

# Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review

Dr. Mevlüt Serdar Kuyumcu

**Hazırlayan:** Dr. Mevlüt Serdar Kuyumcu

Çalışma Adı:

**Pulsed Field Ablation of Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review**

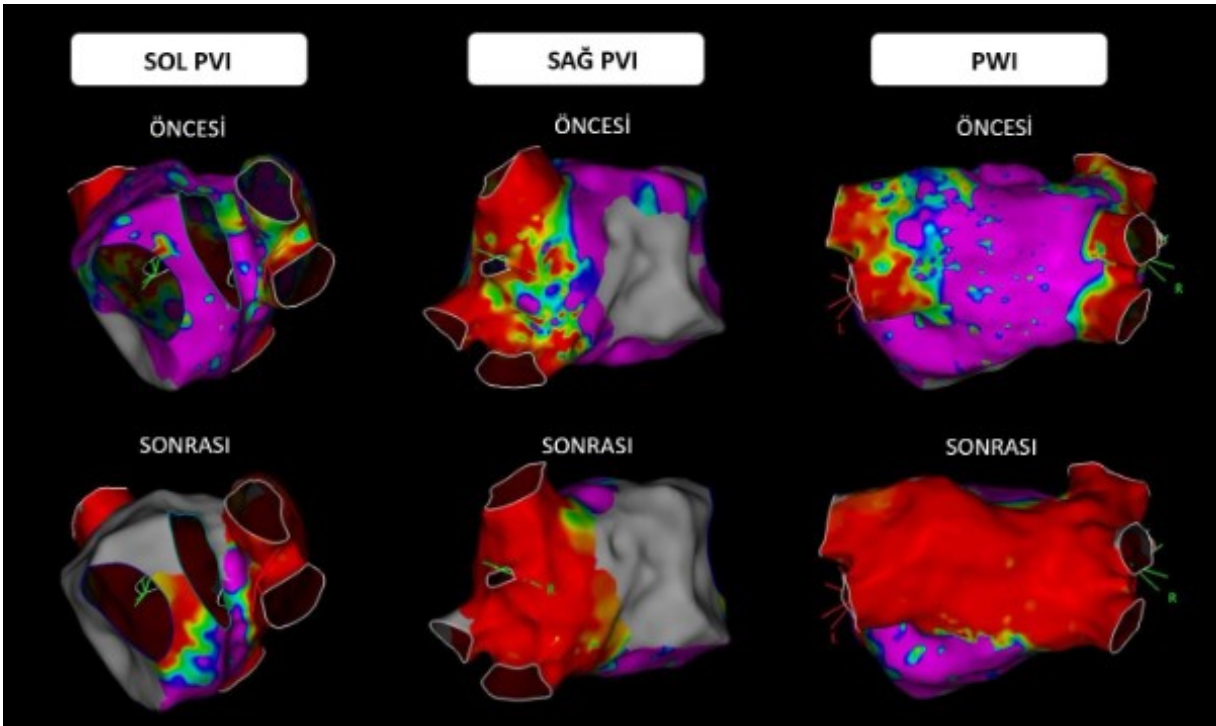
Link: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/24/11/10.31083/j.rcm2411337>

## Giriş:

Aritmilerin tedavisinde tarihsel olarak ilk önce doğrudan akım (DC) ablasyon kullanıma girmiş olup miyokardiyal perforasyon gibi komplikasyonların yüksek oranda görülmesi sebebiyle, radyofrekans ablasyon (RFA) teknolojisi geliştirilmiştir. RFA'da kateterden radyofrekans uygulanarak dokuda rezistan ısınma meydana gelmesi sonucu kalıcı hasar oluşturulmakta olup bu ısınmanın hedef dokuya sınırlı kalmayarak komşu dokulara yayılması ile komplikasyonlar görülebilmektedir. Pulmoner ven izolasyonu (PVI) esnasında pulmoner venlerin ostiumlarının hasarlanması sonucunda uzun vadede pulmoner venöz stenoz gelişebilmektedir. Başta atriyal fibrilasyon (AF) ablasyonu olmak üzere sol atriyumda uygulanan RFA'da sol atriyumun posterior duvarında komşuluğu olan özefagusta termal hasar gelişimi ve atriyo-özefageal fistül oluşumu, en çok korkulan komplikasyonlardan biridir. Bunun dışında sağ pulmoner venlere yönelik PVI uygulaması ile birlikte sağ atriyumda, özellikle krista terminalis komşuluğu bölgelerde, RFA uygulaması ile birlikte geçici veya kalıcı frenik sinir paralizisi de gelişebilmektedir. Ek olarak, DC ablasyon kadar olmasa da miyokardiyal perforasyon, perikardiyal efüzyon ve/veya tamponad gelişimi ve koroner arter hasarı gibi komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir.

Klinik pratikte RFA dışında dokuyu soğutarak hasar ve nekroz gelişimini sağlayan kriyoablasyon da kullanılmakta olup güvenlik profili ve komplikasyon oranları, RFA ile benzer düzeydedir.

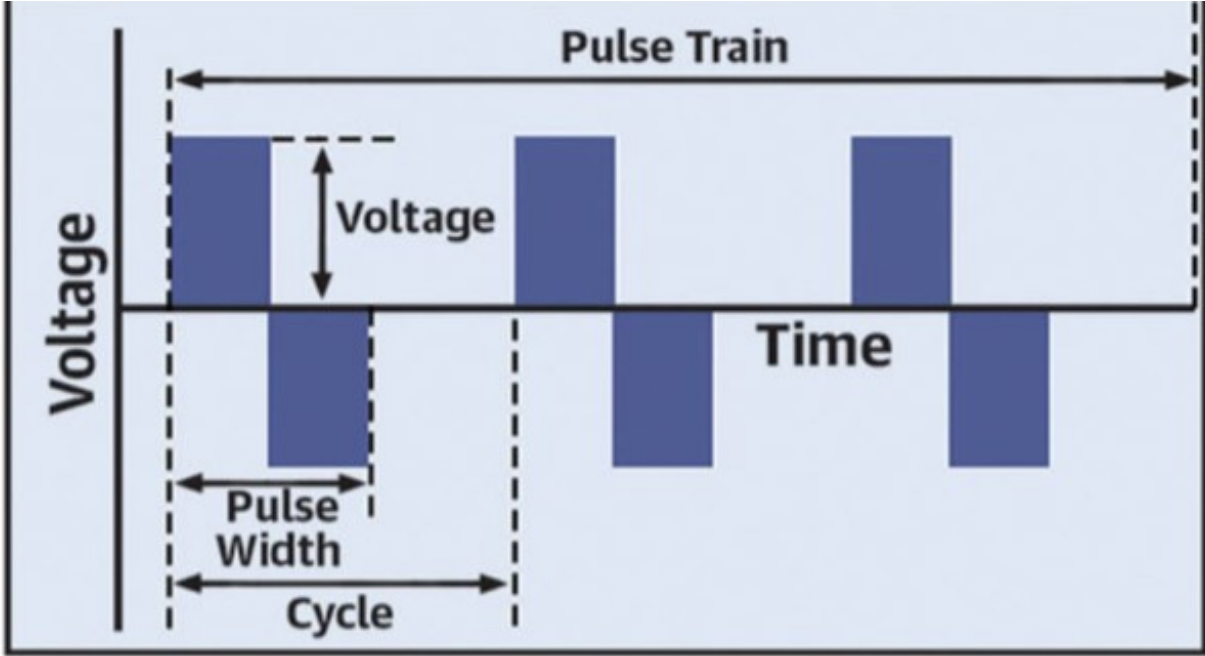
Komplikasyon ihtimalini azalmasına rağmen hedef dokuda istenen düzeyde hasar oluşturabilecek yeni bir tedavi modalitesi arayışı ile pulsed field ablasyon (PFA) geliştirilmiştir. PFA, biyofiziksel olarak hücre membranında nanometrik olarak elektroporasyona yol açmakta ve herhangi bir termal hasar mekanizması kullanmadan doku nekrozu oluşturmaktadır (Şekil 1). Farklı dokuların elektriksel alana verdiği elektroporasyon yanıtının birbirinden farklı olması sebebiyle PFA'nın elektriksel alan ayarlamasına göre doku seçiciliği bulunmaktadır.



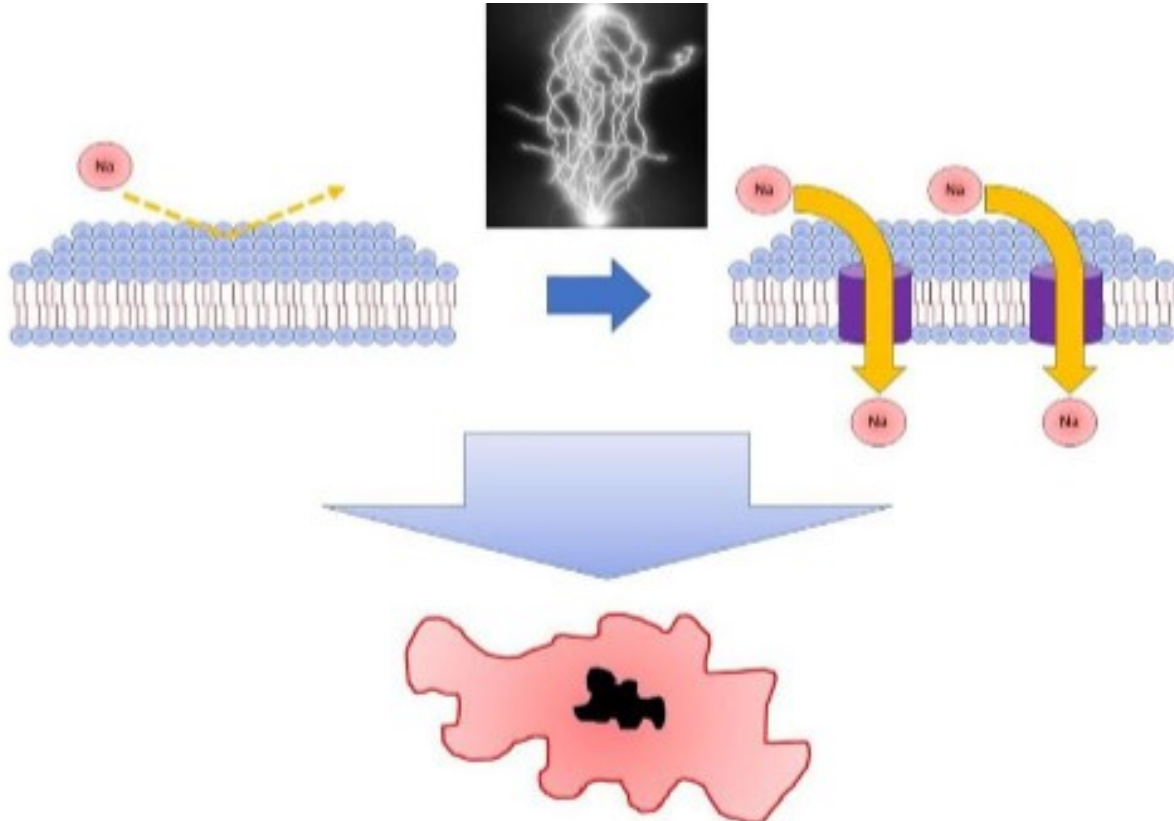
**Şekil 1.** PFA ile pulmoner ven izolasyonu (PVI) ve posterior duvar izolasyonu (PWI) uygulaması. Elektroanatomik olarak sol atriyum işlem öncesinde ve Farapulse PFA Sistemi kullanılarak ablasyon yapıldıktan 3 ay sonra haritalanmıştır. Şekil, orjinal metinden uyarlanmıştır.

## Pulsed Field Ablasyon Biyofiziği:

Hücre duvarı çift katlı fosfolipit tabakadan oluşmakta olup polarize moleküllerin geçişine karşı mükemmel bir bariyer görevi görmektedir. Belirli bir pulse genişliği, siklus uzunluğu ve voltajda uygulanan elektriksel alan, hücre duvarında porasyon oluşumuna yol açmaktadır. Bu elektriksel alanın belirli bir süre boyunca devam ettirilmesi durumunda oluşan elektroporasyon sayesinde hücre duvarının permeabilitesi artmakta ve hücre içine iyon translokasyonu meydana gelmektedir. Nekroz gelişiminin mekanizmasına yönelik ortaya sürülen fikirler arasında; iyon dengesinin tekrar sağlanması için adenosin trifosfat (ATP) kullanımı ile ATP depolarının tüketilmesi, iyon kanallarının bozulması, artmış kalsiyum içe akımı ve hücre homeostazının bozulması bulunmaktadır. Hücre duvarında geri dönüşsüz elektroporasyon oluşumunun sağlanması, uygulanan pulsed field'in amplitüdüne, genişliğine, pulse sayısına, dalga türüne (monofazik veya bifazik) ve pulse siklus uzunluğuna bağlıdır (Şekil 2 ve 3). Bu değişkenler, aynı zamanda uygulanan elektriksel alanın doku seçiciliğini de belirlemektedir (Şekil 4).

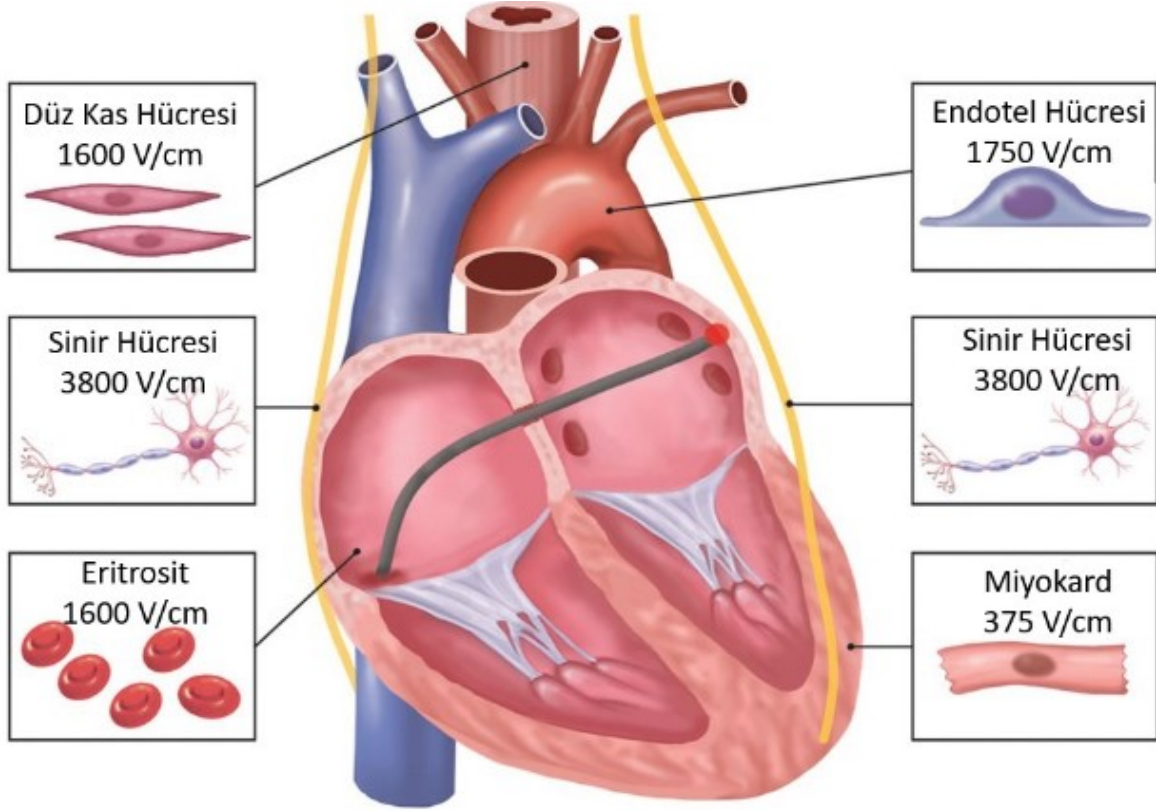


**Şekil 2.** PFA dalga boyu değişkenleri. Uygulanan voltaj, pulse genişliği, siklus uzunluğu ve pulse train süresi üzerinde değişiklikler yapılarak hedeflenen dokuya yönelik izole ablasyon uygulanabilmektedir. Şekil, orjinal metinden alınmış olup Steiger NA ve ark. tarafından düzenlenmiştir.



**Şekil 3.** Geri dönüşsüz elektroporasyon oluşumu. Elektriksel alan uygulanan çift katmanlı fosfolipid hücre duvarında nanoporasyon meydana gelmektedir. Bu porasyonları kullanarak ekstrasellüler ortamda bulunan iyonlar hücre içine girmekte olup hücre homeostazını bozmakta ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Şekil, orjinal metinden alınmış olup Steiger NA ve ark. tarafından düzenlenmiştir.

metinden alınmış olup Steiger NA ve ark. tarafından düzenlenmiştir.



**Şekil 4.** PFA'nın doku seçiciliğine sahip olması yoluyla frenik sinir, özefagus, koroner vasküler yapılar veya dolaşımdaki eritrositlere zarar vermeden miyokarda hasar meydana getirilebilmektedir. Şekil, orjinal metinden alınmış olup Steiger NA ve ark. tarafından düzenlenmiştir.

#### **Pulsed Field Ablasyonu Etkileri:**

Çalışma prensibine göre PFA'nın doku seçiciliği yüksek olması beklenmekte olup bu hipotezin kanıtlanması için Hsu ve ark. tarafından hayvan deneyi olarak in vivo PFA ablasyonu uygulaması yapılmıştır. Bu çalışmada domuz modelleri üzerinde güvenlik sınırlarının üzerinde düzeyde ve sirküler irrigasyonlu kateter yoluyla başta pulmoner ven ostiumu ve iç yüzeyleri ile frenik sinir trasesinde atriyal dokular olmak üzere çeşitli dokulara PFA uygulanmış olup ablasyondan 30 gün sonra elektroanatomik haritalama ve bunu takiben histopatolojik inceleme yapılmıştır. PFA, bu çalışmada bipolar olarak bifazik paternde 250 milisaniye (msn) boyunca 1800 V ile uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ise deney hayvanlarında pulmoner ven stenozu gelişimi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş, frenik sinir veya özefageal hasar gelişimi gözlenmemiştir. İlave olarak pulmoner venöz osteal PFA uygulamasının elektriksel izolasyon başarısının çok yüksek olduğu ve tüm denek modellerinde efektif pulmoner venöz izolasyonun elde edildiği görülmüş olup histopatolojik incelemelerde ise hedeflenen dokuda efektif sirküferensiyal transmural nekrozun geliştiği görülmüştür. Frenik sinir trasesi boyunca supratrapötik güçte PFA uygulamasının hem gross hem de histopatolojik incelemede frenik sinir hasarına yol açmadığı görülmüştür. Post-prosedürel analizlerde uygulanan x-ray görüntüleme, akım hızı değerlendirmesi ve intrakardiyak ekokardiyografide; pulmoner venin osteal bölge ablasyonu veya iç yüzeyi ablasyonu uygulanan, deneklerin hiçbirinde pulmoner venöz stenoz gelişimi gözlenmemiştir. Supratrapötik güçte PFA uygulamasının özefageal hasara yol açmadığı da tespit edilmiştir. Güncel başka bir çalışmada özefagusa yakın bölgelere supratrapötik güçte PFA uygulamasıyla özefageal hasar oluşmadığı görülmüştür. PFA üzerine yapılan klinik çalışmalarda da post-prosedürel gastroözefagoduodenoskopi ve torakal kardiyak manyetik rezonans görüntülemelerde özefageal hasarı gösteren bir bulgu tespit edilmemiştir.

Köpek modeli üzerine hayvan deneyi yapılan başka bir çalışmada ise pulmoner venöz stenoz gelişimine yönelik ileri bir inceleme yapılması amacıyla RFA ve PFA uygulanan modellerin pulmoner venöz 3 boyutlu tomografik anjiyografik değerlendirmeleri kıyaslanmış olup RFA uygulanan modellerde progresif olarak ilerleyen pulmoner venöz stenoz gelişimi aşamaları tespit edilirken PFA uygulanan modellerde pulmoner venöz akımda minimal değişikliklerin olduğu görülmüştür.

Stewart ve ark. tarafından yapılan domuz modeli üzerine hayvan deneyi çalışmasında üzerinde 9 adet enerji aktarımı ve elektrogram kayıt elektrodu bulunan sirküler kateter (PVAC GOLDTM, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ve bifazik pulse train uygulayabilen deneysel bir PFA jeneratörü kullanılarak 10 saniye içinde 500 V'a ulaşabilen 5'li train halinde 60 pulse verilmiş olup kontrol grubunda RF ablasyon uygulanan deneklere kıyasla lokal elektrogram kayıtlarında daha belirgin düşüş, daha iyi capture kaybı gelişimine sahip ve özefageal veya frenik sinir hasarı oluşturmayan transmural lezyon oluşumu izlenmiştir.

#### **Pulsed Field Ablasyonu Kullanım Kısıtlılıkları:**

Güvenlik değerlendirmelerinde elektroporasyon uygulamasının, ark oluşumu denilen bir tabloya yol açabileceği konuşulmaktadır. Uygulanan enerjinin belirli bir eşik değerini aşması sonucunda hızlı bir şekilde gaz açığa çıkışı ile şok

dalgası oluşturarak barotravmaya yol açabileceği belirtilmektedir. Hsu ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kateter ucunda yanma veya buhar baloncukları oluşumu görülmemiş olup hayvan deneyi vakalarında perikardiyal efüzyon, kardiyak tamponad veya mural trombüs gelişimi görülmemiştir.

PFA uygulaması sonucunda muhtemel olarak elektrolize bağlı mikro-balonların oluşmasının sessiz serebral enfarktlara yol açabileceği öne sürülmektedir. Köpek modeli ile yapılan bir hayvan deneyinde asendan aortada PFA uygulaması ile sessiz serebral enfarkt gelişiminin gözlenmediği belirtilmiştir. IMPULSE/PEFCAT çalışmasında Reddy ve ark. tarafından PFA uygulanan 13 hastaya serebral manyetik rezonans görüntüleme uygulanmış olup sessiz serebral enfarkt bulgusuna rastlanmamıştır. Aynı ekip tarafından yapılan başka bir çalışmada ise fokal PFA kateteri kullanımında hastaların %9,8'inde asemptomatik serebral lezyonlar görülmüştür. Bununla birlikte AF üzerinde RF ablasyon uygulanan hastalarda multi-modalite görüntüleme yöntemiyle %67'sinde sessiz serebral lezyonlar görüldüğüne dair bulgular mevcuttur.

#### **Yorum:**

Literatürün kapsamlı analizi, AF tedavisinde devrim niteliğinde termal olmayan bir ablasyon yöntemi olarak PFA'nın önemli potansiyelini vurgulamaktadır. PFA, IRE'yi tetiklemek için hızlı elektrik darbeleri kullanarak yenilikçi bir yaklaşım sunar ve kollateral kardiyak yapıları termal yaralanmadan korurken hassas miyokardiyal doku ablasyonu sağlar. IMPULSE, PEFCAT, PEFCAT II ve inspiRE çalışmalarından elde edilen bulgular, dayanıklı PVI elde etmede ve termal kaynaklı komplikasyon riskini azaltmada PFA'nın güvenliğini ve etkinliğini vurgulamaktadır. MANIFEST-PF ve EU-PORIA kayıtları, gerçek dünya senaryolarında olumlu klinik sonuçları ve PFA ile ilişkili minimum olumsuz olayları ortaya koyarak kanıtları daha da güçlendirmektedir. Ayrıca, geleneksel termal ablasyon teknikleriyle yapılan doğrudan karşılaştırmalar, PFA'nın frenik sinir felci meydana gelmeden karşılaştırılabilir prosedür etkinliği ve daha kısa prosedür süreleri gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar umut verici olsada, mevcut ablasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında PFA'nın uzun vadeli başarısını ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla araştırma ve devam eden klinik araştırmalar zorunludur. PFA gelişmeye devam ettikçe AF ablasyon prosedürlerinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir ve hastalara ve klinisyenlere geleneksel termal ablasyon yöntemlerine güvenli ve etkili bir alternatif sunar.