

Atriyal Fibrilasyon Kateter Ablasyonu Yapılan Hastalarda Serum Nöron Spesifik Enolaz Düzeylerindeki Değişim

Change of Serum Neuron-Specific Enolase Levels in patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation

Aynur Acıbuca¹, Veysel Kutay Vurgun¹, Demet Menekşe Gerede¹, Ali Timuçin Altın¹, İnci Şule Gül², Başar Candemir¹, Canan Işıkkay Togay², Mustafa Kılıçkap¹, Ömer Akyürek¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Ankara, Türkiye
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Ankara, Türkiye

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) kateter ablasyonu, antiaritmik tedaviye rağmen semptomatik olan hastalar için uygun bir tedavi seçeneğidir. Ancak bu işlem, başta inme olmak üzere tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Biz, ablasyon işlemi sırasında ve sonrasında, akut nöronal hasarın biyomarkeri olarak bilinen serum nöron spesifik enolaz (NSE) düzeylerindeki değişimi ölçmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Paroksizmal AF'si olan 43 hastaya radyofrekans ablasyon yöntemi ile pulmoner ven izolasyonu yapıldı. İşlem öncesi ve sonrasında karşılaştırmalı olarak nörolojik muayeneleri yapılan hastaların serum NSE düzeyleri; işlemden hemen önce, işlemin sonunda, işlem bittikten 2 saat, 24 saat ve 48 saat sonrasında ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların hiçbirinde yeni gelişen nörolojik defisit izlenmedi. Ama NSE seviyeleri 14 hastada üst referans limit olan 17 ng/ml'nin üzerine çıktı ve 33 hastada bazal seviyesine göre %50 artış gösterdi. Yaş, hipertansiyon, geçirilmiş inme, diyabet, aterosklerotik kalp hastalığı varlığı, CHA₂DS₂ VASc skoru (birleşik risk skoru [her biri 1 puan]: konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üstü (2 puan), diyabet, inme (2 puan), 65 yaş ve üstü, vasküler hastalık, kadın cinsiyet] gibi klinik parametreler ve aktive pıhtılaşma zamanı, toplam işlem süresi, elektriksel kardiyoversiyon gibi işlem ilişkili parametreler NSE seviyesinde artışla ilişkili bulunmadı. Ama, NSE seviyesi üst referans limitin üstüne yükselen hastaların sol atriyum çapları daha genişti ve NSE seviyesinde %50 artış izlenen hastaların işlem sırasındaki sistolik kan basıncı değerleri daha düşüktü.

Sonuç: Serum NSE seviyeleri AF ablasyonu yapılan hastaların büyük kısmında artış göstermiş ve üçte birinde normalin üst sınırını aşmıştır. Serum NSE düzeylerindeki artış nöronal hasarın bir belirteci olarak kabul edilse de AF ablasyonu yapılan hastalarda izlenen bu artışın serebral embolilerle ilişkisini ortaya koymak için daha ileri çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Sözcükler: *Atriyal Fibrilasyon, Pulmoner Ven İzolasyonu, Radyofrekans Ablasyon, Serum Nöron Spesifik Enolaz*

Aim: Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is a favourable therapeutic option for the treatment of patients, who are symptomatic despite antiarrhythmic medication. However, this procedure may lead to thromboembolic complications, especially stroke. We aimed to measure serum neuron-specific enolase (NSE) levels, which is known as biomarker of acute neuronal injury, during and after the ablation.

Materials and Methods: Forty three patients with paroxysmal AF underwent pulmonary vein isolation performed by radiofrequency ablation. A neurological examination was performed pre- and postprocedural period. Serum NSE levels were determined before and at the end of the procedure, at 2, 24 and 48 hours after the procedure.

Results: None of the patients developed new neurological deficits. But NSE levels increased after ablation above the upper reference limit of 17 ng/ml in 14 patients; and also 50% increase was observed compared to baseline in 33 patients. No clinical parameters such as age, hypertension, previous history of stroke, diabetes mellitus, atherosclerotic heart disease, CHA₂DS₂ VASc score (composite risk score (1 point each): comprising congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years (2 points), diabetes, stroke (2 points), age ≥ 65 years, vascular disease and female gender) and no procedural parameters such as activated clotting time value, total procedure time, electrical cardioversion were associated with an increased level of NSE. But, patients with increased NSE level above the upper reference limit had larger left atrium and patients with 50% increase in NSE level had lower systolic blood pressure during the procedure.

Conclusion: Serum NSE level increased in most of the patients undergoing catheter ablation for AF, also in one third of the patients it exceeded the upper reference limit. Despite increase in NSE is a marker of neuronal injury, clinical importance of this finding should be evaluated in a longitudinal study"

Key Words: *Atrial Fibrillation; Pulmonary Vein Isolation; Radiofrequency Ablation; Serum Neuron-Specific Enolase*

Geliş Tarihi : 04.07.2017 · Kabul Tarihi: 26.07.2017

İletişim

Uz. Dr. Aynur Acıbuca

E-posta: aynuracibuca85@gmail.com

Cep: 0 533 520 67 39

Faks: 0 388 311 67 36

Bor Devlet Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği, Niğde, Türkiye. 51700

Atriyal fibrilasyon (AF) kateter ablasyonu, pulmoner venlerin izolasyonunun (PVI) hedeflendiği, ve özellikle paroksizmal AF'li hastalarda etkin olan bir tedavi yöntemidir (1,2). Ancak bu prosedürün en önemli komplikasyonlarından biri, hastaların %1'inde görülebilen serebrovasküler olaylardır (3). Hatta difüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildiğinde; subklinik serebral emboli sıklığının %48'e kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (4-7). Bu çalışmalarda AF ablasyonu ilişkili serebral komplikasyonlar difüzyon MRG ile değerlendirilmiştir. Ancak bir diğer çalışmada difüzyon MRG'nin sensitivitesinin yeterli olmayabileceği hipotezi öne sürülmüş ve PVI sırasında meydana gelebilecek serebral hasarı saptamada nöronal hasar biyomarkeri olan protein S100B'nin yeri araştırılmıştır; ulaşılan sonuç ise biyomarker temelli yaklaşımın subklinik serebral embolileri saptamada difüzyon MRG'den daha duyarlı olabileceğidir. (8)

Nöron spesifik enolaz (NSE) da nöronal hasarı gösteren bir serum biyomarkeridir ve biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. İntrasitoplazmik bir enzim olup nöronal ve nöroektodermal hücrelerde lokalizedir. Nöronal hasar veya kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda serebrospinal sıvıya (SSS) ve oradan da kana karışır. Serebrospinal sıvı ve serum NSE düzeyinin artışı; inme, kardiyovasküler cerrahi ve kardiyak arrest gibi durumlarda nörokognitif hasar ve nörolojik sonuçlanımları öngörmede yüksek prediktif değere sahip olduğu gözlenmiştir (9-11). Ancak literatürde, serebral embolilerle komplike olabileceği bilinen PVI sırasında serum NSE düzeylerindeki değişimi araştırılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, AF nedeniyle kateter ablasyonu uygulanan hastalar, işlem öncesi ve sonrası nörolojik fonksiyonlar açısından klinik muayene ile değerlendirildi. Serum NSE seviyeleri PVI öncesi ve sonrasında seri olarak ölçüldü. Bu prelininer çalışmanın

amacı nöronal hasar biyomarkeri olarak kabul edilen serum NSE düzeyinin ablasyon öncesi ve sonrası seyrini karşılaştırmaktır. Bu çalışma, serum NSE düzeylerinin PVI sürecindeki seyrini araştıran ilk çalışmadır.

Hastalar ve Yöntem

Hasta popülasyonu

Ocak ve Kasım 2014 tarihleri arasında mevcut kılavuzlara göre paroksizmal AF tanısına sahip 43 hastaya radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemiyle PVI yapıldı. (1,2) Dışlama kriterleri: ciddi valvüler hastalık, 20 yaş altı, 80 yaş üstü, sol atriyumda (SA) veya sol atriyal appendikste (SAA) trombus, olmasıydı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde planlandı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı. Bütün hastalardan çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onam alındı. Çalışma protokolü ablasyon öncesi ve sonrası yapılacak karşılaştırmalı nörolojik muayeneyi ve serum NSE düzeylerinin ardışık ölçülmesini kapsıyordu.

Nörolojik muayene PVI işleminden 24-48 saat önceki dönemde yapıldı ve yine işlem sonrası 24-48 saat aralığında tekrarlanarak karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. NSE seviyeleri RFA işleminden önce (NSE-pre), işlemden hemen sonra (NSE-post), işlem sonrası 2. (NSE@2) 24. (NSE@24) ve 48. (NSE@48) saatlerde ölçüldü.

Hastaların kabulü sırasında, fizik muayene, elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıp tıbbi özgeçmişleri (komorbid durumlar, kalp hastalığı varlığı) sorgulandı ve CHA2DS2 VASc [birleşik risk skoru [her biri 1 puan]: konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş ve üstü (2 puan), diyabet, inme (2 puan), 65 yaş ve üstü, vasküler hastalık, kadın cinsiyet] skorları hesaplandı. Atriyal trombüsü dışlamak için transözefageal ekokardiyografi (TÖE) yapıldı. Rutin biyokimyasal tetkiklerin yanı sıra international normalized ratio (INR) da değerlendirildi.

Klinik sonuçları; işlem öncesi ve sonrası yapılan; kranial sinirler, motor ve duyu fonksiyonlar, refleksler ve serbellar fonksiyonların muayanesini içeren nörolojik muayene ile değerlendirildi. Bu muayene aynı nörolog tarafından radyofrekans ablasyon (RFA) öncesi ve sonrasında 24-48 saatlik periyot içerisinde yapıldı.

Nöron spesifik enolaz düzeylerinin ölçümü için immünoлюминометрик değerlendirme test kiti (Roche® NSE, Germany) kullanıldı. Üretici firma bu kit için normal serum konsantrasyonlarının %95'lik dilimde 17 ng /ml'nin altında olduğunu ve bu kit ile 0.05-370 ng/ml aralığındaki serum NSE düzeylerinin ölçülebileceğini belirtmiştir.

Nöron spesifik enolaz ölçümü için kullanılacak kanlar venöz ponksiyonla alındı, oda sıcaklığında 20-30 dakika (dk) pıhtılaşmasına izin verildikten sonra 800-1000 rpm'de 15 dk boyunca santrifüj edildi. Sonrasında serumlar -20°C'de saklandı ve tüm örnekler toplandıktan sonra cihazda çalışıldı. Görülebilir şekilde hemolizli serumlar çalışma dışı bırakıldı.

Antikoagülan Tedavinin Yönetimi

Varfarin tedavisine INR düzeyi 2-3 arasında tutulacak şekilde devam edildi. Yeni oral antikoagülan (YOAK) kullanan hastalarda ise YOAK tedavisine işlemden 12-24 saat önce ara verildi. international normalized ratio değeri sub-terapötik olan hastalar çalışmadan dışlanmadı, bunun yerine düşük moleküler ağırlıklı heparin ile köprüleme yapıldı.

Ablasyon Prosedürü

Tüm hastalarda SA ve pulmoner ven (PV) ostiyumları bilgisayarlı tomografi anjiyografik görüntüleri kullanılarak 3 boyutlu olarak yapılandırılıp görüntülendi.

Hastalara midazolam, propofol ve fentanil tedavilerinden oluşan bir anestezi uygulandı. Sonrasında genel anestezi volatil sevofluran ile sağlandı.

Prosedür femoral ven ponksiyonu aracılığıyla gerçekleştirildi. Periferik vasküler giriş yeri sağlandıktan sonra 100 IU/kg unfraksiyone heparin (UFH) intravenöz (iv) bolus olarak verildi. Devamlı infüzyon ve gerektiğinde bolus dozlarla aktive pıhtılaşma zamanı (activated clotting time -ACT) 250-300 saniyenin (sn) üzerinde tutulmaya çalışıldı. Aktive pıhtılaşma zamanı her 30 dakikada bir kontrol edildi. Elektroanatomik haritalama sistemi kullanılarak (Carto 3, Biosense Webster) SA ve PV ostiyumlarının 3 boyutlu görüntüleri elde edildi.

Bir oktapolar elektrod kateteri, koroner sinüse kayıt alması ve gerektiğinde pil uyarısı vermesi için yerleştirildi. Sol atriyuma ekokardiyografi rehberliğinde yapılan 2 transseptal ponksiyon ve beraberinde 2 adet 8F kılıf (Biosense Webster, CA, USA) kullanılarak geçildi. Sirküler elektrofizyoloji kateteri (Lasso, Biosense Webster) bu kılıflardan birinden uzatılarak PV ostiyumlarının elektriksel aktivitesi kaydedildi. Diğer kılıftan ise açık irrigasyon tipi ablasyon kateteri (Navistar Thermocool, Biosense Webster) ilettilerek SA'ya yerleştirildi. Kılıflar heparinli sıvı ile (3000 IU heparin 500 ml NaCl %0.9 içine eklenip) 180 ml/saat hızında devamlı olarak yıkandı. Pulmoner ven ostiyumları dairesel lezyonlar oluşturularak nokta nokta çevrelendi. Radyofrekans enerji uygulanırken 30 W gücüne kadar çıkıldı ve SA arka duvarına gelindiğinde 20-25 W'a azaltıldı. Kateter ucunun sıcaklığını 45 °C'nin tutabilmek için soğuk akım pompası (Biosense Webster) ile devamlı salın infüzyonu verildi. Multipolar kateter kayıtlarında pulmoner venlerin tam elektriksel izolasyonunun sağlandığının görülmesi ablasyon prosedürü için sonlanım noktası kabul edildi.

Ablasyondan sonra AF'nin devam etmesi halinde elektriksel kardiyoversiyon uygulandı. Ablasyon sonrası perikardiyal efüzyon oluşup oluşmadığı TTE ile işlem sonrası değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada NSE seviyesindeki değişimi iki şekilde değerlendirdik. İlk olarak, işlem sonrası 48 saatlik dönemde ulaştığı maksimum seviyeyi bazal değer ile karşılaştırdık ve hastaları bazal seviyeye göre NSE düzeyinde %50 ve üzerinde artış izlenen (artmış^{%50}) ve artış izlenmeyen ya da %50'den az artış izlenen (stabil^{%50}) grup olarak ikiye ayırdık. Diğer değerlendirmemizi ise, prosedür sonrası izlenen en yüksek NSE düzeyinin normalin üst sınırını (NÜS) aşmamasına göre üst sınırı aşan (artmış^{NÜS}) ve aşmayan (stabil^{NÜS}) hastalar olarak gruplandırıp yaptık. Daha sonra gruplar kendi aralarında klinik, ekokardiyografik ve işlem ilişkili özellikler açısından karşılaştırıldı. Bazale göre %50 artışı anlamlı olarak kabul edip, önceki çalışmalarda ortaya konan %48'e varan ablasyon ilişkili sublinik serebral olay sıklığını göz önüne aldığımızda; serebral hasar ilişkili olduğunu varsaydığımız NSE düzey artışının serebral hasarı göstermedeki istatistiksel gücü 0.8 ve alfa hastası 0.05 olarak kabul edildiğinde çalışmaya 34 hasta dahil edilmesi planlandı.

Bütün verilerin analizi SPSS® versiyon 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar istatistik programı üzerinde yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Devamlı değişkenler ise normal dağılım göstermediğinden medyan (interquartile range) olarak belirtildi. NSE seviyesindeki artış ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson chi-square veya Fisher's exact test ile analiz edildi. Mann-Whitney U testi ise iki grup arasındaki devamlı değişkenleri karşılaştırmak için kullanıldı.

P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Paroksizmal AF tanısı olan ve AF ablasyonu yapılan 43 hastanın 28'i (%65,1) kadındı ve median yaş 64 (15)

idi. Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=43 hasta)

Yaş, medyan (IQR)	64 (15)
Erkek/Kadın, n	15/28
Hipertansiyon, n	24
Diyabet, n	8
Konjestif kalp yetmezliği, n	0
İnme/geçici iskemik atak öyküsü, n	2
Aterosklerotik kalp hastalığı, n	7
Prostetik kalp kapağı, n	3
İşlem öncesi oral antikoagülan kullanımı	
Kullanmıyor, n	9
Warfarin, n	31
Yeni oral antikoagülan, n	3

Her hasta için CHA2DS2 VASc skoru hesaplandı. Hastaların yedi tanesinde (%16,3) skor: 0, 10 tanesinde (%23,3) skor: 1 ve 26 tanesinde (%60,5) skor:2 ve üzerinde idi. Skoru "1" olan hastalardan yedi tanesi 65 yaşın altında olup kadın cinsiyet nedeniyle bir puan almışlardı.

Toplam işlem süresinin medyan değeri 160 (60) dk idi. İşlem sırasındaki en düşük ACT ölçümlerinin medyan değeri 261 (64) sn idi.

Transtoraksial ekokardiyografi ile ölçülen sol atriyum çaplarının median değeri 4.3 (0.7) cm ve TÖE ile ölçülen median SAA velositesi 39 (34.45) cm/sn idi.

Serum NSE ölçüm sonuçları şekil 1'de özetlenmiştir. Tüm hastaların NSE ölçüm sonuçları analiz edildiğinde medyan değerlerin NSE-pre döneminde 6,7 (3,87) ng/ml iken, NSE-post döneminde 8,73 (5,6) ng/ml'ye; NSE@2'de 11,88 (4,33) ng/ml'ye yükseldi; NSE@24'te 11,48 (5,3) ng/ml'ye ve NSE@48'de 8,53 (5,18) ng/ml'ye gerilediği görülmüştür.

Hastaların hiçbirinde nörolojik muayenede yeni gelişimli nörolojik defisit saptanmamıştır.

Serum NSE seviyesi 48 saat içerisinde 33 hastada (%76,7) bazale göre %50 ve üzerinde artış göstermiştir. Serum NSE seviyesinde NÜS'ü aşan artış ise 14 hastada (%32,6) izlenmiştir.

Artmış^{%50} ve stabil^{%50} gruplarının klinik ve ekokardiyografik özellikleri tablo 2'de

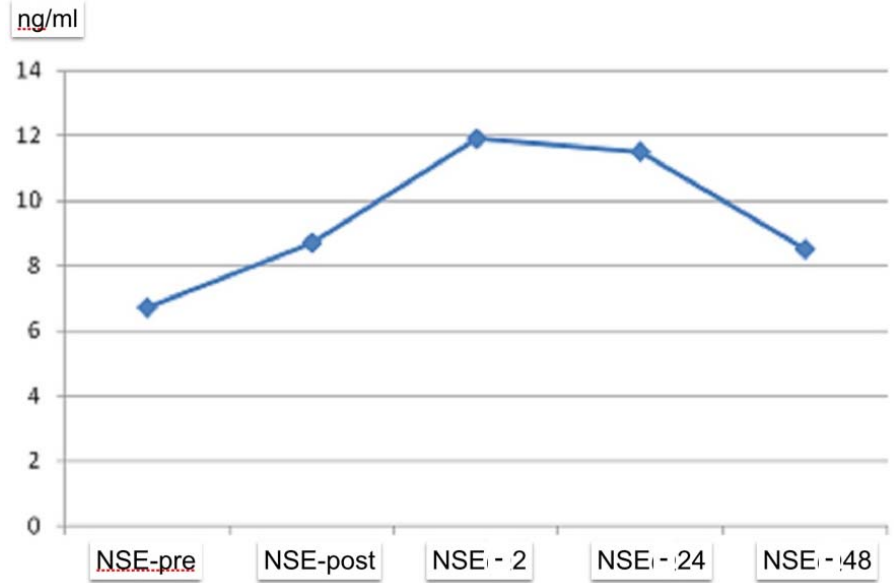
verilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet, komorbiditeler (hipertansiyon, diyabet, serebrovasküler olay öyküsü veya aterosklerotik kalp hastalığı) SA çapı, SAA velositesi, sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, CHA₂DS₂ VASc skorunun ≥ 2 olması açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. NSE artışının prosedür ilişkili prediktörlerinin araştırıldığı tek değişkenli analize; en düşük ACT seviyesi, en düşük sistolik (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), en yüksek SKB ve DKB, işlem öncesi ve sonrasındaki kardiyak ritim, elektriksel kardiyoversiyon uygulanması, SA'ya ulaşma süresi ve toplam işlem süresi dahil edilmiştir. En düşük SKB dışındaki prosedür ilişkili parametreler 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. İşlem sırasındaki en düşük SKB, artmış^{%50} NSE grubunda 90 (17.5) mmHg iken stabil^{%50} NSE grubunda 80 (20) mmHg idi. (p=0,048) Çalışma gruplarının işlem ilişkili özellikleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Aynı klinik, ekokardiyografik ve işlem ilişkili değişkenler artmış^{NÜS} and stabil^{NÜS} grupları arasında da karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Sol atriyum parasternal çapının geniş olması NSE artışı ile ilişkili bulunurken, diğer parametreler açısından artmış^{NÜS} and stabil^{NÜS} grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (tablo 4 ve tablo 5) Hastada DM varlığı NSE değerinin NÜS'ü aşmamasıyla istatistik olarak ilişkili bulunmuştur (p=0.04), ancak bu bulgunun güvenilirliği vaka sayısının az olması nedeniyle düşüktür.

Tartışma

Atriyal fibrilasyon ablasyonu yapılan hastalarda nöronal hasar biyomarkeri olan serum NSE düzeylerindeki değişimin ve bu değişimi etkileyen klinik, ekokardiyografik ve işlem ilişkili parametrelerin araştırıldığı bu çalışma NSE düzeylerinin RFA uygulanan hastaların büyük kısmında arttığını göstermiştir.

Serum NSE düzeyi 43 hastanın 33'ünde (%76,7) bazale göre %50 yükselme göstermiş olup 14'ünde (%32,6) NÜS'ü aşmıştır. Özellikle NSE'nin NÜS'ü aştığı hasta oranı subklinik embolilerin araştırıldığı ve %48'e varan sıklıkta sessiz serebral emboli raporlandığı çalışmalarla



Şekil 1: Kırk üç hastanın işlemden önceki bazal NSE düzeyleri ile işlemden sonra 48. saate kadar yapılan takipte elde edilen NSE düzeylerinin medyan değerleri grafikte gösterilmiştir.

Tablo 2: Artmış^{%50} NSE ve stabil^{%50} NSE gruplarının klinik ve ekokardiyografik özellikleri

	Stabil ^{%50} NSE	Artmış ^{%50} NSE	P değeri
Kadın cinsiyet	6 (%21.4)	22 (%78.6)	0.72
Hipertansiyon	5 (%20.8)	19 (%79.2)	0.73
Diyabet	2 (%25)	6 (%75)	1.0
İnme veya geçici iskemik atak öyküsü	-	2 (%100)	1.0
Aterosklerotik kalp hastalığı	-	7 (%100)	0.17
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 2	5 (%19.2)	21 (%80.8)	0.49
SA çapı (cm)	4.1 (0.75)	4.4 (0.7)	0.15
SVDSÇ(cm)	5 (0.45)	5 (0.5)	0.99
SVSSÇ (cm)	2.9 (0.37)	2.9 (0.45)	0.75
sPAB (mmHg)	35 (10)	30 (10)	0.45
SAA velositesi (cm/sn)	58.1 (26.1)	35.5 (33.12)	0.16

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir. CHA₂DS₂ VASc = birleşik risk skoru [her biri 1 puan]: konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥ 75 (2 puan), diyabet, inme (2 puan), yaş ≥ 65 , vasküler hastalık, kadın cinsiyet, SA: Sol atriyum, SAA: Sol atriyal appendiks, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı

Tablo 3: Artmış^{%50} NSE ve stabil^{%50} NSE gruplarında işlem ilişkili parametreler

	stabil ^{%50} NSE	Artmış ^{%50} NSE	P değeri
min. ACT (sn)	263.5 (104.5)	255 (73)	0.69
min.DKB (mmHg)	50 (12.5)	50 (7,5)	0.15
min. SKB (mmHg)	90 (17.5)	80 (20)	0.048*
maks.DKB (mmHg)	80 (21.25)	80 (10)	0.58
maks. SKB (mmHg)	125 (43.75)	140 (40)	0.35
Toplam işlem süresi (dk)	150 (80)	150 (50)	0.74
Ponksiyon-septostomi süresi (dk)	22.5 (15)	20 (10)	0.2
İşlem öncesi AF ritmi	1 (%16.7)	5 (%83.3)	1.0
Kardiyoversiyon ihtiyacı	1 (%9.1)	10 (%90.9)	0.41
min. ACT < 250 sn	4 (%25)	12 (%75)	1.0

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

*P<0.05 ACT:activated clotting time (aktive pıhtılaşma zamanı), AF: Atriyal fibrilasyon, DKB: Diyastolik kan basıncı, min: Minimal (en düşük), maks: Maksimal (en yüksek), SKB: Sistolik kan basıncı

benzerlik göstermektedir (4-7). Ancak çalışmamızda RFA öncesi ve sonrası difüzyon ağırlıklı MRG çekilmemiş olduğundan hastalardaki NSE artışının kesin bir şekilde subklinik nörolojik hasar anlamına geldiği söylenemez. Diğer taraftan NÜS'ü aşan NSE artışlarının sessiz serebral embolilerle ilişkili olabileceği spekülasyonunu yapılabılır.

Scaglione ve ark. nın (12) AF nedeniyle RFA uygulanan hastalarda 320 sn'nin altındaki ACT değerlerinin sessiz serebral iskeminin tek prediktörü olduğunu buldukları çalışmanın aksine çalışmamızda işlem sırasındaki minimum ACT değerleri ile NSE artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgumuz Martinek ve ark. (13) ile Kuwahara ve ark. (14) tarafından yapılan serebral emboli ile ACT değerleri arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda 11 hastaya RFA sonrası sinüs ritmini sağlamak için elektriksel kardiyoversiyon uygulanması gerekmiştir, ancak serum NSE artışı ile kardiyoversiyon uygulanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gaita ve ark. (15) PVI uygulanan hastalarda subklinik serebrovasküler olay (SVO) riskinin sinüs ritmini sağlamak için kardiyoversiyon uygulanan hastalarda 2.75 kat arttığını göstermiştir. Ancak kardiyoversiyon ile subklinik serebral emboli arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (4,16).

Çalışmalarında SVO/ geçici iskemik atak (GİA) öyküsünün AF ablasyonu sırasında artmış tromboemboli riski ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşan Kosiuk ve ark. (17) ile Srivatsa ve ark. nın (18) bulgularını destekler şekilde çalışma grubumuzda SVO öyküsü olan toplam iki hastanın her ikisinde de serum NSE düzeyi bazale göre %50 artış göstermiş ve NÜS'ü aşmıştır; ancak vaka sayısının az olması nedeniyle bu bulgunun güvenilirliği kısıtlıdır.

Çalışmamızda CHA₂DS₂ VASc skoru grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahip değildi. Bütün hastalar efektif antikoagülasyon altında RFA işlemine alındı. CHADS₂/ CHA₂DS₂ VASc skorları ile PVI ilişkili SVO arasında bağlantı bulan çalışmalar olduğu gibi

(7,19), işlem ilişkili tromboembolizmin bu skorlarla bağlantılı olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalar da vardır. (4,12-14) Hasta popülasyonumuzun antikoagülasyon şemaları heterojen olduğundan NSE artışı ile antikoagülasyon metodları arasında istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Atriyal fibrilasyon ablasyon süresinin serebral emboli insidansını etkilemediğini gösteren çalışmaların bulguları paralelinde, çalışmamızda işlem süresi ile NSE artış ı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (16,20). Ancak, Sramko ve ark. (8) toplam işlem süresinin tromboemboli gelişen hastalarda daha uzun olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Yaş ile işlem ilişkisi SVO arasında bağlantı olmadığını gösteren çalışmalara benzer şekilde, ablasyon sonrasında gözlenen NSE artışı ile hastalarımızın yaşı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (4,16).

Çalışmamızda NSE seviyesinin işlem sonrası NÜS'ü aştığı hastalarda SA çapının daha büyük olduğu gözlenirken; NSE'nin %50 artış gösterdiği ancak NÜS'e ulaşmadığı hastalarda bu ilişki saptanmamıştır. Literatürde AF ablasyonuna giden hastalarda SA çapı ile tromboemboli riski arasındaki bağlantıya dair çelişkili veriler mevcuttur. Müller ve ark. (7) ile Sramko ve ark. (8) TTE ile bakılan SA çapının işlem ilişkili emboli gelişen hastalarda anlamlı

Tablo 4: Artmış^{NÜS} NSE ve stabil^{NÜS} NSE gruplarının klinik ve ekokardiyografik özellikleri

	Stabil ^{NÜS} NSE	Artmış ^{NÜS} NSE	P değeri
Kadın cinsiyet	21 (%75)	7 (%25)	0.18
Hipertansiyon	17 (%70.8)	7(%29.2)	0.59
Diyabet	8 (%100)	-	0.04*
İnme veya geçici iskemik atak öyküsü	-	2 (%100)	0.10
Aterosklerotik kalp hastalığı	5 (%71.4)	2 (%28.6)	1.0
CHA ₂ DS ₂ VASc \geq 2	18 (%69.2)	8 (%30.8)	0.76
SA çapı (cm)	4.1 (0.62)	4.5 (0.55)	0.02*
SVDSÇ(cm)	4.95 (0.37)	5 (0.6)	0.75
SVSSÇ (cm)	2.9 (0.65)	3 (0.2)	0.32
sPAB (mmHg)	30 (8.75)	35 (20)	0.19
SAA velositesi (cm/sn)	39.2 (33.32)	32 (44)	0.86

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

*P<0.05

CHA₂DS₂ VASc = birleşik risk skoru [her biri 1 puan]: konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş \geq 75 (2 puan), diyabet, inme (2 puan), yaş \geq 65, vasküler hastalık, kadın cinsiyet, SA: Sol atriyum, SAA: Sol atriyal appendiks, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı,

Tablo 5: Artmış^{NÜS} NSE ve stabil^{NÜS} NSE gruplarında işlem ilişkili parametreler

	stabil ^{NÜS} NSE	Artmış ^{NÜS} NSE	P değeri
min. ACT (sn)	251 (68.5)	269 (53.75)	0.16
min.DKB (mmHg)	50 (7.5)	50 (15)	0.41
min. SKB (mmHg)	80 (12.5)	80 (31.25)	0.85
maks.DKB (mmHg)	80 (17.5)	80 (1.25)	0.64
maks. SKB (mmHg)	140 (40)	130 (37.5)	0.57
Toplam işlem süresi (dk)	150 (57.5)	150 (65)	0.68
Ponksiyon-septostomi süresi (dk)	20 (12.5)	15 (7.5)	0.16
İşlem öncesi AF ritmi	5 (%83.3)	1 (%16.7)	0.64
Kardiyoversiyon ihtiyacı	5 (%45.5)	6 (%54.5)	0.13
min. ACT < 250 sn	13 (%81.3)	3 (%18.7)	0.14

Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir. Numerik değişkenler medyan(IQR) olarak verilmiştir.

*P<0.05

ACT:activated clotting time (aktive pıhtılaşma zamanı), AF: Atriyal fibrilasyon, DKB: Diyastolik kan basıncı, min: Minimal (en düşük), maks: Maksimal (en yüksek), SKB: Sistolik kan basıncı

olarak daha büyük olduğunu vurgularken; işlem ilişkili SVO ile LA çapı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.(13,20)

Radyofrekans ablasyon öncesi ritmin sinüs olmasının tromboemboli insidansı ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmadaki gibi, hastalarımızın ablasyon öncesi ritmi ile NSE artışı arasında bir ilişki bulunmamıştır. (8)

Schröckel ve ark. ın (21) ulaştığı AF ablasyonu sırasında serebral embolinin aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) tanımlı hastalarda daha sık ortaya çıktığı sonucunun aksine çalışmamızda ASKH hikayesi NSE artışı ile ilişkili bulunmamıştır.

Önceki çalışmalarda işlem sırasındaki kan basıncı ile serebral embolik olaylar arasındaki ilişkiye değinilmemiştir. Çalışmamızın en dikkat çekici bulgusu artmış⁵⁰ NSE grubunda işlem sırasındaki en düşük SKB değerinin anlamlı

olarak daha düşük olmasıdır. Buradan kan basıncındaki düşüşün işlem ilişkili serebral komplikasyonları artırarak nöronal hasar biyomarkeri olan serum NSE düzeylerinde artışa neden olduğu spekülasyonu yapılabilir. Bunun yanında anestezi ajanlar da hipotansiyon ve nöronal hasara sebebiyet verip NSE düzeylerinde artışa sebep olmuş olabilir. Ancak tüm RFA işlemleri genel anestezi altında yapılmış olduğundan ve anestezi almayan bir kontrol grubu olmadığından anestezi ajanlarının serum NSE düzeylerine olan etkisi kesin bir şekilde değerlendirilemez.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı ablasyon öncesi ve sonrasında difüzyon MRG çekimlerinin yapılmamış olmasıdır; klinik serebral emboli taraması sadece karşılaştırmalı nörolojik muayane ile yapılmıştır ve nörokognitif testler hastaların düşük eğitim seviyeleri nedeniyle uygulanamamıştır. Her ne kadar çalışmamızın kuvvet analizi hasta sayısının yeterli olduğunu düşündürse de,

çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliği vaka sayısını az olması nedeniyle kısıtlıdır. Bütün ablasyon işlemleri genel anestezi altında yapıldığından anestezi ilişkili nöronal hasar olup olmadığı ayırımı yapılamamıştır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise kontrol grubunun olmamasıdır.

Sonuç olarak: Bu çalışma AF ablasyonunun, nöronal hasar biyomarkeri olan serum NSE düzeylerine etkisini araştıran ilk çalışmadır; serum NSE seviyeleri AF ablasyonu yapılan hastaların büyük kısmında artış göstermiş ve üçte birinde normalin üst sınırını aşmıştır. Serum NSE seviyelerinin seri ölçümü PVI uygulanan hastalarda asemptomatik akut nöronal hasarın saptanmasına katkıda bulunabilir. Çalışmamızın sonuçları PVI sonrası nörolojik sonuçlarını öngörmeye NSE değerinin cut-off değerini ve klinikte kullanılabilirliğini araştırarak diğer çalışmalara öncülük edecektir.

KAYNAKLAR

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130: e199-267.
3. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-38.
4. Haesler KG, Koch L, Herm J, et al. 3 Tesla MRI-detected brain lesions after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: results of the MACPAF study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 14-21.
5. Müller P, Halbfass P, Szöllösi A, et al. Impact of periprocedural anticoagulation strategy on the incidence of new-onset silent cerebral events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 46(3): 203-211
6. von Barry C, Deneke T, Arentz T, et al. Silent cerebral events as a result of left atrial catheter ablation do not cause neuropsychological sequelae—a MRI-controlled multicenter study. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 43: 217-226.
7. Müller P, Maier J, Dietrich JW, et al. Association between left atrial low-voltage area, serum apoptosis, and fibrosis biomarkers and incidence of silent cerebral events after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2015; 44: 55-62.
8. Sramko M, Peichl P, Wichterle D, et al. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 349-354.
9. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, et al. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-1195.
10. Rech TH, Vieira SR, Nagel F, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after in-hospital cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R133.
11. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, et al. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 2000; 31: 645-650.
12. Scaglione M, Blandino A, Raimondo C, et al. Impact of ablation catheter irrigation design on silent cerebral embolism after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: results from a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 801-805.
13. Martinek M, Sigmund E, Lemes C, et al. Asymptomatic cerebral lesions during pulmonary vein isolation under uninterrupted oral anticoagulation. *Europace* 2013; 15: 325-331.

14. Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, et al. Prevention of periprocedural ischemic stroke and management of hemorrhagic complications in atrial fibrillation ablation under continuous warfarin administration. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24: 510-515.
15. Gaita F, Caponi D, Pianelli M, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a cause of silent thromboembolism? Magnetic resonance imaging assessment of cerebral thromboembolism in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 1667-1673.
16. Wissner E, Metzner A, Neuzil P, et al. Asymptomatic brain lesions following laserballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace* 2014; 16: 214-219.
17. Kosiuk J, Kornej J, Bollmann A, et al. Early cerebral thromboembolic complications after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: incidence, characteristics, and risk factors. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1934-1940.
18. Srivatsa UN, Danielsen B, Anderson I, et al. Risk predictors of stroke and mortality after ablation for atrial fibrillation: the California experience 2005-2009. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1898-1903.
19. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014; 129: 2638-2644.
20. Lickfett L, Hackenbroch M, Lewalter T, et al. Cerebral diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a tool to monitor the thrombogenicity of left atrial catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 1-7.
21. Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, et al. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12: 52-57.

