oluşturmaktadır. Örneğin 2004-2006 yılları arasında ABD'de AF ile ilgili harcamaların 6-26 milyon Amerikan doları arasında olduğu tahmin edilmektedir [13]. Bu harcamaların, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde daha az olduğu düşünülmekte birlikte artan AF "epidemisi" düşünüldüğünde, efektif tedaviler sunulmadığı takdirde, bu ülkelerde, mortalite ve morbiditede ciddi oranda artabilir.

2.1.2 Atriyal fibrilasyon patogenezi temelleri

Atriyal fibrilasyon patogenezi güncel elektrofizyoloji literatürünün önemli konularından biridir. AF patogenezi aydınlatılmaya çalışılırken yapısal substrat ve elektrofizyolojik substrattan bahsedilse de, aslında, bu mekanizmalar birbirleriyle oldukça bağlantılıdır. Ayrıca, AF'ye sebep olan birden fazla patogenezi mekanizması bireysel hastalarda değişik miktarlarda etkili olup heterojen patogenezi aynı klinik bulguya (AF'ye) sebep olmaktadır. Ancak, AF'nin klinik seyri ve tedavi yöntemleri yapısal substrattan etkilenmektedir; örneğin, kapak hastalığına sekonder (valvüler AF) oluşan AF'de yeni nesil oral antikoagulan (YOAK) emboli önlenmesinde yeterli etkinlik göstermediği için vitamin K antagonistleri önerilmektedir. Yapısal substrat ve elektrofizyolojik substrat yanısıra genetik predispozisyonun da AF patogeneziinde yeri konusunda gittikçe daha fazla bilgi edinilmektedir. Bu mekanizmalar ayrı başlık altında incelenecektir.

2.1.3 Yapısal substrat ve skar

Yapısal kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği hipertansiyon, diyabetes mellitus her iki atriumda yapısal değişikliklere sebep olmaktadır. Atriyal dilatasyon gibi makroskopik değişikliklerin yanında, atriumda yağ infiltrasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyosit hipertofisi, apoptoz, nekroz ve amiloid infiltrasyonu gibi mikroskopik değişiklikler atriyal substrat değişikliği yaratmaktadır [14]. Bu değişikliklerin oluşturduğu substratı bazı yazarlar “atriyal kardiyomiyopati” olarak isimlendirmişlerdir. Substrattaki bu değişikliklerin patolojik açıdan en önemli son noktası fibrozistir, ve hem valvüler hem de non-valvüler AF hastalarında gözlemlenmiştir [15]. Boldt ve ark. tüm AF hastalarında fibrozis saptanmasına rağmen AF tipine göre kollajen tipinde değişiklik olabileceğini göstermiş olup, fibrozisin bile moleküler düzeyde farklılık gösterebileceğini kanıtlamışlardır. [15] Global olarak atriyumlar etkilendiğinde, atriyal kardiyomiyopatinin AF için substrat oluşturması yanısıra fonksiyonel açıdan bozukluğa sebep olabileceği özellikle ekokardiyografik strain görüntülemenin yaygınlaşmasıyla gösterilmiştir [16,17].

Atriyal substratın AF patogeneziinde önemli yeri olduğu gibi AF'nin atriyal substrat üzerine yeniden şekillenme yapıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Yalın AF'de yapılan deneysel çalışmalarda dediferensiyasyon düşündüren hücresel değişiklikler, hücrelerde boyut artması, miyositoliz, glikojen depolanması, mitokondriyal değişiklikler, kromatin

redistribüsyonu gözlenmiştir [18]. Mikroskopik değişikliklerin yanısıra, sol atriyum basıncını arttırarak atriyal dilatasyona, mitral anülüs dilatasyonuna, fonksiyonel mitral yetmezliğine sebep olduğu gösterilmiştir [19]. AF'nin ultrastrüktürel düzeyde sarkoplazmik retikulumdan salınan kalsiyumu azaltarak kontraktıl disfonksiyon yaptığı, hatta kardiyoversiyon sonrası bile bir süre devam eden atriyal afillama (stunning)'a neden olduğu gösterilmiştir [20,21]. AF ventriküler takikardiyomiyopatiye neden olabildiği gibi atriyal kardiyomiyopatiye de sebep olabilmektedir [22].

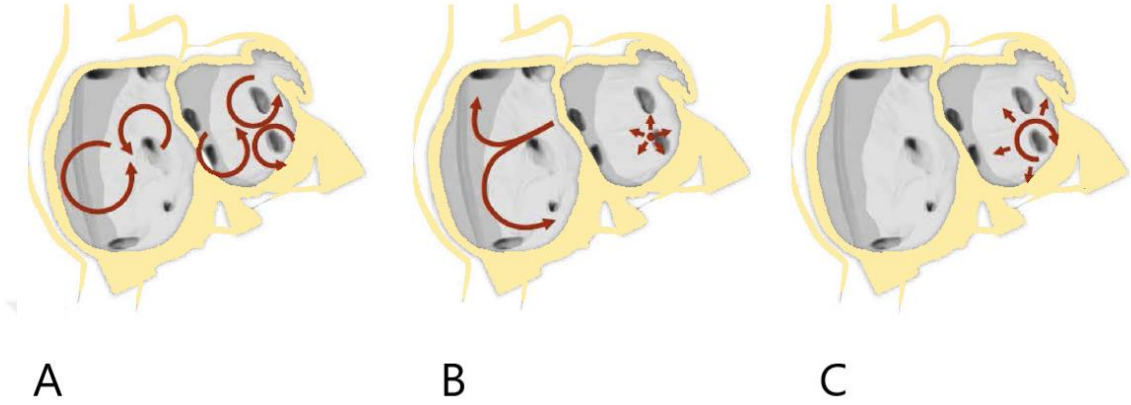
Atriyal fibrilasyona predispozisyon yaratan faktörler ve AF'nin kendisi atriyal substratta yeniden şekillenme yaparak patolojik son nokta olan fibroze neden olmaktadır. Fibrozis, veya skar dokusu AF'nin hem başlaması hem de devam etmesinde kritik öneme sahiptir.

2.1.4 Elektrofizyolojik substrat

Atriyal fibrilasyon başlangıcından birkaç gün içerisinde atriyal refrakter periyodun kısalmasına sebep olmaktadır. Sarkoplazmik retikulumdan spontan Ca^{2+} salınması AF'yi tetiklemede önemli bir mekanizmadır [23]. Bazı araştırmacılara göre Ca^{2+} /calmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII)'a bağlı Ryanodin reseptör hiperfosforilasyonu sebebiyle Ryanodin kanallardan Ca^{2+} akımında artışa Na/Ca kanallarında akım artışına sebep olarak atriyal ektopilerin gözlenmesi için gerekli elektriksel substratı oluşturmaktadır [24]. Kalsiyum akımındaki bu değişiklikler, önceden de bahsedildiği gibi, kontraktıl fonksiyonlarda azalma göstereceğinden, hem elektriksel hem kontraktıl yeniden şekillenmeye sebep olabilir. Başka bir çalışmada AF başlangıcından itibaren ilk iki haftaya dominant uyarı frekansı gittikçe artıp, bu süreden sonra sabitlendiği görülmüştür ki bu persistan AF zamanlamasına denk gelmektedir [25]. Çalışmalarda, AF'li hastalarda I_{CaL} ve I_{Na} akımlarında azalma ile I_{K1} akımında artış saptanmıştır [26]. Ca^{2+} akımındaki değişiklikler otonom sinir sistemin AF üzerine modülasyon etkisini açıklamak için çerçeve oluşturmaktadır [27].

Elektrofizyolojik açıdan AF tetiklenmesi ve devam etmesi mekanizmaların farklı oluşu araştırmalar ve tedavi yöntemleri için pragmatik çerçeve oluşturmuştur. AF'nin elektrofizyolojik mekanizmasını açıklamaya çalışan üç ana konsept mevcuttur: hızlı deşarj yapan fokuslar, çoklu reentran küçük dalgalar (multiple wavelet reentry) ve fibrilatuvar iletim gösteren tek reentran odak (Şekil 1) [28]. Haisagguere ve ark.'nın [29] pulmoner ven (PV)'den kaynaklanan hızlı, tekrarlayıcı deşarjlar sonucu AF indüklendiği gözlemi hızlı deşarj yapan fokus konseptini desteklemekte olup, AF kateter ablasyonun standart tekniği olan PV

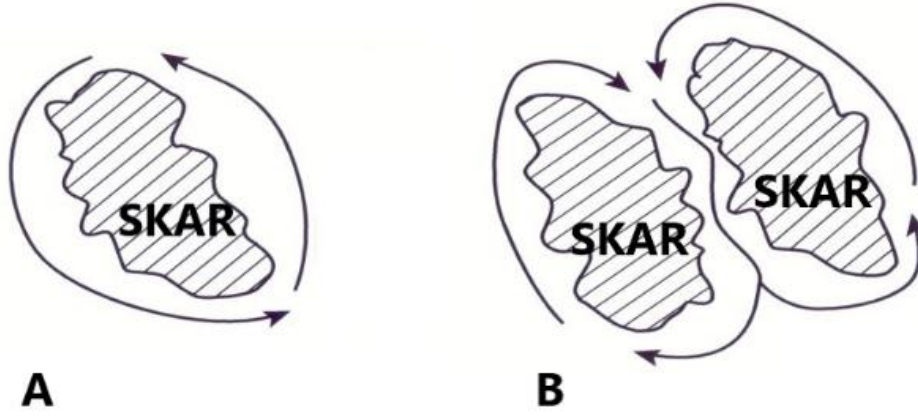
izolasyon (PVI)'un temel etki mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu gözlemler sonrasında özellikle PVI yapılmış hastalarda PV-dışı tetikleyicilerin olabileceği saptanmıştır [30]. PV dışı tetikleyiciler sıklıkla sol atriyal appendiks (left atrial appendix, LAA), sol atrium arka duvarı (posterior wall, PW), koroner sinüs, intraatrial septum veya daha az sıklıkla skar dokusu içinde saptanmıştır [31].



Şekil 1 Atriyal fibrilasyon patogenezi. A. Çoklu küçük dalga teorisi B. Hızlı deşarj yapan fokus C. Fonksiyonel reentran odaktan fibrilatuvar iletim

Çoklu küçük dalga teorisi (Şekil 1A) AF'nin, uzun süredir, devam etmesinin ana mekanizmalarından biri olarak düşünülmüştür. Yaklaşık 60 yıl önce, bu teorinin kurucuları olan Moe ve Abildskov birkaç bağımsız küçük dalgaların atrial kas içinde kaotik bir şekilde devamlı iletilmesinden dolayı AF'nin devam edebileceğini düşünmüşlerdir [32]. Fokal tetikleyicilerin distalde fibrilatuvar iletim göstermesi ve küçük dalgaların kaotik iletilmesi arasında belirgin bir fark yokken her iki teori de yüzeyel yüksek çözünürlüklü çok-kanallı EKG'lerde saptanan rotatuvar aktiviteye sebep olabilir [33]. Fonksiyonel reentran odaktan kaynaklanan ve fibrilatuvar iletim gösteren tek dalga teorisi (Şekil 1C) Allesie ve ark.'nın [34] tavşan atriumunda indüklenmiş ve haritalanmış takikardi gözleminden sonra ortaya çıkmıştır ancak AF'nin sodyum kanal blokajı ile sonlanabiliyor olması öncülük eden çember reentran mekanizmasının rolü ile uyumlu değildir.

Atriyal fibrilasyon ile birlikte sıklıkla izlenen, ve özellikle ablasyon sonrası nüks vakalarda sıklığı artan sol atriyal flutter (AFL) patogenezinde sol atriyal skar önemli rol almaktadır. Özellikle atriyal substratta remodelling'in izlendiği persistan AF'de veya öncesinde ablasyon yapılan durumlarda sol atrium içerisinde skar ve yavaş iletim alanları tespit edilmektedir [28]. Skar ve yavaş iletim alanları makroreentran AFL için gerekli koşulları sağlamaktadır. Özellikle yaygın skarların izlendiği yapısal substratın ileri düzeyde hasta olduğu durumlarda çift döngülü (dual loop) reentran takikardiler oluşabilmektedir.



Şekil 2 A. Klasik skar etrafında reentran aktivite B. Çift kıvrımlı (dual loop) reentran aktivite

2.1.5 Tanı

Atrial fibrilasyon tanısı EKG’de AF ritminin gözlemlenmesi ile konmaktadır. Literatürde AF tanısının süre olarak kriteri 30 saniyedir. Bu şekilde tanı alan hastaların büyük kısmı semptomatik AF hastalarıdır, oysa AF epizodların önemli bir kısmı asemptomatik olabilir ve kabaca hastaların %40’ında asemptomatik AF bulunduğu düşünülmektedir [35]. Ambulatuvar EKG, uzun süreli kayıt edici cihazlar ile AF tanısı konabilmektedir ve bu kayıt süresi ile ilişkili probabilistik bir olaydır. Özellikle implante edilmiş kardiyak elektronik cihazlar (İKEC) ile saptanan AF’nin prognostik önemi hakkında yetersiz veri mevcuttur [36]. Bu cihazlardan bazılarında intrakardiyak elektrokardiyogram kayıdı olmayıp atrial yüksek hız (atrial high rate, AHR) uyarıları mevcut olup confirmasyon için ambulatuvar EKG yapılmasına ihtiyaç vardır. Teknolojik gelişmelerle birlikte asemptomatik hastalarda AF tanısının akıllı saat aracılığı ile konulması ile ilgili araştırmalar çıkmıştır. Apple Heart Study’de akıllı saat ile düzensiz nabız uyarıları saptanan kişilere gönderilen ve bu kişilerden alınan EKG bandı (düzensiz nabız uyarısından ortalama 13 gün sonra 7 günlük kayıt) verileri incelendiğinde, %34 hasta AF tanısı konmuştur [37]. Bu çalışma ile asemptomatik AF tanısı konmada yeni yöntemlerin değeri ortaya çıkmıştır, ancak daha önce de bahsedildiği gibi bu tanıların prognostik önemi ve tedavinin prognoz değiştirici önemi konusunda herhangi bilgi yoktur.

Asemptomatik AF tanısı konmasının belki de en önemli olduğu grup inme geçiren hastalardır. Kriptojenik inme geçiren hastalarda asemptomatik AF prevelansı kayıt süresi ve tanı kriteri (özellikle süre) ile değişmekle birlikte, yapılan bir çalışmada hastaların %24’ünde

izlenmiştir [38]. Güncel ESC kılavuzu kriptojenik inme hastalarında en az 72 saat ambulatuvar EKG takibi Sınıf I öneri olarak sunmakla birlikte, asemptomatik AF tanısının probabilistik bir tanı olması sebebiyle mümkün oldukça uzun EKG takibi yapılması önerilmektedir [1].

2.1.6 Belirtiler ve belirti yükü

Atriyal fibrilasyon çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, presenkop, senkop gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, sepsis, şok, aksesuar yol refrakter periyodu kısa olan Wolf-Parkinson-White (WPW) sendromu bulunan hastalarda AF hemodinamik instabilite yaratabilir. Ayrıca; WPW sendromunda AF ventriküler fibrilasyona sebep olup kardiyak arrest ile sonuçlanabilmektedir. Emboli riski eşlik eden bu ritim bozukluğunda emboli gelişmesi durumunda, nörolojik, gastrointestinal, veya periferik embolizasyona bağlı akut arter belirtileri ile karşımıza gelmektedir.

Avrupa Kalp Ritim Derneği (European Heart Rythm Association, EHRA) AF'ye bağlı belirtileri şiddetine göre 4 sınıfa ayırmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. European Heart Association (EHRA) belirti skalası

EHRA skoru	Semtom	Açıklama
1	Yok	Herhangi bir belirti yok
2a	Hafif	Normal aktiviteyi etkilemez
2b	Orta	Normal aktiviteyi etkilemez ancak hastayı rahatsız eder
3	Ciddi	Normal aktiviteyi etkiler
4	Engelleyici	Normal aktiviteyi engeller

2.1.7 Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği

Atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği sıklıkla birlikte bulunan iki klinik antitedir [39]. Özellikle atriyal basınçların yükselmesi ve yeniden şekillenme ile kalp yetmezliği, patogenezi ve substrat bölümlerinde de bahsedilen, AF ritminin gelişmesine elverişli ortam yaratmaktadır. Kalp yetmezliği hastalarında AF saptandığında, sol ventrikülün sistolik fonksiyonundan bağımsız bir şekilde prognozu olumsuz yönde etkilemektedir [40].

Dolayısıyla AF'nin önlenmesi, AF gelişen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında kateter ablasyon ile ritim kontrolü major kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerinde olumlu etkileri güncel çalışmalarla gösterilmiştir [41].

2.1.8 Atriyal fibrilasyon ve kapak hastalıkları

Kapak hastalıkları AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür [42]. Klasik literatürde valvüler AF terimi kullanılmakla birlikte güncel literatür bu terimi dışlamıştır [1]. Mitral darlık dışındaki kapak hastalıklarında emboli riskinin, kapak hastalığı olmayan AF'lerden daha yüksek olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Özellikle sol taraflı kapaklar artmış dolum basınçları, atriyal dilatasyon ve yeniden şekillenme olarak AF için yapısal ve elektrofizyolojik substratın oluşturmaktadır. AF saptanan kapak hastalarının prognozu daha kötü olup, ciddi mitral darlık ve mitral yetersizlik durumlarında girişim endikasyonu oluşturmaktadır [43].

2.1.9 Atriyal fibrilasyon ve koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığında AF prevelansı normal topluma göre artmıştır. Kronik iskemiye bağlı atriyal yeniden şekillenme, akut iskemiye (miyokart infarktüsü) bağlı elektriksel instabiliteye bağlı AF, veya ilaçların (ivabradin) yan etkisine bağlı AF olası mekanizmalar arasındadır [44]. Özellikle predispozan faktörler bulunduğunda, yüksek ventrikül hızlı AF miyokart sunum/ihtiyaç dengesinde bozukluk yaratarak Tip 2 miyokart infarktüse sebep olabilmektedir [45]. Bilhassa perkütan revaskülarize edilmiş koroner arter hastalarında AF tromboprofilaksisi artan kanama riski sebebiyle hastaların yönetiminde ciddi zorluklar yaratmaktadır [46].

2.1.10 Atriyal fibrilasyon yönetimi, tromboemboli profilaksisi

Güncel kılavuzlar AF hastasının yönetimini iki anabölüm altında incelemektedir. Bunlardan birincisi hastalığın tromboembolik riskin yönetimi, ikincisi ise belirti kontrolüdür.

Tromboembolik profilaksi özellikle inmeye bağlı ölümü önlemek, tüm sebeplere bağlı ölümü azaltmak, ve inme, emboliye bağlı miyokart infarktüs, mezenter iskemisi, akut arter komplikasyonlarını engellemeyi amaçlayan tedavidir. Klinik açıdan hangi hastalar

antikoagüle edilmelidir sorusu en önemli sorudur. Güncel ESC kılavuzu AF hastalarının CHA₂DS₂-VASc skoruna göre skorlanıp, erkeklerde ≥ 1 , kadınlarda ≥ 2 skoru olması durumunda antikoagulan ile tromboemboli profilaksisi yapılması önerilmektedir [1,47]. Ancak, mitral darlık, hipertrofik kardiyomiopati, ve sekonder profilaksi durumlarında CHA₂DS₂-VASc skoruna bakılmaksızın, yüksek tromboemboli riski sebebiyle antikoagülasyon endikasyonu vardır. Antikoagülasyon için değerlendirilen hastalarda, özellikle komorbid durumların eşlik ettiği, yaşlı bireylerde kanama riskinin klinik tahmininin yapılması önem arz etmektedir. Klinik olarak en çok kabul görmüş ve kılavuz önerisi olan skor HASBLED skorudur [48]. Tromboemboli riski ve kanama riski predikte edilmiş hastalarda, doktor ve hasta kararı ile birlikte antikoagülasyon kararı verilmektedir. Antikoagülasyon başlanması durumunda mevcut güncel öneriler, valvüler AF (orta-ciddi mitral darlık ve mekanik kapak) dışındaki hastalara YOAk önermektedir [1]. Önemli olarak, bazı YOAk çalışmaları, tromboemboli profilaksisi dışında, bu tedaviler ile tüm sebeplere bağlı ölümden azalma saptamışlardır [49,50].

2.1.11 Atriyal fibrilasyonda hız kontrolü

Hız kontrolü AF tedavisinin önemli başlıklarından biridir. Seçilmemiş AF hastalarında yapılan çok merkezli AFFIRM çalışmasında hız ve ritim kontrolü arasında mortalite farkı saptanmamıştır. [51] Hız kontrolü AF'ye bağlı semptomları baskılamakta etkili bir yöntemdir [1,52]. Beta bloker, dihidropiridin kalsiyum kanal bloker tedaviler, digoksin ve dirençli vakalarda amiodarone hız kontrol tedavisinin önemli ajanlarını oluşturmaktadır. Optimal istirahat hızı RACE çalışmasında araştırılmıştır ve bu çalışmada sıkı (istirahat kalp hızı < 80 atım/dk) ve gevşek hız kontrolü (istirahat kalp hızı < 110 atım/dk) arasında, kardiyovasküler sebeplere bağlı ölüm, kalp yetmezliği sebebiyle hospitalizasyon, inme, sistemik emboli, kanama ve hayatı tehdit edici aritmik olaylardan oluşan bileşik primer sonlanım noktasında fark izlenmemiştir [53]. Bu sonuçlar değerlendirilirken çalışma sonunda sıkı hız kontrolü grubunda ortalama istirahat kalp hızının 76 ± 14 , gevşek hız kontrolü grubunda 85 ± 14 olduğu unutulmamalıdır. Medikal tedavi ile hedeflenen istirahat kalp hızı sağlanamayan hastalarda atrioventriküler nod ablasyon ve kalıcı ventriküler pacing ile ventrikül hızı kontrol altına alınabilir.

2.1.12 Ritim kontrolü: Farmakolojik kontrol ve kateter ablayon

2002 yılında yayınlanan AFFIRM çalışmasında ritim ve hız kontrolü arasında mortalite farkı izlenmemesine rağmen, ritim kontrolü tedavisi AF'ye bağlı semptomları azaltmakta etkili bir tedavi yöntemidir. Antiaritmik ajanlar sinüs ritmi sağlamada plaseboya göre iki kat daha etkili olmalarına rağmen, özellikle sık yan etkilere ve bazı ajanlar ile bazı klinik durumlarda mortalitede artışa (sotalol ve kalp yetmezliği, propafenon ve koroner arter hastalığı) ve proaritmik etkilere sebep olabileceği bilinmektedir [54,55]. Antiaritmik tedavinin mortalite faydasının olmaması, hatta bazı koşullarda mortalitede artışın gözlenmesinin birkaç açıklaması olabilir. Öncelikle, antiaritmik tedavi sinüs ritmi sürdürmede plaseboya göre daha etkili olmasına rağmen, etkinlik halen düşük seviyededir. İkinci nokta, mevcut antiaritmik ilaçlar oldukça sık yan etkiler ile ilişkili olmasıdır, ki bu yan etkilerden sıklıkla görünen proaritmik etkidir. Uzun süreli sinüs ritmi koruma endikasyonu dışında antiaritmik tedavilerin etkili olduğu ve kılavuzlarca önerildiği klinik durumlar vardır. Propafenon ile cepte ilaç (pill-in-the-pocket) veya ibutilid ve amiodaron ile farmakolojik kardiyoversiyon, kateter ablasyon sonrası blanking süresinde antiaritmik tedavi, ve kateter ablasyon sonrası dirençli vakalarda başarı artırılması planıyla “adjuvan” antiaritmik tedavi bu endikasyonlardan sayılabilir [1,28].

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu, AF ritim kontrolünde son zamanların en popüler ve gelişen tedavi yöntemi olmuştur. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi spesifik koşullarda mortalite gibi ağır kardiyovasküler sonlanım noktaları üzerinde olumlu etkilerinin kanıtlanmasına rağmen (CASTE-AF çalışması), seçilmemiş AF hastalarında bu sonlanım noktaları kateter ablasyon ile değişmemiştir (CABANA çalışması) [41,56]. Ağır sonlanım noktaları üzerinde heterojen sonuçlar oluşturmalarına rağmen bu tedavi yöntemi semptom kontrol ve AF nüksünü azaltmakta oldukça etkilidir.

Haisagguere ve ark. [29] PV içindeki ektopilerden AF tetkilenebildiği gözleminden sonra PVI benimsenmiş olup, halen, AF kateter ablasyonunda önerilen tek standart ablasyon tekniğidir [28]. Radyofrekans enerji ile geniş alanlı sirküferensiyel ablasyon (wide area circumferencial ablation, WACA) veya kriyobalon ablasyon günümüzde en sık kullanılan iki ablasyon yöntemi olup kısa ve orta dönem sonuçları benzerdir [28,57]. PV'lere giriş ve çıkış bloğun elektrofizyolojik olarak gösterilmesi PVI'nın kanıtıdır, ancak dört PV'nin izole edilmesi basit değildir. Çalışmalarda tek ablasyon seansı ile elde edilen nüksüz survi, çalışmadan çalışmaya geçmekle birlikte, paroksizmal AF için %38-78 , persistan AF için %25-41 arasındadır [58,59]. Tekrarlayan işlemler ile uzun dönem başarıda artış mevcuttur

(paroksizmal AF için %62-79, persistan AF için %68) [60,61]. PVI sonrası nüks vakaların önemli bir kısmında PV'lerden en az birinde rekonneksiyon izlenmektedir, ve bulgunun uzun dönem takipte nüks açısından önemli bir belirteçtir [62].

Pulmoner ven izolasyonun sonuçları kabul edilebilir olmasına rağmen halen gelişmeye açıktır. Başarı rakamları ve bireysel hastalarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalar tek başına PVI'ın bir kısım hastada yetersiz yöntem olduğunu göstermektedir. Ampirik olarak arka duvar izolasyonu, sol atrial appendiks izolasyonu, kompleks fraksiyone atriyal elektrogram (complex fractionated atrial electrogram, CFAE) ablasyonu, skar homojenizasyon, tetikleyici belirlenmesi ve ablasyonu, yardımcı ablasyon teknikleridir ancak veriler çoğunlukla yetersiz, gözlemsel düzeyde veya çelişkili olup sınıf I endikasyon olarak önerilmemektedir [28]. AF ile birlikte tipik AFL, ayrıca daha önce ablasyon yapılmış hastalarda veya sol atriyumda büyük skar alanları bulunan hastalarda makroreentran atipik AFL nispeten sık görülmektedir. Özellikle bu aritmilere yönelik yapılan ablasyonlar AF rekürensini, veya AF sonrası sol atriyal takikardi gelişmesini potansiyel olarak engelleyebilir. Yine de, dokümente edilmiş makroreentran AFL bulunmadığı durumlarda, ampirik olarak lineer ablasyonlar güncel ablasyon kılavuzunda sınıf IIb öneri düzeyi ile önerilmektedir. Lineer lezyonlarda gap kalması sonucunda atipik AFL şeklinde nüks ve yetersiz uzun dönem sonuçlar gözönüne alındığında, bu öneriler, anlaşılabilir.

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu sonrasında lezyon olgunlaşması henüz tamamlanmadığı blanking süresinde antiaritmik tedavi verilerek özellikle erken dönem nükslerde azalma olabileceği iki çalışmada gösterilmiştir [63,64]. Buna rağmen, uzun dönem başarıda iyileşme gözlenmemiştir. Redo (tekrar) işlem dışında uzun dönem başarıyı iyileştireceği düşünülen en güncel tekniklerden biri yüksek güç kısa süre (high-power short duration, HPSD) ablasyon yöntemidir. Klasik güç ayarları ile yapılan endokardiyal ablasyon sonrasında transmural hasar oluşturulamaması ve özellikle epikardiyal ablasyon yapılan hastalarda gözlenen lezyon karakteristikleri ve uzun dönem sonuçları, daha etkili ve kalıcı lezyon formasyonu araştırmalarına sebep olmuştur [65,66]. Preklinik modellerde HPSD ablasyon, konvansiyonel yöntemle göre lezyon kalitesinde iyileşme ve derinliğinde artış saptanmıştır [67]. HPSD ablasyon yönteminin uzun dönem klinik sonuçları henüz bilinmemektedir.

Atriyal fibrilasyon kateter ablasyonu genel anestezi, büyük giriş kılıfları, transseptal ponksiyon, ince atriyal doku ve özefagus ile anatomik komşuluk sebebiyle komplikasyonlara açık bir işlemdir. Major komplikasyonlar arasında, kardiyak tamponad, miyokart perforasyon, özefagus irritasyon, ülserasyon, nadir izlenen ama ölümcül komplikasyon olan

atriyoözefageal fistül, giriş yerinde hematoma ve femoral arter ponksiyonu yapıldığında psödoanevrizma bilinen komplikasyonları arasındadır. Ancak 16 yıllık verilerin toplandığı bir çalışmada bir üçüncü basamak merkezinde hayati komplikasyonların oranı oldukça düşük izlenmiş olması işlemin genel güvenirliliği konusunda oldukça olumlu bilgiler vermektedir [68].

Sonuç olarak, AF kateter ablasyonu AF hastalığının yönetiminde kritik bir yer almaya başlamıştır, ve teknolojik gelişimlere ile birlikte daha iyi sonuçlar elde edileceği açıktır.



2.2 Sol atriyum, elektroanatomik haritalama ve skar

2.2.1 Sol atrium anatomisi

Göğüs kafesinin frontal bölgesinden bakıldığında, sol atriyum 4 kardiyak boşluk arasında en posterior bölgede yerleşen boşluktur. Mitral ve triküspit kapakların annulusların farklı seviyede olması ve interatrial septumun oblik durması sebebiyle anatomik olarak sol atriyum sağ atriyumun posterior ve superiorunda bulunmaktadır. Genelde sol atriyumun arka kısmına açılan 2 sağ, 2 sol PV bulunmaktadır. Sol PV'ler vertikal aksta genelde sağ PV'lere göre daha superior konumdadır. Transvers perikardiyal sinüs sol atriyumun önünde olup, ön sınırında aort kökü vardır. Sol atriyum arka duvarı, trakeal bifurkasyon, özefagus ve inen torasik aortaya komşudur. McAlpine'in yaptığı anatomik çalışmalar sonucunda sol atriyum superior, posterior, sol lateral, septal ve anterior duvarlar tanımlanmış olup bu kategorizasyon girişimsel literatüründe kullanılan terminolojide benimsenmiştir. Sol atriyum duvarlarının iç kısmı oldukça düzdür, ancak duvar kalınlıkları değişmektedir. Formalin ile fikse edilmiş post-mortem örneklerde superiorda duvar kalınlığı 3,5-6,5mm (ortalama 4,5mm), lateralde 2,5-4,9mm(ortalama, 3,9mm), anteriorda 1,5-4,8mm (ortalama, 3,3mm), posteriorda 2,5-5,3mm (ortalama 4,1mm) ölçülmüştür [69]. Üst pulmoner venler arasındaki bölgede ve aort komşuluğunda olan anterior duvar atriyum duvarlarının en ince (ortalama sırasıyla, 2,3mm ve 2mm) bölgesidir. Koroner sinüs ve devamı olan great cardiac ven sol atriyum posteroinferior bölgesinde epikardiyal seyir göstermektedir. Bu venöz yapı atrioventriküler sulcus'un epikardiyal yağ dokusu ile kaplanmıştır ve çoğu kalpte mitral annulus ile aynı seviyede değildir. Koroner sinüs sayesinde transseptal ponksiyon yapılmadan takikardi sırasında sol atriyal aktivasyon konusundan bilgi edinilebilir.

Sol atriyum appendiksi özellikle sol atriyal trombüsün en sık izlenen bölge olması, PV dışı AF tetikleyici olabilirliği sebebiyle elektrofizyolojik açıdan önemli bir anatomik yerdir. Sağ atriyal appendiks ile karşılaştırıldığında daha küçük volüme sahiptir, ve bir çalışmada AF hastalarında sinüs ritminde olan hastalara göre 3 kat daha büyüktür [70]. Appendiksin iç kısmında müsküler bantlar vardır, ve bu bantlar arasında duvar kağıt kalınlığındadır [69]. Duvar inceliğinin elektrofizyolojik açıdan önemi vardır: kateter manipülasyonu sırasında perforasyon riski yüksektir, dolayısıyla özellikle floroskopik ve/veya 3 boyutlu elektroanatomik haritalamada bu bölgede yapılan manevralarda dikkatli olunmalıdır.

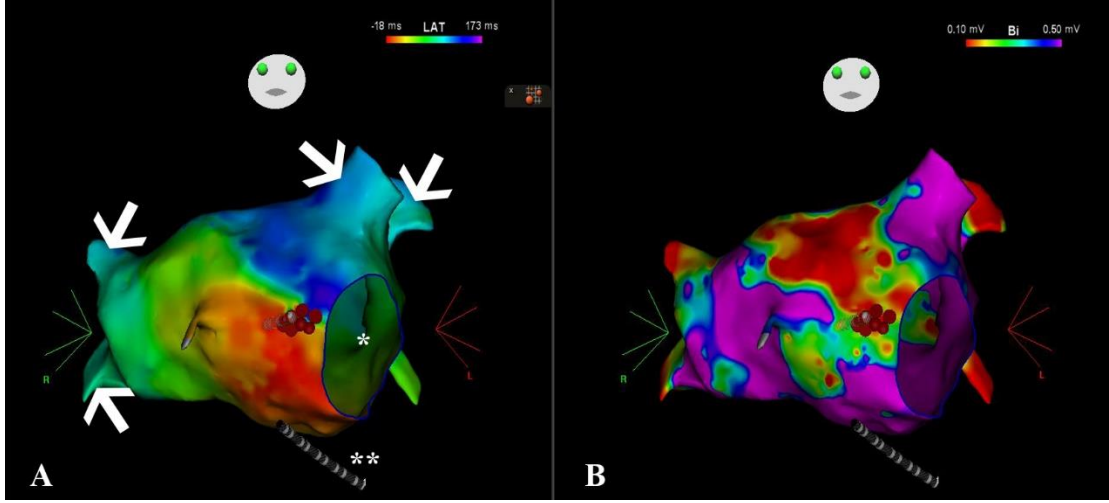
35 kalpte yapılan post-mortem anatomik bir çalışmada kalplerin %74'ünde 4 adet PV orifisi, %17 kalpte 5 venöz orifis, %9 kalpte ise sağ veya solda bir adet ortak ven orifisi

izlenmiştir. 4 adet ven izlenmiş kalplerin %31'inde kısa vestibül şeklinde ortak ven izlenmiştir [71]. Sol atrium içinden uzanan kas uzantıları PV'lerin dış kısımlarını değişik uzunluklarda kaplamaktadır [72]. Bu uzantılar PV içinde görülen, ve AF tetikleyebilen elektriksel aktivitenin elektrofizyolojik temelini oluşturmaktadır. Superior ve inferior PV'ler arasında ve sol superior PV ile atriyal appendiks arasında endokardiyal yüzeyde çıkıntılar (ridge) bulunmaktadır ki bunlar özellikle bu bölgelerde ablasyon sırasında kateter stabilitesini zorlaştırmaktadır.

Elektroanatomik haritalama ve kateter ablasyon teknolojisini gelişmesiyle birlikte sol atriyum ve apendiks gross anatomisi olduğu gibi miyokardiyal düzen ve interatrial kas bantların anatomisi de yoğun ilgi çekmektedir. Anatominin daha iyi anlaşılmasının tedavi yöntemlerinde etkinliği artıracağı düşünülmektedir.

2.2.2 Elektroanatomik haritalama

Geçen yüzyılın son yıllarından bu yana EAH sistemleri elektrofizyolojik tanı ve tedavide yeni bir devir yaratmışlardır. Bu sistemler üç temel prensipten oluşmaktadır: 1) floroskopik olmayan kateter lokalizasyonu 2) kateter lokalizasyonundan elde edilmiş kardiyak boşluk anatomisi 3) elektrik aktivasyon sekansı (aktivasyon haritası) ve voltaj bilgisi (voltaj haritası)'nin kardiyak anatomi üzerinde 3 boyutlu gösterilebilmesi [73]. Modern EAH sistemleri kateterden elde edilen kardiyak anatomi bilgilerini, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme bilgileriyle birleştirebilmektedir (örneğin, CartoMerge, Biosense Webster, CA, ABD). Noktasal temas haritalaması (point-by-point contact mapping) ile 3 boyutlu anatomik pozisyon dışında, temas edilen dokunun lokal unipolar ve bipolar elektriksel özellikleri ölçülebilmektedir. Bunlardan voltaj ve impedans, voltaj haritasını oluşturan verileri vermektedir. Benzer şekilde lokal elektriksel aktivasyon zamanı haritalanarak aktivasyon haritası oluşturabilmektedir [74]. Bu haritalar bilgisayar ortamında 3 boyutlu yapılandırılıp gerçek zamanlı anatomik ve kateter pozisyon bilgilerini görsel olarak vermektedir. (Şekil 3)



Şekil 3 Carto 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, ABD) elektroanatomik haritalama sistemi ile elde edilmiş atriyal takikardisi olan hastada sol atriyumun aktivasyon (A) ve voltaj (B) haritası. A. Renk kodlu sinyaller ile, belirlenen referansa göre sol atriyum aktivasyon verilmiştir. Ok işaretleri 4 adet pulmoner veni, * mitral annulus'u, ** kateter pozisyonunu, noktalar ablasyon anotasyonunu göstermektedir. B. Anteriordan sol atriyum voltaj haritasında, renk kodlaması mevcuttur (sol üst köşede voltaj aralıkları verilmiştir). Düşük voltajlı alanlar skar ile uyumlu olup etrafında yavaş iletimin olduğu ve takikardinin kritik isthmus'unun bulunduğu harita izlenmektedir. Kritik isthmusa radyofrekans ablasyon uygulanması ile takikardi sonlanmıştır.

Klasik noktasal temas kateterleri tek noktada (kateter ucunda) ölçüm yapmaktadır ancak kompleks aritmilerin haritalanması için aynı anda birçok noktada yüksek çözünürlükte ölçüm yapabilen tekniklere ihtiyaç vardır. Hem voltaj hem de aktivasyon ölçümlerini eş zamanlı birçok noktadan algılayan yüksek çözünürlüklü haritalama (high density mapping) kateterleri geliştirilmiştir [74]. Bu kateterlerden aynı anda birçok elektrottan veri elde etmektedir ve klasik kateterlere göre daha yüksek çözünürlüklü aktivasyon ve voltaj haritası oluşturabilmektedir. Değişik algoritmalar ile işaretleme (annotasyon) otomatize edilmektedir. Aktivasyon bilgileri ve referans alınan elektrogramlar ile makroreentran atriyal takikardilerin mid-diyastolik isthmus'u formullerle tanımlanabildiği öncelikle De Ponti ve ark. tarafınca gösterilmiştir [75].

Elektroanatomik haritalama kompleks atriyal ve ventriküler aritmilerin haritalanması ve elektrofizyolojik kolaylaştırıp başarı olasılığını artırırken, işlem süresini ve radyasyon süresini belirgin miktarda azaltmıştır [74].

2.2.3 Atriyal skarın patolojik ve konvansiyonel görüntülemeye tanım ve özellikleri

Atriyal fibrilasyon patogenezi ve yapısal substrat bölümlerinde bahsedildiği gibi AF oluşmasında atriyal dokudaki değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Dahası, öncesinde

tartışıldığı gibi takikardinin kendisi atriyal dokuda yapısal değişikliklere sebep olmaktadır. Yapısal değişikliklerin patolojik son noktası elektriksel açıdan inert doku olan fibrozistir. Kalp yetmezliği, [76] kapak hastalıkları, [15] iskemik kalp hastalığı [77] ve yalın AF'de [78] bile atriyal skar dokusu izlenmiştir. Bu gözlemler diğer açılardan sağlıklı bireylerde bile AF'nin devam edebilmesi için atriyal iletim özelliklerinde temelli değişikliklere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Atriyal fibrozis, veya skar dokusunun hangi mekanizma ile AF'nin devam etmesine katkı sağladığı net değildir. Skar dokusu içinde tetikleyiciler bulunabilir, ancak skar dokusunun çoğunlukla inert olduğu düşünülmektedir. Artan fibrozis atriyum içinde iletim özelliklerinde değişikliklere sebep olarak gecikme, blok hattı, dalga kırılması gibi iletim bozukluklarına sebep olarak AF devamını kolaylaştırıyor olabilir [79]. AF ile birlikte izlenen veya AF ablasyon sonrası sıklıkla izlenen makroreentran AFL'ler skar dokusu ve bu doku yakınlarında yavaş iletim bölgelerini elektroanatomik yol olarak kullanmaktadırlar.

Atriyal skar dokusu temelde histopatolojik bir tanım olmakla birlikte bunun mikroskopik olarak kanıtlanması pratik bir yöntem değildir ve günlük hayatta uygulanması ister endomiyokardiyal biyopsi (ki sol atriyum duvarı incedir ve ulaşmak transseptal ponksiyon gerektirir) gerekliliği isterse de skarın genellikle diffüz değil, fokal bulunması sebebiyle faydası yoktur. Ancak görüntüleme teknolojilerin gelişimi ile birlikte, özellikle geç tutulum (GT) MRG ile sol atriyal skar saptanması ve klinik özellikler iki farklı araştırmacı tarafınca gözlemlenmiştir. 2007 yılında Peters ve ark.'ları 23 hastada PVI öncesi ve sonrasında GT MRG'leri değerlendirmiş olup, ablasyon öncesi hiçbir hastada skar görünmezken, ablasyon sonrası hastaların tümünde skar saptamışlardır [80]. 2008 yılında McGann ve ark. AF ablasyonu planlanmış 46 hastada ablasyon öncesi ve sonrasında GT MRG değerlendirmesi yapmışlardır. Hastaların %8,7'inde ablasyon öncesinde sol atriyal skar saptadıklarını ve ablasyon sonrası sol atriyum hasarı ile kısa dönem işlem başarısı gözlemledikleri raporlanmıştı [81]. Aynı araştırmacılar daha sonra sol atriyal skar boyutu ve yüzdesine göre kategorizasyonu önermiştir: grup I (<%5), grup II (%5-20), grup III (%20-35) ve grup IV (>%35) [82]. Mahnkopf ve ark. yalın AF'de skar yükünün uzun süreli başarıyı predikte ettiğini göstermişlerdir [82]. Aynı araştırmacılar 2014 yılında çok merkezli DECAAF çalışmasında önceki tek-merkezde saptanan bulguları konfirme etmiştir.[83] Ancak, bu çalışmada atrial skar evrelemesi farklı yapılmıştır: evre I (<%10), evre II (%10-20), evre III (%20-30) ve evre IV (>%30).

Skar dokusunun AF patogenezinde ve kateter ablasyonu başarı prediktörü olarak rolleri kanıtlanmış ve kabul edilmiştir. Ancak, makroreentran takikardiler ve kanıtlanmış tetikleyici

bulunması durumları dışında işlem sonrası AF nüksünü azaltmaktaki yeri henüz net değildir. 2017 yılında Mohanty ve ark. paroksizmal AF’de, PVI, PVI ve skar doku homojenizasyonu ile PVI ve tetikleyici ablasyonu yöntemlerini 117 hasta üzerinde karşılaştırmışlardı [31]. 177 hastanın dahil edildiği bu çalışmada 45 hastaya sadece PVI (grup I), 66 hastaya PVI ve skar doku homojenizasyon (grup II), 66 hastaya PVI + PV dışı tetikleyici ablasyonu uygulanmıştır. Grup seçimi randomize olmadığı ve operatör tercihinine bırakıldığı, en az iki yıllık takibi bulunan hastaların dahil edildiği bu çalışmada grup III’te, yani PV dışı tetikleyici ablasyonu yapılan grupta, uzun dönem AF nüksü olmadan sağkalım daha iyi bulunmuştu ($p<0,01$). Bu çalışmada atriyal skar 3 boyutlu EAH’de tanımlanmış olup hastalara işlem öncesi GT MRG yapılmamıştı. Ayrıca bu çalışmada 3,5mm distal elektrod ve 2mm proksimalinde 2mm boyutunda proksimal elektrodu bulunan açık irrigasyon uçlu haritalama ve ablasyon kateteri kullanılmış olup, sonuçların yüksek çözünürlüklü harita ile değişip değişmeyeceği sorusunu cevaplamamaktadır. Ancak, çalışmada uygulanan yöntem ile yapılan rutin skar doku homojenizasyonun başarıya olumlu etkisi olmadığı açıktır.

Mohanty ve ark. 3 boyutlu EAH ile tanımlanmış skar alanların homojenizasyonun uzun dönem sonuçlara olumlu etki yaratmadığı öğrenildikten sonra 2016 yılında başlayan ve Temmuz 2021’de tamamlanması planlanan, yaklaşık 900 hastanın dahil edileceği, randomize, persistan AF’de PVI ve PVI’ya ek olarak GT MRG ile saptanan skar alan ablasyonun karşılaştırılacağı DECAAF-II çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

2.2.4 Atriyal skar dokusunun elektroanatomik karakterizasyonu

Atriyal fibrozis ve skar dokusu canlı miyositlerin bulunmadığı ve elektriksel açıdan aktif olmayan bölgedir. Skar olmayan alanlar dışındaki elektriksel aktivitenin değişik derecelerde atriyal ve ventriküler miyokartta saptanıyor olması, skar dokusunun elektroanatomik olarak haritalanabilmesine olanak sağlamaktadır [84,85]. Modern 3 boyutlu EAH sistemleri eş zamanlı anatomik, substrat (voltaj) ve aktivasyon haritalaması yapabilmekteler.

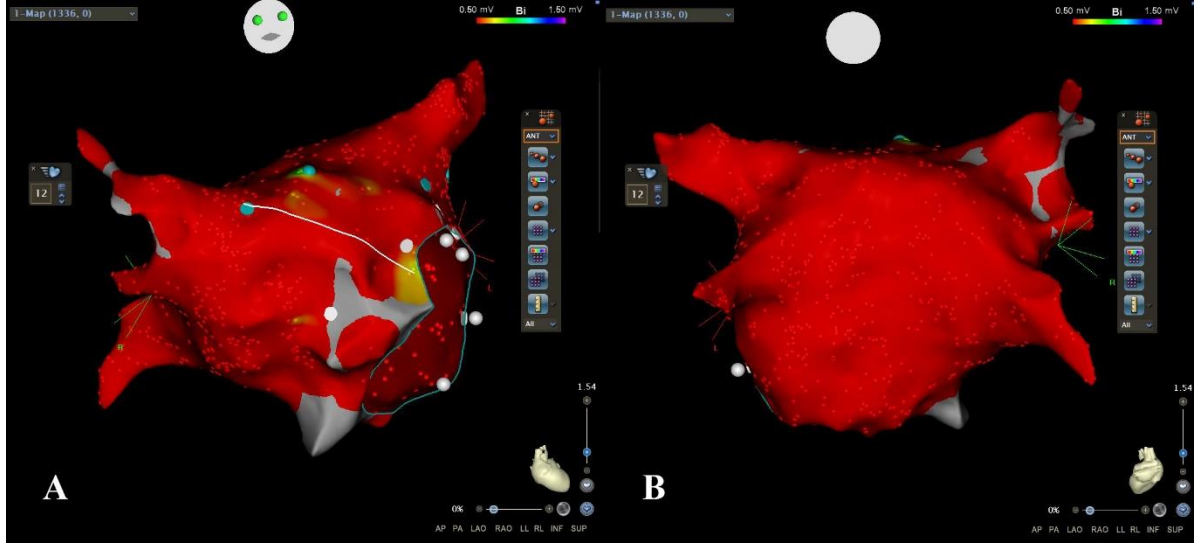
Tekniksel anlamda haritalama kateteri ucundaki elektrodlar arası bipolar ve elektrod ile topraklama arasında unipolar potansiyelleri ölçmek mümkündür. Tüm ölçümler elektrod boyutu, doku kalınlığı ve komşuluğundan etkilenir ve bu faktörler haritanın çözünürlüğünü değiştirir. Örneğin, sık kullanılan haritalama ve ablasyon kateterlerinden biri olan SmartTouch SF (Carto 3, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, ABD)’in distal elektrod boyutu 3,5mm’dir. Yüksek çözünürlüklü haritalama için kullanılan kateterlerin distal elektrod boyutu genelde

$\leq 1 \text{ mm}^2$ 'dir [86]. Küçük elektrodlar lokal sinyal çözünürlüğünü artırıp, far-field sinyallerden daha az etkilenirler. Genel anlamda, yüksek çözünürlüklü kateterler ile genel atriyumda algılanan voltaj artıp, düşük voltaj alan yüzdesinde azalma izlenmesi beklenmektedir [86]. Algılanan voltajın bir diğer belirteci temas kuvvetidir. Ancak, bu ikisi arasında korelasyon sadece düşük temas kuvvetinde mevcut olup, bir çalışmada, temas kuvveti $> 5 \text{ g}$ olduğunda değişik temas güçleri arasında voltajda anlamlı fark saptanmamıştır [87].

İnsanlarda, atriyal EAH'da saptanan düşük voltaj alanların histopatolojik fibrozis ve skar valide edilmiş çalışması henüz yoktur ve böyle çalışmanın yapılmasının pratikte önemi tartışmalıdır. Ancak, daha önce histopatolojik valide edilmiş GT MRG alanları ile atriyal düşük voltaj alanları arasında ilişkili bakılmıştır. Spragg ve ark. yaptığı çalışmada GT gösteren skar alanlarında diğer alanlara göre ortalama daha düşük voltaj izlemiştirler ($0,39 \pm 0,61 \text{ mV}$ ve $1,38 \pm 1,23 \text{ mV}$, $P < 0,001$) [88]. Bu çalışmada GT %84 sensitivite ve %68 spesifite ile düşük voltaj alanlarını göstermiştir. Başka bir çalışmada da otomatik analiz edilen GT ve EAH'da düşük voltaj alanları arasında korelasyon saptanmıştır [89].

Atriyal skar dokuyu tanımlamak için sınır voltaj değeri çoğu çalışmada $0,5 \text{ mV}$ 'tur [86,90–92]. Bazı araştırmacılar düşük voltajı tanımlamak için istatistiksel yöntemler kullanmışlardır (5 persentil yaklaşımı gibi) ancak mevcut literatürün büyük kısmı $0,5 \text{ mV}$ kesim değerini kullanmaktadır. Haritalama sırasında atriyal ritim ölçülen voltaj ile değişiklik göstermektedir. Örneğin AF'de genel anlamda daha düşük voltaj algılanırken, AFL hastalarında sinüs ritmine göre daha yüksek lokal voltaj izlenebilmektedir [86]. Bu bulgu takikardiden çok, ritmin lokal aktivasyon paternleri üzerinden voltaj amplitüdüne etki ettiğini göstermektedir. GT MRG ve diğer skar korelasyon çalışmaları sinüs ritminde yapıldığı ve bu şekilde doğrulandığı belirtilmek zorundadır.

Şekil 3B'de anterior sol atriyal duvara lokalize alan, Şekil 4'de yaygın sol atriyal skar alanı izlenmektedir.



Şekil 4 Yaygın elektroanatomik skar izlenen "çilek" sol atriyumun bipolar voltaj haritası. A. Sağ anterolateral görünüm B. Posterior görünüm. Her iki görüntünün sağ üst kısmında voltaj-renk skalala ilişkisi verilmiştir. <0,5mV alanlar kırmızı ile gösterilmektedir.

2.3 P dalga dispersiyonu

Eşsiz bir elektrofizyolojik değerlendirme sağlayan EKG'nin en temel bulgularından biri atriyal depolarizasyonu gösteren P dalgasıdır. P dalgasının süresi, morfolojisi, amplitüdü, ve değişkenliği kalp ritmi, atriyumların boyutu, otonomik fonksiyon hakkında değişik sensitivite ve spesifitelerle bilgi sağlamaktadır. P dalgası değerlendirilirken 6 temel birleşen analiz edilmelidir: [93]

1. P dalga süresi: Erişkinlerde normal kabul edilen süre 60-110ms'dir.
2. P dalgası amplitüdü: Maksimal normal amplitüt 0,25 mV'tur
3. P dalga polaritesi: Sinüs ritminde DI, DII, aVF, V3-6 arasında her zaman pozitif, aVR'de her zaman negatif
4. Frontal düzlemde aksı: Normal aks 0° ve 75° arasında kabul edilmektedir.
5. P dalgası morfolojisi: P dalgası genelde düzgün ve yuvarlaktır. Frontal düzlemde P dalgasının çentiklenmesi kısmi interatriyal bloğun, genişlemesi ($> 120\text{ms}$) sol atriyal hipertrofiyi, DII'de bifid olması da P mitrale'yi gösterir.
6. P dalga dispersiyonu (PDD): Yüzeyel EKG derivasyonlarından ölçülen en uzun ve en kısa P süresi arasında farktır.

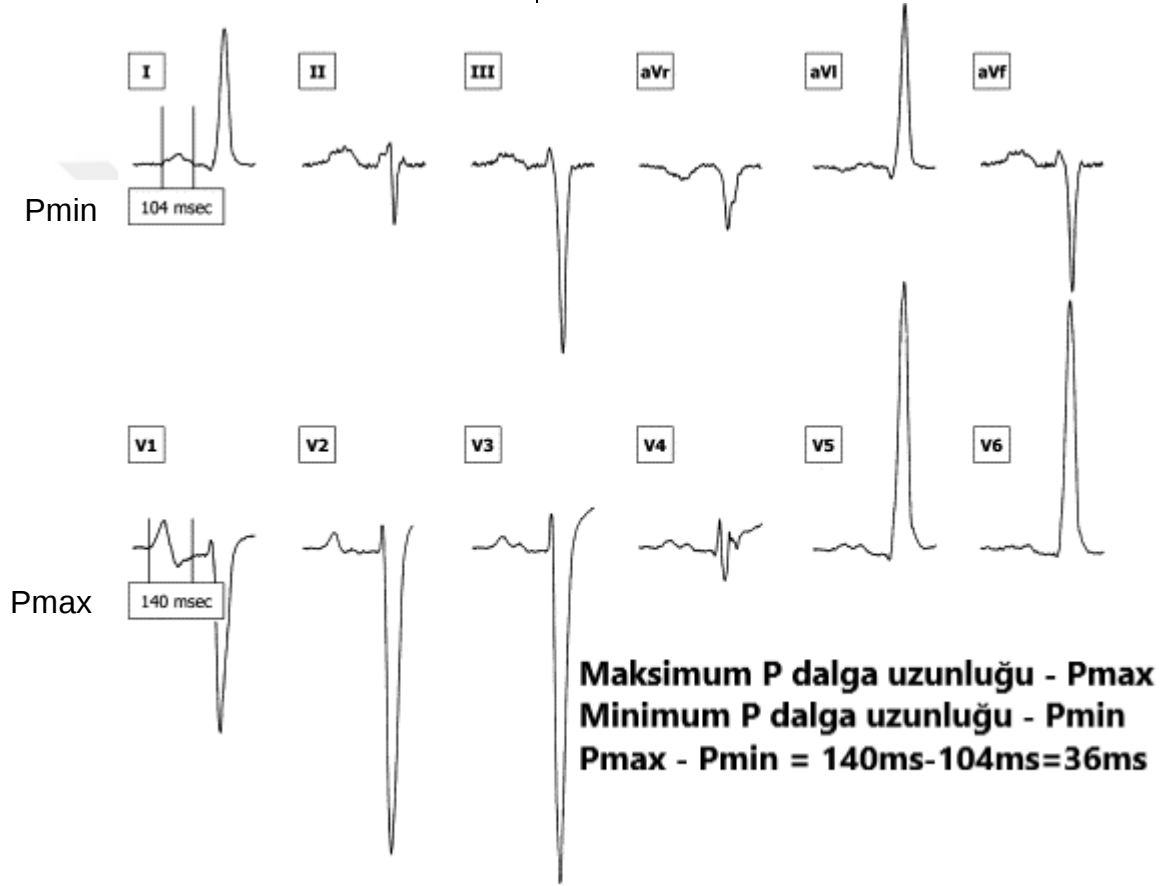
2.3.1 P dalga dispersiyonu ölçümü, normal değeri ve artışı ile ilişkili durumlar

P dalga dispersiyonu yüzeyel EKG'de ölçülen en uzun P dalga süresi ($P_{\max}$) ve en kısa P dalga süresi ($P_{\min}$) arasındaki farktır (Şekil 5) PDD interatriyal iletim heterojenitesinin göstergesi olduğu düşünülmektedir [94]. Normal bireylerde yapılan ölçümlerde ortalama $29\text{ms} \pm 9$ bulunmuştur, ancak interatriyal iletimin yavaş ve inhomojen olduğu durumlarda artışı gözlenmiştir [93]. Tablo 3'te PDD artışına sebep olduğu bilinen fizyolojik ve patolojik durumlar sıralanmıştır.

Tablo 3. P dalga dispersiyonu (PDD) değişimleri ile ilişkilendirilmiş durumlar

Durum	Ek notlar
Fizyolojik uzama: Yüksek performans genç atletlerde	Özellikle Pmin süresinin kısalması sebebiyle PDD artabilir
Kardiyovasküler hastalıklar • Hipertansiyon • Koroner arter hastalığı • Kalp Yetmezliği • Ciddi aort darlığı • Mitral darlık • Kardiyak cerrahi • Hipertrofik Kardiyomiyopati • Konjenital Kalp Hastalıkları • Atrial Fibrilasyon • Kanalopatiler	Atrial remodelling'e sebep olan, intraatrial iletimde heterojenite yapan kardiyovasküler hastalıkla PDD artışı ile ilişkilendirilmiştir. Konjenital kalp hastalığında PDD artışı atrial takiaritmiler için prediktördür. Atrial fibrilasyon hastalarında PDD artışı izlenirken, kriyobalon ablasyon sonrası PDD'da azaldığına dair kanıt vardır. İntratriyal iletimde yavaşlamaya sebep olan kanalopatiler PDD'de artışa sebep olmaktadır.
Metabolik-Endokrin hastalıklar • Diyabetes mellitus • Hipotiroidizm • Diabetes insipidus • Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı	Diyabetes mellitus atrial fibrilasyon prediktörü olduğu gibi artmış PDD ile ilişkilidir. Obez hastalarda kilo kaybı PDD'de azalma ile ilişkilendirilmiştir.
Böbrek hastalıkları	PDD hemodiyaliz hastalarında genel ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir.
Respiratuvar hastalıklar	Kronik obstruktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon PDD artışı ile ilişkilidir
Nörolojik/psikiyatrik hastalıklar • Miyotonik distrofi • Multipl skleroz • Anoreksiya nervosa • Hipokondriyazm	Yanda sayılan hastalıklar PDD artışı ile ilişkilendirilmiştir.
Romatolojik hastalıklar	Romatoid artritte PDD artışı gösterilmiştir

Gastrointestinal hastalıklar	PDD'un Çölyak hastalığında arttığı gösterilmiştir
Jinekolojik hastalıklar • Polikistik over sendromu • Preeklampsi	Her iki durum artan PDD ile ilişkilendirilmiştir.
İlaçlar • Midazolam ve propofol • Trimetazidin	Midazolam ve propofol kombinasyonu PDD artışına, trimetazidin koroner arter hastalarında PDD normalleşmesine sebep olmaktadır



Şekil 5 P dalga dispersiyonu ölçümü: 12 derivasyondaki tüm P dalgaların süresi ölçülür. PDD en uzun P dalgası süresi ve en kısa P dalgası süresi arasında farktır.

2.3.2 P dalga dispersiyonun elektrofizyolojik temelleri

Yüzeyel EKG’de P dalga süresinin sol atriyum hipertrofisi ve interatrial iletim ile ilişkili olduğu bilinmektedir [93]. Sol atriyumda dilatasyon ve yeniden şekillenme oluştukça lokal alanlarla heterojen iletim özellikleri oluşmaktadır. Bu yavaşlamış, homojen olmayan ve kesintili iletim özelliği, intraatriyal ve interatriyal uyarı yayılım hızını azaltıp yüzeyel EKG’de P dalgasına uzamaya ve PDD’da artmaya sebep olmaktadır [94]. Mekanistik olarak PDD Pmax ve Pmin değişimlerden etkilenmektedir. Bazı durumlar orantısal olarak Pmax süresini Pmin süresinden daha fazla uzatarak, bazı durumlar da, ki bunlara genç atletlerde fizyolojik değişiklikler örnek verilebilir, sadece Pmax süresini uzatarak PDD artışına sebep olmaktadır [93].

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar, CaMKII, protein kinaz C gibi mediyatörler ve reaktif oksijen ürünleri aracılığı ile TGF- β (transforming growth factor) stimüle edilerek hücre dışı matrikste yeniden şekillenme ve lokal fibrozis oluşturarak PDD artışına sebep olduğu düşünülmektedir [93]. İnterleukin-6 sitokininde tek nükleotid polimorfizminin bile hipertansif AF hastalarında artmış PDD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [95].

Bu mekanizmalar gözönüne alındığında PDD artışının atriyal elektriksel yeniden şekillenmenin non-invazif bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir [96].

2.3.3 Atriyal fibrilasyon ve P dalga dispersiyonu arasında ilişki

Daha önce bahsedildiği gibi iskemi, metabolik stres ve artmış sol atriyal basıncın sebep olduğu remodelling AF substratı olabilecek yavaş iletim ve homojen olmayan recovery ile sonuçlanmaktadır. Sinüs uyarısının iletiminde bu varyasyon, substrat tanımlaması yanı sıra, bu substrat ve AF’nin ayrılmaz ilişkisi yüzünden, basit non-invazif yöntem olan PDD’nin hastalıkta bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

1998 yılında Dilaveris ve ark. artmış Pmax ve PDD’nin paroksizmal AF prediktörü olabileceğini gösteren ilk araştırmayı raporlamışlardı [97]. Bu çalışmada PDD >40ms seçildiğinde %83 sensitivite ve %85 spesifisite ile paroksizmal AF hastaları kontrol gruplarından ayrılabilirmiş. 2006 yılında ise Aytemir ve ark. daha büyük ve 90 paroksizmal AF ile 70 sağlık kontrol grubu bireylerinin karşılaştırıldığı çalışmada Pmax’ın AF’li hastalarda anlamlı bir şekilde daha uzun (116 ± 17 ms ve 101 ± 11 ms, $P < 0.001$) olduğu gibi, aynı grupta PDD’nin de anlamlı bir şekilde daha fazla (44 ± 15 ms vs 27 ± 10 ms, $P < 0.001$) olduğunu göstermişlerdir [94]. Aynı çalışmada yapılan istatistiksel analizler ile Pmax

> 106ms olduğunda %83 sensitivite ve %72 spesifite ile AF hastaları sağlıklı kontrollerden ayırabildiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde, PDD > 36ms seçildiğinde %77 sensitivite, %82 spesifisite ve %85 pozitif prediktif değer ile AF hastaları kontrol grubundan ayırabildiğini göstermişlerdir. Bu bulgular ile yazarlar, yüzeysel EKG'den basit bir hesaplama sonucu ile elde edilebilen bilgiyle sinüs ritmindeki paroksizmal AF hastalarını tanımlanabileceğini göstermişlerdir. Ancak, Pmax ve Pmin'in değişken olarak dahil edilen regresyon modellerinde, PDD'nin bağımsız bir AF belirteci olmayabileceği de gösterilmiştir [98].

Bu çalışmalardan sonra non-invaziv bir belirteç olarak PDD'nin, AF hastalarında, birkaç klinik durumda daha yeri araştırılmıştır. Borani ve ark. AF sebebiyle kardiyoversiyon yapılan 37 hastanın incelendiği çalışmada; hastalardan 1 aydan kısa sürede sürede nüks saptananlarda PDD'de anlamlı yükseklik saptamışlardır [99]. Perzanowski ve ark. benzer şekilde, ancak > 80ms kesim değeri seçilerek, PDD'nin kardiyoversiyon yapılan hastalarda AF rekürrensi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [100].

Baykan ve ark. yaptıkları çalışmada, anterior miyokart infarktüsü geçiren hastalar AF gelişen ve gelişmeyen grup olarak ayrıldığında, AF gelişen grupta PDD'de anlamlı bir artış izlenmiştir [101]. Buna benzer şekilde, Wolf-Parkinson-White sendromu sebebiyle aksesuar yol ablasyonu ve AF öyküsü bulunan hastalar üzerine yapılmış çalışmada, ablasyon sonrası 2. günde PDD ≥ 32.5 ms bulunması, AF nüksü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [102].

Ablasyon yapılan AF hastalarında da PDD'nin prediktif rolü araştırılmıştır. Kızılırmak ve ark. kriyobalon ablasyon ile PVI yapılan 61 hastada işlem öncesi ve işlemden 12 saat sonra çekilen EKG'lerde PDD değerlendirmişlerdir. PDD öncesinde işlem sonrasına göre anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, $55,44 \pm 20,45$ ms ve $45,30 \pm 15,31$ ms, $p < 0,001$) [103]. Bu çalışmada araştırmacılar kriyobalon ablasyon sonrasında P dalga amplitüdünde anlamlı azalma (işlem öncesi $0,58 \pm 0,18$ mV; işlem sonrası $0,48 \pm 0,17$ mV, $p < 0,001$) saptamışlardı, ki bunun uzun dönem sonuçla da ilişkisi bulunmuştur ($p = 0,002$) [103]. Ne yazık ki, bu çalışmada PDD'da değişiklik ve uzun dönem sonuçları arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Değişik radyofrekans ablasyon yöntemlerinin Pmax, PDD arasında ilişkisi bir retrospektif analizde incelenmiştir. Bu çalışmada lineer lezyon yapılan ve hibrid (PVI ve cerrahi epikardiyal ablasyon ile arka duvar izolasyonu) ablasyon yapılan hasta gruplarında anlamlı Pmax kısalması olduğu izlenmiştir (sırasıyla, $p < 0,02$ ve $p < 0,005$). Bu çalışmada ablasyon yöntemi ve PDD arası anlamlı ilişki izlenmezken, rakamsal olarak PDD'de en büyük azalma hibrid ablasyon yapılan hastalarda saptanmıştır [104]. Ayrıca bu çalışmada, AF'nin

süresinin artmasının (sırasıyla paroksizmal, persistan ve uzun süreli persistan) Pmax ve PDD’de artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yukarda sayılan kanıtlar gözönüne alındığında AF ve PDD arasında, birçok klinik koşulda ilişki olduğu açıktır. Ayrıca, AF’de substratın üniform olmadığı ve hastadan hastaya değişebildiği de daha önce gösterilmiştir. Bu çalışmada biz AF substratı olan ve EAH ile belirlenen skar alanların yüzeyel EKG’deki PDD ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.



GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

1 Ocak 2016 ve 1 Ocak 2020 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda AF ablasyonu yapılan tüm hastalar taranıp dahil edilme ve dışlanma kriterleri incelenerek çalışma popülasyonu oluşturulmuştur. Bu hasta popülasyonu aşağıdaki kriterleri karşılayan hastalar dahil edilmiştir:

- A. İşlemin hemen öncesinde (en erken 1 ay) sinüs ritminde EKG bulunması,
- B. Carto 3 EAH'de veri kaydının eksiksiz bir şekilde bulunması, ve haritalamanın sinüs ritminde iken yapılmış olması,
- C. Paroksizmal, persistan veya uzun süreli AF tanısı bulunması,
- D. Nüks AF hastalarında, nüks sol (makroreentran) atriyal takikardi olsa dahi, işlem öncesi A maddesinde belirtilen EKG örneğinin bulunması,
- E. Hastaların 18 yaş üstü olması.

Dahil edilme kriterlerinden A ve B maddelerini karşılamayan ve sol atriyum haritalamasında eksik alan saptanan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar, EAH'de sol atriyal skar bulunması durumuna göre skar saptanan ve skar saptanmayan gruplara ayrılmıştır.

3.2 Çalışma tasarımı ve gözetim

Çalışma retrospektif, tek merkezli, vaka-kontrol çalışması şeklinde tasarlanmıştır. Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak, etik kurulun gözetimi altında, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu doğrultusunda uygulanacağı taahhütlü verilerek yürütülmüştür.

3.3 Demografik ve klinik veri toplanması, EKG bulguların değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik verileri hastane dosyaları ve elektronik hasta takip sistemi (Avicenna) üzerinden toplanmıştır.

Hasta dosyasında, veya elektronik ortamda (EP-TRACER(Schwarzer Cardiotek GmbH, Heilbronn, Almanya)) bulunan işlem öncesi (dahil edilme kriterinin A maddesinde belirtildiği özelliklerde) EKG kayıtları değerlendirilmiştir. Hasta dosyasında bulunan EKG'ler yüksek çözünürlüklü (1200dpi) tarayıcı ile taranarak EP Calliper (EP Studios)'de

kalibre edilerek ölçümler yapılmıştır. Tüm derivasyonlarda P dalga süresi ölçüldükten sonra bölüm 2.3.1’de belirttiği şekilde aşağıdaki formül ile PDD hesaplanmıştır:

$$PDD = P_{max} - P_{min} \text{ (Formül 1)}$$

EKG’de ayrıca QRS süresi, QT, QTC verileri hesaplanmıştır. Elektronik kayıtlarda bulunan EKG ölçümleri EP-TRACER uygulamasında aynı şekilde yapılmıştır).

3.4 Atriyal fibrilasyon ablasyon işlemi ve elektroanatomik haritalamanın oluşturulması

Hastalar en az 8 saatlik açlık süresinden sonra elektrofizyoloji laboratuvarına alınıp işlem derin sedasyon veya genel anestezi altında yapılmıştır. Bütün hastalar periprosedürel antikoagulasyon almışlardır. Venöz girişim sağlandıktan sonra invazif arteriyel basınç monitörizasyonu ile floroskopik veya operatör tercihinine göre ihtiyaç halinde transezöfageal ekokardiyografi ya da aort kökü lokalizasyonu için pigtail kateter yardımıyla yapılan çift transseptal ponksiyondan sonra sol atriyal erişim sağlanmıştır. Tüm hastalar işlem boyunca intravenöz heparin ile aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) > 300 hedeflenerek heparinize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde EAH Carto 3 (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, ABD) EAH sistemi ile yapılmıştır. Pulmoner venler dekapolar Lasso kateter ile değerlendirildikten sonra SmartTouch, NAVISTAR veya yüksek çözünürlüklü haritalama için Pentaray kateterleri kullanarak üç boyutlu elektroanatomik harita oluşturulmuştur. Temas kuvveti algılayıcı özelliği bulunmayan (NAVISTAR ve Pentaray) kateterleri ile oluşturulan haritalar da dahil edilmiştir. Anatomik haritada doğruluk ve hassasiyeti artırmak amacı ile hastalara işlem öncesi çekilen sol atriyum bilgisayarlı tomografi görüntüleri CartoMerge sistemi ile dahil edilmiştir. Lokal elektrogramlar ve floroskopik görüntüler incelenerek temas kuvveti algılayıcı olmayan kateterlerde temas ve sinyal kalitesi manuel olarak değerlendirilmiştir.

Haritalama işlemleri yapıldıktan sonra, operatör ve hastanın klinik özelliğine bağlı olarak PVI, arka duvar izolasyonu, lineer ablasyon lezyonları, kavotrisküpit isthmus ablasyonu yapılmıştır. İşlem tamamlandıktan sonra, özellikle genel anestezi almış hastalar belli bir süre Koroner Yoğun Bakım’da izlenmiş olup ardından klinikte izlemelerine devam edilmiştir. Hastalar operatör ve klinik sorumlu öğretim üyelerinin uygun gördüğü zamanda taburcu edilmişlerdir.

3.5 Elektroanatomik haritada skar alanların değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan elde edilen veriler retrospektif olarak Carto 3 EAH sisteminde değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalarda (bölüm 2.2.4'te belirtildiği gibi) skar tanımlanması için kullanılan voltaj kesim değeri 0,5 mV seçilmiştir. Hastaların elektroanatomik haritaları incelendikten sonra, skar saptanan grup ve skar saptanmayan gruba ayrılmışlardır. Alınan noktaların intrakardiyak elektrogram verileri Carto 3 sistemine ve görüntüye otomatik olarak eklenmektedir. Örnek intrakardiyak elektrogram görüntüsü Şekil 6'da verilmiştir.



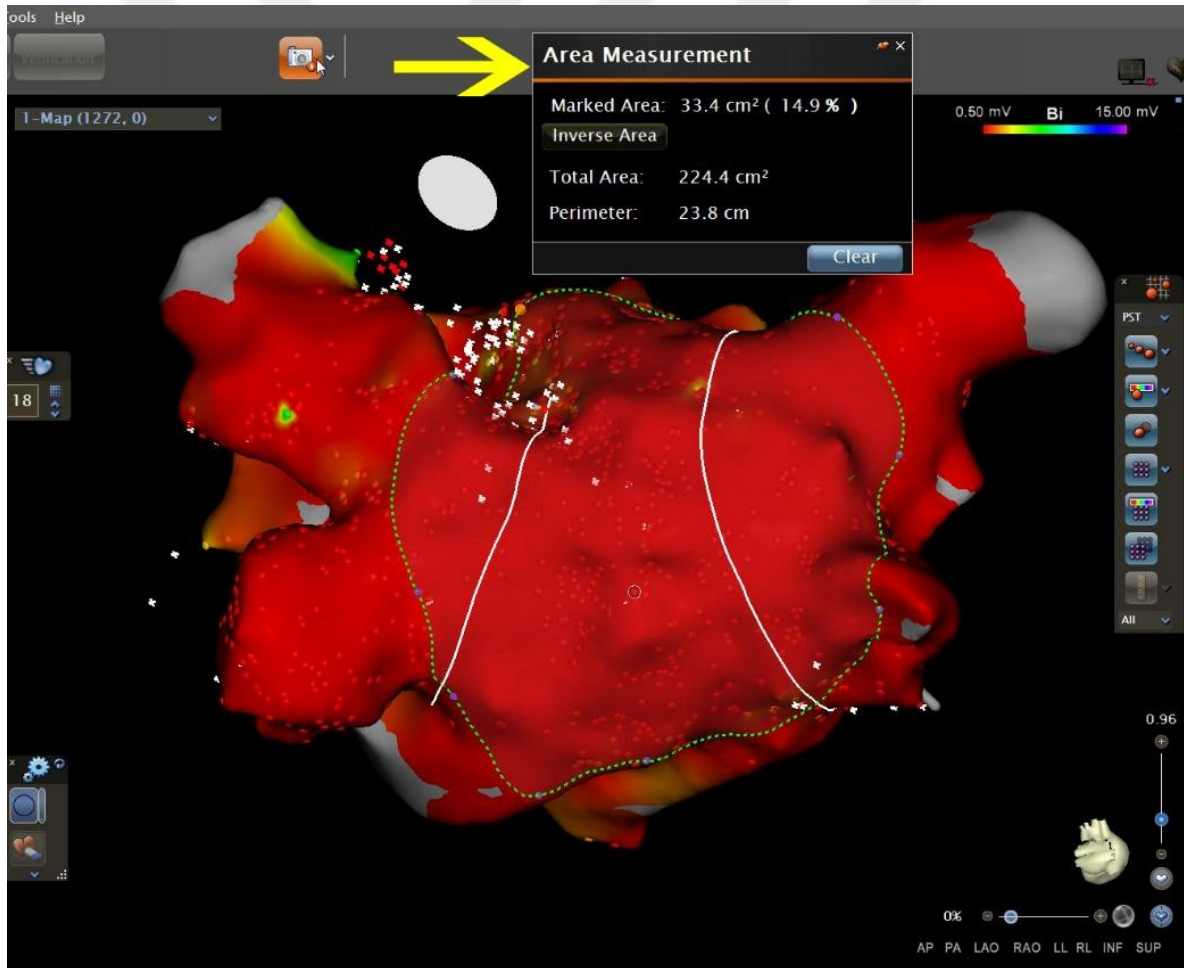
Şekil 6 Carto 3 (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, ABD) sisteminde sol atriyumdan alınmış bir noktanın intrakardiyak elektrogramı. Hasta sinüs ritmindedir. Yüzeysel EKG'den DII, Koroner sinüste (REF 7-8) ve haritalama kateteri (MAP 1-2 ve 3-4) sinyalleri görünmektedir. MAP1-2 (distal) sinyali 0,2mV ölçülmüş olup etrafındaki noktalarda da benzer düşük voltaj tespit edilmiştir. Bu alan skar alanı kesim değeri 0,5mV'den küçük olması sebebiyle sol atriyal skar olarak kabul edilmiştir.

Saptanan skar alanları haritalanan tüm alan ile orantılanarak skar yüzdesine göre 4 evre tanımlanmıştır (Şekil 5):

- Evre I (<%10),
- Evre II (%10-20),
- Evre III (%20-30),
- Evre IV (>%30).

Bu evrelerden Evre I hafif skar, Evre II-IV orta ciddi skar olarak tanımlanmıştır.

Bu veriler haricinde, skar lokalizasyon da not edilmiştir. İki veya daha fazla skar alanının bulunması halinde hastalar toplam skar yüzdesi hesaplandıktan sonra elde edilen rakama göre gruplandırılmışlardır. Skar yüzey alanı hesaplanması ile ilgili bir örnek Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7 Carto 3 (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, ABD) arayüzünde skar alanı hesaplanması. Elektroanatomik bipolar voltaj haritasında, renk skalasında < 0,5mV (skar alanı) kırmızı ile gösterildikten sonra, arayüzün alan ölçme özelliğinden yararlanarak istenen alan görsel olarak seçilir. Ardından “Area Measurement” ekrarında gösterilmiş alan ölçümleri not edilir. (sarı ok)

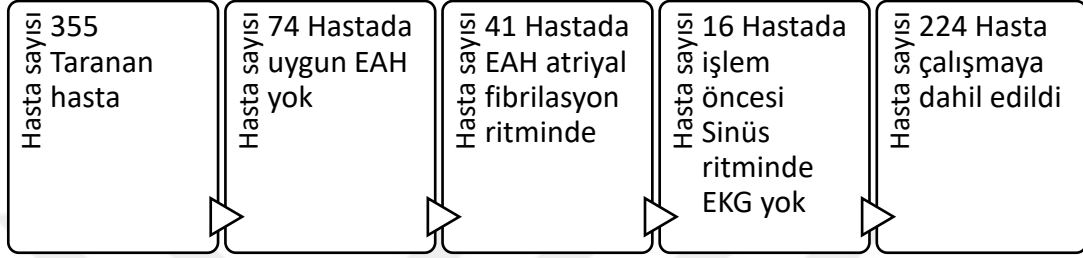
3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics v23 kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterilmiştir. Gruplar arası sürekli değişkenler Student's T testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. PDD'nin skar saptama yeteneğini araştırmak için ROC eğrileri kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilmek için taranan 355 hasta arasında, dahil edilme kriterlerine uyan ve dışlanma kriterleri bulunmayan 224 hasta dahil edilmiştir. (Şekil 8)



Şekil 8 Çalışmaya dahil edilen hastalar. EAH: Elektroanatomik Harita, EKG: elektrokardiyogram

Toplam 224 hastanın 121(%54)'inde sol atriyal skar saptanmazken 103(%46) hastada skar saptandı. Tüm hasta popülasyonunun ortalama yaşı $57,2 \pm 12,2$ yıl iken, kadınlar hastaların %47,8'ini oluşturuyorlardı. Paroksizmal AF 174(%77,7) hastada görülürken, persistan AF 48(%21,4), uzun süreli persistan AF de 2(%0,9) hastada saptandı. Hastaların 18(%8)'nde düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, 29(%12,9)'unda koroner arter hastalığı öyküsü mevcuttu. Skar saptanan ve saptanmayan gruplar arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı prevelansında anlamlı fark izlenmemiştir. Tüm hastalarda ortalama sol atriyum çapı $43,2 \text{ mm} \pm 7,4$ bulunurken, sol atriyumda skar tespit edilen hastalarda çapın daha büyük olduğu izlenmiştir ($45,8 \text{ cm}^2 \pm 6,3$ ve $40,9 \text{ cm}^2 \pm 7,5$; $p < 0,001$). Benzer şekilde, sol atriyumda skar saptanan hastaların erkek cinsiyet, redo işlem yapılması, mitral yetmezlik bulunması, protez kapak varlığı anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla, $p = 0,036$; $p = 0,001$; $p = 0,006$; ve $p = 0,016$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve ayrıca, sol atriyal skar bulunuşuna göre ayrılmış grupların temel demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Temel demografik ve klinik özellikler

Özellik	Toplam N= 224	Skar saptanmayan hastalar N=121	Skar saptanan hastalar N=103	P
Yaş, yıl	57,2±12,2	55,7±12,5	58,9±11,8	0,051
Cinsiyet, - n(%)				
Kadın	107(47,8)	50(41,3)	57(55,3)	0,036
Atriyal Fibrilasyon Tipi, n(%)				
Paroksizmal	174(77,7)	110(90,9)	64(62,1)	<0,001
Persistan	48(21,4)	10(8,3)	38(36,9)	
Uzun süreli persistan	2(0,9)	1(0,8)	1(1)	
Diyabetes Mellitus, - n(%)	44(19,6)	23(19)	21(20,4)	0,796
Hipertansiyon, - n(%)	131(58,5)	64(52,9)	67(65)	0,066
Koroner Arter Hastalığı, - n(%)	29(12,9)	16(13,2)	13(12,6)	0,894
Ejeksiyon Fraksiyonu, - n(%)				
>%50	198(88,4)	111(91,7)	87(84,5)	0,175
%40-50	8(3,6)	4(3,3)	4(3,9)	
<%40	18(8)	6(5)	12(11,7)	
Protez Mitral Kapak, - n(%)	8(3,6)	1(0,8)	7(6,8)	0,016
Sol Atriyum Çapı, - mm	43,2±7,4	40,9±7,5	45,8±6,3	<0,001
Redo İşlem, - n(%)	37(16,5)	11(9,1)	26(25,2)	0,001
İşlem Öncesi Medikasyonlar, - n(%)				
Betabloker		69(57)	65(63,1)	0,355
Diltizem/Verapamil		9(7,4)	7(6,8)	0,853
Amiodarone		11(9,1)	15(14,6)	0,203
Propafenon		25(20,7)	15(14,6)	0,235
Sotalol		1(0,8)	3(2,9)	0,240
Flekainid		1(0,8)	1(1)	0,909

Elektroanatomik haritalar, skar saptanmayan hastalarda ortalama 609±409 nokta alınarak, skar saptanan hastalarda ise ortalama 847±521 nokta alınarak oluşturulmuştur.

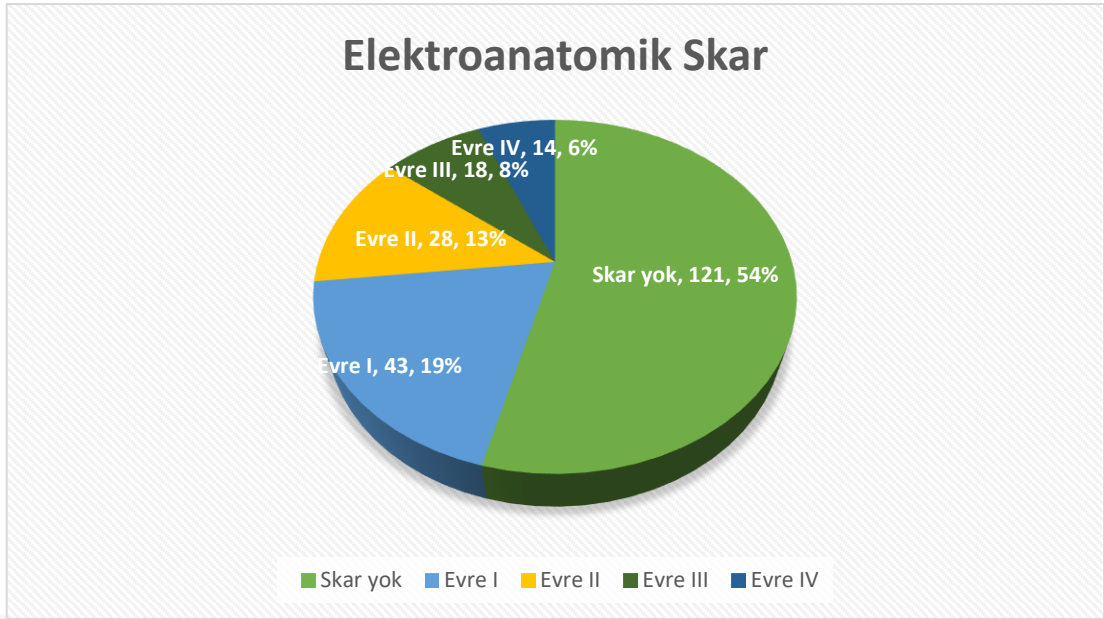
Hastaların tümünde işlem sonunda giriş ve çıkış bloğu ile konfirme edilmiş PVI izlenmiştir. 224 hastanın toplamda üçünde, klinik endikasyon bulunması sebebiyle, aynı seansta yavaş yol ablasyonu yapılmıştır. İşlem özellikleri ile ilgili ayrıntılı özellikler Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. İşlem özellikleri

Özellik	Skar saptanmayan hastalar N= 121	Skar saptanan hastalar N=103	<i>P</i>
Radyasyon süresi, dakika	40,1±23	47,0±30,4	0,058
Elektroanatomik haritada nokta sayısı	609±409	847±521	<0,001
İşlem Sonunda - n(%)			
PVI	121(100)	103(100)	-
PWI, veya lineer ablasyon hattı	57(47,1)	48(46,6)	0,94
CTI blok	57(47,1)	43(41,7)	0,421
Skar homojenizasyonu	0(0)	18(17,5)	<0,001
Yavaş yol ablasyonu	2(1,6)	1(1)	-

4.1 Elektronatomik skar dağılımları

Tüm hastalar üzerinden skar ciddiyeti analiz edildiğinde, 121(%51) hastada skar saptanmazken, evre I skar 43(%19,2), evre II skar 28(%12,5), evre III 18(%8), ve evre IV skar 14(%6,3) hastada saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9 Elektroanatomik skar dağılımı

Skar saptanan hastalarda skar lokalizasyonu değerlendirildiğinde en sık izole skarın posterior duvarda izlendiği görülmüştür (%11,6). İkinci sıklıkta izlenen skar paterni yaygın sol atriyal skar idi(%9,8). Ayrıntılı skar paternleri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Elektroanatomik haritada gözlenen sol atriyal skar paternleri

Skar lokasyonu	n(%)
Anterior duvar	17(7,6)
Anteroseptum	3(1,3)
Posterior duvar	26(11,6)
Roof	8(3,6)
Anterior ve posterior duvarlar	17(7,6)
Posterior duvar ve roof	2(0,9)
Septum	6(2,7)
Anterior duvar ve roof	1(0,4)
Roof ve septum	1(0,4)
Yaygın skar	22(9,8)

Tablo 7’de evrelemeye göre total ölçülen sol atriyum yüzey alanı ve skar yüzey alanı verilmiştir. Orta-ciddi skarlı sol atriyumlarda, hafif skarlı atriyumlara göre anlamlı bir şekilde daha geniş skar alanları izlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 7. Total ve skar yüzey alanları

Skar Evresi	Total alan cm ²	Skar alanı cm ²
Evre I	203,2±4,1	10,4±5,1
Evre II	210,5±49,5	18,5±8,6
Evre III	199,5±30,6	44,3±12,5
Evre IV	223,3±52,2	91,7±34,6
Evre II-IV	210,2±45,5	48,5±31
<i>I ve II-IV p</i>	<i>0,785</i>	<i><0,001</i>

4.2 Skar özellikleri ve P dalga özellikleri arasındaki ilişki

Skar saptanan ve saptanmayan hastaların EKG verileri incelendiğinde; skar saptanmayan hastalar ile skar saptanan hastalar arasında Pmax ve Pmin’de anlamlı fark izlenmezken (sırasıyla; 111ms±16 ve 115ms±21, $p=0,11$; ile 73ms±16 ve 68ms±18 $p=0,055$), PDD skar saptanan hastalarda skar saptanmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur (46ms±20 ve 38ms±15, $p<0,001$). Skar ciddiyeti artıkça rakamsal olarak PDD’nin artışı izlenmiştir, ancak bu artışın evre III’te stabillendiği gözlenmiştir. P dalga özellikleri ve skar grupları arasındaki ayrıntılı ilişki Tablo 8’de verilmiştir.

Evre IV skar hastaları, diğer tüm hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun Pmax ($p=0,028$) ve artmış PDD ($p=0,004$) saptanmıştır (Tablo 8). Hafif skar (evre I) ve orta-ciddi (evre II-IV) skar alanları gösteren sol atriyumların P dalga özellikleri arasındaki farkları Tablo 9’da verilmiştir. Özellikle orta-ciddi skar saptanan hastalarda, hafif skar saptanan hastalara göre anlamlı bir şekilde PDD artışı izlenmiştir ($p=0,026$).

Tablo 8. P dalga özellikleri ve sol atriyal skar arasındaki ilişki

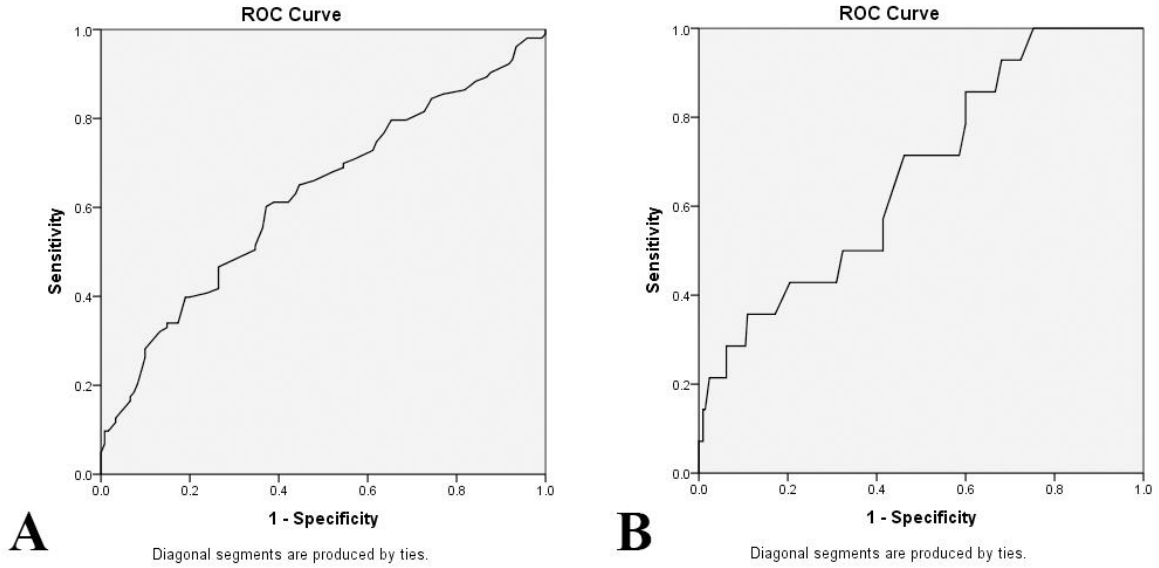
Özellik	Skar saptanmayan Hastalar* N=121	Skar saptanan hastalar					Skar saptanmayan ve Evre I-III skar hastaları	<i>P</i> * ve ** <i>arasında</i>	<i>P</i> <i>Evre IV skar ve diğer hastalar arasında</i>
		Toplam** N=103	Evre I skar N=43	Evre II skar N=28	Evre III skar N=18	Evre IV skar N=14			
Maksimum P dalga süresi (ms)	111±16	115±21	112±21	11±20	112±16	123±26	112±18	0,11	0.028
Minimum P dalga süresi (ms)	73±16	68±18	71±18	68±17	62±18	68±19	71±17	0,055	0.578
P dalga dispersiyonu (ms)	38±15	46±20	41±19	48±20	49±13	55±23	41±17	<0,001	0.004

Tablo 9. Skar ciddiyetine göre P dalga özellikleri

Özellik	Hafif skar saptanan hastalar N=43	Orta-ciddi skar saptanan hastalar N=60	<i>P</i>
Maksimum P dalga süresi (ms)	112±21	117±21	0,332
Minimum P dalga süresi (ms)	71±18	66±18	0,199
P dalga dispersiyonu (ms)	41±19	50±19	0,026

4.3 ROC eğrisi

P dalga dispersiyonun skar tahmin etme yeteneğini değerlendirmek için oluşturulan ROC eğrisi Şekil 10A’da verilmiştir. PDD’nin sol atriyal skar saptamasında yetersiz bir test olduğu izlenmiştir (Tablo 10). Benzer şekilde, PDD, Evre IV skar hastalarını diğer hastalardan ayırmada yetersiz bir testtir (Şekil 10B, Tablo 10).



Şekil 10A. P dalga dispersiyonu (PDD)’nin sol atriyal skar saptamadaki rolünü gösteren ROC eğrisi B. PDD’nin Evre IV skar hastalarını tahmin etmekteki rolünü gösteren ROC eğrisi

Tablo 10. P dalga dispersiyonun sol atriyal skar saptama ve Evre IV skar yeteneği

Değişken	Eğri altında kalan alan	%95 CI	<i>P değeri</i>
Skar saptanan ve saptanmayan hastalar arasında	0,625	0,551-0,699	0,038
Evre IV skar ve diğer hastalar arasında	0,672	0,533-0,810	0,032

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 224 hastanın elektroanatomik haritaları incelendiğinde, yaklaşık olarak hastaların yarısına yakınında sol atriyumda skar izlenmiştir. Skar saptanan hastalar arasında, en sık skar izlenen alan sol atriyum arka duvarı olup, ikinci skar paterni olarak duvarların yaygın skarlanması izlenmiştir. Skar saptanan hastalarda PDD, skar saptanmayanlara göre anlamlı bir şekilde fazla bulunup, bu artışın, Pmax ve Pmin'den bağımsız bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir. Ayrıca, daha ciddi miktarda skar saptanan hastalarda, hafif skar saptanan hastalara göre, yine anlamlı bir şekilde, PDD'de artış saptanmıştır.

Çalışmamızda oldukça heterojen bir hasta popülasyonu izlenmiştir. Özellikle, hasta popülasyonu skar saptanma durumuna göre kategorize edildiğinde, skar saptanmayan hasta grubunda paroksizmal AF'nin daha sık olduğu görülmüştür. Yine de, her iki grupta dominant AF tipi paroksizmal AF'dir. Ancak, bu dominansı artıran önemli bir olgu taranan 355 hastanın 41'inde EAH sırasında AF ritminde olmaları sebebiyle dışlanmalarıdır. Bu hastaların tamamı persistan AF hastalarıydı, ve skar saptanma olasılığı bu hastalarda daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, bu hastaların da dahil edilebilmesi halinde skar saptanan hastalarda persistan AF oranının daha yüksek olması beklenebilir. Ancak, mevcut öneriler doğrultusunda AF ritminde olan hastalarda EAH sırasında genel olarak daha düşük voltaj saptanması sebebiyle, ve literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda AF ritmindeki hastaların dışlanması sebebiyle, bu hastalar bizim çalışmamızda da dışlanmıştır [86,90–92].

Daha önce de bahsedildiği gibi, atriyal substrat AF gelişimi için çok önemli bir faktördür. Bu substratın en basit parametrelerinden biri sol atriyum çapıdır. Yapılan analizlerde, özellikle sol atriyum skarı izlenen hastalarda izlenmeyenlere göre daha büyük sol atriyum saptanmıştır. Elektroanatomik skar ne kadar mikroskopik fibrozis sürecinin bir göstergesi olsa da, bu süreç makroskopik süreçlerle (sol atriyum dilatasyonu gibi) eş zamanlı ilerlemektedir. Atriyal substrat belirleyicilerinden, mitral kapak disfonksiyonu ve protez mitral kapak da, toplam hasta sayısına oranı çok düşük olmakla birlikte, sol atriyal skar saptanan hasta grubunda daha sık izlenmiştir. Son olarak, yine toplam hasta sayısına oranı düşük olsa bile, skar saptanan hastalarda saptanmayan hastalara göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu hasta sayısı daha fazla saptanmıştır. Bu gözlemlerde şans olasılığı ekarte edilememekle birlikte, genel substrat kompleksitesi ve skar nosyonunu desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların önemli bir kısmı antiaritmik tedavi altındaydı. Özellikle beta blokerler hastaların yaklaşık 2/3'ünde kullanılmakta idi. Bu tedavinin elektroanatomik harita üzerine etkisi bilinmiyorken PDD üzerine etkilerini gösteren birkaç çalışma vardır. Çamsarı ve ark. konjesitf kalp yetmezliği hastalarında beta bloker tedavisinin PDD'yi azalttığını göstermişlerdir [105]. Benzer şekilde, orta-ciddi mitral darlığında beta bloker tedavisinin PDD ve Pmax'ı azalttığı gösterilmiştir [106]. AF hastalarında kronik amiodarone kullanımının da PDD'u azalttığı gösterilmiştir [107]. Ancak, popülasyonunda sık kullanımı tespit edilen propafenon'un PDD üzerine etkisi bilinmemektedir. Antiaritmik medikasyonların kullanımı her iki grupta benzer oranlarda görülmesi ve genelde PDD üzerine azaltıcı etkiye sahip olmaları sebebiyle sonlanım açısından bu çalışmaya etki etmiş olması beklenmemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda EAH Carto 3 sistemi ve güncel noktasal (point-by-point) haritalama (ve ablasyon) kateterleriyle yapılmıştır. Temas gücü kontrollü kateterlerin kullanımı, kullanılmayan durumlarda da BT görüntülerin anatomik haritaya dahil edilmiş olması, haritalama sırasında uygun temasın olup olmadığı sorununu ortadan kaldırmaktadır. Harita başına alınan nokta sayısı özellikle skar saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olmakla birlikte, her iki grupta da diğer çalışmalara göre oldukça yüksektir. Skar homojenizasyonunun uzun dönem AF ablasyonuna başarısının etkisini inceleyen en büyük çalışma olan Mohanty ve ark. yaptığı çalışmada ortalama 271.2 ± 96.3 nokta alınırken, bizim çalışmamızda bu sayı yaklaşık iki katıdır [31]. Ancak, Mohanty ve ark. çalışmasında intrakardiyak eko-kardiyografi yapıldığını belirtmek gerekmektedir. Bizim çalışmamızda, hastaların hiçbirinde intrakardiyak eko-kardiyografi kullanılmamıştır. Screiber ve ark. ile Rolf ve ark. çalışmalarında nokta sayısı bizim çalışmamıza göre oldukça düşük iken, Yamaguchi ve ark. çalışmalarında alınan nokta sayısı bizim çalışmamıza daha yakındır. Tüm bunlar, bizim çalışmamızda skar tanımlanabilmesi için diğer çalışmalara göre nispeten daha yüksek "çözünürlüklü" haritaların oluşturulduğu ve dolayısıyla daha iyi skar karakterizasyonu yapıldığını göstermektedir.

Sol atriyumda skar bulunması AF kateter ablasyonunun, önemli bir prognoztik belirteçidir. Daha önceki çalışmalarda GT MRG ile saptanmış skarların AF kateter ablasyonu yapılan hastalarda nüks için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmişti [83]. Benzer veri elektroanatomik olarak tespit edilmiş skar alanları için de gösterilmiştir [84]. Verma ve ark. tarafınca yapılan 177 PAF hastasının dahil olduğu çalışmada, elektroanatomik skar saptanmış olmasının nüks için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [84].

Elektroanatomik haritada saptanmış atriyal skarın progrostik önemi Schreiber ve ark. tarafınca da konfirme edilmiştir [90].

Elektroanatomik olarak tespit edilen skarların lokalizasyonu belirten çok az çalışma vardır. Schreiber ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde, EAH yapılan hastaları skar yüzey alanlarına göre evre I-IV arası değişen fibrotik atriyal kardiyomiyopati evrelerine ayırarak incelemişlerdir [90]. Bu çalışmada da ileri evre skar hastaları erken evrelere göre daha nadir izlenmiştir. Ancak, benzer skar definisyonuna rağmen ($<0,5\text{mV}$), her evrede izlenen skar alanı (cm^2 cinsinden) bizim çalışmaya göre daha azdı. Bu çalışmada elektroanatomik harita oluşturmak için hasta başına alınan nokta sayısı bizim çalışmaya göre daha azdır ancak tüm hastalarda temas gücü kontrollü kateterler kullanılmıştır. Skar paternleri, bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında birkaç farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda en sık patern posterior duvar skarı olmasına karşılık, Schreiber ve ark. en sık anteroseptal duvarda skar gözlemişlerdi. Yaygın skarlar (“çilek sol atriyum”) ileri evre skarlı atriyumlarda oldukça sık görülen paterndi. Ancak, bizim çalışmamızdan farklı olarak Schreiber ve ark.’nın çalışması deneysel bir çalışmadır, ve skar alanlarına kutu (box) izolasyonu uygulanmıştır. Erken evre fibrozis hastalarında (evre I-II), bu yöntem ile yapılan AF ablasyon başarısı, skar izlenmeyen hastalara benzer şekilde olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, heterojen, yavaşlamış intraatriyal iletimin bir göstergesi olan PDD, sol atriyumda skarı izlenen hastalarda skar izlenmeyen hastalara göre daha fazlaydı. Daha önceki çalışmalarda AF’li hastalarda, AF öyküsü olmayanlara göre anlamlı bir PDD artışı olduğu gösterilmiştir [94]. Bunun ötesinde, PDD hem AF tanısı için, hem de kardiyoversiyon yapılan hastalarda AF nüksü için iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir.[96] Özellikle AF prediktörü olarak değerlendirildiği çalışmada, PDD’de artışın sebebinin P_{max} ’ta artış olduğu gösterilmişti [94]. Hatta, bazı çalışmalarda P_{max} ile değerlendirilmesi yapıldığında, PDD’nin bağımsız bir prediktör olmadığı ve prediktif gücün P_{max} ’ta olan artışla açıklanabildiği düşünülmüştür [98]. Bizim çalışmamızda, skar saptanan ve saptanmayan gruplar arasında PDD’da anlamlı fark izlenirken, aynı gruplarda P_{max} ve P_{min} ’de rakamsal olarak fark olsa da bunun istatistiksel anlam bulunmadı. Bu bulgu, PDD’nin bağımsız bir değişken olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, sadece skar saptanan hastalar göz önüne alındığında, hafif skar (evre I) ve orta-ciddi skar (evre II-IV) saptanan hastalar arasında P_{max} ve P_{min} ’de anlamlı bir fark bulunmazken, orta-ciddi atriyal skar saptanan hastalarda, hafif skar gösteren hastalara göre PDD anlamlı olarak fazla saptanmıştı. Bu bulgu, atriyal fibrozis arttıkça doku içindeki heterojen ve yavaş iletimde artışın olduğunu göstermektedir. Ayrıca, çalışmamızda PDD’nin

Evre IV hastaları tespit etmek için iyi bir test olmadığı gösterilmiştir. Bu yaygın skar hastalarını invazif olmayan yöntem ile tespit etmek AF yönetimi açısından yararlı olabilir.

Son olarak, PDD’de skar olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen, ROC eğrileri ile yapılan analizde PDD’nin non-invazif bir skar tahmini için iyi bir test olmadığı gösterildi. Gruplar bazında değerlendirmede anlamı fark saptanmasına rağmen, gruplar arasında oldukça yüksek miktarda örtüşme mevcut olması prediksyon gücünü düşürmektedir. Bu veriler, sol atriyal skar prediksyonunda PDD’nin GT MRG’ye alternatif bir test olmadığını göstermektedir. Bundan sonraki çalışmalarda, sinyal-ortalamalı EKG gibi çözünürlüğü daha yüksek testlerle benzer çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızın tasarımı sebebiyle retrospektif analizlerin tüm kısıtlılıklarını içermektedir. Buna ek olarak, EAH’nin kendi yöntem kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmamızda dahil edilen hastalarada temas gücü kontrolü olmayan kateterler ile yapılan EAH’larda floroskopik ve anatomik destek kullanılmıştır. Hastalarımızın tümünde sol atriyum bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanılmış olması bu kısıtlılığın etkisini azaltmaktadır. Ayrıca, önceden de belirtildiği gibi, çalışmamızda harita başına alınan nokta sayısı önceki çalışmalara kıyasen çok daha yüksektir. Bu sebeple, elektroanatomik haritalarımızın oldukça yüksek çözünürlüklü olduğu söylenebilir. EAH ile AF ritminde olan hastalarda voltaj değerleri gerçek skar dokusunu yansıtmadığı için, bizim çalışmamızda ablasyon sırasında AF ritminde olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle hasta popülasyonumuz biraz azalmıştır. Son olarak, çalışmaya dahil edilen hastalarda sağ atriyum EAH yapılmadığı için olası sağ atriyal skarların P dalga parametreleri üzerine etkisini dışlanamaz. Ancak, sağ atriyal depolarizasyonun sinüs ritminde özellikle sol atriyuma göre erken bitmesi, kuramsal olarak, PDD üzerine daha az etkiliği olabileceğini düşündürmektedir, ancak bunu doğrulayan herhangi bir çalışma yoktur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, EAH ile sol atriyal skar saptanan hastalarda PDD, skar saptanmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmakla birlikte, PDD'nin sol atriyal skar için iyi bir prediktör olmadığı saptanmıştır.



ÖZET

Giriş: Sol atriyal skar atriyal fibrilasyon substratında önemli yer almaktadır. Sol atriyal skar tanımlanması için geç gadolinyum tutulumlu manyetik rezonans görüntüleme non-invazif altın standarttır. Çalışmalarda geç gadolinyum tutulumlu manyetik rezonans görüntüleme ve sol atriyumun elektroanatomik haritalamasında düşük voltajlı alanlar (elektroanatomik skar) arasında ilişki gösterilmiştir. P dalga dispersiyonu, atriyumda yavaşlamış ve homojen olmayan iletimin göstergesidir. Bu çalışmada, atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalarda, P dalga dispersiyonu ve elektroanatomik haritada saptanan sol atriyal skar alanları arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

Yöntem: Üçüncü basamak bir merkezde 1 Ocak 2016 ve 1 Ocak 2020 arasında atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalar taranmıştır. Bu hastalar arasında, elektroanatomik haritalaması sinüs ritminde yapılmış, ablasyon öncesinde sinüs ritminde EKG'si bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların EKG'leri dijital ortamda incelenip maksimum, minimum P dalga uzunlukları ve P dalga dispersiyonu hesaplanmıştır. Elektroanatomik haritalarda skar alan ($<0,5\text{mV}$ olarak tanımlanmıştır) ölçümleri yapılmıştır. Sol atriyal skar saptanan ve saptanmayan gruplar arasında maksimum, minimum ve P dalga dispersiyonu karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 224 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %47,8'si kadındı. 121 hastanın elektroanatomik sol atriyal haritasında skar saptanmazken, 103 hastada skar saptanmıştır. Skar saptanan hastalarda, skar saptanmayan hastalara göre P dalga dispersiyonunda anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$). Benzer şekilde, orta-ciddi skar saptanan hastalarda, hafif skar saptanan hastalara göre P dalga dispersiyonunda anlamlı artış izlenmiştir ($p=0,026$). Ancak, P dalga dispersiyonu skar için yetersiz bir prediktördür.

Sonuç: Elektroanatomik haritalama ile sol atriyal skar saptanan hastalarda P dalga dispersiyonu skar saptanmayan hastalara göre anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmakla birlikte, P dalga dispersiyonunun sol atriyal skar için iyi bir prediktör olmadığı saptanmıştır.

Anahtar noktalar: atriyal fibrilasyon; elektroanatomik haritalama; kateter ablasyon; p dalga dispersiyonu; sol atriyal skar

SUMMARY

Background: Left atrial scar is an important entity in the atrial fibrillation substrate. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging is the gold standard for non-invasive left atrial scar identification. Previous studies have demonstrated correlation between late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging and low voltage areas (electroanatomic scar) identified by electroanatomical mapping of the left atrium. P wave dispersion is an indicator of slow and inhomogeneous conduction in the atria. In this study, we aim to investigate the relation between P wave dispersion and left atrial scars identified by electroanatomical mapping.

Methods: Patients undergoing atrial fibrillation ablation in a single university center between 1st January 2016 and 1st January 2020 were screened for enrollment in the study. Among screened patients, those who had an electroanatomical map obtained during sinus rhythm as well as at least one electrocardiogram in sinus rhythm prior to the procedure were included in the study. All electrocardiograms were analyzed digitally, and maximum, minimum P wave duration as well as P wave dispersion were calculated. Left atrial scar (defined as <0.5mV) area was calculated on the electroanatomical map. Maximum, minimum P wave duration and P wave dispersion were compared between patients with and without left atrial scar.

Results: 224 patients were enrolled in the study. 47.9% of the patients were female. On the electroanatomical map, left atrial scar was identified in 103 patients, while in 121 patients no scar was present. P wave dispersion was significantly increased in patients with left atrial scar when compared to the no-scar group ($p<0.001$). Similarly, P wave dispersion was significantly increased in patients with moderate-to-severe scar, when compared to patients with mild scar ($p=0.026$). However, P wave dispersion was found not to be a good predictor of left atrial scar.

Conclusion: P wave dispersion is significantly increased in patients with left atrial scar identified by electroanatomical mapping, however, P wave dispersion is not a good predictor of presence of left atrial scar.

Keywords: atrial fibrillation; catheter ablation; electroanatomical mapping; left atrial scar; p wave dispersion

KAYNAKLAR

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37:2893–962. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210>
2. Proietti R, Hadjis A, Alturki A, Thanassoulis G, Roux JF, Verma A, Healey JS, Bernier ML, Birnie D, Nattel S, Essebag V. A systematic review on the progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: Shedding new light on the effects of catheter ablation. *JACC Clin. Electrophysiol.* Elsevier Inc.; 2015. p. 105–15.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. *Circulation*. NIH Public Access; 2014;129:837–47.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* John Wiley and Sons Inc.; 2015;4.
5. Lane DA, Skjøth F, Lip GYH, Larsen TB, Kotecha D. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* [Internet]. John Wiley and Sons Inc.; 2017 [cited 2020 May 16];6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.005155>
6. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 413–8.
7. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2001;37:371–8.
8. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, Stijnen T, Lip GYH, Witteman JCM. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J.* 2006;27:949–53.
9. Dewland TA, Olgin JE, Vittinghoff E, Marcus GM. Incident atrial fibrillation among

Asians, hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128:2470–7.

10. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Outcomes. *Circ. Res.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 1501–17.

11. 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*. American Heart Association Inc.; 1998;98:946–52.

12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002;113:359–64.

13. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. Lippincott Williams & WilkinsHagerstown, MD; 2011 [cited 2020 May 16];4:313–20. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958165>

14. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D’Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim Y-H, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* [Internet]. 2016;18:1455–90. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/euw161>

15. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, Kottkamp H, Dhein S. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart*. 2004;90:400–5.

16. Tsai WC, Lee CH, Lin CC, Liu YW, Huang YY, Li WT, Chen JY, Lin LJ. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009;26:1188–94.

17. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, Tsuchihashi K, Miura T, Ura N, Shimamoto K. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: Comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:729–36.

18. Thijssen V. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2001;52:14–24. Available from: [https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363\(01\)00367-4](https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363(01)00367-4)

19. Abe Y, Takahashi Y, Shibata T. Functional mitral regurgitation, updated: ventricular or atrial? *J. Echocardiogr.* Springer; 2020.
20. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li G-R, Wang Z, Nattel S. Ionic Remodeling Underlying Action Potential Changes in a Canine Model of Atrial Fibrillation. *Circ Res* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 1997 [cited 2020 May 16];81:512–25. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.81.4.512>
21. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Doherty RM, Munson JT, Douglas PS. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1995;75:624–6.
22. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation [Internet]. *Cardiovasc. Res.* Oxford Academic; 2002 [cited 2020 May 16]. p. 230–46. Available from: [https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363\(02\)00258-4](https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363(02)00258-4)
23. Hove-Madsen L, Llach A, Bayes-Genís A, Roura S, Font ER, Arís A, Cinca J. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2004 [cited 2020 May 16];110:1358–63. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000141296.59876.87>
24. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I, Sun Q, Wieland T, Ravens U, Nattel S, Wehrens XHT, Dobrev D. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ Leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2012;125:2059–70.
25. Martins RP, Kaur K, Hwang E, Ramirez RJ, Willis BC, Filgueiras-Rama D, Ennis SR, Takemoto Y, Ponce-Balbuena D, Zarzoso M, O’Connell RP, Musa H, Guerrero-Serna G, Avula UMR, Swartz MF, Bhushal S, Deo M, Pandit S V., Berenfeld O, et al. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. *Circulation* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 May 16];129:1472–82. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004742>
26. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res.* Lippincott Williams and Wilkins; 2014;114:1483–99.
27. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy. *Circ Res.* Lippincott Williams and

Wilkins; 2014;114:1500–15.

28. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen P-S, Chen S-A, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, D'Avila A, de Groot NMS (Natasja), et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythmia* [Internet]. 2017;33:369–409. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.joa.2017.08.001>

29. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* [Internet]. 1998;339:659–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725923>

30. Lee SH, Tai CT, Hsieh MH, Tsao HM, Lin YJ, Chang SL, Huang JL, Lee KT, Chen YJ, Cheng JJ, Chen SA. Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: Implication for catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1054–9.

31. Mohanty S, Mohanty P, Di Biase L, Trivedi C, Morris EH, Gianni C, Santangeli P, Bai R, Sanchez JE, Hranitzky P, Gallingshouse GJ, Al-Ahmad A, Horton RP, Hongo R, Beheiry S, Elayi CS, Lakkireddy D, Madhu Reddy Y, Viles Gonzalez JF, et al. Long-term follow-up of patients with paroxysmal atrial fibrillation and severe left atrial scarring: Comparison between pulmonary vein antrum isolation only or pulmonary vein isolation combined with either scar homogenization or trigger ablation. *Europace*. Oxford University Press; 2017;19:1790–7.

32. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. Mosby; 1959;58:59–70.

33. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* [Internet]. 2000;101:194–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637208>

34. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* [Internet]. 1977 [cited 2020 May 16];41:9–18. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.41.1.9>

35. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GYH. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int. J. Cardiol*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 172–7.

36. DeCicco AE, Finkel JB, Greenspon AJ, Frisch DR. Clinical significance of atrial fibrillation detected by cardiac implantable electronic devices. *Hear Rhythm. Elsevier B.V.*; 2014;11:719–24.
37. Perez M V., Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, Balasubramanian V, Russo AM, Rajmane A, Cheung L, Hung G, Lee J, Kowey P, Talati N, Nag D, Gummidipundi SE, Beatty A, Hills MT, Desai S, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society*; 2019 [cited 2020 May 16];381:1909–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1901183>
38. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol. Lancet Publishing Group*; 2015;14:377–87.
39. Guha K, McDonagh T. Heart Failure Epidemiology: European Perspective. *Curr Cardiol Rev. Bentham Science Publishers Ltd.*; 2013;9:123–7.
40. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, Garratt CJ, Fath-Ordoubadi F, Neyses L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 2009;11:676–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfp085>
41. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;378:417–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707855>
42. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol. Elsevier*; 1994;74:236–41.
43. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Roffi M, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J [Internet]*. 2017;38:2739–91. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/36/2739/4095039>
44. Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv Med Sci [Internet]*. 2018;63:30–5. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1896112617300494>

45. Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms. *J Am Heart Assoc* [Internet]. American Heart Association Inc.; 2016 [cited 2020 May 16];5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003347>

46. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann F-J, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, Badimon L, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39:213–60. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/3/213/4095043>

47. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM, Andresen D, Camm AJ, Davies W, Capucci A, Olsson B, Aliot E, Cobbe S, Le Heuzey JY, Santini M, Vardas P, Manini M, Bramley C, Laforest V, Taylor C, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2010;137:263–72.

48. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, Andresen D, Camm AJ, Davies W, Capucci A, Le'vy S, Olsson B, Aliot E, Breithardt G, Cobbe S, Le Heuzey JY, Santini M, Vardas P, Manini M, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2010;138:1093–100.

49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. Massachussetts Medical Society; 2013 [cited 2020 May 16];369:2093–104. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310907>

50. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. Massachussetts Medical Society; 2011 [cited 2020 May 16];365:981–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1107039>

51. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen

JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2002 [cited 2020 May 16];347:1825–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021328>

52. Nikolaidou T, Channer KS. Chronic atrial fibrillation: A systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad. Med. J.* 2009. p. 303–12.

53. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2010 [cited 2020 May 16];362:1363–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1001337>

54. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 May 16];342:913–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200003303421302>

55. 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 Syst. Rev.* John Wiley and Sons Ltd; 2019.

56. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* American Medical Association; 2019. p. 1261–74.

57. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque J-P, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374:2235–45. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602014>

58. Brooks S, Metzner A, Wohlmuth P, Lin T, Wissner E, Tilz R, Rillig A, Mathew S, Saguner A, Heeger C, Sohns C, Kuck K-H, Ouyang F. Insights into ablation of persistent atrial fibrillation: Lessons from 6-year clinical outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2018;29:257–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jce.13401>

59. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T,

Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2:e004549. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537812>

60. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck K-H. Long-Term Results of Catheter Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2010;122:2368–77. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806>

61. Tilz RR, Heeger C-H, Wick A, Saguner AM, Metzner A, Rillig A, Wohlmuth P, Reissmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Sohns C, Mathew S, Kuck K-H, Ouyang F. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2018;11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.005250>

62. Kim T-H, Park J, Uhm J-S, Joung B, Lee M-H, Pak H-N. Pulmonary vein reconnection predicts good clinical outcome after second catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* [Internet]. 2017;19:961–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256420>

63. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37:610–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26417061>

64. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pehrson S, Johannessen A, Nielsen JB, Svendsen JH. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* [Internet]. 2014;35:3356–64. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu354>

65. Piorkowski C, Kronborg M, Hourdain J, Piorkowski J, Kirstein B, Neudeck S, Wechselberger S, Päßler E, Löwen A, El-Armouche A, Mayer J, Ulbrich S, Pu L, Richter U, Gaspar T, Huo Y. Endo-/Epicardial Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2018;11. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.117.005748>

66. Jiang R, Buch E, Gima J, Upadhyay GA, Nayak HM, Beaser AD, Aziz Z, Shivkumar K, Tung R. Feasibility of percutaneous epicardial mapping and ablation for refractory atrial

fibrillation: Insights into substrate and lesion transmural. *Heart Rhythm* [Internet]. 2019;16:1151–9. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527119301407>

67. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, Anter E. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation. *JACC Clin Electrophysiol* [Internet]. 2018;4:467–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405500X17311726>

68. Abdur Rehman K, Wazni OM, Barakat AF, Saliba WI, Shah S, Tarakji KG, Rickard J, Bassiouny M, Baranowski B, Tchou PJ, Bhargava M, Dresing TJ, Callahan TD, Cantillon DJ, Chung M, Kanj M, Irefin S, Lindsay B, Hussein AA. Life-Threatening Complications of Atrial Fibrillation Ablation: 16-Year Experience in a Large Prospective Tertiary Care Cohort. *JACC Clin Electrophysiol*. Elsevier Inc; 2019;5:284–91.

69. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; Hagerstown, MD; 2012 [cited 2020 May 17];5:220–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.111.962720>

70. Shirani J, Alaeddini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc Pathol*. 2000;9:95–101.

71. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Anatomy of the Pulmonary Vein-Atrium Junction. *Thorac Vein Arrhythm* [Internet]. Malden, Massachusetts, USA: Blackwell Publishing, Inc.; 2007 [cited 2020 May 17]. p. 42–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470751442.ch5>

72. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farré J, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: Relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. BMJ Publishing Group Ltd; 2001;86:265–70.

73. Knackstedt C, Schauerte P, Kirchhof P. Electro-anatomic mapping systems in arrhythmias. *Europace* [Internet]. 2008;10:iii28–34. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eun225>

74. Kim Y, Chen S, Ernst S, Guzman CE, Han S, Kalarus Z, Labadet C, Lin Y, Lo L, Nogami A, Saad EB, Sapp J, Sticherling C, Tilz R, Tung R, Kim YG, Stiles MK. 2019 APhRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. *J Arrhythmia* [Internet]. Wiley-Blackwell;

2020 [cited 2020 May 17];36:215–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/joa3.12308>

75. De Ponti R, Verlato R, Bertaglia E, Del Greco M, Fusco A, Bottoni N, Drago F, Sciarra L, Ometto R, Mantovan R, Salerno-Uriarte JA. Treatment of macro-re-entrant atrial tachycardia based on electroanatomic mapping: identification and ablation of the mid-diastolic isthmus. *EP Eur* [Internet]. 2007;9:449–57. Available from: <http://academic.oup.com/europace/article/9/7/449/552861/Treatment-of-macroreentrant-atrial-tachycardia>

76. Ohtani K, Yutani C, Nagata S, Koretsune Y, Hori M, Kamada T. High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1162–9.

77. Sugiura T, Iwasaka T, Ogawa A, Shiroyama Y, Tsuji H, Onoyama H, Inada M. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1985;56:27–9.

78. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 1997;96:1180–4.

79. Spragg D. Left atrial fibrosis: Role in atrial fibrillation pathophysiology and treatment outcomes. *J. Atr. Fibrillation*. CardioFront, LLC; 2013. p. 93–100.

80. Peters DC, Wylie J V., Hauser TH, Kissinger K V., Botnar RM, Essebag V, Josephson ME, Manning WJ. Detection of pulmonary vein and left atrial scar after catheter ablation with three-dimensional navigator-gated delayed enhancement MR imaging: Initial experience. *Radiology*. 2007;243:690–5.

81. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJE, Daccarett M, Segerson N, Airey KJ, Akoum N, Fish E, Badger TJ, DiBella EVR, Parker D, MacLeod RS, Marrouche NF. New Magnetic Resonance Imaging-Based Method for Defining the Extent of Left Atrial Wall Injury After the Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1263–71.

82. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, McGann CJ, Akoum N, Kholmovski E, MacLeod RS, Marrouche NF. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Hear Rhythm*. 2010;7:1475–81.

83. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, Kholmovski E, Burgon N, Hu N, Mont L, Deneke T, Duytschaever M, Neumann T, Mansour M, Mahnkopf C, Herweg B, Daoud E, Wissner E, Bansmann P, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation:

the DECAAF study. JAMA [Internet]. 2014;311:498–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496537>

84. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Kilicaslan F, Minor S, Schweikert RA, Saliba W, Cummings J, Burkhardt JD, Bhargava M, Belden WA, Abdul-Karim A, Natale A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: An independent predictor of procedural failure. J Am Coll Cardiol. Elsevier; 2005;45:285–92.

85. Marcus GM, Yang Y, Varosy PD, Ordovas K, Tseng ZH, Badhwar N, Lee BK, Lee RJ, Scheinman MM, Olgin JE. Regional left atrial voltage in patients with atrial fibrillation. Hear Rhythm. Elsevier; 2007;4:138–44.

86. Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. J. Interv. Card. Electrophysiol. Springer; 2019. p. 213–27.

87. Sasaki N, Okumura Y, Watanabe I, Sonoda K, Kogawa R, Takahashi K, Iso K, Nakahara S, Maruyama A, Takemura S, Hirayama A. Relations between contact force, bipolar voltage amplitude, and mapping point distance from the left atrial surfaces of 3D ultrasound– and merged 3D CT–derived images: Implication for atrial fibrillation mapping and ablation. Hear Rhythm [Internet]. 2015;12:36–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527114009928>

88. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, Edwards D, Marine JE, Calkins H, Nazarian S. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations. Hear Rhythm [Internet]. 2012;9:2003–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527112009733>

89. Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB, Jamil-Copley S, Kojodjojo P, Ariff B, Davies DW, Rueckert D, Francis DP, Hunter R, Jones D, Boubertakh R, Petersen SE, Schilling R, Kanagaratnam P, Peters NS. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. Hear Rhythm. Elsevier B.V.; 2013;10:1184–91.

90. Schreiber D, Rieger A, Moser F, Kottkamp H. Catheter ablation of atrial fibrillation with box isolation of fibrotic areas: Lessons on fibrosis distribution and extent, clinical characteristics, and their impact on long-term outcome. J Cardiovasc Electrophysiol [Internet]. 2017;28:971–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jce.13278>

91. YAMAGUCHI T, TSUCHIYA T, NAKAHARA S, FUKUI A, NAGAMOTO Y, MUROTANI K, ESHIMA K, TAKAHASHI N. Efficacy of Left Atrial Voltage-Based Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2016;27:1055–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jce.13019>
92. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored Atrial Substrate Modification Based on Low-Voltage Areas in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2014;7:825–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.113.001251>
93. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Grindler J, Fernandes-Cardoso A, Baranchuk A. P-wave dispersion: an update. *Indian Pacing Electrophysiol. J. Indian Pacing and Electrophysiology Group*; 2016. p. 126–33.
94. Aytemir K, Özer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Övünç K, Oto A, Özmen F, Kes S. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol. Futura Publishing Company Inc.*; 2000;23:1109–12.
95. Geng H-H, Li R, Su Y-M, Pan H-Y, Pan M, Ji X-P. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. *Int J Clin Exp Med. e-Century Publishing Corporation*; 2014;7:4434.
96. Okutucu S, Aytemir K, Oto A. P-wave dispersion: What we know till now? *JRSM Cardiovasc Dis. SAGE Publications*; 2016;5:204800401663944.
97. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J. Mosby Inc.*; 1998;135:733–8.
98. DILAVERIS PE, GIALAFOS EJ, ANDRIKOPOULOS GK, RICHTER DJ, PAPANIKOLAOU V, PORALIS K, GIALAFOS JE. Clinical and Electrocardiographic Predictors of Recurrent Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* [Internet]. Futura Publishing Company Inc.; 2000 [cited 2020 May 18];23:352–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1540-8159.2000.tb06761.x>
99. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Camanini C, Valzania C, Corazza I, Martignani C, Zannoli R, Branzi A. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol.* 2005;101:355–61.

100. Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol.* 2005;38:43–6.
101. Baykan M, Celik S, Erdol C, Durmus I, Orem C, Kucukosmanoglu M, Yilmaz R. Effects of P-wave Dispersion on Atrial Fibrillation in Patients with Acute Anterior Wall Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2020 May 18];8:101–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1542-474X.2003.08202.x>
102. Aytemir K, Amasyali B, Kose S, Kilic A, Abali G, Oto A, Isik E. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion predict recurrence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome after successful radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004;11:21–7.
103. Kizilirmak F, Demir GG, Gokdeniz T, Gunes HM, Cakal B, Guler E, Karaca İO, Omaygenç MO, Yılmaz F, Olgun FE, Kilicaslan F. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* Blackwell Publishing Inc.; 2016;21:580–7.
104. Furniss GO, Panagopoulos D, Kanoun S, Davies EJ, Tomlinson DR, Haywood GA. The Effect of Atrial Fibrillation Ablation Techniques on P Wave Duration and P Wave Dispersion. *Hear Lung Circ.* Elsevier Ltd; 2019;28:389–96.
105. Çamsari A, Pekdemir H, Akkus MN, Yenihan S, Döven O, Cin VG. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: A new effect? *J Electrocardiol.* Churchill Livingstone Inc.; 2003;36:111–6.
106. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Bicer A, Senen K, Sasmaz H, Sabah I, Yetkin E. Effects of long-term beta-blocker therapy on P-wave duration and dispersion in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol.* Int J Cardiol; 2005;102:33–7.
107. Burashnikov A, Di Diego JM, Sicouri S, Ferreiro M, Carlsson L, Antzelevitch C. Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation. *Hear Rhythm.* NIH Public Access; 2008;5:1735–42.