

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATRİYUM FİBRİLASYONUNDA BİFAZİK VE
MONOFAZİK KARDİOVERSİYONUN
KOAGULASYON SİSTEMİNE ETKİSİ

Dr. Murat TARAKTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2009

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATRİYUM FİBRİLASYONUNDA BİFAZİK VE
MONOFAZİK KARDİOVERSİYONUN KOAGULASYON
SİSTEMİNE ETKİSİ

Dr. Murat TARAKTAŞ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

Doç.Dr. Alparslan BİRDANE

ESKİŞEHİR

2009

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Murat TARAKTAŞ' A ait "Atriyum fibrilasyonunda bifazik ve monofazik kardiyoversiyonun koagülasyon sistemine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:06.02.2009

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Necmi ATA

(Kardiyoloji Anabilim Dalı)

Üye : Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR

(Kardiyoloji Anabilim Dalı)

Üye: Doç. Dr. Alparslan BİRDANE

(Kardiyoloji Anabilim Dalı)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunun
...../...../2009 Tarih ve/..... kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ

Dekan

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen başta tez danıőmanım Doç. Dr. Alparslan BİRDANE olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Bilgin TİMURALP'e, Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR'a, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e , Prof. Dr. Yüksel AVUŐOđLU'na, Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN'e, asistan arkadaşlarıma, hemőire ve personelimize; ayrıca kan bankasında çalıőan teknisyen arkadaşlarıma, Dr. Ahmet MUSMUL'a ve Yrd. Doç. Dr. Olga Meltem AKAY'a çok teőekkür ederim.

ÖZET

TARAKTAŞ M. Atriyum fibrilasyonunda bifazik ve monofazik kardiyoversiyonun koagulasyon sistemine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009. Atriyum fibrilasyonda kardiyoversiyonun hemostaz üzerine olan etkileri araştırılmış olmakla birlikte monofazik ve bifazik kardiyoversiyon yöntemlerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Çalışmaya elektriki kardiyoversiyon endikasyonu konmuş ve yaş ortalaması $64,3 \pm 9,7$ olan 14'ü erkek ve 26'sı bayan olmak üzere toplam 40 hasta dahil edildi. Kardiyoversiyon işlemi transtorasik anterolateral yöntemle monofazik ve bifazik olarak yapıldı. EKV'un koagulasyon ve inflamasyona etkisini araştırmak için işlemden hemen önce, işlemden 5 dakika sonrası ve işlemden 30 dakika sonrası olmak üzere 3 kere fibrinojen, D-dimer, sP-Selectin, aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri, lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri, Protrombin fragment 1+2 değerleri, monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri, nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri ve hs-CRP ise EKV işlem öncesi ve işlemden 1 hafta sonra olmak üzere 2 kere çalışıldı. Monofazik ve bifazik dalga formlarıyla EKV yapılan hastaların çalışılan bu değerleri karşılaştırıldığında her iki yöntem ile hs-CRP dışındaki markerlarda artış olmakla birlikte iki yöntem arasında istatistikî olarak belirgin fark bulunmamıştır. hs-CRP düzeylerinde her iki grupta da birinci haftada işlem öncesine göre düşüş gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak hs-CRP'nin bir hafta sonra tekrarlanmış olmasını düşünmekteyiz. Sonuçta iki EKV yöntemi arasında olası tromboembolik komplikasyon açısından birbirlerine üstünlük sağlayamadığını ve bu yönden birbirlerine tercih sebebi olamayacaklarını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atriyum fibrilasyonu, elektriki kardiyoversiyon, koagulasyon, inflamasyon, trombosit fonksiyonları

ABSTRACT

TARAKTAS M. The effect of biphasic and monophasic cardioversion on coagulation system in atrial fibrillation. Eskisehir Osmangazi University Faculty Of Medicine, Department Of Cardiology, Speciality in Medicine Thesis, Eskisehir, 2009. Previous research has studied the effect of cardioversion on hemostasis in the atrial fibrillation, however a comparative study between monophasic and biphasic cardioversion methods does not exist. In this study there are total of 40 patients who underwent electrical cardioversion (ECV). Fourteen of the patients are male and 26 of them are female, and the average age is $64,3 \pm 9,7$. Monophasic and biphasic cardioversion procedures have been applied with transthoracic anterolateral method. To explore the effect of ECV on coagulation and inflammation, fibrinogen, D-dimer, sP-Selectin, the percentage of active thrombocytes (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) among all thrombocytes, the percentage of aggregate of lenfocyte + thrombocyte (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) among all lenfocytes, Prothrombin fragment 1+2, the percentage of aggregate of monocyte + thrombocyte (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) among all monocytes, the percentage of aggregate of neutrophil + thrombocyte (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) among all neutrophils are studied total of 3 times; just before, 5 minutes after, and 30 minutes after the procedure. In addition, hs-CRP is studied total of 2 times; just before and 1 week after the procedure. When we compared these values for patients who underwent monophasic and biphasic waveform ECV, all the markers except hs-CRP increased, however the differences were not statistically significant. We observed that hs-CRP levels decreased in the first week when compared with before procedure levels. We believe the reason for this is the repeated hs-CRP one week after the procedure. As a result, neither of these two ECV methods is superior to each other from a thromboembolic complication point of view, and therefore there is no motivation to prefer one against the other.

Keywords: Atrial fibrillation, electrical cardioversion, coagulation, inflammation, thrombocyte functions

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|---|-------|
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Atriyum Fibrilasyonunun Epidemiyolojisi..... | 3 |
| 2.2. Atriyum Fibrilasyonunda Elektrokardiyografi | 4 |
| 2.3. Atriyum Fibrilasyonunun Sınıflandırması..... | 4 |
| 2.4. Atriyum Fibrilasyonunun Fizyopatolojisi | 5 |
| 2.5. Atriyum Fibrilasyonunun Hemodinami Üzerine Etkileri..... | 7 |
| 2.6. Atriyum Fibrilasyonunda Klinik..... | 7 |
| 2.7. Atriyum Fibrilasyonunda Ekokardiyografi | 8 |
| 2.8. Atriyum Fibrilasyonunda Tedavi..... | 9 |
| 2.9. Atriyum Fibrilasyonun Tedavisinde Kardiyoversiyon..... | 12 |
| 2.10. Normal Hemostaz | 15 |
| 2.10.1. Primer Hemostaz..... | 15 |
| 2.10.2. Sekonder Hemostaz..... | 19 |
| 2.10.3. Fibrinolitik Sistem..... | 22 |

| | |
|--|----|
| 2.10.4. Trombositlerin Fonksiyon Analizi | 23 |
| 2.11. Atriyum Fibrilasyonu ve Hemostaz | 24 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER | 26 |
| 4. BULGULAR | 31 |
| 5. TARTIŞMA..... | 68 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 74 |
| KAYNAKLAR..... | 75 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| ADP: | Adenozin difosfat |
| AF: | Atriyum fibrilasyonu |
| AFASAK 2: | The second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulant Therapy Study |
| AFFIRM: | Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Study |
| aPTT: | Aktive parsiyel tromboplastin zamanı |
| Ark. | Arkadaşları |
| ATP: | Adenozin trifosfat. |
| ATIII: | Antitrombin III |
| β -TG: | Beta thromboglobulin |
| CAPRAF: | Candesartan in the Prevention of Relapsing Atrial Fibrillation |
| CRP: | C reaktif protein |
| EKG: | Elektrokardiyografi |
| EKO: | Ekokardiyografi |
| EKV: | Elektriki kardiyoversiyon |
| EYB: | Elektiriksel yeniden biçimlenme |
| FDPs: | Fibrin yıkım ürünleri. |
| FP A: | Fibrinopeptid A |
| FP B: | Fibrinopeptid B |
| FS: | Fosfatidil serin |

| | |
|-----------|--|
| HK: | Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen |
| hs-CRP: | Yüksek sensitiviteli C reaktif protein |
| INR: | internasyonal normalize oran |
| KV: | Kardiyoversiyon |
| M.T. : | Murat Taraktaş |
| PAF: | Platelet aktive edici faktör |
| pAI-1: | Plazminojen aktivator inhibitör- 1 |
| PDGF: | Platelet derived growth faktör |
| PF4: | Platelet faktör 4 |
| PK: | Prekalikrein |
| PL: | Fosfolipid |
| PMNL: | Polimorf nüveli lökositler |
| PT: | Protrombin zamanı |
| RACE: | Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation Study |
| SA: | Sol atriyum |
| SAA: | Sol atriyal apendiks |
| SAFIRE-D: | Symptomatic atrial fibrillation investigation and randomized evaluation of dofetilide) Study |
| SEK: | Spontan eko kontrast |
| SPAF III: | Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III |
| SR: | Sinüs ritmi |
| TF: | Doku faktör |

| | |
|-------|---------------------------------|
| TFPI: | Doku faktör yolu inhibitörü |
| TH: | Trombin. |
| TNF: | Doku nekrotizan faktör |
| TÖE: | Transözofajiyal ekokardiyografi |
| t-pA: | Doku plazminojen aktivatörü |
| TSP: | Thrombospondin |
| TTE: | Transtorasik ekokardiyografi |
| TxA2: | Tromboksan A2 |
| u-pA: | Urikinase tipi plazminojen |
| vWF: | von Willebrand Faktör |

TABLOLAR

- Tablo 3.1. Çalışmada bakılan kan parametreleri ve değerlendirildikleri fonksiyonlar.28
- Tablo 4.1. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 2) ile karşılaştırılması.31
- Tablo 4.2. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların (Grup 2) kullandıkları ilaçlar Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların (Grup 2) SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma ve çalışmaya alınan tüm hastaların SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma oranlarının karşılaştırılması.....33
- Tablo 4.3. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgularda (Grup 2) hasta başına ortalama uygulanan joule ve EKV sayısı 34
- Tablo 4.4. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların (Grup 2) SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de

| | |
|--|----|
| kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma ve çalışmaya alınan tüm hastaların SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma oranlarının karşılaştırılması.. | 35 |
| Tablo 4.5. Çalışmada bakılan kan parametreleri ve alınma zamanları..... | 36 |
| Tablo 4.6. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması..... | 37 |
| Tablo 4.7. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması..... | 38 |
| Tablo 4.8. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) fibrinojen düzeyleri karşılaştırılması..... | 39 |
| Tablo 4.9. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki D-dimer değerlerinin karşılaştırılması..... | 40 |
| Tablo 4.10. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki D-dimer değerlerinin karşılaştırılması..... | 41 |
| Tablo 4.11. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) D-dimer düzeyleri karşılaştırılması.... | 42 |

| | |
|---|----|
| Tablo 4.12. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki sP-Selectin değerlerinin karşılaştırılması. | 43 |
| Tablo 4.13. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki sP-Selectin değerlerinin karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 4.14. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) sP-Selectin düzeyleri karşılaştırılması.. | 45 |
| Tablo 4.15. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 46 |
| Tablo 4.16. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 47 |
| Tablo 4.17. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 48 |
| Tablo 4.18. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 49 |
| Tablo 4.19. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 50 |
| Tablo 4.20. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) lenfosit + trombosit agregatı olarak | |

| | |
|--|----|
| değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 51 |
| Tablo 4.21. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması..... | 52 |
| Tablo 4.22. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması..... | 53 |
| Tablo 4.23. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması..... | 54 |
| Tablo 4.24. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 56 |
| Tablo 4.25. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki yüzde değerlerinin karşılaştırılması..... | 57 |
| Tablo 4.26. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 58 |
| Tablo 4.27. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 59 |
| Tablo 4.28. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 | |

| | |
|---|----|
| PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin karşılaştırılması..... | 60 |
| Tablo 4.29. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerlerinin karşılaştırılması..... | 61 |
| Tablo 4.30. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması... .. | 62 |
| Tablo 4.31. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması... .. | 62 |
| Tablo 4.32. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması...63 | |
| Tablo 4.33. Çalışmaya alınan 40 hastanın fibrinojen değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi... .. | 63 |
| Tablo 4.34. Çalışmaya alınan 40 hastanın D-dimer değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi... .. | 64 |
| Tablo 4.35. Çalışmaya alınan 40 hastanın sP-Selektin değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi..... | 64 |
| Tablo 4.36. Çalışmaya alınan 40 hastanın aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi... .. | 65 |
| Tablo 4.37. Çalışmaya alınan 40 hastanın lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi..... | 65 |
| Tablo 4.38. Çalışmaya alınan 40 hastanın monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi..... | 66 |
| Tablo 4.39. Çalışmaya alınan 40 hastanın Protrombin fragment 1+2 değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi... .. | 67 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.40. Çalışmaya alınan 40 hastanın nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi..... | 67 |
| Tablo 4.41. Çalışmaya alınan 40 hastanın hs-CRP değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi... .. | 67 |

1. GİRİŞ

Atriyum fibrilasyonu (AF) sık görülen bir kronik kardiyak ritim bozukluğudur(1). Erkeklerde ve ilerleyen yaş ile prevalansı artmaktadır(2). Tromboembolizm ve kalp yetmezliği başta olmak üzere uzun dönemde önemli morbidite ve mortalite nedenidir(3). Atriyum fibrilasyonu elektriki kardiyoversiyon (EKV) yöntemi kullanarak sinüs ritmine döndürülebilir. Kardiyoversiyon işleminden sonra hastalarda tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla 48 saatten uzun süreli AF'da işlemden önce ve sonra warfarin ile antikoagülasyon önerilmektedir(4-6).

Kardiyoversiyondan sonra sinüs ritmi (SR) sağlanan hastalarda tromboembolik olayların mekanizma ve patogenezi tamamen anlaşılamamıştır. Mekanizma kısmen gecikmiş sol atriyum sistolü ve sol atriyumun mekanik disfonksiyonu veya uzun süreli AF'nun SR'e döndürülmesi sonrası oluşan stunning ve bunlara bağlı olarak staz gelişimi ile açıklanmaktadır(7-8). Kardiyoversiyondan hemen sonra hemostatik mekanizmalarda aktivasyon artışı sınırlı çalışmalarda gösterilmiştir(9). Gerek trombositlerin ve gerekse koagülasyon sisteminin aktivasyonunu gösteren testler ve EKV arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bu testler arasında bulunan prothrombin fragment 1+2, D-dimer, sP-Selectin, CD62 P /PE, MOIgG1 /RPE, MOIgG2b /FITC, CD41 FITC ile AF ve koagülasyon sistemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir(10-17).

Kardiyoversiyon işlemi farmakolojik veya elektriki olarak uygulanmaktadır. Elektriki kardiyoversiyon işlemi monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu kullanılarak yapılmaktadır. Kardiyoversiyon uygulanan AF'lu hastalarda bifazik dalga formu kullanılması ile, monofazik dalga kullanılmasına göre daha düşük enerji kullanıldığı ve daha yüksek SR'ne döndürme oranı tespit edilmiştir(18). Fakat monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu kullanılarak yapılan EKV işlemi sonrası hemostatik faktörler üzerine etkileri üzerine yapılan çalışma yoktur.

Biz çalışmamızda hemostatik faktörlerin monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu kullanılarak yapılan EKV işlemlerinden nasıl etkilendiklerini araştırdık. Bu sayede AF ritmini SR'ne döndürmede kullanılan EKV işleminde monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu seçiminin hemostatik sistem göz önünde bulundurulduğunda fark olup olmadığı konusunda yararlı bilgiler elde ederek

seçilecek dalga formu ile tromboembolik komplikasyonların daha az görülmesi olasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Atriyum fibrilasyonu, atriyumda düzensiz elektriki aktivasyon ve buna bağlı olarak atriyumdaki mekanik fonksiyonlarda bozulmaya yol açan supraventriküler bir aritmidir.

2.1. Atriyum Fibrilasyonunun Epidemiyolojisi

Atriyum fibrilasyonu, erişkinlerde görülen ritim bozuklukları içinde en sık olanıdır(19). Prevalansı yaş ile birlikte artan morbidite ve mortalite açısından önemli bir aritmidir. Genç erişkinlerde %0.5'den az, 40-70 yaş arası %1.5, 70 yaş üzerinde ise %10 civarında görülmektedir(20). Framingham çalışmasında AF'lu hastaların yaş ortalaması 75 ve tüm hastaların üçte ikisinin 65 ila 85 yaşları arasında olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada erkeklerde daha sık olduğu (%2.2'ye karşılık %1.7) saptanmıştır(21).

Atriyum fibrilasyonunun prevalansını etkileyen faktörlerden biri de kardiyovasküler hastalığın olup olmamasıdır. Atriyum fibrilasyonuna başka bir kardiyovasküler hastalık eşlik etmiyor ise lone AF olarak isimlendirilir. Tüm AF grupları göz önüne alındığında lone AF sıklığı %10-30'luk kısmını oluşturur(22-23). Çoğu AF olgularında eşlik eden kardiyovasküler hastalık mevcuttur. Kronik atriyum fibrilasyonu görülme sıklığını arttıran faktörler arasında koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, alkol kullanımı, hipertansif kalp hastalığı, kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi, hipertiroidizm, cerrahi girişim, hipertrofik kardiyomiopati, konjenital kalp hastalıkları, pulmoner emboli, kronik obstruktif akciğer hastalığı sayılabilir. Gelişmiş ülkelerde hipertansiyon (%37-39) ve koroner kalp hastalığı (%17-29) en sık nedenler iken gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalıkları ön sıralardadır(24-30). Ayrıca altta yatan kalp kapak hastalıklarına eşlik eden sol atriyum büyüklüğü ile AF arasında ilişki bulunmaktadır(31-32).

Yapılan çok sayıdaki klinik çalışmalarda, SR'deki hastalar ile karşılaştırıldığında AF'lu hastalarda iki kat daha fazla ölüm olmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler hastalığın eşlik ettiği AF'lu olgularda, lone AF'lu olgulara göre prognoz daha kötüdür. Buna örnek olarak kalp kapak hastalığı olan AF olgularında iskemik stroke %17 iken, kapak hastalığı olmayanlarda %5 civarında görülmektedir(33). Atriyum fibrilasyonunda prognozu etkileyen önemli faktörler hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden kalp hastalığı varlığı ve ciddiyetidir(24).

2.2. Atriyum Fibrilasyonunda Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide sinüs ritmindeki p dalgaları görülmez, fibrilasyon veya f dalgaları mevcuttur. Atriyum fibrilasyonundaki f dalgalarının hızı dakikada 350 ile 600 vuru arasındadır ve amplitüdü, intervalleri ve morfolojileri farklıdır. Elektrokardiyografide (EKG) belirgin fibrilasyon dalgası varlığında kaba dalgalı AF, belirgin olmayan fibrilasyon dalgası varlığında ise ince dalgalı AF olarak adlandırılır(34). Atriyovenriküler nodun normal olarak çalıştığı olgularda EKG’de eşit olmayan R-R aralıkları mevcuttur. İyi seçilemeyen atrial aktiviteye düzensiz ventriküler aktivasyon eşlik ediyor ise bu ritim AF lehinedir. EKG’de dar QRS olur, fakat preeksitasyon sendromları veya dal bloğu gibi durumlar mevcut ise geniş QRS olabilir. Ventrikül hızı genelde 90-170 /dakika arasındadır.

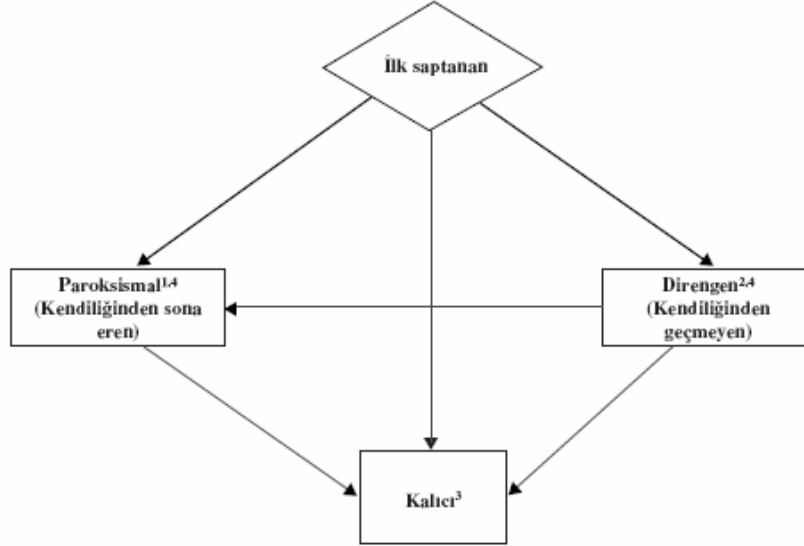


Şekil 2.1 : EKG’de V1 derivasyonda düzensiz aralıklı QRS, f dalgaları (fibrilasyon dalgaları) ile karakterize AF ritmi.

2.3. Atriyum Fibrilasyonunun Sınıflandırması

Atriyum fibrilasyonunun sınıflandırılmasında çeşitli terminolojiler kullanılır. Kullanılan parametreler arasında etiyoloji, semptom, ventrikül hızı, yüzey EKG görünümü, zaman içindeki seyri, başlangıç şekli, elektrofizyolojik özellikler, fokal radyofrekansa yanıt bulunmaktadır(35). Paroksizmal AF, 7 günden önce sonlanır. Özellikle 24 saatten önce kendiliğinden SR’ne dönme eğilimindedir. Eğer kendiliğinden SR’ne dönmez ise medikal veya elektriki kardiyoversiyon ile SR’ne döndürülebilir. Persistent AF’da ise AF atağı 7 günden uzun sürer. AF atağı er ya da geç, spontan veya daha fazla kardiyoversiyon ile SR’ne döner. Bu AF grubunda kardiyoversiyon başarısını etkileyen en önemli faktörler altta yatan kardiyovasküler hastalıklar ve sol atriyum çapıdır. AF süresi 1 aydan uzun olduğunda kronik olarak ifadenir. Atriyum fibrilasyon ne kadar eski ise kardiyoversiyon başarısı o derece

azalır. Permenant AF’de ise kardiyoversiyon ile SR sağlanamaz, etkin antikoagulan tedavi ve ventrikül hızı kontrolü önerilir. Lone AF ise yapısal kalp hastalığının olmadığı, paroksismal, direngen veya kalıcı AF’dur(36-37). (Şekil2.2).



Şekil 2.2: Atriyal fibrilasyon (AF) paternleri. 1: Genellikle 7 gün ya da daha kısa (çoğu 24 saatten kısa) süren ataklar; 2: 7 günden daha uzun süren ataklar; 3: Kardiyoversiyon başarısız ya da denenmemiş; 4: Gerek paroksismal AF, gerekse direngen AF yineleyebilir.

2.4. Atriyum Fibrilasyonunun Fizyopatolojisi

Atriyum fibrilasyonunun fizyopatolojisinde farklı görüşler öne sürülmektedir. Histopatolojik değişiklikler arasında atriyal fibrozis ve atriyum kasında kitlesel olarak azalma, fizyolojik olarak atriyum kompliyansında artma, atriyumun mekanik fonksiyonlarında kayıp ve anatomik olarak atriyum genişlemesi, AF’nda görülen ortak değişikliklerdir(38-39).

Atriyum fibrilasyonunun başlamasına neden olan temel mekanizma hızlı elektriki uyarı oluşturan ektopik bir odak ya da reentry olabilir. Son dönemde, atriyum fibrilasyonunun mekanizmasının, atriyumda refrakter doku parçacıklarının çevresinde gezinen bağımsız dalgacıklardan oluşan çok sayıda rastgele reentry ya da esas olarak pulmoner venlerden, daha az olarak vena kava superior ya da Marshall ligamanından kaynaklanan odaksal bir aktivite artışı olduğu düşünülmektedir(40). Atriyum fibrilasyonuna neden olan mekanizma ve pulmoner ven gibi bir odağın

tespit edilmesi, radyofrekans katater ablasyonu veya cerrahi yöntemler ile AF rekürrensinden başarılı olarak korunulacağı için önemlidir(41).

Atriyumdaki elektrofizyolojik özellikler arasında; purkinje lifleri ve ventrikül kası ile karşılaştırıldığında rölatif olarak kısa aksiyon potansiyel süresi, reaktivasyonun kısmen faz 3 esnasında ve genelde diastolik potansiyele dönüşün 10-50 msn içinde oluşması, artan hız ile refraktör periodun kısalması, çok hızlı ileti oluşması sayılabilir(42-44).

Paroksizmal AF çok sık olmayarak kronik AF gelişmesine neden olabilir. Atriyum fibrilasyonu birkaç dakika içinde daha sonra daimi olabilecek geçici atriyal elektrofizyolojik değişikliklere neden olur. Sonuçta AF, AF'na neden olabilir. Atriyum fibrilasyonu ile atriyal refrakterlikte progresif azalmaya neden olan taşikardiomyopati ve atriyal elektiriksel yeniden biçimlenme ('remodelling') gelişebilmektedir(45-46). Elektiriksel yeniden biçimlenme (EYB), AF'nun refrakter periyotta indüklediği değişiklikler ile oluşan elektriki aktivasyonda yüksek hız sonucu oluşmaktadır(47).

Aylarca veya yıllarca süren AF'ndan sonra dahi EYB birkaç gün içinde geri dönebilir, kasılma işlevinin düzelmesi ise AF'nun süresine bağlı olarak birkaç ay sürebilir(7,48-49). Atriyum fibrilasyonunun sinüs ritmine dönüştürülmesi sol atriyum ve sol atriyal appendikte geçici olarak mekanik işlev bozukluğuna ("stunning") neden olmaktadır ve bu AF'da kendiliğinden, farmakolojik ya da elektrikselle olarak sinüs ritmine dönüşümden sonra gözlemlenebilmektedir(50-54). Süresi bilinmeyen ya da 48 saatten uzun süreli AF hastalarında kardiyoversiyondan önce 3 hafta, sonrasında 4 hafta antikoagülasyon önerilmektedir. Daha kısa süreli AF bulunan hastalarda sol atriyumda trombus ve sistemik emboli belgelenmiştir, ancak antikoagülasyon gereksinimi daha belirsizdir(36).

Zaman içinde AF'nunda atriyumda yapısal değişiklikler meydana gelir. Hücre büyüklüğünde artış, perinükleer glikojen birikimi, miyofibrillerde kayıp, sarkoplazmik retikulum ve mitokondride yapısal değişiklikler, hücrenin yapısal proteinlerinde değişiklikler saptanmıştır(55). Atriyum fibrilasyonunda gözlemlenen bu yapısal değişiklikler dejeneratif bir süreç lehine değil, aşırı kalsiyum yüküne ve metabolik strese karşı fizyolojik adaptasyon süreci lehinedir(38). Sonuç olarak atriyum kasında yeniden şekillenme oluşmaktadır. Ayrıca, uzun süreli AF'lu

hastaların atriyal miyositlerinin arasında interstisyel fibrozis artışı saptanmıştır(56). Uzun süreli AF ritminde olan kalpte oluşan atriyal fibrozis, yeni reentri halkalarının gelişmesine neden olup AF'nun daha kalıcı hal almasına yol açar.

2.5.Atriyum Fibrilasyonunun Hemodinami Üzerine Etkileri

Atriyum fibrilasyonunda oluşan iki fizyopatolojik mekanizma sonucu hemodinamik etkiler oluşur. İlki atriyal kontraksiyonun kaybıdır. Atriyumdaki kanın diyastolde ventriküle geçen miktarının $\frac{3}{4}$ 'ü erken dönemde pasif dolum ile geçer. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı aort darlığı, hipertansiyon gibi durumlarda, atriyal kontraksiyon sonucu oluşan katkı çok önemlidir. Özellikle hızlı ventrikül cevaplı AF gibi durumlarda, bu katkı kaybolarak toleransı zor bir durum ortaya çıkabilir. Hastada dispne, ortopne, akciğer ödemi gelişebilir. Özellikle sol ventrikül fonksiyonları bozuk hastalarda atriyal katkının olmaması kliniği çok olumsuz etkiler. Ayrıca ventrikül hızı arttığı zaman diyastolik süre azalır, bu durumda özellikle diyastole kan akımı olan koroner arter etkilenip perfüzyon bozukluğu olur. Bu da yaygın koroner arter hastalığı olan kişilerde iskemiye sekonder sol ventrikül disfonksiyonu ile sonuçlanabilir(37).

2.6. Atriyum Fibrilasyonunda Klinik

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda öykü, fizik muayene ve semptomlar ile, epizot sıklığı, süresi, presipite eden faktörler, sonlanması, ilaç tedavisine yanıt, eşlik eden kalp hastalığı ve döndürülebilir nedenler hakkında bilgi edinilir. Atriyum fibrilasyonun çoğu atağı (%10) asemptomatiktir(57). Asemptomatik epizotlar genelde 48 saat içinde sonlanır(58). Semptomlar arasında çarpıntı, halsizlik, baş dönmesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve dispne olabilir. Eşlik eden kalp hastalığı varlığında ve bunun ciddiyetine göre angina, kalp yetmezliği ve hipotansiyona neden olabilir(58).

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda fizik muayene bulgusu olarak düzensiz nabız, juguler a dalgasının yokluğu, özellikle ventrikül hızı arttığı zaman nabız defisiti saptanabilir. Ventrikül hızı çok arttığı veya yavaşladığı zaman presenkop-senkopa neden olabilir. Bazen ilk atak serebral ya da sistemik embolik olay olabilir. Nonvalvular AF, serebral emboli ile en ilişkili kalp hastalığıdır. Nonvalvular AF'lu vakalarda stroke riski AF'u olmayanlara göre 5-7 kat daha fazladır. Nonvalvular

AF'lu hastalarda stroke için risk faktörleri; eski stroke veya geçici iskemik atak öyküsü, hipertansiyon, ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sol atriyal dilatasyon, kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus varlığıdır(59). Yaşı 75'den küçük ve eşlik eden risk faktörü olmayan hastada inme riski rölatif olarak düşüktür. Kronik ve paroksizmal AF arasında stroke açısından fark yoktur. Tromboemboli riski fazla olduğu için AF'lu hastalarda antikoagulasyon tedavisi önemlidir. Antikoagulasyon yokluğunda AF'da stroke insidansı yıllık % 3-5 civarındadır(60-61). Özel bir durumun eşlik etmediği hastalarda warfarin tedavisi ile önerilen internasyonal normalize oran (INR) 2.0 –3.0 arası tutulmasıdır(62). Eğer tromboemboli öyküsü, romatizmal kalp kapak hastalığı, protez kalp kapağı mevcut ise INR 2.5-3.5 arası tutulmalıdır. Bu hastalara etkin INR düzeyine ulaşmaya kadar intravenöz heparinizasyon önerilir. Bunların yanında düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi giderek yaygınlaşmak ile birlikte ilk planda tercih edilmezler. Akut koroner olayın eşlik ettiği vakalarda başlanmış ise devam edilebilir fakat metal protez kalp kapaklı hastalarda tercih edilmezler. Gebe hastalarda ise ancak faktör Xa düzeyi takibi ile verilebilir(36).

2.7. Atriyum Fibrilasyonunda Ekokardiyografi

Atriyum fibrilasyonu ve diğer aritmilerde ekokardiyografi (EKO) ilk değerlendirme esnasında eşlik eden kalp hastalıklarını saptamada, tedavinin etkinliğini göstermede ve prognostik bilgiler açısından çok önemlidir. Atriyum fibrilasyonuna eşlik eden kalp hastalıkları arasında EKO ile saptanabilecek arasında konjenital anomaliler, miyokart hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, perikart ve koroner arter hastalığına bağlı değişiklikler sayılabilir. Hem transtorasik ekokardiyografi (TTE) hem de transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE) bunları saptamakta etkindir(63). Ayrıca AF'nda tromboemboli açısından yüksek riskli hastaları saptamakta etkilidir(64). Transtorasik EKO sol atriyum boyutunu ölçmekte faydalıdır. Mitral kapak hastalığı, hipertansiyonu, sol ventrikül dilatasyonu olan AF'lu hastalarda sol atriyal dilatasyon yaygındır(65). Bunun yanı sıra AF'nun kendisi de sol atriyal dilatasyon nedenidir(66). Sol atriyal dilatasyon varlığı prognostik olarak önemlidir çünkü varlığında uzun dönemde SR korunma olasılığı düşmektedir(67-69). Transözofajiyal EKO ile TTE'ye göre sol atriyum (SA) ve sol atriyal apendiks (SAA) daha iyi görüntülenir. Böylece tromboemboliye neden

olabilecek SAA'deki trombus veya kompleks aort plakları saptanabilir(64). Yapılan çalışmalarda 4 haftalık etkin antikoagülasyon tedavisi ile TÖE ile SA incelenmesi sonrası kardiyoversiyon yapılması arasında benzer sonuçlar gözlenmiştir(70). Transözofajiyal EKO'nun SA trombus için sensitivitesi % 93-100, spesifitesi % 99-100 olarak tespit edilmiştir(71-72). Yapılan bazı çalışmalarda TÖE eşliğinde yapılan kardiyoversiyon ile işlemden en az 3 hafta önce başlanan etkin antikoagülasyon tedavisi sonrası yapılan kardiyoversiyon tromboembolik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır(73).

Spontan eko kontrast (SEK) ise efektif olmayan atriyal kasılma ve atriyumdaki düşük akım hızı sonucu oluşan artmış eritrosit agregasyonunu yansıttığı düşünülen duman benzeri ekolar veren TTE veya TÖE bulgusudur(74-75). Eritrosit agregasyonuna ise özellikle fibrinojenin ve diğer plazma proteinlerinin eritrositleri agregasyondan koruyan normal elektrostatik güçleri düzenleyerek kırmızı hücre rulo formasyonu oluşturarak neden olduğu saptanmıştır(76). Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III) çalışmasında SEK'in tromboemboli riskinin artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır(64). Mitral kapakta yetmezlik olan kronik AF'lu olgularda SEK daha az görülmektedir(77). Warfarin tedavisi ile trombus rezolusyonu ve tromboembolik olaylarda azalma olmakla birlikte, SEK oluşumu azalmamaktadır(76,78-79).

Atriyal apendiks kan akım velositesi ile apendikte trombus oluşumu ve SEK yoğunluğu arasında ilişki mevcuttur. Kan akım velositesinde belirgin düşüş olduğu zaman (< 15 cm/sn) inme riski artmaktadır(77,80-82). Atriyal apendiks kan akım velositesi yüksek olan hastalara kardiyoversiyon yapıldığında 1 yıl sonra SR'de kalma ihtimali yüksektir(83).

2.8. Atriyum Fibrilasyonunda Tedavi

Atriyum fibrilasyonlu hastaların tedavisi planlanırken birçok faktör gözününde bulundurulmalıdır. Paroksizmal AF ve persistant AF tedavisinde epizot esnasında hastada semptom varlığı ve altta yatan kalp hastalığı varlığı önemlidir(36).

Paroksizmal AF'nun spontan SR'e dönme eğilimi olduğu için akut tedavisi semptom yokluğunda konservatif olarak yaklaşmaktır. Akut tedavi iki bölümden oluşur. İlki betabloker, kalsiyum kanal bloker veya digoksin (kalp yetmezliği var ise ilk tercihtir) ile kalp hızı kontrolüdür. İkincisi ise hemodinamik olarak stabil olmayan hastaya EKV yapılmasıdır. Hemodinamik olarak stabil fakat semptomlar tolere edilemeyecek

düzye ve ilk saptanmış AF atağı ise EKV veya farmakolojik kardiyoversiyon uygulanabilir. Elektriki kardiyoversiyonun başarısı daha yüksek olup farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaçların proaritmik etkileri olabileceğı için EKV daha çok tercih edilmektedir. Sık atak gözlenen ve semptomatik paroksismal AF'lu hastalara rekürrensten korunmak için tedavi uygulanmalıdır(36).

Rekürren paroksismal AF veya persistant AF'lu hastaları SR'de tutmak için çeşitli antiaritmik ilaçlar kullanılır. Kalp hastalığı yok veya minimal ise flecainide, propafenon, sotalol tercih edilmeli, eğer bunlar etkisiz ise amiodaron, dofetilide veya katater ablasyon uygulanmalıdır. Kalp yetmezliği mevcut veya ejeksiyon fraksiyonu < %35 ise amiodaron, dofetilide veya katater ablasyon uygulanmalıdır. Koroner arter hastalığı mevcut ise dofetilide, sotalol tercih edilmeli, eğer bunlar etkisiz ise amiodaron veya katater ablasyon uygulanmalıdır. Hipertansiyona sol ventrikül hipertrofisi eşlik ediyor ise amiodaron veya katater ablasyon, hipertansiyona sol ventrikül hipertrofisi eşlik etmiyor ise flecainide, propafenon, sotalol tercih edilmeli, eğer bunlar etkisiz ise amiodaron, dofetilide veya katater ablasyon uygulanmalıdır(36). Kalp yetmezlikli hasta grubunda yapılan SPAF III çalışmasında antiaritmik ilaç kullanımı sonrası mortalitenin yüksek olması nedeniyle SR sağlandıktan sonra antiaritmik tedaviye kesin fayda yok ise devam edilmemelidir(64). Ayrıca AFFIRM ve Kanada AF çalışmalarının alt grup analizlerinde amiodaronun SR korumada diğer antiaritmik ilaçlara göre daha etkili olduğu saptanmıştır(84-85).

Yapılan bir meta-analizde nonvalvular AF'lu hastalarda oral antikoagulan tedavinin paroksismal AF ve permanent AF'da, iskemik inmede azalma açısından benzer olarak saptanmıştır(86). Sık ve uzamış ataklı AF'lu hastalara permanent AF'lu hastalardaki gibi oral antikoagulan tedavi uygulanmalıdır(62).

Hız kontrolü ve antikoagulan tedavi kardiyoversiyona dirençli vakalardaki tedavidir. Antikoagulan tedavi ile yıllık inme riskinde %12'den %4'e düşüş saptanmıştır(87). Nonvalvular AF'lu olgularda iskemik inme ve sistemik emboli riskinde, eski inme veya geçici iskemik atak varlığında rölatif risk 2.5 kat, diabetes mellitus varlığında rölatif risk 1.7 kat, hipertansiyon varlığında rölatif risk 1.6 kat, kalp yetmezliği varlığında rölatif risk 1.4 kat artmaktadır(88). Warfarinin genel populasyon için önerilen dozu INR 2.0-3.0 arası olacak şekilde uygulanmalıdır(36). Warfarin alan

hastalarda yıllık major kanama riski %1.3 olarak saptanmıştır. 75 yaş üstünde olan, kontrolsüz hipertansiyonu olan ve INR>3.0 olan vakalarda intrakraniyal kanama riski artmıştır(59). Atriyum fibrilasyonlu hastalarda inmeden korunmada warfarin tedavisi, aspirin tedavisine göre daha etkindir(89). Aspirin ve warfarin ile kombinasyon tedavisinin yararı AFASAK 2 çalışmasında gösterilmiştir(90). Düşük molekül ağırlıklı heparinin, unfraksiyone heparine karşı avantajları arasında obezite, böbrek yetmezliği, gebelik gibi bazı özel durumlar dışında laboratuvar ile izlem gerektirmemesi, yarı ömrünün uzun olması, biyoyararlılığının daha fazla olmasıdır. Fakat AF'lu hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ile ilgili az sayıda çalışma vardır(91-92). Tromboembolinin önlenmesinde gelişmekte olan ilaç dışı tedavi yöntemleri arasında doğrudan cerrahi, intravasküler kataterler ile veya transperikardiyal yaklaşım ile SAA'in amputasyonu veya ucunun kesilmesi bulunmaktadır(93-94).

Son yıllarda AF'lu hastalarda yapılan çalışmalarda tedavide hız kontrolü mü yoksa ritim kontrolü mü yapılması gerekliliği üzerine ilgi artmıştır. Bunu araştırmak için yapılan AFFIRM ve RACE çalışmalarında AF ritminde hız kontrolü stratejisi ile SR tutma stratejisi arasında semptomlarda düzelme ve yaşam kalitesi açısından birbirlerine üstünlük sağlayamadıkları saptanmıştır(95-96). Her iki tedavi stratejisinin birbirine göre avantajlı olduğu veya olmadığı durumlar vardır. Hız kontrolü ile birçok AF'lu hastada semptomlarda iyileşme gözlenmektedir. Ritim kontrolü grubunda proaritmi riski daha fazladır. Hız kontrolü, ritim kontrolüne göre daha hızlı ve ucuzdur. Ritim kontrolünde ventrikül yanıtı düzenli olduğu için semptomlarda iyileşme daha yeterli olabilmektedir. Ritim kontrolü uygulandığında, hız kontrolüne göre hemodinami daha olumludur. Hız kontrolü yapılırken kullanılan medikasyon kalp piline gereksinim olacak kadar bradikardiye neden olabilir. Sinüs ritmi sağlanmış AF'lu hastalarda antikoagülasyonun güvenli kesilmesi ile ilgili kesin delil yoktur(97).

Atriyum fibrilasyonunun farmakolojik hız kontrolünde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Hız kontrolü tedavisinin hastanede başlanması şart değildir. Hedeflenen istirahat kalp hızı 60-80 atım/dakika, egzersiz esnasında ise 90-115 atım/dakika olmalıdır. Atriyum fibrilasyonunda hız kontrolü stratejisinde prensip atriyoventriküler düğümdeki iletinin yavaşlatılması esasına dayanır.

Kullanılabılacak ilaçlar arasında digoksin, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, amiodaron bulunmaktadır(36). Seçilmiş AF'lu olgularda kalıcı kalp pili implantasyonu ile birlikte atriyoventriküler nod ablasyonu kalp hızını ve semptomları etkili kontrol eder(98-100).

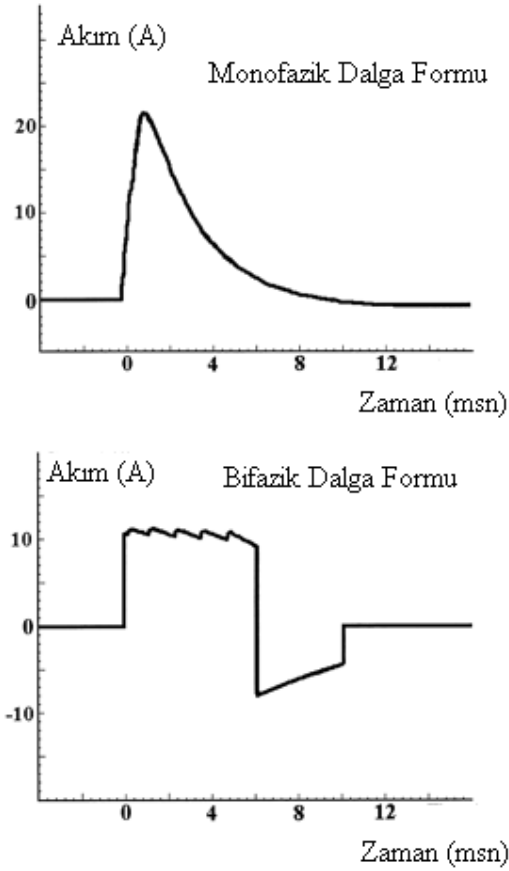
2.9. Atriyum Fibrilasyonun Tedavisinde Kardiyoversiyon

Atriyum fibrilasyonu tedavisinde ritim kontrolü stratejisi için elektriki veya farmakolojik kardiyoversiyon işlemleri uygulanmaktadır. Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaçlar SR sağlamak ve korumada %50-70 başarılıdır ve proaritmik riski taşımaktadırlar(101). Elektriki veya farmakolojik kardiyoversiyon işlemleri arasında tromboemboli ve inme riski açısından fark yoktur(36). Eksternal elektriki kardiyoversiyonda başarı şansı %70-90 civarındadır(102). Eksternal EKV'nun başarısız olduğu hastalarda internal EKV daha başarılıdır(103). Sinüs ritmi sağlanan hastalarda yüksek nüks oranı mevcuttur. Altı aylık takipte ilaçsız nüks oranı %69 iken, ilave olarak antiaritmik tedavi verildiğinde altı aylık takipte nüks oranı %52 olarak saptanmıştır(104). Ayrıca 2006 ESC/AHA/ACC AF tedavisi kılavuzunda da EKV'un antiaritmik ilaç tedavisi ile birlikte uygulanması önerilmektedir(36).

Paroksizmal AF ve persistent AF'lu hastalarda kardiyoversiyon sonrası SR'nin korunmasında sıklıkla amiodaron kullanılmaktadır. Sol ventrikül hipertrofili, kalp yetmezlikli, miyokart infarktüsü geçirmiş ve diğer koroner arter hastalıklı hastalarda amiodaronun düşük proaritmik etkisi olduğu için tercih edilir(84-85,105-116). Dörtüçüç hastanın dahil edildiği Kanada AF çalışmasında hastaların % 46'sı ilk atağındaki paroksizmal AF ve % 56'sı 6 aydan kısa süreli persistent AF'lulardan oluşmaktaydı. Amiodaron verilip takip edilen hastaların % 69'unda AF atakları önlenmiştir. Fakat sotalol % 39 ve propranololün ise % 39'luk SR'ni koruma oranı ile daha düşük başarı saptanmıştır(85). Amiodaron bu üstünlüğünü başka bir çalışmada kinidine karşı da sağlamıştır(109). Son dönemde AF tedavisinde kullanılan fakat henüz ülkemizde kullanılmayan bir ilaç olan dofetilide ile yapılan SAFIRE-D çalışmasında günlük 500 mg dofetilide dozu ile plasebo karşılaştırıldığında, altı ay sonunda dofetilide kolunda % 66, plasebo kolunda %21 SR tespit edilmiştir(117).

Kardiyoversiyon kardiyak aritmilerin birçoğunda kullanılmaktadır. Elektriki ve farmakolojik olarak yapılmaktadır. Bir haftadan daha kısa AF'da farmakolojik kardiyoversiyonun başarısı daha fazladır. Süre uzadıkça başarı da azalır(118-121).

Elektriki kardiyoversiyonda enerji göğüs duvarına konulan kaşıklar vasıtasıyla kardiyak siklustaki QRS kompleksine, senkron veya defibrilasyonda ise senkron olmayarak uygulanabilir. Elektriki kardiyoversiyon senkron şok ile reentry siklusu içine girmiş dokuyu depolarize eder. Siklus içindeki tüm uyarılabilir dokuyu depolarize ederek dokuyu refrakter hale getirir ve aritmi daha fazla devam edemez(122). Genel kanı olarak rölatif olarak yüksek enerji seviyesi uygulanması ile fibrillatör aktivite daha başarılı sonlandırılır(123-124). Kardiyoversiyon (KV) işleminden sonra hastalarda tromboembolizmi önlemek amacıyla 48 saatten uzun süreli AF'da işlemden 3 hafta öncesinden başlayıp ve 4 hafta sonrasına kadar warfarin ile antikoagulasyon önerilmektedir(4-6). Elektriki KV'un başarısını elektrot pozisyonu, kaşık büyüklüğü, elektrodun elde taşınır veya cilde yapıştırılır olması etkiler. Anteroposterior pozisyon, anterolateral pozisyona göre daha başarılıdır(125-126). Elde taşınır elektrot ile yapılan EKV'da başarı oranı cilde yapıştırılır elektrod ile yapılan EKV' daki başarı oranına göre daha yüksektir(127). Ayrıca EKV esnasında monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu kullanımı arasında da sonuçlar açısından fark bulunmaktadır. Monofazik dalga formunda elektronlar tek yönlü akmakta, bifazik dalga formunda ise polarite ve elektronlar tersine dönerek akmaktadır (Şekil 2.2). Bifazik dalga formulu defibrilatörler monofazik dalga formulu defibrilatörlere göre AF'nun sonlandırmada daha efektifirler ve daha düşük enerji gerekir(18,128-131). Atriyum fibrilasyonunda ortalama başarılı enerji düzeyi monofazik dalga formu için 200 J, bifazik dalga formu için 100 J olarak saptanmıştır(18).



Şekil 2.2 : Bifazik ve monofazik dalga formları. Üstte 100 J ile yapılmış sönük monofazik dalga formulu şok. Altta 70 J ile yapılmış doğrusal bifazik dalga formulu şok(130).

Elektif EKV'dan önce hastanın ekstremitte nabızlarının kontrolünü de içeren dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Elektrik KV'dan önce ve sonra 12 derivasyonlu EKG, elektroşok esnasında ise ritim trasesi çekilmelidir. Kan sayımı, elektrolitleri ve metabolik durumu gözden geçirilmelidir. Son birkaç gün içinde dijital almamış olmalıdırlar. Kardiyoversiyon öncesi hasta aç bırakılmalı ve sedasyon uygulanmalıdır. Elektrik KV esnasında acil müdahale şartları hazırda tutulmalıdır. Başarılı EKV sonrası SR sağlanan hastalarda % 1-3 emboli görülebilir. Bundan korunmak için 48 saatten daha uzun süreli AF'da elektif EKV'dan en az 3 hafta öncesinden başlayıp 4 hafta sonrasına kadar INR 2.0-3.0 olacak şekilde warfarin ile antikoagülasyon önerilmektedir. Ayrıca EKV sonrası EKG'de ST-T dalga

değişiklikleri olabilir. Eğer EKV sonrası ST segment yükselmesi gelişir ve 2 dakikadan uzun sürer ise miyokart hasarına işaret eder(59). Ayrıca EKV sonrası çeşitli aritmiler gözlenebilir. Özellikle R dalgasıyla senkron olmayan elektroşok verilmesi sonrası ventrikül fibrillasyonu görülebilir(132-133). Diğer görülebilen EKV komplikasyonları arasında miyokart disfonksiyonu, geçici hipotansiyon, pulmoner ödem, ciltte yanık sayılabilir(134-137). EKV'nun bu komplikasyonları ya ek tedavi gerekmeksizin sonlanır ya da çoğunlukla etkin müdahale ile giderilir(138).

2.10.Normal Hemostaz

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Damar hasarı sonrası kan pıhtısı oluşumu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı prosesdir(139). Hemostazın üç önemli komponenti koagülasyon sistemi, trombositler ve fibrinolitik sistemdir.

Normal hemostaz üç faza ayrılır.

2.10.1.Primer Hemostaz

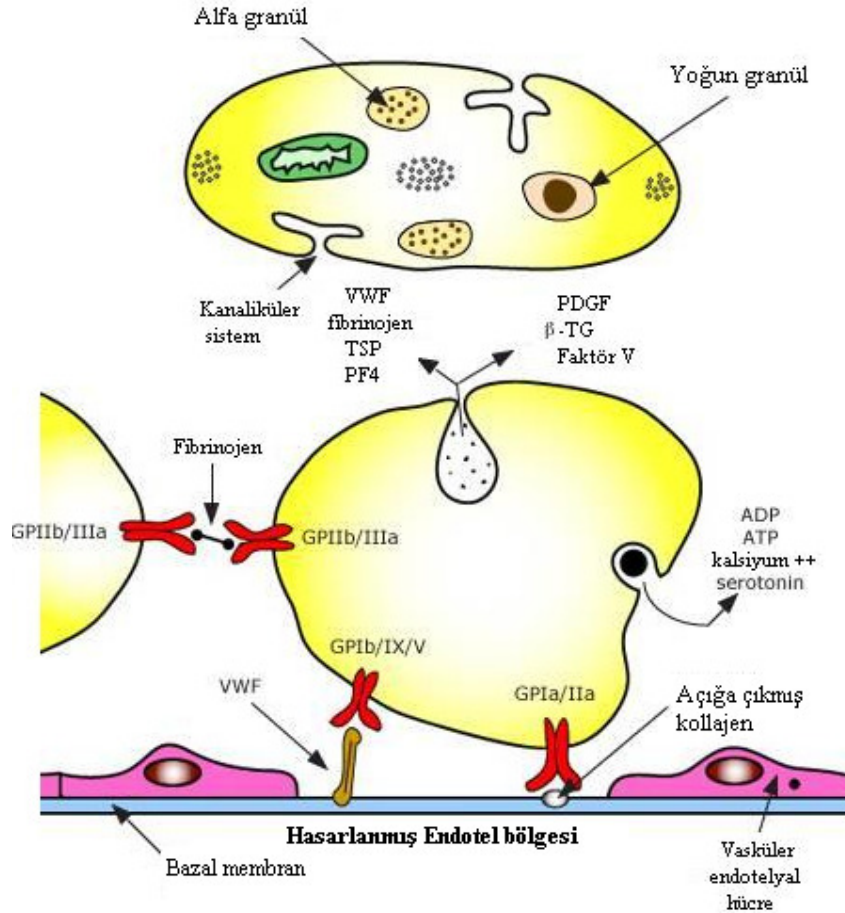
Travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Sirkülasyondaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile fark eder ve zedelenen endotele yapışırlar(140).

Trombositler von willabrand faktör (vWF) aracılığı ile kollajene yapışıp şekil değiştirirler, fibriller boyunca yayılıp tromboksan A2 (TxA2), adozin difosfat (ADP) ve serotonin salarak yeni trombositlerin aktivasyonunu sağlarlar. Trombositlerin TxA2 ve ADP ile aktivasyonu sonrası pıhtıya katılırlar. Bu fibrin ile trombositlerin yüzeyindeki glikoprotein IIb-IIIa'nın simetrik köprü oluşturması ile oluşur. Damar hasarı ile ortaya çıkan doku faktörü ile FVII kompleks oluşturarak trombin oluşturur ki bu da potent bir trombosit aktivatörüdür. Çeşitli yollar ile oluşan ADP, trombin ve platelet aktive edici faktör (PAF) trombositleri aktive eder. PAF lökosit aktivasyonunda da görev almaktadır(141-143).

Trombositler primer hemostazda görev alan en önemli kan hücreleridir. Dolaşımında iken 3.6 - 0.7 µm çapında, 0.9 – 0.3 µm kalınlığında olup anükleer, ovoid

veya yuvarlaktırlar. Membran, granüller dens tübüler sistem, yüzey kanaliküler sistemi, peroksizom ve mitokondriden oluşur(144).

Trombositlerdeki granüller arasında 1-) alfa (α) granülleri, 2-) dens body, 3-) lizozom, 4-) mikroperoksizom bulunur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Trombositin şematik görünümü(üst), alfa ve dens granüller ile kanaliküler sistem görülmektedir. Altta ise trombositlerin depo ürün sekresyonu, adezyonu, ve diğer trombositler ile etkileşimi gibi major fonksiyonları görülmektedir.

VWF: von Willebrand faktör; TSP: thrombospondin; PF4: platelet faktör 4; PDGF: platelet derived growth faktör; β -TG: beta thromboglobulin; ADP: adenzin difosfat; ATP: adenzin trifosfat.

1-) alfa (α) granülleri : Trombositlerdeki en yoğun bulunan granüllerdir. Çapları 300 – 500 nm çapındadır. Oval yuvarlak yapıdadır. İçerisinde von Willebrand faktör, trombospondin, plalet derived growth faktör (PDGF), platelet

faktör 4 (PF4), fibronektin bulunur. Aktive trombositlerde bu içerikler salınmakta ve membrandaki bazı proteinlerin ekspresyonu artmaktadır(144).

2-) Dens body : Ortası koyu, etrafında halo bulunan 200 – 300 nm çaplı yapıdır. Trombosit başına ortalama 5 adet bulunur. Adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP), kalsiyum, magnezyum, serotonin, granülofizinin ve P-selektinin içermektedir(144).

3-) Lizozom : 175 – 200 nm çaplıdır(144).

4-) Mikroperoksizom : Trombositlerde az miktarda bulunup 90 nm çaplıdır(144).

Trombosit membran glikoproteinleri genelde reseptör görevi görmektedir. Trombosit membran glikoproteinleri arasında 1-) Glikoprotein IIb-IIIa (CD 41), 2-) Glikoprotein Ib-IX (CD 42), 3-) CD 61, 4-) CD 63, 5-) P-selektin (CD62P), 6-) Soluble P-selektin, 7-) von Willebrand faktör (vWF) bulunmaktadır.

1-) Glikoprotein IIb-IIIa (CD 41) : Her bir trombositte yaklaşık 50 000 adet bulunmakta olup molekül ağırlığı 142 000 daltondur. Fibrinojen ve vWF reseptörüdür. Trombosit inaktif haldeyken 20 000 – 40 000 kadarı alfa granüllerde depolanmaktadır. Trombosit aktivasyonu gerçekleştiğinde ise kanaliküler sistem aracılığıyla membrana taşınmaktadır. Bu glikoprotein trombosit agregasyonunda en önemli role sahiptir. Fibrin aracılığıyla trombositlerin birbirine, vWF aracılığıyla ise trombositin damar endoteline bağlanmasını sağlar(145).

2-) Glikoprotein Ib-IX (CD 42) : Her bir trombositte yaklaşık 25 000 adet bulunmakta olup molekül ağırlığı 170 000 daltondur. Trombosit ile vWF arasındaki ilişkiyi sağlayarak trombositlerin damar duvarına adezyonunu sağlar(144).

3-) CD 61: Megakaryositler, trombositler ve endotelial hücrelerde bulunur. Molekül ağırlığı 95 – 110 kilodalton civarındadır. Trombosit agregasyonu ve endotelial hücrelerin vitrekin ile diğer ekstrasellüler matris proteinlerine adezyonundan sorumludur(144-145).

4-) CD 63: Trombositlerdeki lizozomal membranlarda bulunur. Trombositin aktivasyonu ile yüzeye taşınır. Monosit ve makrofajlarda da bulunur. Trombosit adezyonunda görev alır. Ayrıca aktive endoteliuma nötrofil adezyonuna aracılık eder(145).

5-) P-selektin (CD62P) : Trombositlerin α granüllerinde ve endotelial hücrelerin weibel–palade cisimciklerinde depolanmış hücre adezyon molekülüdür(146). Glikoprotein ligand-1 aracılığıyla aktive olmuş trombositlerin lökositlere bağlanmasında etkilidir. Trombin veya oksidatif stres tarafından endotelial hücrelerden vWF salınımının uyarılmasına depolardan P-selektin salınımı eşlik eder. P-selektin birkaç dakika içinde hücre yüzeyine eksprese edilir. P-selektin ekspresyonu polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) endotel üzerine ve trombositlere yapışması ile sonuçlanır. P-selektin endotel, lökositler ve aktive trombositler arasındaki ilişkiyi yöneten bir hücre adezyon molekülü olup trombosit aktivasyonunun belirleyicilerindedir. Ayrıca P-selektin nötrofillerde süperoksit oluşumunu inhibe ederek endoteli korur(147).

6-) Soluble P-selektin: Trombosit aktivasyonunun belirleyicisidir. Aktive trombosit veya endotelial hücrelerince dolaşıma salgılanan P-selektin türevidir. P-selektine karşı antikörlerin nötrofil adezyonunu inhibe ettiği saptanmıştır. Soluble P-selektinin antiinflamatuvar fonksiyonu olup bu nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu ve lökosit ile endotelial hücre etkileşiminin inhibisyonu ile olmaktadır(146). Soluble P-selektin pıhtılaşma esnasında aktive trombositlerden salınmaktadır. Trombosit aktivasyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır(148).

7-) von Willebrand faktör (vWF) : Vücuttaki molekül ağırlığı en fazla olan proteinlerden birisidir (10 000 kilodalton). Endotelial hücreler ve megakaryositlerde prepropeptit olarak üretilir. Hasarlı vasküler duvarda endotel, trombosit ve makromoleküller arasında köprü görevi görür ve adezyonu sağlar. Bu da trombüs oluşumunu başlatır. Aktive protein C'nin faktör VIII'i inaktive etmesine engel olur(144).

Trombositlerin 4 önemli fonksiyonel görevleri vardır. Bunlar arasında adezyon (subendotelial matrikse tutunma), agregasyon (kümeleşme), sekresyon (granüllerdeki proteinlerin salınımı), prokoagulan aktivite (trombin aktivasyonu) mevcuttur. Trombosit stimulanları arasında bulunan kollajen ve trombin potent, adenosin difosfat (ADP) ve epinefrin rölatif daha az potenttir(149-151). Trombositlerin subendotelial matrikse tutunması yüzeylerindeki reseptörler ve von willebrand faktör aracılığıyla olur(152). Trombosit yüzeyinde integrin denilen adeziv protein reseptör ailesine üye olan glikoprotein IIb-IIIa bulunur. Uyarılan

trombositlerde bu reseptör değişikliğe uğrayıp fibrinojene karşı affinitesi artar. Fibrinojen ise aktive trombositler arasında köprü görevi gören simetrik bir moleküldür. Bu aktive trombositlerin son ortak yoludur(153). Trombositlerin salgılayıp stimulasyonu arttıran maddeler mevcuttur. Bunlar arasında ADP, serotonin, fibrinektin, fibrinojen, tromboksan A2, platelet-derived growth faktör (PDGF) bulunur(154-155).

Kardiyovasküler hastalıklarda (AF dahil) trombosit fonksiyonlarını engelleyen ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar prostoglandin sentezini engeleyerek, dipiridamol cAMP'yi engelleyerek, klopidogrel ADP bağlanması engelleyerek, tirofiban ise glikoprotein IIb-IIIa reseptör inhibisyonu ile antitrombosit etkili ilaçlar arasında bulunmaktadır(156-157).

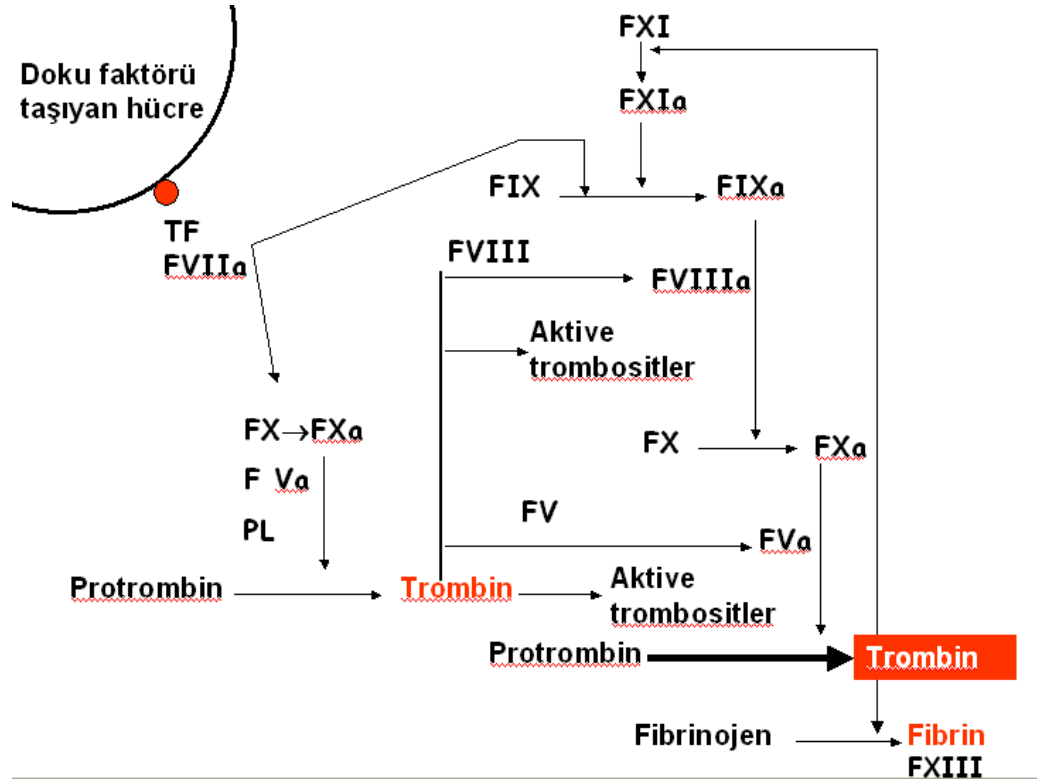
2.10.2.Sekonder Hemostaz

Koagülasyon mekanizması endotel hücre bütünlüğünün kaybolmasıyla kanla temas eden doku faktörünün FVII'yi aktive etmesiyle başlamaktadır (ekstrinsik yol). Doku faktör (TF) diğer adıyla tromboplastin, FVII/VIIa ile çok güçlü bir bağ oluşturur. FVII plazmada inaktif enzim (zimojen) olarak dolaşırken TF'e bağlandığında FVII proteoliz ile FVIIa ya dönüşür. Faktör VIIa+TF kompleksinin enzimatik aktivitesi yüksektir ve membran yüzeyine yapışır. Böylece koagülasyonun lokal olarak aktivasyonu olur. Sınırlı proteoliz ile FIX'u, aktive ederken (FIXa) diğer bir yoldan doğrudan doğruya FX'u FXa'ya dönüştürür. İster FIXa, FVIIIa- trombosit yüzeyindeki fosfatidil serin (FS) aracılığı ile olsun ister FVIIa +TF yoluyla oluşmuş olsun neticede aktive olan FX (FXa); FVa, FII (Trombin), FS hep birlikte protrombinaz adı verilen kompleksi oluşturur ve protrombinin trombine (FIIa) dönüşümü sağlanır. Trombin fibrinojen (faktör I) molekülünden önce fibrinopeptid A (FP A), fibrinopeptid B (FP B) parçalarını kopararak fibrin monomerleri daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin aynı zamanda FXIII'ü (fibrin stabilize eden faktör) aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşması ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar. Koagülasyon sisteminde ekstrinsik yol (TF) aracılığıyla başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan ilk koagülasyon aktivasyonu endotelden salınan doku

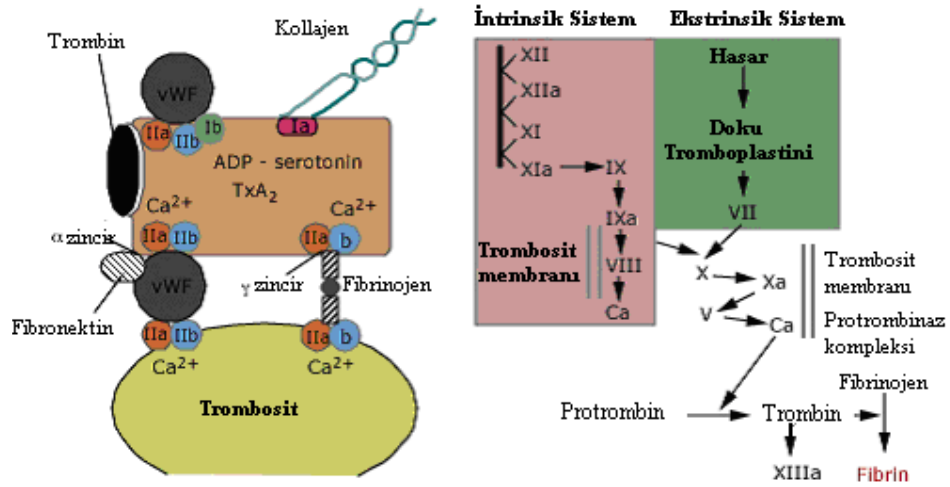
faktör yolu inhibitörü (TFPI) aracılığı ile bloke edilir. Bu nedenle devreye intrinsik yol girer. İntrinsik yolun trombin aracılığıyla FXI'in aktive edilmesiyle devreye girdiği, aktive FXI (FXIa)'in FIX'u aktive ettiği (FIX a) ve neticede FIX, kofaktör olarak bulunan FVIII, FX ve trombosit FS'in tenase kompleksini oluşturarak FX'u FXa'ya dönüştürdüğü görülür. Bundan sonraki aşamada yine yukarıda ifade edilen protrombinaz kompleksi aracılığı ile protrombinin trombine dönüşümü ve fibrinojenden çok daha fazla fibrin oluşumu ile arzulanan düzeyde koagulumun meydana geldiği görülür. İntrinsik yolun aktivasyonu ile birlikte yeterli fibrin oluşumunun sağlandığı bu faza gelişme fazı adı verilir(139,158-169).

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmaktadır. Hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması bu inhibitör sistem sayesinde olur. Hasarlı damar tamir süreci tamamlanır tamamlanmaz dolaşıma açılmaktadır. İnhibitör mekanizmalarından önemli biri TF ve FVIIa aracılığı ile başlayan koagülasyonun aktivasyonunun doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) aracılığı ile inhibe edilmesidir. TFPI primer olarak endotelde sentez edilir. Heparin TFPI düzeyini artırır. TFPI yegane fizyolojik TF:FVIIa kompleksi inhibitörüdür. Koagülasyonu sınırlayan ve karaciğerde sentez edilen bir diğer protein antitrombin III (ATIII)'tür. ATIII öncelikle serbest dolaşan enzimleri inhibe eder. Bu sayede koagülasyon sürecinin vasküler hasarın olduğu yerle sınırlı kalması sağlanır. ATII efektif serin proteaz inhibitörüdür. Heparin benzeri moleküllerle aktivitesi belirgin artar. ATII; faktör XIa, IXa, Xa, IIa'yı öncelikle inaktive eder(170-173).

Protein C antikoagulan sistemi ise K vitamini bağımlı protein olup FVIIIa ve Va'yı inaktive eder. Trombin'in endotelde bulunan trombomodulin ile birleşmesi ile aktive olmakta ve aktive Protein C (aPC) FVII ve FV'i inhibe ederek koagülasyon sistemini inaktive edebilmektedir. Protein C'nin aktivasyonunda trombositlerin aktivasyonu artırıcı rol oynadıkları gösterilmiştir(174-175) (Şekil 2.3 ve Şekil 2.4).



Şekil 2.3 : Koagulasyon kaskadında doku faktörü yolunun pıhtı oluşumundaki rolünü, diğer yollarla ilişkisini, trombinin koagulasyon kaskadını ilerletmede feedback etki ile koagulasyon faktörlerini aktive etmesinin şematizasyonu. TF:Doku faktörü; HK:Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen; PK:Prekalikrein; PL:Fosfolipid; PT:Protrombin; TH:Trombin.



Şekil 2.4: Trombosit membran reseptörleri (glikoprotein Ia, Ib, and IIb/IIIa), adezyon makromolekülleri (von Willebrand faktör, vWF), ve hasarlı damar duvarı arasındaki ilişkinin şematik görünümü. Trombosit aktivasyonu kollajen, trombin, ADP ve serotonin, tromboksan A2 aracılığıyla olmak üzere birçok yolla olabilmektedir. İnrinsik ve ekstrinsik koagülasyon sistemleri ile trombosit membranı arasındaki ilişki sağ tarafta gösterilmiştir(176).

2.10.3.Fibrinolitik Sistem

Trombüs içindeki fibrin, doku plazminojen aktivatörünün (t-pA) aktivasyonu için en önemli uyarıdır. t-pA trombüs varlığı ile aktive olunca inaktif enzim olan ve karaciğerde sentez edilen plasminojen aktif enzim olan plazmine dönüşür. Urikinaz tipi plazminojen (u-pA) ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktive olur. t-pA ve u-pA endotel hücreleri ve aktive trombositlerden salınan plazminojen aktivator inhibitör- 1 (pAI-1) tarafından inhibe edilebilmektedir. PAI-2 ise u-pA'yı t-pA'dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Aktif enzim olan plazmin fibrine bağlandığında major inhibitörü olan alfa2 antiplazminin inhibe edici etkisinden kurtulabilmektedir. Fibrine bağlı plazmin çapraz bağları olan fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerini oluşturur. Fibrinolitik sistemi (plazminojen) aktive etme potansiyeli olan daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, faktör XI (XIa), FXII (FXIIa)'dir. Endotel duvarında tıpkı

monositler ve makrofajlarda olduğu gibi u-pA ve anneksin II reseptörü ihtiva ederler. Bu şekilde plazmin jenerasyonunun etkinliğini artırırlar(177-183) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: Plazminojen, plazminin prekürsör molekülü, fibrin ve iki plazminojen aktivatörlerinden birine bağlanır. Bu üçlü kompleks proenzim olan plazminojenin aktive olup proteolitik plazmine dönüşümünü sağlar. Plazmin, fibrini parçalayıp fibrin yıkım ürünleri oluşturur. Fibrin yıkım ürünlerinden önemlilerden biri D-dimerdir. Plazmin geniş substrat spesifitesine sahiptir. Fibrinojen ve bazı plazma proteinleri ile pıhtılaşma faktörlerini yıkar. FDPs: Fibrin yıkım ürünleri.

2.10.4.Trombositlerin Fonksiyon Analizi

Trombosit fonksiyonlarını saptamak için uzun süredir çalışılmaktadır(184). Günümüzde trombosit fonksiyonlarını gösteren az sayıda güvenilirliği sınırlı test bulunmaktadır. İn vitro trombosit fonksiyonlarını göstermek bu hücrelerin değişen şartları çabuk yanıt vermesi nedeniyle güçtür. Trombosit fonksiyon ve sayımını göstermede kullanılan testler arasında manuel trombosit sayımı, otomatik hücre sayım metodları, optik sayım metodları, akım sitometrik metod, trombosit fonksiyon testi için trombosit sayım oranı metodu, klasik trombosit aggregometri, tam kan aggregometri, hafif dağılım metodu, hızlı trombosit fonksiyon analizi, kanama zamanı bulunmaktadır(185-196).

Akım sitometrik analiz trombosit ve aktivasyon markerlarının gösterilmesinde oldukça yeni ve etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Akım sitometrik analiz aktive trombositleri, az veya fazla trombosit reaktivitesini, trombosit-lökosit agregatlarını, trombosit mikropartiküllerini, trombosit devrini gösterebilir. Ayrıca bu analiz tromboz eğilimini de gösterebilir. Bu yöntemde tam kan kullanımının trombositten zengin plazma kullanımına göre avantajları arasında düşük miktarda taze kan ile az yanılıgılı sonuçlar alınması, trombositopenili hastada kullanılabilmesi, ADP gibi trombosit agonistleri ile in vitro stimülasyon yapılarak hassas ölçümler yapılabilinir olması sayılabilir. CD62p, CD63, CD40L, GpIIb/IIIa kompleksleri gibi trombosit aktivasyon markerları ölçülebilmektedir(147,197-198).

2.11.Atriyum Fibrilasyonu ve Hemostaz

Atriyum fibrilasyonunun en önemli komplikasyonu tromboembolidir. Trombüs oluşumu patofizyolojisinde staz, endotel bozukluğu ve hiperkoagulabileden oluşan Virchow triyadı önemlidir. Sol atriyum dilatasyonu, iyi kasılmayan sol ventrikül, kalp kapak hastalığının eşlik ettiği veya kardiyoversiyon sonrası stunninge bağlı olarak AF'lu olgularda inme ve emboli artmış olup bu durum Virchow triyadının ilk iki maddesi olan staz ve endotel bozukluğuna bağlanmıştır. AF ayrıca hiperkoagulabiliteye ve protrombotik duruma neden olabilir(199-201).

Atriyum fibrilasyonu olgularında trombogenez artışının plazma markerleri olan trombin-antitrombin kompleksleri, protrombin fragment 1 + 2, fibrinojen ve fibrin yıkım ürünü olan D-dimer seviyelerinde, endotel disfonksiyonu veya hasarını gösteren plazma von Willebrand faktör seviyelerinde ayrıca trombosit aktivasyon markerı olan glikoprotein Ib/IX veya IIb/IIIa, platelet faktör 4 ve beta-thromboglobulin seviyelerinde artış saptanmıştır(202-205). İnflamasyon markerlarından C reaktif protein (CRP) ve interlökin-6, AF'lu hastalarda hiperkoagulabilite artışını gösterir ve SA ve SAA'de SEK artışı ve inme riski ile ilişkilendirilmişlerdir(13,206-207). Trombosit yüzeyinde bulunan glikoprotein olan soluble P-selektin trombosit aktivasyonunu gösterir ve AF'nundaki trombüs oluşumu ile ilişkilidir(208).

Elektriki KV yapılan AF'lu olgularda SR sağlama başarısı veya başarısızlığı ile inflamasyon markerlarının (soluble E-Selektin, P-Selektin, intraselüler adezyon

molekölü, vasküler hücre adezyon molekölü, yüksek sensitiviteli C reaktif protein (hs-CRP)) ilişkisi olmadığı saptanmıştır(209). CAPRAF çalışmasında ise EKV öncesi ve sonrası serum hs-CRP, doku nekrotizan faktör (TNF), interlökin-6, P-selektin, E-selektin, CD-40 ligand, ve vasküler hücre adezyon molekölü-1 düzeyleri ölçülmüş olup düşük bazal hs-CRP ve E-selektin seviyeleri ile EKV sonrası SR korunması arasında ilişki saptanmıştır(210). Yine yapılan bir başka çalışmada CRP'nin antiaritmik tedavi alan EKV yapılmış AF'lu hastalarda AF rekürrensi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır(211).

Atriyum fibrilasyonu ile hemostatik faktörler arasında birçok ilişki bulunmaktadır. Monofazik dalga formu veya bifazik dalga formu kullanılarak yapılan EKV işlemi sonrası hemostatik faktörler üzerine etkileri üzerine yapılan bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bizim araştırmamız, EKV işleminde kullanılan dalga formu (monofazik veya bifazik) ile hemostatik faktörlere etki arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaya yönelik planlanmıştır. Ve sonuç olarak EKV işlemi esnasında iki ayrı dalga formunun kullanılmasıyla yapılan bu çalışmanın, bu dalga formlarından hangisinin koagülasyon sistemine daha az etki ettiğini saptamaya yardımcı olup, daha önce elde edilmiş bilgilere katkı sağlayarak AF tedavisinde etkinliğin artması olasıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 25 / Aralık / 2006 tarihinde görüşülmüş ve 2006/ 690 sayılı kararı ile uygun bulunup, 1 Aralık 2007 ve 31 Ekim 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı ve İç Hastalıkları; Hematoloji Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya 48 saatten daha uzun süreli atriyum fibrilasyonu ritminde olduğu tespit edilen, elektriki kardiyoversiyon endikasyonu konmuş ve bu işlemi kabul eden yaş ortalaması $64,3 \pm 9,7$ olan 14'ü erkek ve 26'sı bayan olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

EKV işleminden önce tüm olguların öyküsü, rutin muayenesi yanında rutin olarak sistemik venden tam kan sayımı, serum potasyum ve kreatinin, tiroid fonksiyon testleri, trombosit sayımı, PT, INR ve aPTT çalışıldı. Ayrıca akciğer grafisi, 12 derivasyonlu EKG, M-mode, iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografileri (Acuson-Sequia 256, SIEMENS, 3.5 mHz prop ile) yapıldı.

Elektriki kardiyoversiyon yapılmasında genel olarak kontrendike durumu bulunan hastalar, işlemi kabul etmeyenler, sol atriyumda trombüsü olanlar, yakın zamanda emboli geçirenler, digoksin intoksikasyonu olanlar, kronik enflamatuvar hastalığı olanlar, gebe olanlar, hipo/hipertiroidizmi olanlar, elektrolit bozukluğu olanlar, enfeksiyonu olanlar, son otuz gün içinde geçirilmiş akut kardiyovasküler olayı olanlar, malignansisi olanlar, mitral kapak alanı 2 cm^2 ' den küçük olanlar, sol atriyum çapı 45 cm ' den büyük olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm olgulara işlemden önce mutlaka TTE ve TÖE yapılarak sol atriyum ve özellikle sol atriyal appendiksde SEK ve/veya trombüs olup olmadığı ve fonksiyonlarına bakıldı.

Trombüs belirlenmeyen vakalar kliniğe yatırıldıktan itibaren almakta oldukları oral antikoagulana devam edildi, antikoagulan almayanlara ise intravenöz heparin başlandı, digoksin almakta olan olgularda, digoksin EKV işleminden 24-48 saat önce kesildi. Warfarin alanlarda INR değerinin 2.0-3.0 arası olması sağlandı. Tüm vakalara EKV işlemi öncesi amiodaron verildi.

Kardiyoversiyon işlemi transtorasik anterolateral yöntemle monofazik ve bifazik olarak yapıldı. Monofazik şoklar eksternal bir defibrilatör (Nihon Kohden

Cardiolife) ile R dalgası ile senkronize olacak şekilde verildi. Bifazik şoklar ise eksternal defibrilatör (Medtronic Lifepak 20) ile R dalgası ile senkronize olacak şekilde verildi. Monofazik elektroşok uygulanırken kullanılacak kaşıkların yüzeyi 73.5 cm^2 ; bifazik elektroşok uygulanırken kullanılacak kaşıkların yüzeyi 76.5 cm^2 olarak planlandı. Kardiyoversiyon uygulamaları aynı araştırmacı tarafından yapıldı (M.T.).

Olgular iki gruba randomize edildi. Birinci gruptakilere monofazik dalga formu ile EKV, ikinci gruptakilere ise bifazik dalga formu ile EKV yapıldı.

Olguların kardiyoversiyon işlemi transtorasik yöntemle; monofazik (ilk olarak 200 J ile, eğer başarı sağlanamaz ise, 300 J, 360 J ve 360 J ile olmak üzere tekrar edilecek) veya, bifazik (ilk olarak 100 J ile, eğer başar sağlanamaz ise, 150 J, 200 J ve 200 J ile olmak üzere tekrar edilecek) yapıldı. İşlemden hemen sonra hastanın fizik muayenesi ve komplikasyon açısından değerlendirilmesi ile birlikte EKG'si çekildi.

Başarılı olmayan defibrilasyon işlemleri arasında bir sonraki şoku uygulamadan önce muhtemel bir miyokard hasarından kaçınmak için en az iki dakika süreyle beklenildi. İşlem sırasında sürekli EKG kaydı yapıldı. Şok sonrası 30 sn içinde bir tek P dalgasının görülmesi halinde işlem başarılı olarak değerlendirildi.

Bütün hastalar EKV işlemi öncesi antikoagüle edildi. Oral antikoagülan kullanan olgularda INR 2.0-3.0 arasında olması istenirken, önceden oral antikoagülan kullanmayan hastalarda EKV öncesi heparinle kısa dönem antikoagülasyon yapıldı (2-3 gün süreyle aPTT 1.5-1.7 kat artacak şekilde). Hastaların EKV işlemi TÖE ile sol atriyumda trombusun olmadığı görüldükten sonra yapıldı. İşlem sonrası sinüs ritmi sağlanan vakalar en az 4 hafta, dönmeyenlerse devamlı surette olacak şekilde warfarin ile etkin antikoagülasyon sağlandı. İşlem için en az 6-8 saat aç olmaları istenen hastalar EKV esnasında intravenöz damar yolu açılarak sedatize edildi. Bu amaçla işlem sabahı 5 mg diazepam oral yolla verilirken, EKV' dan hemen önceyse midazolam 0.1 mg/kg intravenöz yolla uygulandı.

Hastalarda çalışılan kan parametreleri arasında bulunan fibrinojen, D-dimer, Protrombin fragment 1+2 koagülasyon sistemi ile ilişkili; sP-Selectin, aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri, lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+

) lenfositler içindeki değerleri, monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri, nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri trombosit fonksiyonları ile ilişkili; hs-CRP ise inflamasyon ile ilişkilidir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: Çalışmada bakılan kan parametreleri ve değerlendirildikleri fonksiyonlar

| | |
|--|-------------------------|
| Fibrinojen | Koagulasyon sistemi |
| D-dimer | Koagulasyon sistemi |
| sP-Selectin | Trombosit fonksiyonları |
| Aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri | Trombosit fonksiyonları |
| Lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri | Trombosit fonksiyonları |
| Nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri | Trombosit fonksiyonları |
| Monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri | Trombosit fonksiyonları |
| Protrombin fragment 1+2 | Koagulasyon sistemi |
| hs-CRP | İnflamasyon |

Hastalardan hematolojik parametreler için gereken kan örnekleri plastik enjektörler kullanılarak antekubital venden sıtrathlı tüpe alınmıştır. Trombosit akım sitometri değerlendirilmesi BECTON DICKSON FACSCalibur marka cihazda çalışılmıştır. Kullanılan antikor kitleri eBioscience marka idi. Trombosit aktivasyon ve agregatlarının akım sitometri ile değerlendirilmesi için alınan kan örneği PBS ile 10 kat dilüe edildi (10x). İki tüpün birine izotipik kontrollerden (Mouse IgG2b FITC/ Mouse IgG1PE) konuldu. Diğer tüpe CD41 FITC/ CD62P-PE/ CD45 PerCp konuldu. 10 kat dilüe kandan 2 tüpe 25'er µl konuldu. Oda ısısında, karanlıkta 15 dk

inkübe edildi. 500 µl soğuk PBS konuldu, BD FACS Calibur cihazında Cellquest programında okutuldu. Önce trombosit kapısı alınıp, trombositlerdeki aktivasyon, lenfosit, monosit, nötrofil kapısı alınıp trombosit agregatları ölçüldü. Elde edilen veriler FSC-SSC grafiği kullanılarak trombosit kapısında aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki yüzdesi bulundu. Daha sonra elde edilen veriler CD45PerCP-SSC grafiği kullanılarak lenfosit kapısında lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki yüzdesi bulundu. Ardından CD45PerCP-SSC grafiği kullanılarak monosit kapısında monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki yüzdesi bulundu. Ve ardından CD45PerCP-SSC grafiği kullanılarak nötrofil kapısında nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzdesi bulundu.

Protrombin fragment 1+2 için dabe behring marka kit ve sP-Selectin için bender medsystems, Vienna, Austria marka kit ELISA yönteminde TRITURUS GRIFOLS marka cihazda kullanıldı. Bu testler EKV işleminden hemen önce, işlemden 5 dk sonrası ve işlemden 30 dk sonrası olmak üzere tekrarlandı. Bu parametrelerden hs-CRP, BECKMAN COULTER nefelometre cihazı ve BECKMAN COULTER marka kit ile çalışıldı. hs-CRP işlem öncesi ve işlemden 1 hafta sonra olmak üzere 2 kere tekrarlandı. İşleme ilgili olarak verilen enerji düzeyleri, işleme alınan cevap, meydana gelen komplikasyonlar kaydedildi. Çalışma başlangıcında her hastaya uygulanacak işlem ve tedaviler ayrıntılarıyla anlatıldı ve rızaları alındı. EKV işleminden bir hafta sonra tüm olguların öyküsü, rutin muayenesi yanında EKG, hsCRP, PT, PTT ve aPTT çalışıldı. Koagülasyon testleri ACL TOP Coagulation Analyzer (Instrumentation Laboratories) cihazda çalışıldı. Protrombin zamanı (PT) için HemosIL RecombiPlasTin kit (Instrumentation Laboratories), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) için HemosIL SynthASil kit (Instrumentation Laboratories), fibrinojen için HemosIL Fibrinogen-C XL kit (Instrumentation Laboratories), D-Dimer için HemosIL D-Dimer kit (Instrumentation Laboratories) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme fakültemiz Bioistatistik Anabilim Dalında SPSS 13.0 ve SigmaStat 3.1 istatistik programlarıyla normalite testleri, belirtici istatistikler,

t testi, friedman repeated measures analysis of variance on ranks, wilcoxon signed ranks test kullanılarak yapılmıştır.

4.BULGULAR

Yapılan randomizasyondan sonra 40 hastanın 20 tanesine monofazik dalga formu ile EKV, 20 tanesine ise bifazik dalga formu ile EKV uygulandı. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular yaş, vucut kitle indeksi, warfarin kullanımı, antiplatelet tedavi kullanımı, geçirilmiş embolik olay, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, EKV öyküsü, sol atriyum çapı açısından karşılaştırıldığında birbirlerine benzer olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 2) ile karşılaştırılması.

| | GRUP 1 (n=20) | GRUP 2 (n=20) |
|------------------------------------|------------------|------------------|
| Yaş | 61,80 ± 7,68 | 66,85 ± 11,03 |
| Erkek / Kadın | 5/15 | 9/11 |
| Vucut kitle indeksi | 29,99 ± 6,2 | 28,11 ± 4,8 |
| Warfarin kullanımı | 9 | 8 |
| Antiplatelet tedavi | 12 | 14 |
| Geçirilmiş embolik olay | 1 | 2 |
| Hipertansiyon | 14 | 13 |
| Koroner arter hastalığı | 3 | 5 |
| Diyabetes mellitus | 5 | 7 |
| EKV öyküsü | 3 | 2 |
| Sol atriyum çapı (mm) | 43,27 ± 2,19 | 43,30 ± 2,47 |
| Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu | 0,60± 0,5 | 0,59 ± 0,7 |

Çalışmaya alınan tüm hastalardan 6 (%15) tanesi digoksin, 26 (%65) tanesi asetil salisilik asit, 25 (%62,5) tanesi betabloker, 8 (%20) tanesi kalsiyum kanal blokör, 17 (%42,5) tanesi warfarin, 7 (%17,5) tanesi statin, 3 (%7,5) tanesi nitrat, 8 (%20) tanesi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 5 (%12,5) tanesi anjiotensin reseptör

blokörü, 0 (%0) tanesi propafenon, 2 (%5) tanesi insülin, 9 (%22,5) tanesi oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgulardan 5 (%25) tanesi digoksin, 12 (%60) tanesi asetil salisilik asit, 13 (%65) tanesi betabloker, 5 (%25) tanesi kalsiyum kanal blokör, 9 (%45) tanesi warfarin, 5 (%25) tanesi statin, 1 (%5) tanesi nitrat, 5 (%25) tanesi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 0 (%0) tanesi anjiotensin reseptör blokörü, 0 (%0) tanesi propafenon, 2 (%10) tanesi insülin, 5 (%25) tanesi oral antidiyabetik kullanmaktaydı. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgulardan 1 (%5) tanesi digoksin, 14 (%70) tanesi asetil salisilik asit, 12 (%60) tanesi betabloker, 3 (%15) tanesi kalsiyum kanal blokör, 8 (%40) tanesi warfarin, 2 (%10) tanesi statin, 2 (%10) tanesi nitrat, 3 (%25) tanesi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 5 (%25) tanesi anjiotensin reseptör blokörü, 0 (%0) tanesi propafenon, 0 (%0) tanesi insülin, 4 (%20) tanesi oral antidiyabetik kullanmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların (Grup 2) kullandıkları ilaçlar.

| | Grup 1 (n=20) | Grup 2 (n=20) | Hasta sayısı (%) |
|--|---------------|---------------|------------------|
| Digoksin | 5 (%25) | 1 (%5) | 6 (%15) |
| Asetil salisilik asit | 12 (%60) | 14 (%70) | 26 (%65) |
| Betabloker | 13 (%65) | 12 (%60) | 25 (%62,5) |
| Kalsiyum kanal blokör | 5 (%25) | 3 (%15) | 8 (%20) |
| Warfarin | 9 (%45) | 8 (%40) | 17 (%42,5) |
| Statin | 5 (%25) | 2 (%10) | 7 (%17,5) |
| Nitrat | 1 (%5) | 2 (%10) | 3 (%7,5) |
| Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü | 5 (%25) | 3 (%25) | 8 (%20) |
| Anjiotensin reseptör blokörü | 0 (%0) | 5 (%25) | 5 (%12,5) |
| Propafenon | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 (%0) |
| İnsülin | 2 (%10) | 0 (%0) | 2 (%5) |
| Oral antidiyabetik | 5 (%25) | 4 (%20) | 9 (%22,5) |

Toplam EKV yapılan 40 hastanın, birinde kendiliğinden düzelen, diğerinde ise 1 mg atropin ile düzelen 2 hastada sinüs bradikardisi ritmi gözlendi. Bir hastada ise başarılı işlemden yedi gün sonra geçici iskemik atak gözlendi. Hastaya antiiskemik tedavi uygulanması ile semptomlar kontrol altına alındı.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgularda hasta başına ortalama uygulanan joule ve hasta başına ortalama uygulanan EKV sayısı olarak saptandı. Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgularda hasta başına ortalama uygulanan joule ve hasta başına ortalama uygulanan EKV sayısı olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgularda (Grup 2) hasta başına ortalama uygulanan joule ve EKV sayısı.

| | Grup 1 (n=20) | Grup 2 (n=20) |
|--|---------------|---------------|
| Hasta başına ortalama uygulanan joule | 599 | 340 |
| Hasta başına ortalama uygulanan EKV sayısı | 2,2 | 2,35 |

Çalışmaya katılan 40 hastaya yapılan EKV işlemi sonrasında 7 hastada SR sağlanamayarak başarısız oldu. İşlem %82,5 oranında başarılıydı. Ve 15 tanesi (% 75) işlemden 5 dakika sonrasında SR'de, yine 15 tanesi (% 75) işlemden 30 dakika sonrasında SR'de ve 11 tanesi (%55) işlemden 1 hafta sonrasında SR'de olarak saptandı. Çalışmamızın birinci grubunu oluşturan 20 hastaya yapılan monofazik dalga formu ile EKV işlemi sonrasında 5 hastada SR sağlanamayarak başarısız oldu. İşlem %75 oranında başarılıydı. Bu gruptaki hastaların 29 tanesi(% 72,5) işlemden 5 dakika sonrasında SR'de, yine 29 tanesi(% 72,5) işlemden 30 dakika sonrasında SR'de ve 23 tanesi(%57,5) işlemden 1 hafta sonrasında SR'de olarak saptandı. Çalışmamızın ikinci grubunu oluşturan 20 hastaya yapılan bifazik dalga formu ile EKV işlemi sonrasında ise 2 hastada SR sağlanamayarak başarısız oldu. İşlem %90 oranında başarılıydı. Bu gruptaki hastaların 14 tanesi (% 70) işlemden 5 dakika sonrasında SR'de, 14 tanesi (% 70) işlemden 30 dakika sonrasında SR'de, ve 12 tanesi(% 60) işlemden 1 hafta sonrasında SR'de olarak saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların (Grup 2) SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma ve çalışmaya alınan tüm hastaların SR sağlanma, işlemden 5 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 30 dakika sonrasında SR’de kalma, işlemden 1 hafta sonrasında SR’de kalma oranlarının karşılaştırılması.

| | Grup 1 (n=20) | Grup 2 (n=20) | Hasta sayısı(%) |
|------------------------------|---------------|---------------|-----------------|
| İşlem sonrası SR sağlananlar | 15 (%75) | 18 (%90) | 33(%82,5) |
| 5. dakika SR | 15 (%75) | 14 (%70) | 29(%72,5) |
| 30. dakika SR | 15 (%75) | 14 (%70) | 29(%72,5) |
| 1. hafta SR | 11 (%55) | 12 (%60) | 23(%57,5) |

Monofazik ve bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalardan işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve işlemden 30 dakika sonra olmak üzere 3’er defa fibrinojen, D-dimer, sP-Selectin, aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri, lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri, Protrombin fragment 1+2, monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri, nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri çalışıldı. Yine her iki grupta işlem öncesi ve işlemden bir hafta sonra hs-CRP değerleri çalışıldı (Tablo 4.5) .

Tablo 4.5: Çalışmada bakılan kan parametreleri ve alınma zamanları.

| | İşlem öncesi | 5. dakika | 30. dakika | 1. hafta |
|--|--------------|-----------|------------|----------|
| Fibrinojen | + | + | + | - |
| D-dimer | | | | |
| sP-Selektin | + | + | + | - |
| Aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri | + | + | + | - |
| Lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri | + | + | + | - |
| Protrombin fragment 1+2 | + | + | + | - |
| Monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri | + | + | + | - |
| Nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri | + | + | + | - |
| hs-CRP | + | - | - | + |

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri, işlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri, işlemden 30 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri

(median: 386,5) ile işlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 408) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri (median: 386,5) ile işlemden 30 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 431,5) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 408) ile işlemden 30 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 431,5) arasında artış gözlenmektedir fakat bu da istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu

olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|------------|----|--------|-------|-------|---------|
| 0. dakika | 20 | 386,5 | 317,5 | 419 | p<0,001 |
| 5. dakika | 20 | 408 | 355 | 441,5 | |
| 30. dakika | 20 | 431,5 | 359 | 449 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri (median: 307,5), işlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 356,5), işlemden 30 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 339,5) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri (median: 307,5) ile işlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 356,5) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) fibrinojen düzeyleri (median: 307,5) ile işlemden 30 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 339,5) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 356,5) ile işlemden 30

dakika sonraki fibrinojen düzeyleri (median: 339,5) arasında da artış saptanmakta fakat istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|------------|----|--------|-------|-------|---------|
| 0. dakika | 20 | 307,5 | 287,5 | 350 | p<0,001 |
| 5. dakika | 20 | 356,5 | 316,5 | 385,5 | |
| 30. dakika | 20 | 339,5 | 314,5 | 397 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında tablolar benzerlik göstermektedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) fibrinojen düzeyleri karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 386,5 | 315,25 | 420,5 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 307,5 | 285,25 | 354,5 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 408 | 351,5 | 447,75 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 356,5 | 314,75 | 388,25 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 431,5 | 359 | 449,5 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 339,5 | 310,75 | 400,5 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 277,5), işlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri, işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 359) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 277,5) ile işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 285,5) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 277,5) ile işlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 359) arasında ve 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 285,5) ile işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 359) arasında da artış gözlenmekle birlikte istatistiki olarak anlamlı değildir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki D-dimer değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-------|--------|---------|
| 0 dakika | 20 | 277,5 | 220,5 | 522,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 285,5 | 208,5 | 534,5 | |
| 30 dakika | 20 | 359 | 252,5 | 410,75 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p>0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | P<0,05 |

Tukey Test

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 190) , işlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 241) , işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 263) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 190) ile işlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 241) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri (median: 190) ile işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 263) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 241) ile işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri (median: 263) arasında da artış gözlenmekle birlikte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki D-dimer değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 190 | 125 | 326,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 241 | 155,5 | 345,5 | |
| 30 dakika | 20 | 263 | 173 | 388 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) D-dimer düzeyleri, işlemden 5 dakika sonraki D-dimer düzeyleri, işlemden 30 dakika sonraki D-dimer düzeyleri karşılaştırıldığında işlem öncesi ile işlemden 5 dakika sonraki değerlerin ve işlemden 5 dakika sonraki ile 30 dakika sonraki değerler arasında tablolarda benzerlik gözlenmektedir. İşlem öncesi ve işlemden 30 dakika sonraki değerler karşılaştırıldığında bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda ve iki grup arasındaki tablolarda da benzerlik gözlenmektedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) D-dimer düzeyleri karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|---------|---------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 266,85 | 197,775 | 465,275 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 189,9 | 120,6 | 330,15 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 287,05 | 224,475 | 525,775 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 241,15 | 151,95 | 349,8 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 314,2 | 205,9 | 536,075 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 262,85 | 171,9 | 390,85 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri (median: 56), işlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 146,5), işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 136) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri (median: 56) ile işlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 146,5) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri (median: 56) ile işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 136) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 146,5) ile işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 136) arasında düşüş yönünde bir ilişki olup istatistik olarak anlamlı fark saptanamamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki sP-Selektin değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 56 | 20,5 | 162 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 146,5 | 82,5 | 310,5 | |
| 30 dakika | 20 | 136 | 60 | 244 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri (median: 15,5), işlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 68,5) , işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 56) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi (0. dakika) sP-Selectin düzeyleri (median: 15,5) ile işlemden 5 dakika sonraki sP-Selectin düzeyleri (median: 68,5) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri (median: 15,5) ile işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 56) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 68,5) ile işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri (median: 56) arasında düşüş gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki sP-Selektin değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 15,5 | 5 | 104,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 68,5 | 17 | 275 | |
| 30 dakika | 20 | 56 | 19,5 | 127 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) sP-Selektin düzeyleri, işlemden 5 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri, işlemden 30 dakika sonraki sP-Selektin düzeyleri karşılaştırıldığında tablolar benzerlik göstermektedir (Tablo 4.14).

Tablo 4.14: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) sP-Selektin düzeyleri karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|--------|---------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 55,75 | 19,475 | 165 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 15,4 | 4,85 | 114,25 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 146,5 | 78,7 | 328,3 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 68,25 | 15,675 | 280 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 136,15 | 59,7 | 246,725 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 56,2 | 18,475 | 131,45 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 5,45), işlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 8,65), işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7,95) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri ile işlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 8,65) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 5,45) ile işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7,95) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 8,65) ile işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7,95) arasında düşüş gözlenmekle birlikte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Mean | Std Dev | SEM | P |
|-----------|----|------|---------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 5,45 | 3,203 | 0,716 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 8,65 | 4,66 | 1,042 | |
| 30 dakika | 20 | 7,95 | 4,359 | 0,975 | |

Normality Test.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 6), işlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7), işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 6) ile işlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7) arasında ve işlem öncesi(0. dakika) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 6) ile işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+)

trombositler içindeki değerleri (median: 7) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7) ile işlemden 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri (median: 7) arasında belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-----|-----|---------|
| 0 dakika | 20 | 6 | 3 | 7,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 7 | 4,5 | 11 | |
| 30 dakika | 20 | 7 | 5 | 13 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri, işlemden 5 dakika sonraki aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri, işlemden 30 dakika sonraki aktive

trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerleri karşılaştırıldığında tablolar benzerlik göstermektedir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|------|------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 5 | 3 | 7 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 6 | 3 | 7,75 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 7,5 | 5 | 11 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 7 | 4,25 | 12 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 7 | 4,5 | 13 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 6,5 | 5,25 | 9 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3), işlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 4), işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3,5) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) ile işlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 4) arasında ve işlem öncesi(0. dakika) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) ile işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3,5)

arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 4) ile işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3,5) arasında düşüş gözlenmiş ve istatistiksel olarak belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.18: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-----|-----|---------|
| 0 dakika | 20 | 3 | 2 | 3 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 4 | 3 | 4 | |
| 30 dakika | 20 | 3,5 | 2,5 | 4 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 2), işlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3), işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45

PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 2) ile işlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) arasında ve işlem öncesi(0. dakika) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 2) ile işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) ile işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri (median: 3) arasında belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-----|-----|---------|
| 0 dakika | 20 | 2 | 2 | 3 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 3 | 3 | 4 | |
| 30 dakika | 20 | 3 | 2,5 | 4 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri, işlemden 5 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri, işlemden 30 dakika sonraki lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerleri karşılaştırıldığında tablolar benzer gözlenmektedir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu

hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|------|----|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 3 | 2 | 3 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 2 | 2 | 3 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 4 | 3 | 4 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 3 | 3 | 4 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 3,5 | 2,25 | 4 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 3 | 2,25 | 4 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 190), işlemden 5 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 209,5), işlemden 30

dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 214) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 190) ile işlemden 5 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 209,5) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 190) ile işlemden 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 214) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. İşlemden 5 dakika Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 209,5) ile işlemden 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 214) arasında bir miktar artış olmakla birlikte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 190 | 107,5 | 223,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 209,5 | 130 | 262,5 | |
| 30 dakika | 20 | 214 | 139,5 | 287 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 169), işlemden 5 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 213,5), işlemden 30

0 dakika Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 254,5) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 169) ile işlemden 5 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 213,5) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 169) ile işlemden 30 dakika Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 254,5) arasında belirgin olarak artış yönünde fark saptanmıştır. Fakat işlemden 5 dakika Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 213,5) ile işlemden 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri (median: 254,5) arasında hafif artış olmakla birlikte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.22: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-------|-------|---------|
| 0 dakika | 20 | 169 | 95 | 224,5 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 213,5 | 150,5 | 336 | |
| 30 dakika | 20 | 254,5 | 115,5 | 333,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi(0. dakika) Protrombin fragment 1+2 değerleri, işlemden 5 dakika sonraki Protrombin

fragment 1+2 değerleri, işlemden 30 dakika sonraki Protrombin fragment 1+2 değerleri karşılaştırıldığında tablolar birbirine benzer saptanmıştır (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) Protrombin fragment 1+2 değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 190 | 103,75 | 230,75 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 169 | 92,5 | 227,25 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 209,5 | 122 | 270,75 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 213,5 | 147,75 | 342,5 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 214 | 128,75 | 288,5 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 254,5 | 113,75 | 350,25 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi(0. dakika) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 34,5) , işlemden 5 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 44,5), işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 48,5) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 34,5) ile işlemden 5 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 44,5) arasında ve işlem öncesi(0. dakika) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 34,5) ile işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 48,5) arasında artış yönünde belirgin olarak saptanmıştır. İşlemden 5 dakika

monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 44,5) ile işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median: 48,5) arasında artış olsa da belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|------|------|---------|
| 0 dakika | 20 | 34,5 | 26,5 | 49 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 44,5 | 31 | 59,5 | |
| 30 dakika | 20 | 48,5 | 34 | 64,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi(0. dakika) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 34), işlemden 5 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 47.5), işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45

PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 46) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 34) ile işlemden 5 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri(median 47.5), arasında ve işlem öncesi(0. dakika) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri(median 34) ile işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri(median 46) arasında artış belirgin olarak saptanmıştır. Aynı zamanda işlemden 5 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 47.5), ile işlemden 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri (median 46) arasındaki düşüşte de belirgin fark saptanmıştır (Tablo 4.25).

Tablo 4.25: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|------|-----|---------|
| 0 dakika | 20 | 34 | 15,5 | 48 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 47,5 | 28,5 | 60 | |
| 30 dakika | 20 | 46 | 21 | 54 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerleri tablolar karşılaştırıldığında iki grup arasında işlem öncesi ile işlemden 5 dakika sonraki değerlerin ve işlem öncesi ile 30 dakika sonraki değerler arasında artış yönünde benzerlik gözlenmiştir. Fakat işlemden 5 dakika sonraki ve işlemden 30 dakika sonraki düzeyler karşılaştırıldığında tablolar arasında monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda artış olmakla birlikte tablolarda benzerlik saptanamamıştır (Tablo 4.26).

Tablo 4.26: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Mean | P |
|------------|--------|---------------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 38,25 ± 15,33 | P>0.05 |
| | GRUP 2 | 33,05 ± 18,97 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 45,95 ± 15,68 | P>0.05 |
| | GRUP 2 | 46,3 ± 18,46 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 49,05 ± 16,91 | P>0.05 |
| | GRUP 2 | 39,85 ± 19,51 | |

Bağımsız t testi

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 16) , işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 23), işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 24) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 16) ile işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 23) arasında ve işlem öncesi (0. dakika) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 16) ile işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 24) arasında artış belirgin olarak saptanmıştır. Fakat işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen

(CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 23) ile işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 24) arasında minimal artış olmakla birlikte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.27: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|------|------|---------|
| 0 dakika | 20 | 16 | 6 | 24 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 23 | 8,5 | 45 | |
| 30 dakika | 20 | 24 | 10,5 | 38,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 13,5) , işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 19), işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 17) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır. Özellikle yapılan analizin çoklu karşılaştırmalarında görüldüğü gibi işlem öncesi nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+

ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 13,5) ile işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 19) arasında ve işlem öncesi(0. dakika) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 13,5) ile işlemden 30 dakika nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 17) arasındaki artış belirgin olarak saptanmıştır. Fakat işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 19) ile işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerleri (median 17) arasındaki düşüşte belirgin fark saptanamamıştır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi, işlemden 5 dakika sonra ve 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin karşılaştırılması.

| | N | Median | 25% | 75% | P |
|-----------|----|--------|-----|------|---------|
| 0 dakika | 20 | 13,5 | 7,5 | 20 | p<0,001 |
| 5 dakika | 20 | 19 | 13 | 24,5 | |
| 30 dakika | 20 | 17 | 14 | 24,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve

CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerleri, işlemden 5 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerleri, işlemden 30 dakika sonraki nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerleri karşılaştırıldığında tablolar birbirine benzer saptanmıştır (Tablo 4.29).

Tablo 4.29: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|------------|--------|--------|------|-------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 16 | 6 | 24 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 13,5 | 7,25 | 20,5 | |
| 5. dakika | GRUP 1 | 23 | 8,25 | 45 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 19 | 12,5 | 24,75 | |
| 30. dakika | GRUP 1 | 24 | 9,75 | 39,25 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 17 | 13,5 | 25,25 | |

Mann-Whitney Test

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) hs-CRP değerleri (median 0,8130) ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerleri (median 0,8005) karşılaştırıldığında belirgin fark saptanmamıştır (Tablo 4.30).

Tablo 4.30: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması.

| | Median | 25% | 75% | P |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| İşlem öncesi | 0,8130 | 0,3630 | 2,3500 | P>0,05 |
| 1. hafta | 0,8005 | 0,2860 | 1,8925 | |

Wilcoxon Signed Ranks Test

Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların işlem öncesi (0. dakika) hs-CRP değerleri (median 0,5390) ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerleri (median 0,3745) karşılaştırıldığında düşüş olmakla birlikte belirgin fark saptanmamıştır (Tablo 4.31).

Tablo 4.31: Bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olguların işlem öncesi ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması.

| | Median | 25% | 75% | P |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| İşlem öncesi | 0,5390 | 0,2020 | 0,8623 | P>0,05 |
| 1. hafta | 0,3745 | 0,1990 | 0,8830 | |

Wilcoxon Signed Ranks Test.

Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar işlem öncesi (0. dakika) hs-CRP değerleri ile işlemden 1 hafta sonraki hs-CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.32).

Tablo 4.32: Monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalar (Grup 1) ile bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastaların (Grup 2) hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması.

| | GRUP | Median | 25 | 75 | p |
|-----------|--------|--------|-------|---------|--------|
| 0. dakika | GRUP 1 | 0,8005 | 0,363 | 2,35 | p>0.05 |
| | GRUP 2 | 0,539 | 0,202 | 0,86225 | |
| 1. hafta | GRUP 1 | 0,813 | 0,286 | 1,8925 | |
| | GRUP 2 | 0,3745 | 0,199 | 0,883 | |

Mann-Whitney Test

Çalışmaya alınan 40 hastanın çalışılan kan parametreleri monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular ve bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular olmak üzere ayırmaksızın incelendiğinde EKV'un genel olarak bu parametrelerde hs-CRP hariç artışa neden olduğu gözlenmektedir (Tablo 4.33, Tablo 4.34, Tablo 4.35, Tablo 4.36, Tablo 4.37, Tablo 4.38, Tablo 4.39, Tablo 4.40, Tablo 4.41).

Tablo 4.33: Çalışmaya alınan 40 hastanın fibrinojen değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|-------|-------|---------|
| 0. Dakika | 339 | 295 | 405,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 369 | 325,5 | 423,5 | |
| 30. Dakika | 365,5 | 326,5 | 448 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.34: Çalışmaya alınan 40 hastanın D-dimer değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|-------|-------|---------|
| 0. Dakika | 224,5 | 148,5 | 376,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 257 | 172,5 | 407,5 | |
| 30. Dakika | 268 | 203 | 456,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.35: Çalışmaya alınan 40 hastanın sP-Selektin değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| Fib | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|------|-------|---------|
| 0. Dakika | 36,5 | 11,5 | 131,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 108,5 | 47,5 | 280 | |
| 30. Dakika | 101 | 44,5 | 199 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.36: Çalışmaya alınan 40 hastanın aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+) trombositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|-----|-----|---------|
| 0. Dakika | 5 | 3 | 7 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 7 | 5 | 11 | |
| 30. Dakika | 7 | 5,5 | 9,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.37: Çalışmaya alınan 40 hastanın lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|-----|-----|---------|
| 0. Dakika | 2 | 2 | 3 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 4 | 3 | 4 | |
| 30. Dakika | 3 | 2,5 | 4 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.38: Çalışmaya alınan 40 hastanın monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| Fib | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|------|------|---------|
| 0. Dakika | 34,5 | 22 | 48,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 45 | 30 | 59,5 | |
| 30. Dakika | 48,5 | 27,5 | 58,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.39: Çalışmaya alınan 40 hastanın Protrombin fragment 1+2 değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| Fib | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|-------|-------|---------|
| 0. Dakika | 187 | 100 | 224,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 209,5 | 145,5 | 286 | |
| 30. Dakika | 240 | 118,5 | 295 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.40: Çalışmaya alınan 40 hastanın nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| Fib | Median | 25% | 75% | P |
|------------|--------|------|------|---------|
| 0. Dakika | 15 | 7 | 22,5 | p<0,001 |
| 5. Dakika | 20 | 12 | 35 | |
| 30. Dakika | 19 | 12,5 | 34,5 | |

Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks.

| | |
|--------------------------|--------|
| 0. dakika ile 5. dakika | p<0,05 |
| 5. dakika ile 30. dakika | p>0,05 |
| 0. dakika ile 30. dakika | p<0,05 |

Tukey Test.

Tablo 4.41: Çalışmaya alınan 40 hastanın hs-CRP değerlerinin EKV işlemi öncesi ve sonrası gözden geçirilmesi.

| | Median | 25% | 75% | P |
|--------------|--------|-------|------|--------|
| İşlem öncesi | 0,698 | 0,273 | 1,53 | p>0,05 |
| 1. hafta | 0,431 | 0,265 | 1,6 | |

Wilcoxon t testi

5.TARTIŞMA

Atriyum fibrilasyonu (AF) en yaygın kronik kardiyak ritim bozukluğudur. Başta kalp yetmezliği ve tromboembolizme neden olarak önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sinüs ritmindeki hastalar ile karşılaştırıldığında AF'lu hastalarda iki kat daha fazla ölüm olmaktadır. Jacob ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atriyum fibrilasyonunda tromboembolik komplikasyonlar arasında kuvvetli bir ilişki olmasına rağmen, riskin artışı için tam olarak açıklanmış bir mekanizma mevcut değildir(11). Atriyum fibrilasyonu tedavisinde elektriki kardiyoversiyonun başarı şansı %70-90'dır(102). Farmakolojik kardiyoversiyonda kullanılan ilaçların proaritmik etkileri olabileceği için EKV daha çok tercih edilmektedir. Atriyum fibrilasyonu ayrıca hiperkoagulabiliteye ve protrombotik duruma neden olabilir(199-201).

Kardiyoversiyon işleminden sonra hastalarda gelişebilecek tromboembolizm önemli bir sorundur. Bu sorunu önlemek amacıyla 48 saatten uzun süreli AF'da işlemden önce ve sonra warfarin ile antikoagulasyon önerilmektedir. Antikoagulasyon yokluğunda AF'da stroke insidansı yıllık % 3-5 civarındadır(60-61). Son yıllarda yapılan çalışmalarda EKV'un hemostatik sisteme farklı etkileri tespit edilmiştir. İnflamasyon markerları ile başarılı EKV sonrası AF rekürrensi araştırılmıştır ve yükseklikleri ile rekürrens arasında ilişki saptanmıştır(210).

Ayrıca Gurevitz OT ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bifazik dalga formlu defibrilatörler ile yapılan elektriki kardiyoversiyonun, monofazik dalga formlu defibrilatörler ile yapılan elektriki kardiyoversiyon ile karşılaştırılmasında bifazik dalga formlu defibrilatörlerin monofazik dalga formlu defibrilatöre göre AF'nu sonlandırmada daha etkin olduğu ve daha düşük enerji gerektirdiği saptanmıştır(212). Bizim çalışmamızda da sinüs ritmini sağlamakta kullandığımız ana yöntem EKV'du. Biri monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular, diğeri bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu olgular olmak üzere yirmişer hastalık iki çalışma grubu oluşturuldu. Toplam 40 olguya yapılan EKV sonrası 33'ünde (%82,5) başarı sağlandı, bunların monofazik dalga formu ile EKV uygulanan 20'sinden 15'inde (%75), bifazik dalga formu ile EKV uygulanan 20'sinden 18'inde (%90) başarı sağlandı. Bu iki farklı EKV yönteminin hemostaza etkileri arasındaki farkı araştırmak istediğimiz için

ayrıca kontrol grubu oluşturulmadı. Fakat hasta sayısının nispeten az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındaydı. Biz de çalışmamızda bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV'un başarısının (%90), monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV'un başarısından (%75) daha fazla olduğunu saptadık. Ayrıca bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan başarılı EKV'dan bir hafta sonra yapılan kontrolde SR'de saptanması (%60), monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan başarılı EKV'dan bir hafta sonraki kontrolde SR'de saptanmasına (%55) göre daha fazlaydı. Gurevitz OT ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak elde ettiğimiz bu bulgular sonucunda bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV gerek SR sağlamada daha başarılı olması gerek SR'de kalma süresinin daha uzun olması nedeniyle monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV'ya göre öncelikli tercih sebebi olması gerektiğini düşündürmektedir.

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV ile bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV işlemi sonrası SR sağlamadaki başarı ve kullanılan enerjinin karşılaştırılması açısından birçok çalışma bulunmaktadır. Fakat koagülasyon faktörleri üzerine karşılaştırmalı etkileri üzerine yapılan bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Atriyum fibrilasyonunun koagülasyon sistemi üzerine etkileri bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Lip GY, ve arkadaşları tarafından atriyum fibrilasyonlu hastalar, paroksizmal supraventriküler taşikardili ve sinüs ritmindeki hastaların plazma fibrinojen ve D-dimer seviyeleri karşılaştırılmıştır. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda bu markerların sinüs ritmindekilere göre daha yüksek olduğu ve artmış trombojenez ile ilişkili saptanmıştır. Paroksizmal supraventriküler taşikardili hastaların ise sinüs ritmindekilere benzer ve artmış trombojenez ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır(203). Jacob K ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise optimal antikoagüle edilen atriyum fibrilasyonlu hastalarda EKV yapılması ile koagülasyon sistemi aktivasyonu ve hiperkoagülabilite arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. 24 hastanın alındığı bu çalışmada EKV'dan 2 saat önce, 2 saat sonra ve bir ay sonra plazma D-dimer, antitrombin III, fibrinojen düzeyleri izlenmiştir. Fibrinojen düzeylerinde EKV öncesine göre EKV'dan 2 saat ve 1 ay sonrasında düşüş saptanmıştır. Antitrombin III düzeylerinde ise EKV'dan 2 saat sonrasında EKV öncesi değere göre düşüş olmakla birlikte bu düşüş EKV'den bir ay

sonrasında normale dönmektedir. D-dimer düzeylerinde ise EKV öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Elektriki kardiyoversiyondan sonraki erken dönemde fibrinojen ve antitrombin III düzeylerindeki düşüş ile optimal antikoagulan tedaviye rağmen EKV'un trombojenezde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir(11).

Sakurai ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise atriyal flutterli hastalarda da atriyum fibrilasyonundaki hastalara benzer olarak başarılı sinüs ritminin sağlandığı EKV sonrasında trombosit aktivitesi (platelet faktör 4 ve tromboglobulin), trombotik durum (trombin-antitrombin kompleks ve protrombin fragment 1+2) ve fibrinolitik durum (D-dimer, plazmin ve plazmin inhibitör kompleks) araştırılmıştır. Trombosit aktivasyon göstergeleri SR sağlandıktan sonra değişmezken trombin-antitrombin kompleksi ve plazmin inhibitör kompleks düzeylerinde SR sağlandıktan bir hafta sonra artış gözlenmiştir. Yazarlar atriyal flutterlu hastaların SR sağlandıktan sonra artmış tromboemboli riskine sahip olduğunu ve seçilmiş hastalarda antikoagulasyon gerektiğini savunmuştur(12). Biz çalışmamızda trombotik durumu fibrinojen ve protrombin fragment 1+2 ile fibrinolitik durumu D-dimer düzeylerini EKV işleminden önce, 5 dakika sonra ve 30 dakika sonra olmak üzere değerlendirdik. Hem monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV ile bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV işlemi sonrası bu markerların değerlerinde işlem öncesine göre artış saptanmıştır. Bu bize her iki dalga formu ile yapılan EKV işleminin de hiperkoagulabiliteye neden olduğunu göstermektedir. Ve EKV sonrası oluşabilecek tromboembolik komplikasyon açısından monofazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV ile bifazik dalga formu defibrilatörler ile yapılan EKV işlemi arasında birini diğerine üstün kılan bir bulguya rastlayamadık. Seçilecek dalga formu ile oluşabilecek tromboembolik komplikasyonu azaltmanın ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda elektriki kardiyoversiyon yapılan atriyum fibrilasyonlu hastalarda trombosit aktivasyonunu sP-selektin düzeylerini çalışarak araştırdık. Literatürde atriyum fibrilasyonlu hastalarda trombosit aktivitesi üzerine de yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Choudhury A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada paroksizmal ve permanent atriyum fibrilasyonda trombosit aktivasyonu araştırmak

için sP-selektin düzeyleri bakılmıştır. Permenant atriyum fibrilasyonunda, paroksizmal atriyum fibrilasyonuna göre sP-selektin düzeylerinde daha fazla artış saptanmıştır(208). Biz de çalışmamızda monofazik dalga formulu defibrilatörler ile yapılan EKV ile bifazik dalga formulu defibrilatörler ile yapılan EKV işlemi arasında trombosit aktivasyonu üzerine etkilerini karşılaştırabilmek amacıyla sP-selektin düzeylerini çalıştık. Hem monofazik dalga formulu defibrilatörler ile yapılan EKV ile hem de bifazik dalga formulu defibrilatörler ile yapılan EKV işlemi sonrasında bu markerda artış gözlemledik. Elektriki kardiyoversiyon işlemi planlanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda seçilecek dalga formu çeşidi (monofazik veya bifazik) ile olası tromboemboli riskinin azaltılmasının ilişkili olmadığı yönünde düşüncemizi bu bulgu kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızda, trombosit aktivasyon belirteçlerinden başka trombosit-nötrofil, trombosit-monosit ve trombosit lenfosit agregatlarını da akım sitometri ile araştırdık. Çalışmamızda hem monofazik dalga formu ile yapılan EKV’de hem de bifazik dalga formu ile yapılan EKV’de işlem sonrası trombosit-nötrofil, trombosit-monosit ve trombosit lenfosit değerleri artış göstermiştir. Trombosit ve lökositlerin birlikte lokalize olması inflamasyon ve tromboz için önemlidir; ve aktif trombositler, monositler ile kompleks oluşturarak monositler ile doku faktör salınımını hızlandırır(213). Bildiğimiz kadarıyla elektriki kardiyoversiyon işlemi uygulanan atrial fibrilasyonlu hastalarda trombosit-nötrofil, trombosit-monosit agregatlarını araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Ancak literatürde nötrofil ve trombosit aktivasyonu ile seyreden unstabil anjinalı hastalarda, stabil anjinalı hastalara nazaran daha yüksek oranda trombosit-nötrofil agregatı saptanan çalışmalar vardır(214). Sarma ve ark. akut koroner sendrom olarak kabul edilmiş 25 hastayı kardiyak olmayan göğüs ağrılı 27 hasta ile karşılaştırılmışlar ve akut koroner sendromlu hastaların dolaşımında yüksek düzeylerde trombosit nötrofil agregatları saptamışlardır. Akut miyokard infarktüsü gelişen olguların ilk 4 saatinde dolaşan kanlarındaki trombosit nötrofil agregatları kardiyak troponin ve kreatinin kinaz izoenzimlerinden daha duyarlı belirteçler olarak gösterilmiştir(215). Bizim çalışmamızda monofazik dalga formu kullanılan elektriki kardiyoversiyon yöntemi ile bifazik dalga formu kullanılan elektriki kardiyoversiyon yöntemi karşılaştırıldığında ikisi arasında aktive trombositlerin (CD41 FITC+ ve CD62P PE+

) trombositler içindeki yüzde değerleri, lenfosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) lenfositler içindeki yüzde değerleri, nötrofil + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) nötrofil içindeki yüzde değerleri, monosit + trombosit agregatı olarak değerlendirilen (CD41 FITC+ ve CD45 PerCP+) monositler içindeki yüzde değerleri iki grupta da artmaktadır. Her iki grupta da EKV sonrası trombosit-nötrofil, trombosit-monosit agregatlarının arttığını gördük. Elektriki kardiyoversiyon uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda artmış trombosit-nötrofil ve trombosit-monosit agregatları işlem sonrası izlenen tromboembolik komplikasyonlara yatkınlığı arttırabilir. Elektriki kardiyoversiyon işleminin seçiminde trombosit fonksiyonu açısından birbirlerine üstünlük sağlamadıklarını belirledik.

Atriyum fibrilasyonunun inflamasyon ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bunlardan CAPRAF çalışmasında ise elektriki kardiyoversiyon yapılan atriyum fibrilasyonlu hastalarda sinüs ritminin korunması ile inflamasyon markerlarının ve kandesartan kullanımı ile ilişkisi araştırılmıştır. Atriyum fibrilasyonlu hastalara elektriki kardiyoversiyon öncesi ve sonrası serum hs-CRP, TNF, interlökin-6, P-selektin, E-selektin, CD-40 ligand, ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmanın sonunda sinüs ritminin korunduğu hastalar ile atriyum fibrilasyonu relapsı gerçekleşen hastaların inflamasyon markerları karşılaştırılmıştır. Düşük bazal hs-CRP ve E-selektin seviyeleri ile elektriki kardiyoversiyon sonrası sinüs ritminin korunması arasında ilişki saptanmıştır(210). Ayrıca Conway DS ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada atriyum fibrilasyonlu hastalarda inflamasyon markerlarından CRP ve IL-6 düzeyleri incelenmiştir. İnflamasyon markerları ile sol atriyumda spontan ekokontrast arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla inflamasyon markerları ile trombojenez ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Başka çalışmalarda da AF'lu hastalarda artmış plazma CRP düzeyi ile SEK arasında ve başarılı EKV sonrası AF rekürrensi arasında ilişki saptanmıştır(13,216-217). Yaptığımız çalışmada hem monofazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda ile hem de bifazik dalga formu ile EKV uygulanan atriyum fibrilasyonlu hastalarda hs-CRP değerlerinin işlem öncesine göre birinci haftada düşüş gösterdiğini saptadık ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Elektriki kardiyoversiyondan bir hafta sonra inflamatuvar yanıtın

azaldığını gösteriyor. Böylece monofazik dalga formu ile elektriki kardiyoversiyon uygulanması ile bifazik dalga formu ile elektriki kardiyoversiyon uygulanması arasında inflamasyon markerlarında değişiklik göz önüne alındığında seçilecek yöntemin fark yaratmayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hs-CRP düzeyinin işlemde bir hafta sonra tekrarlanmış olması nedeniyle işleme bağlı olası hs-CRP düzeylerindeki artışı gösterememiş olabiliriz. Ve işlemde sonraki daha erken bir dönemde tekrarlanmış olsaydı belki artış saptayabilirdik, bu durum çalışma sınırlılıklarından birisiydi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Atriyum fibrilasyonunda sinüs ritmini sağlamak için yapılan kardiyoversiyon kardiyoloji pratiğinde rutin bir uygulamadır. Antikoagulan tedavi tromboembolik komplikasyonlardan korunmak için kardiyoversiyondan önce ve sonrasında mutlaka uygulanmalıdır. Elektriki kardiyoversiyon monofazik dalga formulu EKV yöntemi veya bifazik dalga formulu EKV yöntemi ile yapılmaktadır. Bu iki yöntemin SR sağlamadaki başarıları açısından çeşitli veriler mevcuttur. Çalışmamızda, daha önce araştırılmamış bir konu olan EKV esnasında kullanılan yöntem ile koagulasyon sistemi üzerine etkileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen verilerde hem monofazik dalga formulu EKV yöntemi ile hem de bifazik dalga formulu EKV yöntemi yapılan işlemlerin öncesindeki kan değerleri ile sonrasında alınan kan değerlerinde hs-CRP dışındaki markerlarda artış olmakla birlikte iki yöntem arasında istatistikî olarak belirgin fark bulunmamıştır. Her iki yöntem de inflamasyon ve koagulasyon sistemi aktivasyonuna yol açmaktadır. Sonuçta vardığımız nokta, atriyum fibrilasyonlu hastalarda elektriki kardiyoversiyon yapılırken seçilecek monofazik dalga formulu EKV yöntemi veya bifazik dalga formulu EKV yöntemi arasında koagulasyon sistemine etki açısından belirgin fark olmadığıdır. Bu sonuca göre elektriki kardiyoversiyon yöntemi seçimi ile işlemin tromboembolik komplikasyonu arasında ilişki olmayabilir. Yani daha yeni bir yöntem olan bifazik EKV uygulamasının tromboembolik komplikasyon riskini monofazik EKV'a göre azaltmayabileceğini düşündürmektedir.

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda iki EKV yönteminin koagulasyon sistemine etkisinin karşılaştırıldığı az sayıda araştırma mevcuttur. Konu ile ilgili şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar nispeten küçük hasta sayılarını içermenin yanında başka kısıtlılıklara da sahiptirler. Çalışmamızda elektriki kardiyoversiyon yöntemi olarak monofazik veya bifazik dalga formları kullanılmıştır. Daha ileriki dönemlerde farklı dalga formlarının kullanıldığı elektriki kardiyoversiyon yöntemlerinin kullanılarak yapılacak çalışmalarda bu uygulamanın koagulasyon sistemi üzerine etkileri saptanıp yeni tedavi prensipleri geliştirilecektir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda elektriki kardiyoversiyonda seçilecek farklı dalga formu ile işleme bağlı gelişebilecek tromboembolik komplikasyonların daha ileri araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1042-1046.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001;285:2370-2375.
3. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. 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;113:359-364.
4. Lip G. How would I manage a 60 year old woman presenting with atrial fibrillation? . *Proceedings of the Royal College of Physicians of Edinburgh* 1999;29:301-306.
5. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:851-855.
6. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobson AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*. 1998;114:579S-589S.
7. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1535-1540.
8. Daoud EG, Marcovitz P, Knight BP, et al. Short-term effect of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. *Circulation*. 1999;99:3024-3027.
9. Oltrona L, Broccolino M, Merlini PA, Spinola A, Pezzano A, Mannucci PM. Activation of the hemostatic mechanism after pharmacological cardioversion of acute nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;95:2003-2006.
10. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *Eur Heart J*. 2001;22:1741-1747.

11. Jacob K, Talwar S, Copplestone A, Gilbert TJ, Haywood GA. Activation of coagulation occurs after electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation despite optimal anticoagulation with warfarin. *Int J Cardiol.* 2004;95:83-88.
12. Sakurai K, Hirai T, Nakagawa K, et al. Prolonged activation of hemostatic markers following conversion of atrial flutter to sinus rhythm. *Circ J.* 2004;68:1041-1044.
13. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relation of interleukin-6, C-reactive protein, and the prothrombotic state to transesophageal echocardiographic findings in atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;93:1368-1373, A1366.
14. Marin F, Roldan V, Climent VE, et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart.* 2004;90:1162-1166.
15. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, et al. Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis.* 2003;16:155-161.
16. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev.* 2007;21:99-111.
17. Giansante C, Fiotti N, Calabrese S, et al. D-dimer and anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. A 2-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1320-1324.
18. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK, Tchou PJ. Comparison of the rectilinear biphasic waveform with the monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 2004;93:1495-1499.
19. Geraets DR, Kienzle MG. Atrial fibrillation and atrial flutter. *Clin Pharm.* 1993;12:721-735; quiz 783-724.
20. Cairns JA, Connolly SJ. Nonrheumatic atrial fibrillation. Risk of stroke and role of antithrombotic therapy. *Circulation.* 1991;84:469-481.

21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271:840-844.
22. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *Jama*. 1985;254:3449-3453.
23. Lip GY, Beevers DG, Singh SP, Watson RD. ABC of atrial fibrillation. Aetiology, pathophysiology, and clinical features. *Bmj*. 1995;311:1425-1428.
24. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*. 1998;82:2N-9N.
25. Lip GY, Golding DJ, Nazir M, Beevers DG, Child DL, Fletcher RI. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. *Br J Gen Pract*. 1997;47:285-289.
26. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation*. 1999;99:3028-3035.
27. Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. *Br Heart J*. 1970;32:652-659.
28. Tikoff G, Schmidt AM, Hecht HH. Atrial fibrillation in atrial septal defect. *Arch Intern Med*. 1968;121:402-405.
29. Weber DM, Phillips JH, Jr. A re-evaluation of electrocardiographic changes accompanying acute pulmonary embolism. *Am J Med Sci*. 1966;251:381-398.
30. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21:1012-1016.
31. Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M, et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:96-98.
32. Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology*. 2002;96:352-356.

33. Zoghi M. Atriyum fibrilasyonunda prognozu etkileyen önemli faktörler hastanın yaşı, cinsiyeti, eşlik eden kalp hastalığı varlığı ve ciddiyetidir. Atriyal Fibrilasyon: Epidemiyoloji ve PrognozTürk Kardiyoloji Seminerleri Oto MA Ankara 2002;2:4:453–458.
34. Nakagawa K, Hirai T, Shinokawa N, et al. Relation of fibrillatory wave amplitude with hemostatic abnormality and left atrial appendage dysfunction in patients with chronic nonrheumatic atrial fibrillation. *Jpn Circ J.* 2001;65:375-380.
35. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;82:18N-28N.
36. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:854-906.
37. Myebug RJ KE, Castellanos A. Recognition clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances. Fuster V, Alexander RW, O'roke RA, Hurst's The Heart McGraw-Hill, tenth edition, USA 2001;4:24:804-829.
38. Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54:230-246.
39. Aime-Sempe C, Folliguet T, Rucker-Martin C, et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1577-1586.
40. Aslan Ö. Atriyal Fibrilasyonda Başlatıcı / Tetikleyici Mekanizmalar ve "Yeniden Biçimlendirme (Remodeling)" Süreci. Türk Kardiyoloji Seminerleri Oto MA Ankara 2002;2:4:459-474.
41. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339:659-666.

42. Allessie MA, Konings K, Kirchhof CJ, Wijffels M. Electrophysiologic mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;77:10A-23A.
43. Arnsdorf M. Electrophysiology and biophysics of cardiac excitation. In: *Current Concepts of Cardiovascular Physiology*, 1st ed, Garfein, O (Ed), Academic Press, Orlando. 1990:465.
44. Fozzard HA AM. Cardiac electrophysiology. In: *The Heart and Cardiovascular System*, Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE (Eds), Raven Press, New York 1991:63.
45. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, Pritchett EL, Smith WM, Gallagher JJ. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:1080-1085.
46. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92:1954-1968.
47. Wijffels MC KC, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997;18;96(10):3710-3720.
48. Yu WC, Lee SH, Tai CT, et al. Reversal of atrial electrical remodeling following cardioversion of long-standing atrial fibrillation in man. *Cardiovasc Res.* 1999;42:470-476.
49. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1995;75:624-626.
50. Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:307-316.
51. Antonielli E, Pizzuti A, Bassignana A, et al. Transesophageal echocardiographic evidence of more pronounced left atrial stunning after

- chemical (propafenone) rather than electrical attempts at cardioversion from atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;84:1092-1096, A1099-1010.
52. Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1996;78:435-439.
53. Bellotti P, Spirito P, Lupi G, Vecchio C. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;81:1199-1202.
54. Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F, et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol.* 1998;81:1125-1129.
55. Ausma J, Wijffels M, Thone F, Wouters L, Allessie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation.* 1997;96:3157-3163.
56. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997;96:1180-1184.
57. Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation.* 1994;89:224-227.
58. Israel CW, Gronefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:47-52.
59. Olgin JE ZD. Specific arrhythmias:Diagnosis and treatment Braunwald E, Zipes DP, Libby P Heart Disease 8th editionA Text Book of Cardiovascular Medicine WB Saunders Company Philadelphia 2008;35:869-873.

60. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, Meeks SL, Bharucha NE, McNamara PM. Duration of atrial fibrillation and imminence of stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1983;14:664-667.
61. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-187.
62. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:429S-456S.
63. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003;108:1146-1162.
64. Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1622-1626.
65. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Am Heart J*. 1999;137:494-499.
66. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82:792-797.
67. Hoglund C, Rosenhamer G. Echocardiographic left atrial dimension as a predictor of maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand*. 1985;217:411-415.
68. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1989;63:193-197.

69. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, Luckett CR, Morton R, Henry WL. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol.* 1989;63:1065-1068.
70. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2001;344:1411-1420.
71. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol.* 1993;72:677-681.
72. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med.* 1995;123:817-822.
73. Seidl K, Rameken M, Drogemuller A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1436-1442.
74. Black IW, Chesterman CN, Hopkins AP, Lee LC, Chong BH, Walsh WF. Hematologic correlates of left atrial spontaneous echo contrast and thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:451-457.
75. Fatkin D, Herbert E, Feneley MP. Hematologic correlates of spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and implications for thromboembolic risk. *Am J Cardiol.* 1994;73:672-676.
76. Fatkin D, Loupas T, Low J, Feneley M. Inhibition of red cell aggregation prevents spontaneous echocardiographic contrast formation in human blood. *Circulation.* 1997;96:889-896.
77. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:961-969.

78. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:398-404.
79. Tsai LM, Chen JH, Lin LJ, Teng JK. Natural history of left atrial spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997;80:897-900.
80. de Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol.* 1999;84:1023-1028.
81. Santiago D, Warshofsky M, Li Mandri G, et al. Left atrial appendage function and thrombus formation in atrial fibrillation-flutter: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:159-164.
82. Shively BK, Gelgand EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter: determinants and relation to stroke. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1722-1729.
83. Verhorst PM, Kamp O, Welling RC, Van Eenige MJ, Visser CA. Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1997;79:1355-1359.
84. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:20-29.
85. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-920.
86. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama.* 2002;288:2441-2448.
87. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet.* 1993;342:1255-1262.

88. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449-1457.
89. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131:492-501.
90. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. *Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation.* *Arch Intern Med.* 1999;159:1322-1328.
91. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 2001;119:64S-94S.
92. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation.* 2004;109:997-1003.
93. Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1249-1252.
94. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:9-14.
95. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-1833.
96. Van Gelder I, Hagens, VE, Bosker, HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1834.

97. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol.* 2000;85:3D-11D.
98. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation.* 1997;96:2617-2624.
99. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *APT Investigators. J Interv Card Electrophysiol.* 1998;2:121-135.
100. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation : a meta-analysis. *Circulation.* 2000;101:1138-1144.
101. de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, Opolski G, Spinler SA. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165:258-262.
102. Clinical competence in elective direct current (DC) cardioversion. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on Clinical Privileges in Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:336-339.
103. Alt E, Ammer R, Schmitt C, et al. A comparison of treatment of atrial fibrillation with low-energy intracardiac cardioversion and conventional external cardioversion. *Eur Heart J.* 1997;18:1796-1804.
104. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1992;326:1264-1271.
105. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:791-798.
106. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart.* 2000;84:251-257.

- 107.Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol.* 1995;76:47-50.
- 108.Horowitz LN, Spielman SR, Greenspan AM, et al. Use of amiodarone in the treatment of persistent and paroxysmal atrial fibrillation resistant to quinidine therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6:1402-1407.
- 109.Vitolo E, Tronci M, Larovere MT, Rumolo R, Morabito A. Amiodarone versus quinidine in the prophylaxis of atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 1981;36:431-444.
- 110.Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *Jama.* 1992;267:3289-3293.
- 111.Gold RL, Haffajee CI, Charos G, Sloan K, Baker S, Alpert JS. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1986;57:124-127.
- 112.Zarembski DG, Nolan PE, Jr., Slack MK, Caruso AC. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Intern Med.* 1995;155:1885-1891.
- 113.Nattel S. Rhythm versus rate control for atrial fibrillation management: what recent randomized clinical trials allow us to affirm. *Cmaj.* 2003;168:572-573.
- 114.Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol.* 2003;91:15D-26D.
- 115.Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:144-150.
- 116.Hauser TH, Pinto DS, Josephson ME, Zimetbaum P. Early recurrence of arrhythmia in patients taking amiodarone or class 1C agents for treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2004;93:1173-1176.
- 117.Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial

- fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*. 2000;102:2385-2390.
118. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1986;58:496-498.
119. Suttorp MJ KJ, Lie AH, Mast EG. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63:693– 696.
120. Suttorp MJ, Kingma JH, Jessurun ER, Lie AHL, van Hemel NM, Lie KI. The value of class IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:1722-1727.
121. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;63:925-929.
122. Plonsey R, Barr RC. Effect of microscopic and macroscopic discontinuities on the response of cardiac tissue to defibrillating (stimulating) currents. *Med Biol Eng Comput*. 1986;24:130-136.
123. Witkowski FX, Penkoske PA, Plonsey R. Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest dogs with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recordings. *Circulation*. 1990;82:244-260.
124. Chen PS, Shibata N, Dixon EG, et al. Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. Evidence of complete cessation and regeneration of ventricular fibrillation after unsuccessful shocks. *J Clin Invest*. 1986;77:810-823.
125. Lown B, Kleiger R, Wolff G. The Technique of Cardioversion. *Am Heart J*. 1964;67:282-284.
126. Botto GL, Politi A, Bonini W, Broffoni T, Bonatti R. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart*. 1999;82:726-730.

- 127.Kirchhof P, Monnig G, Wasmer K, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*. 2005;26:1292-1297.
- 128.Schneider T, Martens PR, Paschen H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of 150-J biphasic shocks compared with 200- to 360-J monophasic shocks in the resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest victims. Optimized Response to Cardiac Arrest (ORCA) Investigators. *Circulation*. 2000;102:1780-1787.
- 129.Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Comparison of a novel rectilinear biphasic waveform with a damped sine wave monophasic waveform for transthoracic ventricular defibrillation. ZOLL Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1595-1601.
- 130.Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation*. 2000;101:1282-1287.
- 131.Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1956-1963.
- 132.Eysmann SB, Marchlinski FE, Buxton AE, Josephson ME. Electrocardiographic changes after cardioversion of ventricular arrhythmias. *Circulation*. 1986;73:73-81.
- 133.DeSilva RA, Graboys TB, Podrid PJ, Lown B. Cardioversion and defibrillation. *Am Heart J*. 1980;100:881-895.
- 134.Shapiro EP, Effron MB, Lima S, Ouyang P, Siu CO, Bush D. Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1988;62:1202-1207.
- 135.Resnekov L. High-energy electrical current and myocardial damage. *Med Instrum*. 1978;12:24-26.
- 136.Lindsay J, Jr. Pulmonary edema following cardioversion. *Am Heart J*. 1967;74:434-435.

137. Ambler JJ, Sado DM, Zideman DA, Deakin CD. The incidence and severity of cutaneous burns following external DC cardioversion. *Resuscitation*. 2004;61:281-288.
138. Rabbino MD, Likoff W, Dreifus LS. Complications and Limitations of Direct-Current Countershock. *Jama*. 1964;190:417-420.
139. Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood*. 2005;106:2605-2612.
140. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1602-1612.
141. Li N, Goodall AH, Hjerdahl P. A sensitive flow cytometric assay for circulating platelet-leucocyte aggregates. *Br J Haematol*. 1997;99:808-816.
142. Ma AD, Abrams CS. Pleckstrin homology domains and phospholipid-induced cytoskeletal reorganization. *Thromb Haemost*. 1999;82:399-406.
143. Shattil SJ, Ginsberg MH, Brugge JS. Adhesive signaling in platelets. *Curr Opin Cell Biol*. 1994;6:695-704.
144. Stenberg P LR, Foester J. *Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition* Baltimore 1999;1:615-683.
145. Bauer ka in *Williams Haematology fourth edition* Mcgraw Hill inc New York 1994:1531 – 1543.
146. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost*. 1996;76:328-332.
147. Michelson AD, Furman MI. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr Opin Hematol*. 1999;6:342-348.
148. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17:433-438.
149. Watson SP. Collagen receptor signaling in platelets and megakaryocytes. *Thromb Haemost*. 1999;82:365-376.
150. Coughlin SR. Protease-activated receptors and platelet function. *Thromb Haemost*. 1999;82:353-356.
151. Brass LF. Thrombin and platelet activation. *Chest*. 2003;124:18S-25S.
152. Clemetson KJ. Platelet GPIb-V-IX complex. *Thromb Haemost*. 1997;78:266-270.

153. Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N. Integrin signaling: the platelet paradigm. *Blood*. 1998;91:2645-2657.
154. Kroll MH, Schafer AI. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood*. 1989;74:1181-1195.
155. Harrison P, Savidge GF, Cramer EM. The origin and physiological relevance of alpha-granule adhesive proteins. *Br J Haematol*. 1990;74:125-130.
156. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:e82-292.
157. Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:600S-608S.
158. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*. 1964;145:1310-1312.
159. Pisano JJ, Finlayson JS, Peyton MP. [Cross-link in fibrin polymerized by factor 13: epsilon-(gamma-glutamyl)lysine.]. *Science*. 1968;160:892-893.
160. Greenberg CS, Achyuthan KE, Fenton JW, 2nd. Factor XIIIa formation promoted by complexing of alpha-thrombin, fibrin, and plasma factor XIII. *Blood*. 1987;69:867-871.
161. Mosesson MW. The roles of fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis. *Semin Hematol*. 1992;29:177-188.
162. Morrissey JH. Tissue factor: an enzyme cofactor and a true receptor. *Thromb Haemost*. 2001;86:66-74.
163. Konigsberg W, Kirchhofer D, Riederer MA, Nemerson Y. The TF:VIIa complex: clinical significance, structure-function relationships and its role in signaling and metastasis. *Thromb Haemost*. 2001;86:757-771.

164. Butenas S, van 't Veer C, Mann KG. Evaluation of the initiation phase of blood coagulation using ultrasensitive assays for serine proteases. *J Biol Chem.* 1997;272:21527-21533.
165. Pittman DD, Kaufman RJ. Proteolytic requirements for thrombin activation of anti-hemophilic factor (factor VIII). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85:2429-2433.
166. Naito K, Fujikawa K. Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor XIa in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem.* 1991;266:7353-7358.
167. von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood.* 1995;86:3035-3042.
168. Di Scipio RG, Kurachi K, Davie EW. Activation of human factor IX (Christmas factor). *J Clin Invest.* 1978;61:1528-1538.
169. Sun Y, Gailani D. Identification of a factor IX binding site on the third apple domain of activated factor XI. *J Biol Chem.* 1996;271:29023-29028.
170. Broze GJ, Jr., Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood.* 1988;71:335-343.
171. Baugh RJ, Broze GJ, Jr., Krishnaswamy S. Regulation of extrinsic pathway factor Xa formation by tissue factor pathway inhibitor. *J Biol Chem.* 1998;273:4378-4386.
172. Jesty J, Wun TC, Lorenz A. Kinetics of the inhibition of factor Xa and the tissue factor-factor VIIa complex by the tissue factor pathway inhibitor in the presence and absence of heparin. *Biochemistry.* 1994;33:12686-12694.
173. Bajaj MS, Birktoft JJ, Steer SA, Bajaj SP. Structure and biology of tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost.* 2001;86:959-972.
174. Valnickova Z, Enghild JJ. Human procarboxypeptidase U, or thrombin-activable fibrinolysis inhibitor, is a substrate for transglutaminases. Evidence

- for transglutaminase-catalyzed cross-linking to fibrin. *J Biol Chem.* 1998;273:27220-27224.
- 175.Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlback B. Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood.* 1999;93:2552-2558.
- 176.Stein B, Fuster V, Israel DH, et al. Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:813-836.
- 177.Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski Memorial Lecture. *Thromb Haemost.* 1980;43:77-89.
- 178.Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982;257:2912-2919.
- 179.van Zonneveld AJ, Veerman H, Pannekoek H. Autonomous functions of structural domains on human tissue-type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:4670-4674.
- 180.Samis JA, Ramsey GD, Walker JB, Nesheim ME, Giles AR. Proteolytic processing of human coagulation factor IX by plasmin. *Blood.* 2000;95:943-951.
- 181.Stein CM, Brown N, Vaughan DE, Lang CC, Wood AJ. Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:117-122.
- 182.İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi 2003;36:9-16.
- 183.Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2003;89:610-621.
- 184.Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1882;90:261.
- 185.Brecher G, Schneiderman M, Cronkite EP. The reproducibility and constancy of the platelet count. *Am J Clin Pathol.* 1953;23:15-26.
- 186.England JM RR, Bins M , et al. Recommended methods for the visual determination of white cell and platelet counts. WHO LAB 1988;3:1.

187. Bowles KM, Bloxham DM, Perry DJ, Baglin TP. Discrepancy between impedance and immunofluorescence platelet counting has implications for clinical decision making in patients with idiopathic thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2006;134:320-322.
188. Stanworth SJ, Denton K, Monteath J, Patton WN. Automated counting of platelets on the Bayer ADVIA 120 analyser. *Clin Lab Haematol.* 1999;21:113-117.
189. Briggs C HP, Grant D, Staves J, MacHin SJ. Automated counting of platelets on the Bayer ADVIA 120 analyser. *Clin Lab Haematol* 1999;21(2):113-117.
190. Davis B BN. Indirect Immunoplatelet counting by flow cytometry as a reference method for platelet count calibration. *Laboratory Hematology* 1999;5:15.
191. Carville DG, Schleckser PA, Guyer KE, Corsello M, Walsh MM. Whole blood platelet function assay on the ICHOR point-of-care hematology analyzer. *J Extra Corpor Technol.* 1998;30:171-177.
192. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194:927-929.
193. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol.* 1984;37:874-878.
194. Solis RT, Wright CB, Gibbs MB. Electronic particle size measurements of platelet aggregates formed in vitro. *J Appl Physiol.* 1975;38:739-744.
195. Collier BS. Monitoring platelet GP IIb/IIIa antagonist therapy. *Circulation.* 1998;97:5-9.
196. Duke W. The relation of blood platelets to hemorrhagic disease. *JAMA.* 1910;55:1185.
197. Schmitz G, Rothe G, Ruf A, et al. European Working Group on Clinical Cell Analysis: Consensus protocol for the flow cytometric characterisation of platelet function. *Thromb Haemost.* 1998;79:885-896.
198. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood.* 1996;87:4925-4936.
199. Virchow R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medicin.* Medinger Sohn & Co, Frankfurt 1856:219.

- 200.Lip GY. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet*. 1995;346:1313-1314.
- 201.Lip GY, Lowe GD. ABC of atrial fibrillation. Antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *Bmj*. 1996;312:45-49.
- 202.Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:106-112.
- 203.Lip GY, Lowe GD, Rumley A, Dunn FG. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J*. 1996;131:724-730.
- 204.Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1436-1442.
- 205.Asakura H, Hifumi S, Jokaji H, et al. Prothrombin fragment F1 + 2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1992;3:469-473.
- 206.Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Relationship of interleukin-6 and C-reactive protein to the prothrombotic state in chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2075-2082.
- 207.Lip GY, Patel JV, Hughes E, Hart RG. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke*. 2007;38:1229-1237.
- 208.Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY. Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of "healthy control subjects" and "disease control subjects" in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1957-1964.
- 209.Cosgrave J, Foley JB, Bahadur K, Bennett K, Crean P, Walsh MJ. Inflammatory markers are not associated with outcomes following elective external cardioversion. *Int J Cardiol*. 2006;110:373-377.

210. Tveit A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2007;99:1544-1548.
211. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart.* 2005;91:1303-1305.
212. Gurevitz OT, Ammash NM, Malouf JF, et al. Comparative efficacy of monophasic and biphasic waveforms for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am Heart J.* 2005;149:316-321.
213. Silverstein RL NR. Thrombospondin binds to monocytes-macrophages and mediates platelet-monocyte adhesion. *J Clin Invest* 1987;79:867-874.
214. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation.* 1996;94:1239-1246.
215. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105:2166-2171.
216. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2008.
217. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. The role of the post-cardioversion time course of hs-CRP levels in clarifying the relationship between inflammation and persistence of atrial fibrillation. *Heart.* 2008;94:200-204.