T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ömer AKYÜREK

124540

ATRİYAL FİBRİLASYONDA BAŞARILI DİREKT AKIM KARDİYOVERSİYON SONRASI İNTRAVENÖZ VERAPAMİLİN ATRİYAL REFRAKTERLİK ÜZERİNE ETKİSİ

124540

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halil Tolga KOÇUM

ANKARA – 2003

T.C.
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Uzmanlık eğitimim süresince Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı görevini yürüten Prof. Dr. Derviş ORAL ve Prof. Dr. Çetin EROL' a; tez yöneticim Doç. Dr. Ömer AKYÜREK' e ve deneyimleriyle yetişmemde emeği olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ ve AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

Atriyal fibrilasyon tanımı 3

Aksiyon potansiyeli ve efektif refrakter periyot fizyolojisi 3

Elektrofizyolojik yeniden yapılanma 5

Verapamilin elektrofizyolojik etkileri 11

GEREÇ ve YÖNTEM..... 15

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ 19

BULGULAR 20

TARTIŞMA 37

ÖZET 44

KAYNAKLAR 48

GİRİŞ ve AMAÇ

Atriyal fibrilasyon en sık gözlenen klinik aritmidir. [1] Atriyal fibrilasyon hakkında yapılan epidemiyolojik gözlemler, bu aritminin kendi varlığını sürdürebilmesini sağlayacak ve indüklenmesini kolaylaştıracak değişikliklere yol açtığını göstermiştir. [1, 2, 3] Atriyal dilatasyon ve fibrozis gibi anatomik ve histolojik değişiklikler yanında elektrofizyolojik değişikliklerin de bu patofizyolojik mekanizmada rol alabileceği öne sürülmüştür. Wijffels ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları deneysel çalışmada, atriyal fibrilasyonun temelde atriyal refrakterlik süresinde kısalma olmak üzere, aritminin idamesini ve indüklenmesini kolaylaştıran bazı elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığını göstermişlerdir.[4] Bu değişiklikler **elektrofizyolojik yeniden yapılanma** terimi ile tanımlanmıştır.

Elektrofizyolojik yeniden yapılanma konusunda yapılan çalışmalarda, bu değişimlerin oluşumunda temel rol oynayan iyonik akımın L – tip Ca^{2+} kanalları tarafından düzenlenen kalsiyum akımı (I_{Ca}) olduğu sonucuna varılmıştır. [5-9]

Elektrofizyolojik yeniden yapılanmada kalsiyum akımının önemi anlaşıldıktan sonra kalsiyum antagonistlerinin yüksek hız ya da atriyal fibrilasyon sonucu oluşan atriyal refrakterlik değişikliklerinin önlenmesinde kullanılabilecekleri hipotezi ortaya atılmıştır. [10, 11] Kısa süreli aritmilerden önce verapamil uygulanmasının atriyal refrakterlik üzerine etkisinin değerlendirildiği deneysel çalışmalarda verapamilin, atriyal refrakterliğin kısalmasına engel olduğu gösterilmiştir. [12] Ancak uzun süreli bir atriyal fibrilasyon döneminden sonra uygulanan verapamilin atriyal refrakterlik

üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur.[12-20] Bu çalışmalarda verapamilin, uzun süren bir atriyal fibrilasyon atağından sonra atriyal refrakter periyot süresini uzattığı, etkilemediği ve kısalttığını gösteren sonuçlar alınmıştır.

Elektrofizyolojik yeniden yapılanma terimi içinde incelenen bir diğer parametre de atriyal refrakter periyot sürelerinin hız değişimine adaptasyonudur. Çalışmalarda atriyal fibrilasyon sonrası, düşük hızlarda daha belirgin olmak üzere, atriyal refrakter periyot sürelerinin artan siklüs uzunluğuna paralel olarak yeterli derecede uzamadığı öne sürülmüştür. [21] Verapamilin bu parametre üzerine olan etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda da verapamilin yüksek hızlarda atriyal refrakter periyot sürelerini kısalttığı ve düşük hızlarda ise bu süreyi uzattığı öne sürülmüştür. [22]

Bu çalışmada uzun süreli bir atriyal fibrilasyon atağından sonra başarılı direkt akım kardiyoversiyon ile sinüs ritmine dönen hastalarda verapamilin, atriyal efektif refrakter periyot süresi üzerine olan etkisinin ve atriyal refrakterliğin hız değişimine adaptasyonuna bir etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Atriyal Fibrilasyon Tanımı

Atriyal fibrilasyon, efektif kontraksiyon oluşturmayan, 350-600 atım/dakika hızda, organize olmayan depolarizasyonlara yol açan, farklı yönlerde yayılan çok sayıda elektriki dalga ile karakterize bir aritmidir. [23] Atriyal elektriki aktivite elektrokardiyogramda belirli bir dalga paterni vermeyen salınımlar şeklinde kaydedilir. Ventriküler yanıt belirgin düzensiz düzensizlik gösterir ve tedavi edilmeyen vakalarda ventriküler hız yaklaşık 100-160 atım/dakika frekansta seyreder.

Atriyal fibrilasyon klinik uygulamada en çok karşılaşılan aritmidir. [24] Atriyal fibrilasyon tanısı alan hastaların yaklaşık %85' inde altta yatan bir metabolik bozukluk ya da atriyal dilatasyon ile seyreden bir kardiyak patoloji mevcuttur. [25] 1995 yılında Wijffels ve arkadaşları atriyal fibrilasyonun kendi kendisini idame ettirdiğini hayvanlar üzerinde göstermişlerdir. [4] Atriyal fibrilasyon esnasında gözlenen yüksek hıza ikincil olarak ortaya çıkan ve aritminin kendi kendisini idame ettirmesine yol açan değişimler **elektrofizyolojik yeniden yapılanma** terimi ile tanımlanmıştır. [4]

Aksiyon potansiyeli ve efektif refrakter periyot fizyolojisi

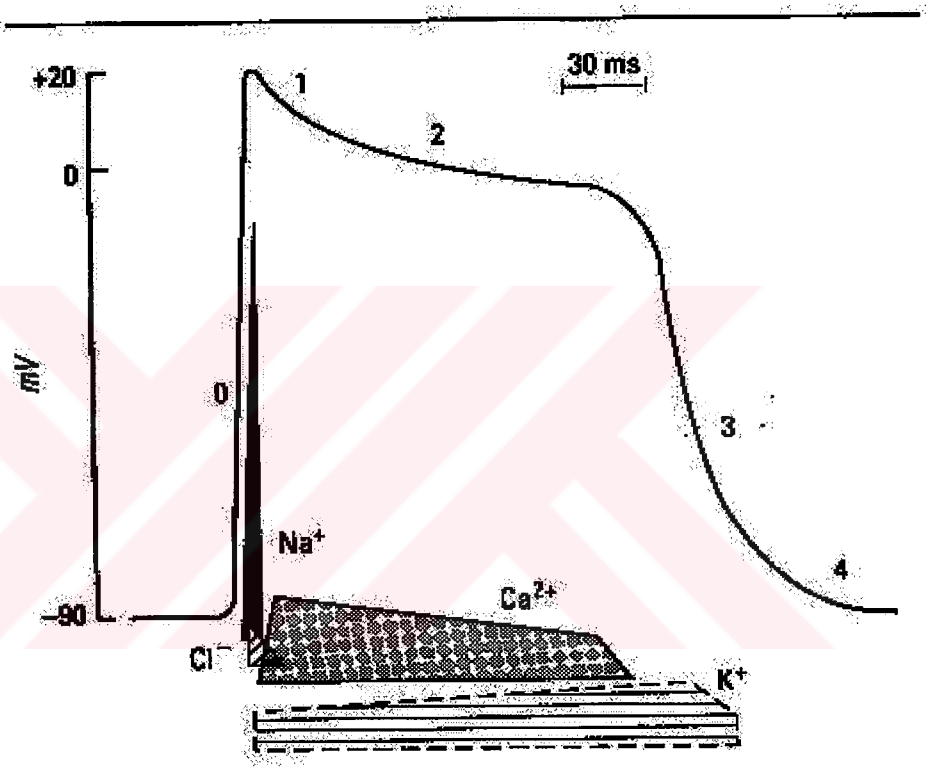
Kardiyak miyositlerde istirahat membran potansiyeli yaklaşık -90 mV civarındadır ve hücre içi, hücre dışına göre daha negatif polarizedir. Stimülasyon sonucunda ortaya çıkan aksiyon potansiyeli kontraksiyonun başlatılmasından sorumludur. Depolarizasyon dalgası hızla ilerler ve bir tepe noktasına ulaşır, tepe noktasından sonra membran potansiyeli başlangıç düzeyine dönmeden önce bir plato oluşturur. Depolarizasyon dalgası

yaklaşık 2 ms sürerken sonrasındaki plato fazı ve repolarizasyon evreleri 200 ms'den daha fazla süre alır.

Diğer uyarılabilir hücrelerde olduğu gibi, kardiyak miyositlerde de hücre dışı K^+ konsantrasyonu istirahat membran potansiyelini, hücre dışı Na^+ konsantrasyonu ise aksiyon potansiyelinin voltajının tepe noktasını belirler. Erken hızlı depolarizasyon ve tepe noktası (Faz 0), Na^+ geçirgenliğindeki hızlı artışa bağlıdır. Erken hızlı repolarizasyon (Faz 1) ise Na^+ kanallarının kapanması ve içeri doğru Cl^- akımı sonucu ortaya çıkar. Takip eden plato fazı (Faz 2) yavaş ancak uzun etkili, voltaj duyarlı L - tip Ca^{2+} kanalları aracılığıyla hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunun artırılması sonucu oluşur. Hücre içi Ca^{2+} düzeyini artıran bu akım (L - tip Ca^{2+} akımı) sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını sağlayarak kontraksiyonu başlatan temel uyarandır. Bu yüzden bu akım sonucu oluşan eksitasyon-kontraksiyon bileşkesine kalsiyumla indüklenen kalsiyum salınımı adı verilir. Plato sonrasında, Ca^{2+} kanallarının kapanması ve K^+ kanallarının açılması sonucu oluşan geç düzeltici K^+ akımı sayesinde repolarizasyon tamamlanır (Faz 3) ve istirahat potansiyeline (Faz 4) geri dönülmüş olur (Şekil 1). Aksiyon potansiyelini oluşturan siklüs içerisinde hücre içine alınan Ca^{2+} iyonları ise Na^+-Ca^{2+} değiştirici protein yardımıyla tekrar hücre dışı aralığa taşınır. [26, 27]

Kardiyak miyosit, diğer tüm uyarılabilir dokular gibi, aksiyon potansiyeli süresince tekrar uyarılmaya refrakterdir. Bu sayede bir kardiyak vuru, zaten uyarılmış bir miyositte tekrar uyarılmaya yol açamaz. Mutlak refrakter periyot olarak da adlandırılabilecek bu dönemi, eşiği daha yüksek olmakla birlikte, yeterli düzeyde bir uyaranla uyarılmanın ortaya çıkabildiği rölatif refrakter periyot izler. Rölatif refrakter periyot, mutlak refrakter periyodun yaklaşık ¼' ü kadar bir süre işgal eder. Aksiyon potansiyeli başladıktan sonra tekrar

uyarılma, membran potansiyeli tekrar istirahat düzeyine yaklaşana kadar mümkün olmaz. Bunun nedeninin sodyum kanallarının, kalsiyum kanallarının ya da her ikisinin birden inaktive olması olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [26] Atriyal miyositlerde mutlak refrakter periyot, fizyolojik koşullarda yaklaşık 150ms, rölatif refrakter periyot ise 30 ms süresince gözlenir. [28]



Şekil 1: Kardiyak miyositte aksiyon potansiyelinin fazları ve eşlik eden iyonik akımlar. [27]

Elektrofizyolojik Yeniden Yapılanma

Klinik çalışmaların sonucunda varılan yaygın görüş, paroksismal atriyal fibrilasyon ataklarının zaman içerisinde kalıcı atriyal fibrilasyona dönüştüğüdür. [1] Bu klinik bulgu, atriyal fibrilasyonun zamanla kendisinin idamesine ve nüks etmesine elverişli bazı atriyal değişikliklere yol açtığı

şüphesini uyandırmıştır. Atriyal dokuda atriyal fibrilasyon sonucu oluşan fibrozis, dilatasyon ve lokal denervasyon gibi yapısal değişiklikler dışında [29] atriyal elektriki aktivitede oluşan bazı değişikliklerin de aritminin kendi kendini idame ettirmesinde ve nükslerde rol oynayabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Atriyal fibrilasyonun kendi kendini idame ettirmeye ve indüklenmesinin kolaylaşmasına neden olan bazı elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığı çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiştir.[4] Bu durum **"elektrofizyolojik yeniden yapılanma "** terimiyle tanımlanmıştır.

Hücresel düzeyde yapılan çalışmalarda, atriyal fibrilasyonu olan hastaların atriyal dokularında, sinüs ritmine göre hipopolarize durumdaki hücre sayısının yaklaşık üç kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (fibrile olan atriyumlarda %15, sinüs ritmindeki atriyumlarda %5). [30] Bu etki atriyum çapından bağımsızdır. Fizyolojik olarak bulunmaları gereken membran potansiyelinden daha negatif bir potansiyele sahip olan bu hücrelerin iki fonksiyonel önemi vardır. Birincisi; bu hücrelerde Faz 0 çıkış hızı daha geç olacak ve ayrıca aksiyon potansiyelinin tepe noktası da daha aşağı bir seviyede yer alacaktır. Bu yüzden yayılmakta olan bir depolarizasyon dalgasının iletim hızı azalacaktır. İkincisi bu hücrelerde aksiyon potansiyelinin tekrar toparlanma fazındaki düzeltici potasyum akımının hem yavaş hem de hızlı komponenti komşu hücrelere göre daha geç başlayacak ve dolayısıyla daha geç tamamlanacaktır. Bu yüzden bu hücrelerdeki refrakterlik repolarizasyonun sonrasına da sarkabilecektir. **Repolarizasyon sonrası refrakterlik** terimiyle tanımlanabilecek bu durum atriyumların çeşitli bölgelerinde farklı refrakter periyotların gözlenmesine, yani refrakterliğin dispersiyonunda artışa yol açacaktır. İletim hızında azalma ve refrakterliğin

dispersiyonu, reentri oluşumuna eğilimi artıran iki önemli elektrofizyolojik değişikliktir. [30]

Refrakterliğin dispersiyonunda artışa yol açabilecek bir diğer patofizyolojik mekanizma, otonom sinir sisteminin atriyal dokudaki non-homojen dağılımıdır. [30] Vagal uyarı atriyal refrakter periyot sürelerini non-homojen bir biçimde kısaltır. Muhtemelen post ganglionik vagal sinir uçlarına komşu bölgelerde asetil kolin konsantrasyonları daha yüksek olmakta ve bu bölgeler vagal uyarıdan daha fazla etkilenmektedirler. [9]

Çalışmalara konu olan bir diğer parametre ise efektif refrakter periyodun hıza gösterdiği adaptasyondur. Attuel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atriyal fibrilasyonu olan hastalarda 170-150 atım/dakika hızlarda ölçülen efektif refrakter periyot süreleri 160-250 ms arasında saptanmış ve bu süreler sinüs ritmindeki bireylerin hücrelerinde ölçülen efektif refrakter periyot sürelerinden farksız bulunmuştur. Oysa 60-75 atım/dakika gibi düşük hızlarda atriyal fibrilasyonu olan bireylerin efektif refrakter periyot süreleri sinüs ritmine göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. [21]

Moe tarafından ortaya konan matematiksel modelde kalıcı atriyal fibrilasyon indüksiyonunda temel faktör reentri akımlarının sayısıdır. [31] Atriyal dokuda aynı anda ortaya çıkan reentri akımı sayısı ne kadar fazla ise, istatistiksel olarak bu akımların aynı anda sonlanma olasılığı da o kadar az olacaktır. Aynı anda birden çok reentri akımının var olması atriyal doku kütlesinin miktarına ve akımların dalga boyuna bağlıdır. Atriyal fibrilasyonda atriyumlarda yayılan depolarizan dalganın dalga boyu, tanım olarak iletim hızı ve refrakter periyot süresinin çarpımına eşittir **(Dalga Boyu = İletim Hızı x**

Refrakter Periyot). [10] Bu durumda iletim hızını ve/veya refrakter periyot süresini azaltacak her durum dalga boyunu da azaltacaktır. Reentri akımlarının dalga boyu azaldıkça, aynı anda varlığını sürdürebilecek akım sayısı artacak ve atriyal fibrilasyon kendi kendini stabilize edecektir. [10, 31]

Teorik olarak tanımlanabilen bu durumların çeşitli hayvan çalışmalarında deneysel olarak da gösterilmesi mümkün olmuştur. [4,32,33] Bu çalışmalarda; yüksek hızlara maruz kalan atriyal dokuda iletim hızında azalma, refrakter periyot sürelerinde azalma ve refrakterliğin dispersiyonunda artış gibi değişiklikler gösterilebilmiştir. Bu etkiler sayesinde atriyal fibrilasyon belli bir süre varlığını sürdürebilirse kendisini yerleşik hale getirebilmektedir.

Elektrofizyolojik yeniden yapılanma atriyal fibrilasyon süresi ile de ilişkilidir. Çalışmalarda bu terim günler ya da haftalar süren ataklardan sonra meydana gelen değişiklikler için kullanılmıştır. Wijffels ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 haftaya kadar süren periyotlarda hızlı stimülasyon ile indüklenen atriyal fibrilasyon ataklarının atriyal refrakter periyot sürelerini kısalttığı ve hız değişimine karşı refrakter periyot adaptasyonunu bozduğu gösterilmiştir. [4] Morillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 42 gün boyunca yüksek hızlı stimülasyona maruz kalan köpeklerde atriyal refrakter periyot süresinde kısalma ve atriyal iletim hızında azalma olduğu gözlenmiştir. [32] Daha kısa süreli ataklardan sonra da bazı elektrofizyolojik değişiklikler meydana gelebilmektedir. Daoud ve arkadaşları tarafından yapısal kalp hastalığı bulunmayan bireylerde hızlı stimülasyon ile atriyal fibrilasyon indüklenmiştir. Ortalama 8 dakika sonra spontan sinüs ritmine dönen bireylerde atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı kısalma

saptanmıştır. [34] Saniyeler ya da dakikalar süren atakları takiben ortaya çıkan değişikliklerin takikardi ile indüklenen fonksiyonel adaptasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Hücre içi iyon konsantrasyonlarında yeni ve geçici bir kararlı durum konsantrasyonu sağlanması, iyon pompa aktivitelerinde fosforilasyona bağlı değişimler ve voltaj duyarlı kanallarda voltaj değişimine karşı olan cevabın şiddetinin değişimi, fonksiyonel adaptasyonun olası mekanizmalarıdır. [10] Bu değişiklikler hızla ortaya çıkar ve normale dönmeleri de oldukça hızlı gerçekleşir. Bu hızlı adaptasyonun psödo yeniden yapılanma olarak adlandırılması da önerilmiştir. Gerçek elektrofizyolojik yeniden yapılanmada günler ya da haftalar boyunca devam eden atriyal fibrilasyon atağından sonra sarkolemma içerisindeki iyon kanal proteinlerinin miktarında, yapısında ve özelliklerinde değişimler saptanır. Bu değişimler fonksiyonel ya da metabolik sebeplerden değil, doğrudan bu proteinleri sentezleten m-RNA kodlamasındaki farklılaşmalardan dolayı ortaya çıkar. [35] Ayrıca atriyal fibrilasyon ritminde haftalar ya da aylarca süren yüksek kalp hızı fibrozis gibi histolojik değişikliklere de yol açabilir. [29, 36]

Atriyal fibrilasyon, sinüs ritmine göre birim zamanda atriyal dokuda yaklaşık on kat daha fazla sayıda aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olur. Bu derecedeki yüksek hız herhangi bir adaptasyon sağlanmaz ise hücre içi Ca^{2+} düzeylerini hücre canlılığını tehdit edici düzeylere yükseltir. Hücre yaşamının sürdürülebilmesi için bu aşırı Ca^{2+} yükünün önlenmesini sağlayacak adaptasyon mekanizmalarının oluşturulması gerekir. Bu adaptasyon öncelikle L- tip Ca^{2+} akımının (I_{Ca}) fonksiyonel olarak azaltılması; daha sonra da gerçek elektrofizyolojik yeniden yapılanma sonrası L-tip Ca^{2+} kanallarının α-1c sub-ünitesinin m-RNA transkripsiyonunda

azalma ve beraberinde mevcut kanalların yapısında değişimlerin ortaya çıkması ile sağlanır. [5] Yapılan çalışmalarda ulaşılan genel kanı, atriyal fibrilasyon sonucu ortaya çıkan elektrofizyolojik değişimlerde temel rol oynayan iyonik akımın L-tip Ca^{2+} akımı olduğudur. [5-9]

	AF < 3 ay / NSR (n=18)	AF > 3 ay (n=16)	P
L – tip Ca^{2+} kanalı	0,90 ± 0,88	0,36 ± 0,26	< 0,05
Ryanodine reseptörü	2,01 ± 1,17	1,96 ± 0,90	AD
Fosfolamban	3,78 ± 3,36	4,25 ± 3,28	AD
Kalsekestrin	2,66 ± 1,50	2,56 ± 1,60	AD

Tablo 1: Üç aydan daha uzun süreli persistan atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan olgularda Ca^{2+} modülatör proteinlerin m-RNA düzeyleri. [35] (AF: atriyal fibrilasyon; NSR: normal sinüs ritmi; AD: anlamlı değil)

L - tip Ca^{2+} akımında ortaya çıkan değişimlerin ultrastrüktürel düzeyde sebeplerinin araştırıldığı çalışmalarda, bu değişikliğin temel mekanizmasının doğrudan L – tip Ca^{2+} kanal m-RNA transkripsiyonunun azalması olduğu ve bu mekanizmanın hücre içi Ca^{2+} modülatörü olan diğer proteinlere (ryanodine reseptörü, fosfolamban, kalsekestrin) [35, 37] ya da pulmoner kapiller kama basıncı, sağ atriyum basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncı gibi klinik parametrelere bağlı olmadığı saptanmıştır. [38] (Tablo 1)

Verapamilin Elektrofizyolojik Etkileri

Elektrofizyolojik yeniden yapılanmada kalsiyum akımının önemi anlaşıldıktan sonra, kalsiyum antagonistlerinin yüksek hız ya da atriyal fibrilasyon sonucu oluşan atriyal refrakterlik değişikliklerinin önlenmesinde kullanılabilecekleri hipotezi ortaya atılmıştır. [10, 11]

Yapılan deneysel çalışmalarda hızlı stimülasyon ya da indüklenen atriyal fibrilasyon ataklarından önce uygulanan verapamilin elektrofizyolojik yeniden yapılanma parametrelerinde düzelmeye yol açtığı bulunmuştur. Tieleman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hızlı stimülasyondan 4 saat önce başlanan verapamil infüzyonunun keçilerde 24 saat hızlı stimülasyon ile oluşturulan elektrofizyolojik yeniden yapılanmayı azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada verapamil, 24 saat süreyle hızlı stimülasyona maruz kalan atriyal dokuda, programlı ekstrastimulus tekniğiyle ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin kısalmasına anlamlı derecede engel olmuştur. [12] Goette ve arkadaşları da 7 saat boyunca dakikada 800 atım hızda stimülasyon periyodu öncesi verapamil infüzyonunun köpeklerde elektrofizyolojik yeniden yapılanmayı önlediğini saptamışlardır.[13] İnsanlarda yapılan değerlendirmelerde de aritminin indüklenmesinden önce uygulanan verapamilin, kısa ataklar sonrası erken dönemde, elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın birincil parametrelerinden olan efektif refrakter periyot sürelerinin kısalma miktarını azalttığı gösterilmiştir. Daoud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10-15 dakika süren indüklenmiş atriyal fibrilasyon atağından sonra verapamilin, atriyal refrakter periyot süresindeki azalmayı engellediği sonucuna varılmıştır. [14] Yu ve arkadaşlarının çalışmasında da

yaklaşık 10 dakika süreyle hızlı stimülasyon sonucu ortaya çıkan elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın işlem öncesi verapamil infüzyonu ile engellendiği gösterilmiştir. [15] Bu çalışmaların ortak noktası, aritmi süresinin kısa olması nedeniyle gerçek elektrofizyolojik yeniden yapılanma oluşmadan değerlendirmelerin yapılmış olmasıdır.

Uzun süreli bir aritmi ya da hızlı stimülasyon periyodundan sonra verapamil verilmesinin değerlendirildiği çalışmalarda ise birbirine karşıt sonuçlar ortaya çıkmıştır. Verapamilin, 24 saatten uzun süren bir atriyal fibrilasyon ya da takikardi periyodunu takiben verilmesi sonrasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerindeki kısalmayı azalttığını, etkilemediğini ve hatta artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel çalışmada verapamil, köpeklerde 24 saat boyunca hızlı stimülasyon sonucu oluşan atriyal refrakter periyot süresindeki kısalmayı engellemiştir. [16] Sato ve arkadaşlarının kronik atriyal fibrilasyonlu olgularda yaptıkları klinik çalışmada ise verapamilin kardiyoversiyon sonrası atriyal efektif refrakter periyot süresi üzerine bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. [17]

Verapamilin atriyal fibrilasyon sonrası atriyal refrakterlik üzerine etkisinin olumsuz olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ramanna ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda verapamil infüzyonunun lokal refrakter periyot süresinin bir göstergesi olan ortalama fibrilasyon intervalini kısalttığı gösterilmiştir. [18] Ayrıca Pandozi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortalama 238.1 ± 305.9 gündür atriyal fibrilasyon ritminde olan hastalarda kardiyoversiyondan

4 hafta önce başlanan oral verapamil, kardiyoversiyon sonrası ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde plaseboya göre anlamlı kısalmaya yol açmıştır. [19] Bu çalışmada verapamilin refrakterliğin dispersiyonu üzerine de bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Son olarak Benardeau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da verapamil, hızlı stimülasyon ile oluşturulan atriyal fibrilasyon ataklarının süresinde anlamlı artışa yol açmıştır. [20] Bu çalışmalar verapamilin elektrofizyolojik yeniden yapılanma parametreleri üzerine olumsuz etkileri olabileceği olasılığını göstermiştir. Sonuç olarak verapamilin atriyal efektif refrakter periyot süreleri üzerine etkileri halen tartışmalıdır.

Verapamilin, elektrofizyolojik ölçümleri etkileyebilecek bir diğer özelliği efektif refrakter periyot üzerine olan etkisinin hıza bağımlı olmasıdır. Verapamilin farklı stimülasyon hızlarında atriyal efektif refrakter periyot süresi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada Hassan ve arkadaşları insanda yüksek hızlarda (bazal siklüs uzunluğu < 300 ms) verapamilin refrakterliği kısalttığı ve düşük hızlarda ise (bazal siklüs uzunluğu > 500 ms) refrakterliğin süresinin uzamasına yol açtığını göstermişlerdir. [22] Çalışmada bu durum verapamilin yüksek hızlarda L – tip Ca^{2+} akımı blokajının yanı sıra düşük hızlarda daha belirgin hale gelen geç düzeltici K^{+} akımı blokajı etkisine bağlanmıştır. [22] Elde edilen bu sonuç, verapamilin efektif refrakter periyot süresi üzerine olan etkisinin çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı olarak değerlendirilmesinin nedenini açıklayabilir.

Elektrofizyolojik açıdan verapamilin etkisi üzerine olan çalışmalarda karşıt sonuçlar alınmasına rağmen, klinik çalışmalarda verapamilin atriyal

T.C. Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

fibrilasyonda kardiyoversiyon sonrası erken dönemde nüks olasılığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. De Simeone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kronik atriyal fibrilasyonu olan ve kardiyoversiyon yapılan hastalarda oral propafenona ek olarak uygulanan oral verapamilin, 3 aylık takipte atriyal fibrilasyon nüksünü azalttığı gösterilmiştir. [39] Verapamilin bu endikasyondaki etkisi ancak uzun dönem prospektif randomize çalışmalar sonucunda netlik kazanabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na persistan atriyal fibrilasyon nedeniyle başvuran ve transtorasik direkt akım kardiyoversiyon planlanan 40 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların ortalama atriyal fibrilasyon süresi 8.48 ± 5.61 aydır. Transtorasik direkt akım kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmi sağlanan 33 hastada (16 erkek, 17 kadın) işlem öncesinde olur formu alındıktan sonra elektrofizyolojik çalışma ile atriyal efektif refrakter periyot süreleri değerlendirilmiştir.

Hasta Seçimi

İşlem öncesinde antikoagülasyona kontrendikasyonu bulunan, New York Kalp Cemiyeti III-IV. grup konjestif kalp yetmezliği bulunan, ekokardiyografi ile belirlenen mitral yetmezliği 2. dereceden fazla olan, romatizmal kapak hastalığı ya da prostetik kapak mevcudiyeti olan ve transösefajiyal ekokardiyografide sol atriyal trombüs saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca kardiyoversiyon öncesi yapılan transtorasik ekokardiyografik değerlendirmede sol atriyum çapı 5 cm' den büyük olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Kardiyoversiyon Protokolü

Hastalar kardiyoversiyon öncesi kumadinize değiller ise kardiyoversiyon öncesi heparinizasyona başlandı. Hewlett Packard Sonos IV marka ekokardiyografi cihazı ile yapılan transösefajiyal ekokardiyografide sol atriyal trombüs saptanmayan hastalara heparin altında ekokardiyografiden sonraki 24 saat içinde transtorasik direkt akım kardiyoversiyon ve elektrofizyolojik çalışma uygulandı. Takiben hastalar kumadinize edilerek INR değeri 2.0 – 3.0 arasında olacak şekilde antikoagülasyon sağlandı. Önceden kumadinize olan hastalarda kumadin işlemden üç gün önce kesildi. INR değeri 1.5'in altına düşünce hastalara heparin başlanarak, transösefajiyal ekokardiyografide sol atriyal trombüs saptanmayan hastalara heparin altında ekokardiyografiden sonraki 24 saat içinde transtorasik direkt akım kardiyoversiyon ve elektrofizyolojik çalışma uygulandı. Takiben hastalar kumadinize edilerek INR değeri 2.0 – 3.0 arasında olacak şekilde antikoagülasyon sağlandı. Hastaların hiç birinde amiodaron kullanımı öyküsü yoktu. Kardiyoversiyondan önce diğer tüm antiaritmik ilaçlar beş yarı ömür boyunca kesildi. Bu aşamada hız kontrolü digoksin ile sağlandı. Sedasyon için 5 mg intravenöz midazolam kulanıldı. Transtorasik elektriki kardiyoversiyon, kardiyoverter defibrilatör cihaz ile senkronize direkt akım uygulanarak yapıldı. Kardiyoversiyon için sırayla 75 joule, 100 joule ve 200 joule bifazik enerji kullanıldı. Sinüs ritmi sağlandığında hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Verapamil grubuna bazal elektrofizyolojik çalışma sonrası başlangıçta 5 mg intravenöz verapamil uygulandı. Sonrasında kalp hızında %10 azalma ya da kan basıncında %10 düşme oluncaya kadar 2,5 mg'lık ek verapamil dozları tekrarlandı. Plasebo grubuna ise bazal

elektrofizyolojik çalışma sonrası 5 cc izotonik salin uygulandı. İlaç ya da plasebo uygulandıktan 30 dakika sonra atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin ölçümleri tekrarlandı.

Elektrofizyolojik Çalışma Protokolü

Başarılı kardiyoversiyon sonrası sağ femoral vene lokal anesteziyi takiben Seldinger tekniği ile kateter kılıf yerleştirildi. Sağ atriyuma Philips marka anjiyografi cihazı ile floroskopi altında bir adet quadripolar elektrod yerleştirildi. İntrakardiyak kayıtlar Siemens marka elektrofizyoloji kayıt cihazı ile alındı. Bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalarda kullanılan ekstrastimulus yöntemi ile bazal atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin ölçümü yapıldı. [40] Stimülasyon için Medtronic marka stimülatör cihazı kullanıldı. Ölçümler 600ms, 500 ms, 400 ms ve 350 ms siklüs uzunluğundaki stimülasyon intervallerinde; yüksek sağ atriyum bölgesinde gerçekleştirildi. Ölçümler esnasında her stimülasyon intervalinde 8 regüler stimulusu (S1), bir ekstrastimulus izledi (S2). S1-S2 intervali 300 ms' den başlamak üzere her stimülasyon intervalinde 10 ms azaltılarak, atriyal dokuda uyarılmanın sağlanamadığı ilk stimulusa kadar ölçümlere devam edildi. Ekstrastimulus ile atriyal defleksiyon oluşturulduğu halde atriyal dokuya penetrasyon gözlenmeyen en kısa S1-S2 intervali atriyal efektif refrakter periyot olarak kabul edildi. İlaç ya da plasebo verildikten 30 dakika sonra ölçümler, tekrar yüksek sağ atriyum bölgesinden sırasıyla 600 ms, 500 ms, 400 ms ve 350 ms intervallerinde bazal ölçümlerde kullanılan stimülasyon protokolüne uygun olarak tekrarlandı. Tüm ölçümlerde atriyal uyarılma eşiği < 0.5 V düzeyinde

olacak şekilde kateter pozisyonu sağlandı. Daha yüksek uyarılma eşiği olan durumlarda katetere tekrar pozisyon verilerek ölçümler tekrarlandı. Ölçümler esnasında atriyal fibrilasyonu nüks edenler değerlendirmeye alınmadı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

Ölçümle elde edilen veriler ortalama ± standard deviasyon olarak belirtilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız gruplara ait ölçümlerin karşılaştırılmasında "Student t" testi kullanıldı.

Hastaların 0. dakika ve 30.dakikaya ait ölçümle belirtilen verileri (kan basıncı, PR intervali ve atrial efektif refrakter period) tekrarlayan ölçümler için t testi ile karşılaştırıldı. Ölçümle belirtilen tekrarlı verilerde 0 ve 30. dakikada meydana gelen değişimler üzerine verapamilin etkisi "General Lineer Model" yardımıyla oluşturulan "ANOVA for Repeated Measurement" modeli araştırıldı.

Atrial efektif refrakter periodun hız değişimlerine olan yanıtının zaman içindeki değişimi (0-30. dakika) ve verapamilin bu parametre üzerine olan etkisini bulmak amacıyla her hasta için atriyal efektif refrakter periyotun farklı stimülasyon hızlarındaki değerine ait bir regresyon eğrisi elde edildi. Bu eğrinin koordinat eksenindeki eğimi refrakter periyotun hız değişimine olan yanıtı olarak kabul edildi. Her hasta için hesaplanan bu eğimlerin verapamil ve plasebo grubunda 0-30. dakika değişimi ve bu değişim üzerine bir grup etkisi olup olmadığı "General Lineer Model" yardımıyla oluşturulan "ANOVA for Repated Measurement" modeli ile test edildi. P değerinin 0,05' ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya atriyal fibrilasyon nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve elektif kardiyoversiyon yapılan 40 hasta içinden, kardiyoversiyon protokolü sonucu sinüs ritmine dönen 33 hasta alındı. Bazal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 63,7 ± 7.5 yıldı. Hastaların 16'sı erkek (%48.5), 17'si kadındı (%51.5). Hastaların kardiyoversiyon öncesi ortalama atriyal fibrilasyon süresi 8.48 ± 5,6 aydı. Çalışmaya alınan hastalarda ortalama vücut yüzey alanı 1.8 ± 0,6 m^2 idi. Hastalarda sinüs ritminin sağlanması için gereken kümülatif enerji ortalama 302,4 ± 98,2 joule idi. Hastalarda ortalama sol atriyum çapı 47,7 ± 7,0 mm; ortalama fraksiyonel kısalma ise % 33,51 ± 6,66 bulundu. Atriyal fibrilasyonun etiyolojisi açısından yapılan değerlendirmede 20 hastada hipertansiyon (%60,6), 6 hastada dilate kardiyomiyopati (%18,2), 5 hastada aterosklerotik kalp hastalığı (%15,2) ve 2 hastada lone atriyal fibrilasyon (%6,0) saptandı.

Verapamil grubunda ortalama yaş 62,95 ± 6,84 yıl iken plasebo grubunda yaş ortalaması 65,25 ± 8,79 yıl bulundu (p=0,445). Verapamil grubundaki 21 hastadan 10 tanesi erkek, 11 tanesi kadın; plasebo grubundaki 12 hastadan 6 tanesi erkek 6 tanesi kadındı (p=0.895). Kardiyoversiyon öncesi ortalama atriyal fibrilasyon süresi verapamil grubunda 7,38 ± 5,99 ay, plasebo grubunda ise 10,41 ± 4,46 aydı (p=0,109). Verapamil

grubunda ortalama vücut yüzey alanı 1,79 ± 0,13 m^2 iken plasebo grubunda 1,82 ± 0,11 m^2 idi (p=0,415). Sinüs ritminin sağlanması için gereken kümülatif enerji miktarı verapamil grubunda 333,33 ± 98,65 joule iken bu miktar plasebo grubunda 248,33 ± 73,09 joule idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.009). Sol atriyum çapı verapamil grubunda ortalama 48,52 ± 7,50 mm iken plasebo grubunda 46,58 ± 6,57 mm bulundu (p=0,466). Fraksiyonel kısalma yüzdesi verapamil grubunda %34,70 ± 6,22 iken plasebo grubunda %31,50 ± 7,23 saptandı (p=0,258). Hastaların bazal verilerinde verapamil ve plasebo grupları karşılaştırıldığında kardiyoversiyon esnasında gereken kümülatif enerji miktarı dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

	Verapamil Grubu	Plasebo Grubu	P
Yaş (yıl)	62,95 ± 6,84	65,25 ± 8,79	0,445
AF süresi (ay)	7,38 ± 5,99	10,41 ± 4,46	0,109
VYA (m^2)	1,79 ± 0,13	1,82 ± 0,11	0,415
Kümülatif Enerji (joule)	333,33 ± 98,65	248,33 ± 73,09	0,009
SA çapı (mm)	48,52 ± 7,50	46,58 ± 6,57	0,466
FK (%)	34,70 ± 6,22	31,50 ± 7,23	0,258

Tablo 2: Verapamil ve plasebo gruplarında bazal parametrelerin karşılaştırılması. (AF: atriyal fibrilasyon; VYA: vücut yüzey alanı; SA: sol atriyum; FK: fraksiyonel kısalma)

Gruplar arası başlangıçtaki PR intervali ve kan basıncı açısından karşılaştırma

Kardiyoversiyon ile sinüs ritmi sağlandıktan sonra, ancak verapamil ya da plasebo uygulanmadan önce ölçülen kan basıncı ve yüzeyel elektrokardiyografiden hesaplanan PR intervali açısından yapılan karşılaştırmada plasebo grubunda başlangıç kan basıncı değeri ortalama 130,8 ± 29,9 mmHg iken bu değer verapamil grubunda 116,8 ± 15,6 mmHg idi (p=0,156). Başlangıç PR intervali plasebo grubunda 158,3 ± 20,2 ms; verapamil grubunda 153,3 ± 23,2 ms olarak hesaplandı (p=0,539). İki grup arasında başlangıçta kan basıncı ve PR intervali açısından anlamlı fark saptanmadı. Başlangıçta kan basıncı ve PR intervali açısından yapılan karşılaştırma Tablo 3' te gösterilmiştir.

	Plasebo Grubu	Verapamil Grubu	P
PR İntervali (ms)	158,3 ± 20,2	153,3 ± 23,2	0,539
Kan Basıncı (mmHg)	130,8 ± 29,9	116,8 ± 15,6	0,156

Tablo 3: Gruplar arası başlangıçtaki PR intervali ve kan basını değerlerinin karşılaştırması.

Gruplar arası otuzuncu dakika PR intervali ve kan basıncı açısından karşılaştırma

Verapamil ya da plasebo uygulandıktan 30 dakika sonra ölçülen kan basıncı değerleri ve yüzeyel elektrokardiyografiden hesaplanan PR intervali açısından yapılan karşılaştırmada plasebo grubunda 30. dakikada kan basıncı değeri ortalama 121,6 ± 22,5 mmHg iken bu değer verapamil grubunda 98,5 ± 15,8 mmHg idi (p=0,002). Otuzuncu dakika PR intervali plasebo grubunda 171,6 ± 23,9 ms iken verapamil grubunda 192,8 ± 18,1 ms olarak hesaplandı (p=0,007). Otuzuncu dakikada verapamil, plasebo grubuna göre kan basıncında anlamlı düzeyde düşmeye ve PR intervalinde anlamlı düzeyde uzamaya yol açtı. Otuzuncu dakikada gruplar arasında kan basıncı ve PR intervali açısından yapılan karşılaştırma Tablo 4' te gösterilmiştir.

	Plasebo Grubu	Verapamil Grubu	P
PR İntervali (ms)	171,6 ± 23,9	192,8 ± 18,1	0,007
Kan Basıncı (mmHg)	121,6 ± 22,5	98,5 ± 15,8	0,002

Tablo 4: Gruplar arasında otuzuncu dakikadaki PR intervali ve kan basıncı değerlerinin karşılaştırması.

Plasebo grubunda 0. dakika – 30. dakika PR intervali ve kan basıncı düzeylerinin karşılaştırılması

Plasebo grubuna randomize olan hastaların kardiyoversiyon sonrası 0. dakika yüzeyel elektrokardiyografiden hesaplanan PR intervali ortalama 158,3 ± 20,2 ms iken, bu grupta plasebo uygulanmasından 30 dakika sonra PR intervali ortalama 171,6 ± 23,9 ms oldu (p=0,054). Plasebo grubunda 0. dakikada ölçülen kan basıncı ortalama 130,8 ± 29,9 mmHg; 30 dakika sonra bu grupta ölçülen ortalama sistolik kan basıncı değeri 121,6 ± 22,5 mmHg idi (p=0,026). Plasebo grubunda 30. dakikada ölçülen sistolik kan basıncı düzeyinde anlamlı bir düşme saptanırken PR intervalinde uzama yönünde bir eğilim gözlendi. Bu grupta PR intervali süresindeki değişimler ve kan basıncı değişiklikleri Tablo 5' te gösterilmiştir.

	0. dakika	30. dakika	P
PR İntervali (ms)	158,3 ± 20,2	171,6 ± 23,9	0,054
Kan Basıncı (mmHg)	130,8 ± 29,9	121,6 ± 22,5	0,026

Tablo 5: Plasebo grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında PR intervali ve sistolik kan basıncı düzeyindeki değişiklikler

Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika PR intervali ve kan basıncı düzeylerinin karşılaştırılması

Verapamil grubuna randomize olan hastaların kardiyoversiyon sonrası 0. dakika yüzeyel elektrokardiyografiden hesaplanan PR intervali ortalama 153,3 ± 23,2 ms iken, bu grupta intravenöz 5 mg verapamil uygulanmasından 30 dakika sonra PR intervali ortalama 192,8 ± 18,1 ms idi ($p<0,001$). Verapamil grubunda 0. dakikada ölçülen kan basıncı ortalama 116,8 ± 15,6 mmHg iken 30 dakika sonra bu grupta ölçülen ortalama sistolik kan basıncı değeri 95,2 ± 12,5 mmHg oldu ($p<0,001$). Verapamil grubunda 30. dakikada ölçülen sistolik kan basıncı düzeyinde anlamlı bir düşme saptanırken PR intervalinde de anlamlı bir uzama gözlendi. Bu gruptaki PR intervali ve kan basıncı değişiklikleri Tablo 6' da gösterilmektedir.

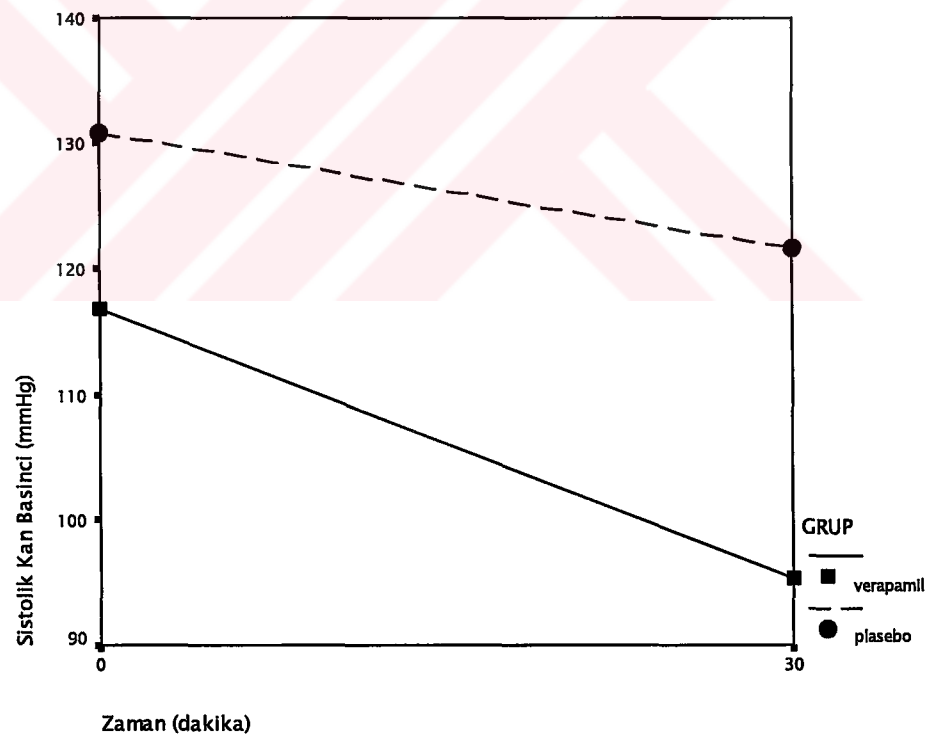
	0. dakika	30. dakika	P
PR İntervali (ms)	153,3 ± 23,2	192,8 ± 18,1	<0,001
Kan Basıncı (mmHg)	116,8 ± 15,6	95,2 ± 12,5	<0,001

Tablo 6: Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında PR intervali ve sistolik kan basıncı düzeyindeki değişiklikler

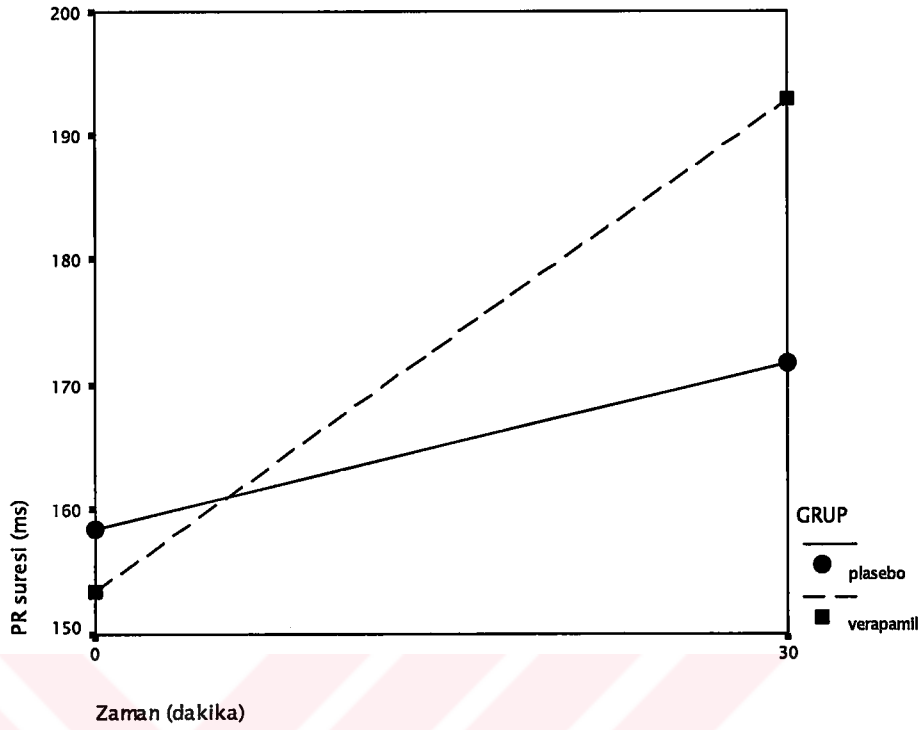
Kan basıncı ve PR intervali açısından gruplar arasında 0. dakika – 30. dakika değişimlerinin karşılaştırılması

Verapamil, plasebo ile karşılaştırıldığında otuzuncu dakikada PR intervalinde anlamlı bir uzamaya (p=0,001) ve sistolik kan basıncında da anlamlı bir düşmeye neden olmuştur (p=0,008).

Sıfırıncı dakika ile otuzuncu dakika arasında plasebo ile verapamilin sistolik kan basıncı üzerine olan etkisi Grafik 1' de; PR intervali üzerine olan etkisi Grafik 2' de gösterilmiştir.



Grafik 1: Sıfırıncı dakika ile otuzuncu dakika arasında plasebo ile verapamilin sistolik kan basıncı üzerine olan etkisinin karşılaştırılması (p=0,008)



Grafik 2: Sıfırıncı dakika ile otuzuncu dakika arasında plasebo ile verapamilin PR intervali üzerine olan etkisinin karşılaştırılması (p=0.001)

Gruplar arası 0. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması.

Başlangıçta yapılan ölçümlerde plasebo grubunda sırasıyla 600, 500, 400 ve 350 ms siklüs uzunluğundaki stimülasyon periyotlarında ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri 217,5 ± 31,0 ms; 215,0 ± 29,3 ms; 203,3 ± 24,9 ms ve 195,0 ± 23,1 ms saptandı. Verapamil grubunda ise aynı stimülasyon intervallerinde başlangıçta yapılan ölçümlerde ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 200,0 ± 13,7 ms; 203,1 ± 11,0 ms; 196,8 ± 12,4 ms ve 187,3 ± 14,0 ms bulundu.

İki grup arasında 600 ms siklüs uzunluğunda plasebo grubunda atriyal efektif refrakter periyot süresi verapamile göre anlamlı olarak daha uzundu (p=0.032). 500, 400 ve 350 ms stimülasyon periyotlarında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,204; p=0,416; p=0,261). Başlangıçtaki atriyal efektif refrakter periyot değerlerinin gruplar arasında stimülasyon periyotlarına göre dağılımı Tablo 7' de gösterilmiştir.

Stimülasyon İntervali (ms)	Plasebo Grubu (ms)	Verapamil Grubu (ms)	P
600	217,5 ± 31,0	200,0 ± 13,7	0,032
500	215,0 ± 29,3	203,1 ± 11,0	0,204
400	203,3 ± 24,9	196,8 ± 12,4	0,416
350	195,0 ± 23,1	187,3 ± 14,0	0,261

Tablo 7: Gruplar arasında başlangıçta atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

Gruplar arası 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması.

Plasebo ya da verapamil uygulandıktan 30 dakika sonra yapılan ölçümlerde plasebo grubunda 600, 500, 400 ve 350 ms siklüs uzunluğunda stimülasyonlarda ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 218,3 ± 23,2 ms; 216,6 ± 25,7 ms; 203,3 ± 20,5 ms ve 193,3 ± 17,2 ms olarak saptandı. Verapamil grubunda ise aynı stimülasyon intervallerinde otuzuncu dakikada yapılan ölçümlerde ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 215,2 ± 16,9 ms; 208,4 ± 13,4 ms; 199,4 ± 13,1 ms ve 196,3 ± 13,4 ms idi.

İki grup arasında 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,663; p=0,250; p=0,527; p=0,593). Otuzuncu dakikadaki atriyal efektif refrakter periyot değerlerinin gruplar arasında stimülasyon periyotlarına göre dağılımı Tablo 8' de gösterilmiştir.

Stimülasyon İntervali (ms)	Plasebo Grubu (ms)	Verapamil Grubu (ms)	P
600	218,3 ± 23,2	215,2 ± 16,9	0,663
500	216,6 ± 25,7	208,4 ± 13,4	0,250
400	203,3 ± 20,5	199,4 ± 13,1	0,527
300	193,3 ± 17,2	196,3 ± 13,4	0,593

Tablo 8: Gruplar arasında 30. dakikadaki atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Plasebo grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

Plasebo grubunda başlangıçta yapılan ölçümlerde 600, 500, 400 ve 350 ms siklüs uzunluğundaki stimülasyon intervallerinde ölçülen ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 217,5 ± 31,0 ms; 215,0 ± 29,3 ms; 203,3 ± 24,9 ms ve 195,0 ± 23,1 ms bulundu. Plasebo grubunda 30. dakikada aynı stimülasyon intervallerinde yapılan ölçümlerde ise ortalama AERP süreleri sırasıyla 218,3 ± 23,2 ms; 216,6 ± 25,7 ms; 203,3 ± 20,5 ms ve 193,3 ± 17,2 ms idi.

Plasebo grubunda 0. dakika ile 30. dakika arasında 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,795; p=0,638; p=0,980; p=0,504) . Plasebo grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında gözlenen atriyal efektif refrakter periyot süreleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Stimülasyon İntervali (ms)	0. dakika (ms)	30. dakika (ms)	P
600	217,5 ± 31,0	218,3 ± 23,2	0,795
500	215,0 ± 29,3	216,6 ± 25,7	0,638
400	203,3 ± 24,9	203,3 ± 20,5	0,980
300	195,0 ± 23,1	193,3 ± 17,2	0,504

Tablo 9: Plasebo grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

Verapamil grubunda başlangıçta yapılan ölçümlerde 600, 500, 400 ve 350 ms siklüs uzunluğundaki stimülasyon intervallerinde ölçülen ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 200,0 ± 13,7 ms; 203,1 ± 11,0 ms; 196,8 ± 12,4 ms ve 187,3 ± 14,0 ms olmuştur. Otuzuncu dakikada yapılan ölçümlerde ise ortalama atriyal efektif refrakter periyot süreleri sırasıyla 215,2 ± 16,9 ms; 208,4 ± 13,4 ms; 199,4 ± 13,1 ms ve 196,3 ± 13,4 ms bulunmuştur.

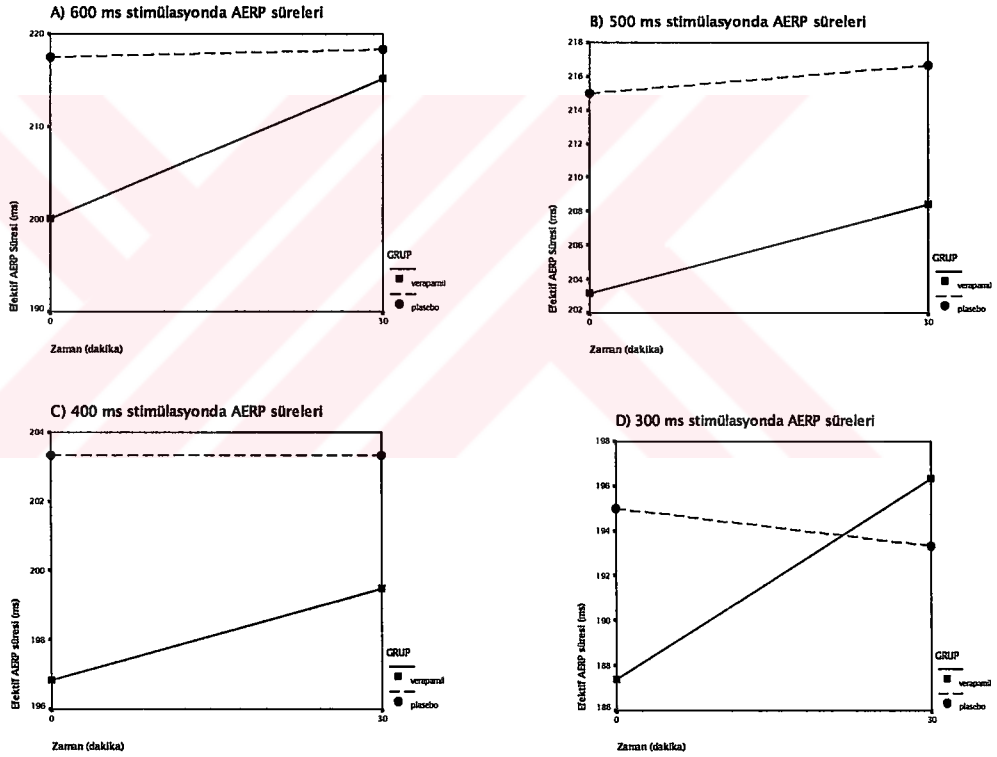
Verapamil grubunda 600 ms, 500 ms ve 350 ms stimülasyon intervallerinde 30. dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı uzama gözlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,004$; $p<0,001$). 400 ms stimülasyon intervalinde ise 30. dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot süresindeki artış trendi istatistiksel anlam taşıyacak düzeye ulaşmadı ($p=0,096$). Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında gözlenen atriyal efektif refrakter periyot süreleri Tablo 10' da gösterilmiştir.

Stimülasyon İntervali (ms)	0. dakika (ms)	30. dakika (ms)	P
600	200,0 ± 13,7	215,2 ± 16,9	<0,001
500	203,1 ± 11,0	208,4 ± 13,4	0,004
400	196,8 ± 12,4	199,4 ± 13,1	0,096
300	187,3 ± 14,0	196,3 ± 13,4	<0,001

Tablo 10: Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında 0. dakika – 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişimlerinin karşılaştırılması

Plasebo ile verapamilin 0. dakika – 30. dakika arasındaki atriyal efektif refrakter periyot süresi değişimine olan etkileri grafik 3' te gösterilmiştir. Grafiklerde görüldüğü gibi verapamil 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde başlangıçta ve otuzuncu dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerindeki değişiklikler üzerinde anlamlı etki göstermemiştir (sırasıyla p=0,164; p=0,163; p=0,416; p=0,697).



Grafik 3: Plasebo ile verapamilin 0. dakika – 30. dakika arasında stimülasyon intervallerine göre atriyal efektif refrakter periyot süresi değişimine olan etkileri (AERP: atriyal efektif refrakter periyot)

A) 600 ms stimülasyon intervalinde (p=0,164)

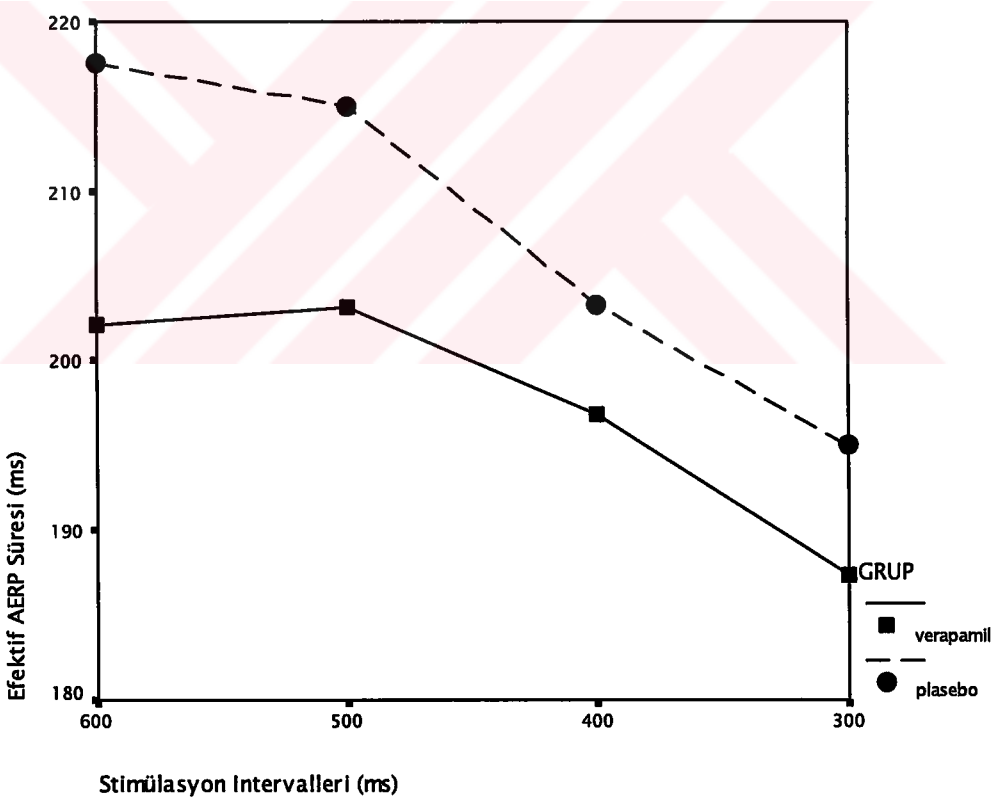
B) 500 ms stimülasyon intervalinde (p=0,163)

C) 400 ms stimülasyon intervalinde (p=0,416)

D) 300 ms stimülasyon intervalinde (p=0,697)

Gruplar arasında 0. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin farklı stimülasyon intervallerine göre değişiminin karşılaştırılması

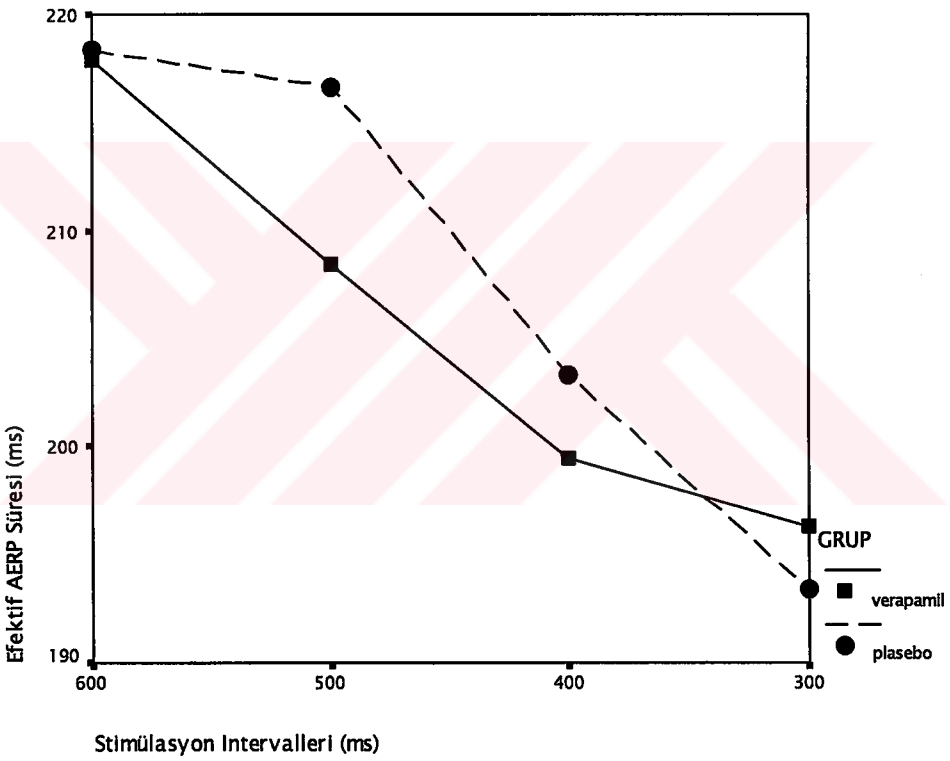
Gruplar arasında farklı stimülasyon intervallerinde 0. dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması Grafik 4' te gösterilmektedir. Buna göre iki grup arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,145).



Grafik 4: Gruplar arasında farklı stimülasyon intervallerinde 0. dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendi (p=0,145) (AERP: atriyal efektif refrakter periyot)

Gruplar arasında otuzuncu dakikada ölçülen AERP sürelerinin farklı stimülasyon intervallerine göre değişiminin karşılaştırılması

Gruplar arasında farklı stimülasyon intervallerinde otuzuncu dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin karşılaştırılması Grafik 5' te gösterilmektedir. İki grup arasında atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,699).



Grafik 5: Gruplar arasında farklı stimülasyon intervallerinde 30. dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendi (p=0,699) (AERP: atriyal efektif refrakter periyot)

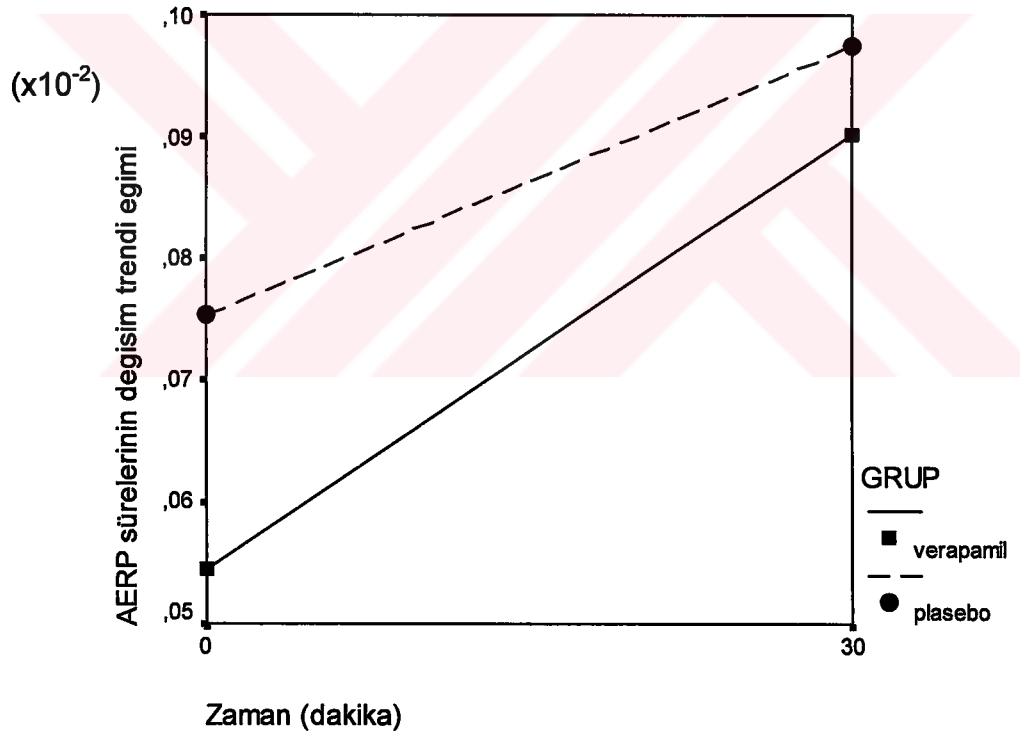
Gruplar arasında 0. dakika – 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendinin karşılaştırılması

Grupların hıza bağlı atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim eğrisi eğimleri Tablo 11' de gösterilmektedir. Verapamil grubunda 0. dakika – 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim eğrisinin eğimi $-3,6x10^{-2} \pm 2,68x10^{-2}$; plasebo grubunda ise 0. dakika – 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim eğrisinin eğimi $-2,2x10^{-2} \pm 1,71x10^{-2}$ bulundu (p=0,260).

Gruplar arasında 0. dakikada 600, 500, 400,ve 350 ms stimülasyon intervallerinde ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim trendi ile, otuzuncu dakikada aynı stimülasyon intervallerinde ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim trendi karşılaştırıldığında verapamilin, atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde hıza bağlı değişim trendi eğrisinin eğimine plasebodan farklı bir etkisi olmadığı saptanmıştır (p=0,260). Verapamilin otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim trendi eğrisinin eğimi üzerine etkisi Grafik 6'da gösterilmektedir

	Verapamil Grubu	Plasebo Grubu	P
Hıza bağlı AERP değişim trendi eğimi	$-3,6x10^{-2} \pm 2,68x10^{-2}$	$-2,2x10^{-2} \pm 1,71x10^{-2}$	0,260

Tablo 11: Grupların atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim eğrisi eğimleri (AERP: atriyal efektif refrakter periyot)



Grafik 6: Verapamilin otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendi eğrisinin eğimi üzerine etkisi (p=0,260) (AERP: atriyal efektif refrakter periyot)

TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon klinik uygulamada en sık karşılaşılan artimidir [24] ve hastaların yaklaşık %85' inde altta yatan bir metabolik bozukluk ya da atriyal dilatasyon ile seyreden bir kardiyolojik patoloji saptanabilir. [25] Ancak altta yatan bir patoloji olmaksızın da paroksismal atriyal fibrilasyon ataklarının zamanla kronik atriyal fibrilasyona dönüşebileceği öne sürülmüştür. [1, 2]

Atriyal fibrilasyonun zamanla kronik hale dönüşen ilerleyici bir özellik göstermesi, bu aritminin atriyumlarda varlığını sürdürmesini kolaylaştıracak bazı yapısal ve/veya elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığı görüşünü doğurmuştur. Bu hipotez deneysel çalışmalarla desteklenmiştir.[4] Elektrofizyolojik yeniden yapılanma olarak tanımlanan bu durumun oluşmasında temel rol oynayan mekanizmanın hücre içi Ca^{2+} yükünde artış olduğu görüşü çeşitli çalışmalarda öne sürülmüştür. [5-9] Kalsiyum iyonunun elektrofizyolojik yeniden yapılanma mekanizmasındaki rolü ortaya çıktıktan sonra hücre içine Ca^{2+} akımını azaltacak kalsiyum kanal blokeri ilaçların elektrofizyolojik yeniden yapılanmayı önleyebileceği ve geri döndürebileceği hipotezleri öne sürülmüştür. Bu hipotezlerin değerlendirildiği çalışmalarda bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin, elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın temel parametresi olan atriyal efektif refrakter periyot süresi üzerine etkisi hakkında çelişkili sonuçlara varılmıştır. [12, 14, 15, 18, 19, 22, 39] Çalışmamızda, başlangıçta benzer klinik ve elektrofizyolojik özelliklere sahip hastalar arasında verapamilin atriyal efektif refrakter periyot süresi üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Ayıca verapamilin atriyal

fibrilasyonda atriyal efektif refrakter periyot süresinin hız değişimine adaptasyonu üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda başlangıçta klinik parametreler açısından verapamil grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Klinik ve demografik verilerin karşılaştırması tablo 2' de gösterilmiştir. Klinik parametrelerden sadece, sinüs ritminin restorasyonu için gerekli kümülatif enerji dozu verapamil grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. (p=0.009) Bu durum vaka sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında eşleştirmenin tam olarak yapılamamasına bağlı tesadüfi bir bulgu olarak yorumlandı.

Hastalar arasında başlangıçta PR intervali ve kan basıncı açısından yapılan karşılaştırmada, her iki grup arasında PR intervali ve kan basıncı düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0539; p=0,156). Bu açıdan hastaların elektrofizyolojik çalışma öncesinde benzer düzeylerde otonom sinir sistemi tonusuna sahip oldukları düşünülebilir.

Plasebo grubu içinde başlangıç ile otuzuncu dakika arasında PR intervali ve kan basıncı açısından yapılan değerlendirmede, yüzeyel elektrokardiyografiden hesaplanan PR intervalinde anlamlı fark saptanmazken (p=0.054); kan basıncında otuzuncu dakikada anlamlı bir düşme gözlendi (p=0,026). Bu durum midazolam uygulanması nedeniyle hastalarda ortaya çıkan sedasyona ve artmış vagal tonusa bağlandı. Verapamil grubunda başlangıç ile otuzuncu dakika arasında PR intervali ve kan basıncı açısından yapılan değerlendirmede, her iki parametrede de

verapamil grubunda anlamlı değişiklik olduğu gözlendi (sırasıyla p<0,001; p<0,001). Bu bulgu da çalışmamızda, hastalarda dokuda yeterli verapamil doygunluğuna ulaşıldığının direkt bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

PR intervali ve kan basıncı açısından gruplar arasında başlangıç ve otuzuncu dakikada gözlenen değişimlerin karşılaştırmasında verapamil, plaseboya göre PR intervalinde anlamlı uzamaya (p=0,001) ve kan basıncında anlamlı düşmeye (p=0,008) neden olmuştur. Bu bulgu da çalışmamızda verapamilin, plasebo ile karşılaştırıldığında, varsayılan olası elektrofizyolojik etkilerinin ortaya çıkması için yeterli doku düzeyine ulaştığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sıfırıncı dakikadaki farklı stimülasyon intervallerinde ölçülen atriyal efektif refrakter periyot süreleri açısından yapılan değerlendirmede 600 ms stimülasyon intervalinde verapamil grubunda başlangıç atriyal efektif refrakter periyot süreleri, plaseboya göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (p=0,032). Diğer stimülasyon intervallerinde (500 ms, 400 ms ve 350 ms) ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,204; p=0,416; p=0,261). Bu durum vaka sayısının az olması nedeniyle bu parametre açısından iki grup arasında eşleştirmenin tam olarak yapılamamasına bağlı tesadüfi bir bulgu olarak yorumlandı. Bir diğer açıdan dört farklı stimülasyon intervalinden üçünde yapılan değerlendirmede, gruplar arasında başlangıç atriyal efektif refrakter periyot süreleri açısından genelde bir benzerlik olduğu varsayılabilir.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Plasebo grubunda başlangıç ile otuzuncu dakikada farklı stimülasyon intervallerinde (600ms, 500 ms, 400 ms ve 350 ms) yapılan atriyal efektif refrakter periyot ölçümlerinde anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,795; p=0,638; p=0,980; p=0,504). Bu durum, çalışmamızdaki ortalama atriyal fibrilasyon süresinin, atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde sinüs ritmi sonrası akut düzelme gözlenen çalışmalardaki aritmi süresinden uzun olmasıyla açıklanabilir. Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 dakika süresince hızlı stimülasyon yapılan hastalarda stimülasyon periyodunun sonlandırılmasından yaklaşık 6 dakika sonra atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde stimülasyon sonrası gözlenen kısalmanın ortadan kalktığı saptanmıştır. [15] Wijffells ve arkadaşlarının deneysel çalışmasında ise 2-4 haftalık atriyal fibrilasyon periyodundan sonra atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin bazal düzeylerine geri dönmesi yaklaşık 1 hafta gerektirmiştir. [4] Pandozi ve arkadaşları ise kronik atriyal fibrilasyonda atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin, sinüs ritmi sağlandıktan ancak 4 hafta sonra normale döndüğü sonucuna varmışlardır. [41] Bu açıdan çalışmamızda plasebo grubunda otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin düzelmesi için yeterli sürenin geçmemiş olduğu düşünülebilir.

Verapamil grubunda başlangıç ile otuzuncu dakikada yapılan atriyal efektif refrakter periyot ölçümlerinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında 600, 500 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinde anlamlı düzeyde artış olduğu gözlendi (sırasıyla p<0,001; p=0,004; p<0,001). Dört yüz milisaniye stimülasyon

intervalinde ise otuzuncu dakikada ölçülen ortalama atriyal efektif refrakter periyot süresi 196,8 ± 12,4' ten 199,4 ± 13,1 milisaniye seviyesine yükselmekle birlikte bu artış istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0.096). Tieleman ve arkadaşlarının yapmış oldukları deneysel çalışmada stimülasyondan 4 saat önce başlanan verapamil infüzyonu, 24 saat süreyle 300 atım/dakika hızda stimülasyona maruz kalan atriyal dokuda atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin kısalmasını anlamlı derecede azaltmıştır. [12] En az 2 aydır devam etmekte olan bir atriyal fibrilasyon atağından sonra başarılı transtorasik direkt akım kardiyoversiyon yapılan hastaların incelendiği çalışmada ise De Simeone ve arkadaşları kardiyoversiyondan 3 gün önce başlanan oral verapamilin 3 aylık takipte atriyal fibrilasyon nüksünü azalttığını göstermişlerdir. [39] Ancak verapamilin farklı etkileri olabileceğini de öne süren çalışmalar vardır. Pandozi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada persistan atriyal fibrilasyonu olan ve internal kardiyoversiyondan 4 hafta önce oral verapamil başlanan hastalarda, kardiyoversiyon sonrası ilk saat içinde farklı stimülasyon intervallerinde (300ms – 700 ms) ölçülen atriyal efektif refrakter periyot süreleri, plasebo verilenlere göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (p=0,0001). [19] Sonuç olarak verapamilin uzun süreli atriyal fibrilasyon olan hastalardaki etkisi hakkındaki görüşler henüz çelişkilidir. Çalışmamızda verapamil grubu içinde otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin kısalmasının önlendiği sonucuna ulaşılmış olsa da; bu sonucun plasebo grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi daha objektif bir sonuca ulaşılmasını sağlayabilir.

Gruplar arasında otuzuncu dakikada atriyal efektif refrakter periyot süreleri açısından yapılan karşılaştırmada tüm stimülasyon intervallerinde (600 ms, 500 ms, 400 ms ve 350 ms) plasebo grubu ile verapamil grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlendi (sırasıyla p=0,663; p=0,250; p=0,527; p=0,593). Ayrıca atriyal efektif refrakter periyot süreleri açısından gruplar arasında başlangıç ile otuzuncu dakika arasındaki değişimlerin karşılaştırılması 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde plasebo grubu ile verapamil grubu arasında anlamlı fark olmadığını gösterdi (sırasıyla p=0,164; p=,0163; p=0,416; p=0,697). Gruplar arasında yapılan bu karşılaştırma verapamilin kronik atriyal fibrilasyon sonucu oluşan atriyal efektif refrakter periyot süresindeki değişimlere plasebodan farklı bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlandı. Elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın erken evrelerinde fonksiyonel değişiklikler iyon kanala blokajı ile geri döndürülebilir. Uzum süren bir atriyal fibrilasyondan sonra meydana gelen yapısal değişimler nedeniyle iyonik akımlarda sağlanacak akut değişimlerin elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın düzelmesinde etkili olamayacağı öne sürülmüştür. [5,18,19]

Grupların başlangıçta ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerine bağlı değişiminin değerlendirilmesinde her iki grupta da artan hızla birlikte ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim trendi benzer bulunmuştur (p=0,145). Bu sonuca dayanarak atriyal efektif refrakter periyot süresinin hız değişimine adaptasyonu açısından başlangıçta iki grup arasında anlamlı fark olmadığı

düşünüldü. Otuzuncu dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin aynı stimülasyon intervallerine bağlı değişiminin değerlendirilmesinde de iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p=0,699). Son olarak atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza olan adaptasyonunun zaman içindeki değişiminin verapamil ve plasebo grubunda farklı olmadığı gözlendi (p=0,260).

Literatürde daha önce kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda, aritmi başladıktan sonra ve kardiyoversiyondan dört hafta önce başlanan verapamil tedavisinin atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza adaptasyonunun bozulması üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. [19] Bu sonuç çalışmamızın sonucu ile uyumludur. Ancak bu çalışmada verapamil kardiyoversiyondan yaklaşık 4 hafta önce başlanmıştır. Çalışmamız ise verapamilin kardiyoversiyon sonrası intravenöz yolla uygulanması nedeniyle bu araştırmadan farklılaşmaktadır. Çalışmamız öncekilerden farklı olarak, kardiyoversiyon sonrası erken dönemde yapısal elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın yerleştiği varsayılan atriyal dokuda verapamilin akut etkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara dayanarak verapamilin, kronik atriyal fibrilasyon sonucu oluşan elektrofizyolojik yeniden yapılanmaya ve atriyal efektif refrakter periyot süresinin hıza değişimine adaptasyonu üzerine akut bir etkisi olmadığı kanısına varıldı.

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda başarılı transtorasik direkt akım kardiyoversiyon sonrasında uygulanan intravenöz verapamilin atriyal efektif refrakter periyot süreleri üzerine akut etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca aynı hasta popülasyonunda verapamilin atriyal efektif refrakter periyodun hız değişimine adaptasyonu üzerine olan etkisinin de değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Kronik atriyal fibrilasyon nedeniyle transtorasik direkt akım kardiyoversiyon planlanan 40 hasta çalışmaya alındı. Kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine dönen 33 hastada elektrofizyolojik çalışma yapıldı. Hastalardan 21 tanesine işlem sonrası intravenöz verapamil uygulandı, 12 hasta ise plasebo grubuna ayrıldı. Plasebo ya da ilaç uygulandıktan 30 dakika sonra tüm hastalara tekrar elektrofizyolojik çalışma yapıldı. Tüm hastalarda başlangıçta ve otuzuncu dakikada yapılan elektrofizyolojik çalışmada ekstrastimulus yöntemi ile 600, 500, 400 ve 350 ms stimülasyon intervallerinde atriyal efektif refrakter periyot süreleri belirlendi.

Bulgular

Çalışmada her iki grupta otuzuncu dakikada tüm stimülasyon intervallerinde (600, 500, 400 ve 350 ms) ölçülen atriyal efektif refrakter periyot süreleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,663;

p=0,250; p=0,527; p=0,593). Gruplar arasında tüm stimülasyon intervallerinde 0.dakika – 30. dakika atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin değişim trendi karşılaştırıldığında verapamilin değişim trendi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı (sırasıyla p=0,164; p=0,163; p=0,416; p=0,697). Ayrıca gruplar arasında, başlangıç ile otuzuncu dakikada ölçülen atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hız değişimine adaptasyonu karşılaştırıldığında verapamilin; atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hız değimine adaptasyonu üzerine plasebodan farklı bir etkisi olmadığı sonucuna varıldı (p=0,260).

Sonuç

Verapamil, kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda başarılı kardiyoversiyon sonrası ölçülen atriyal efektif refrakter periyot süreleri ve atriyal efektif refrakter periyot sürelerinin hıza bağlı değişim trendi üzerinde etkisiz bulunmuştur. Bu sonuç, elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın geç dönemlerinde ortaya çıkan ve m-RNA ekspresyonundaki adaptasyona bağlı olarak gelişen yapısal değişimlerin verapamilin akut etkisini oluşturan iyon kanal blokajı ile düzeltilemeyeceği görüşüyle açıklanabilir.

SUMMARY

The effect of intravenous verapamil on atrial refractoriness following successful direct current cardioversion for atrial fibrillation

Aim

The aim of this study is to assess the acute effect of intravenous verapamil on atrial refractoriness and the adaptation of refractoriness owing to rate in patients with chronic atrial fibrillation in whom sinus rhythm has been restored by successful direct current cardioversion.

Material and Method

Forty patients with chronic atrial fibrillation are enrolled in the study. Electrophysiological study is done on 33 patients at the begining and after 30 minutes following the administration of either verapamil or plasebo in whom sinus rhythm has been succesfully restored. During electrophysiological study, atrial effective refractory period is assessed by extrastimulus method at cycle lengths 600, 500, 400 and 350 milliseconds.

Results

İnter group difference of atrial effective refractory period duration, 30 minutes following the administration of either verapamil or plasebo was statistically non-significant at all cycle lengths (600, 500, 400, 350 ms). (p=0,663; p=0,250; p=0,527; p=0,593 respectively)

Inter group difference of the shift trend of atrial effective refractory period duration was statistically non-significant over 30 minutes at all cycle lenths. (p=0,164; p=0,163; p=0,416; p=0,697 respectively)

Verapamil did not have a significant effect on the adaptation of atrial effective refractory period duration owing to rate over 30 minutes (p=0,260).

KAYNAKLAR

1. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population – based study over three decades. N Engl J Med 1987; 317: 669-74

2. Greer GS, Wilkinson WE, Mc Carthy EA, Pritchett ELC. Random and nonrandom behaviour of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol 1989; 64: 339-42

3. Allesie M, Konings K, Wijffels M. Electrophysiological mechanism of atrial fibrillation. In: Dimarco JP, Prystowsky EN, eds. Atrial Arrythmias: State of the Art . Armonk (NY): Futura Publishing, 1995: 155-61

4. Wijffels MCEF, Kirchhoff CJHJ, Dorland R, Alessie MA. AF begets AF. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995; 92: 1954-68

5. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. Cardiovascular Research 1999; 42: 298-308

6. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li G, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. Circ Res 1997; 81: 512-25.

7. Van Wagoner D, Pond A, McCarthy P, Trimmer J, Nerbonne J. Outward K^+ current densities and Kv1.5 expression are reduced in chronic human atrial fibrillation. Circ Res 1997; 80: 772-81.

8. Van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy P, Nerbonne JM. Atrial L-Type Ca^{2+} Currents and Human Atrial Fibrillation. Circ Res 1999; 85: 428-436

9. Bosch RF, Zeng X, Grammer JB, Popovic K, Mewis C, Kühlkamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. Cardiovascular Research 1999; 44: 121-131

10. Pandozi C, Santini M. Update on atrial remodeling owing to rate. European Heart Journal 2001; 22: 541-553

11. Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S. Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model. Cardiovascular Research 1999; 42: 477-489

12. Tieleman RG, De Langen CDJ, Van Gelder IC et al. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. Circulation 1997; 95: 1945-53.

13. Goette AG, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in AF. Time course and mechanisms. Circulation 1996; 94: 2968-74.

14. Daoud EG, Knight BP, Weiss R et al. Effect of verapamil and Procainamide on atrial fibrillation-induced electrical remodeling in humans. Circulation 1997; 96: 1542-50.

15. Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BIT, Ding YA, Chang MS. Tachycardia-Induced Change of Atrial Refractory Period in Humans. Rate Dependency and Effects of Antiarrhythmic Drugs. Circulation 1998; 97: 2331-2337

16. Lee S, Yu W, Cheng J et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. Circulation 2000; 101: 200-6.

17. Sato T, Mitamura H, Takeshita A et al. Verapamil delays recovery from electrical remodeling after conversion of lone atrial fibrillation in humans. PACE 1999; 22 (Part II): 716

18. Ramanna H, Elvan A, Wittkampf FHM, de Bakker JMT, Hauer RNW, de Medina EOR. Increased Dispersion and Shortened Refractoriness Caused by Verapamil in Chronic Atrial Fibrillation
J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1403-7

19. Pandozi C, Bianconi L, Calò L, Castro A, Lamberti F, Scianaro MC, Gentilucci G, Santini M. Postcardioversion Atrial Electrophysiologic Changes Induced by Oral Verapamil in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2234-41

20. Bénardeau A, Fareh S, Nattel S. Effects of verapamil on atrial fibrillation and its electrophysiological determinants in dogs. Cardiovascular Research 2001; 50: 85-96

21. Attuel P, Childers R, Cauchemez B, Poveda J, Mugica J, Coumel P. Failure in rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. Int J Cardiol 1982; 2: 179-97

22. Hassan SA, Oral H, Scharf C, Chugh A, Pelosi F, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Rate-Dependent Effect of Verapamil on Atrial Refractoriness. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 446-51

23. Olgin JE, Zipes DP, Specific Arrythmias: Diagnosis and Traetment. Heart Disesase. A textbook of Cardiovascular Medicine. Braunwald E, ed. WB Saunders, Philadelphia. 2001; 815-890

24. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946-52

25. Murgatroyd F, Camm AJ. Atrial arrhythmias. Lancet 1993; 341: 1317-22.

26. Anderson EM, Roden MR. Basic cardiac electrophysiology and anatomy. Cardiology. Crawford MH, ed. Mosby International Ltd, London. 2001; 4 – 1.1, 4 – 1.2

27. Ganong WF. Excitable Tissue: Muscle. Review of medical physiology. Ganong WF, ed. Appleton & Lange, Connecticut. 1991; 57-76

28. Guyton AC. Heart Muscle; Heart as a pump. Textbook of medical physiology. Guyton AC, ed. W. B. Saunders, Phladelphia. 1991; 98-111

29. Thijssen VLJL, Ausma J, Borgers M. Structural remodelling during chronic atrial fibrillation: act of programmed cell survival. Cardiovascular Research 2001; 52: 14-24

30. Janse MJ. Why does atrial fibrillation occur? European Heart Journal 1998; 18 (Supplement C): C12-18

31. Moe GK On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch Int Pharmacodyn Ther 1962; 140: 183-8

32. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM, Chronic rapit atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiologocal characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. Circulation 1995; 91: 1588-95.

33. Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, Nattel S, Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model. Circulation 1997; 96: 4027-35.

34. Daoud EG, Bogun F, Goyal R et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. Circulation 1996; 94: 1600-6.

35. Lai LP, Su MJ, Lin JL, Lin FY, Tsai CH, Chen YS, Huang SKS, Tseng YZ, Lien WP. Down-Regulation of L-Type Calcium Channel and Sarcoplasmic Reticular Ca^{2+}- ATPase mRNA in Human Atrial Fibrillation Without Significant Change in the mRNA of Ryanodine Receptor, Calsequestrin and Phospholamban. An Insight Into the Mechanism of Atrial Electrical Remodeling. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1231-7

36. Dispersyn GD, Ausma J, Thoné F, Flameng W, Vanoverschelde JJ, Allessie MA, Ramaekers FCS, Borgesr M. Cadiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. Cardiovascular Research 1999; 43: 947-957.

37. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular Basis of Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 1101-1117

38. Ohkusa T, Ueyama T, Yamada J, Yano M, Fujumura Y, Esato K, Matsuzaki M. Alteration in Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Ca^{2+} Regulatory Proteins in the Atrial Tissue of Patients With Chronic Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 1999; 34; 255-63

39. De Simeone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment With Verapamil in Patients With Persistent or Chronic Atrial Fibrillation Who Underwent Electrical Cardioversion. J Am Coll Cardiol 1999; 34; 810-4

40. Fynn SP, Todd DM, Hobbs WJC, Armstrong KL, Garatt CJ. Role of dispersion of atrial refractoriness in the recurrence of atrial fibrillation. European Heart Journal 2001; 22: 1822-34

41. Pandozi C, Bianconi L, Villani M, Gentilucci G, Castro A, Altamura G, Jesi AP, Lamberti F, Ammirati F, Santini M. Electrophysiological characteristics of the human atria after cardioversion of persistant atrial fibrillation. Circulation 1998; 98: 2860-2865

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ