

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLİ HASTALARDA RADYOFREKANS
ABLASYONUN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KÖK HÜCRE ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AHMET LÜTFÜ SERTDEMİR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLİ HASTALARDA RADYOFREKANS
ABLASYONUN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KÖK HÜCRE ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AHMET LÜTFÜ SERTDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. İLKNUR CAN

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve tezimin her aşamasında beni sabırla dinleyen , desteklerini esirgemeyen ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Prof.Dr.İlknur CAN'a,

Asistanlığım sürecince kendilerinden istifade ettiğim saygı değer hocalarım Prof. Dr. Hasan GÖK, Prof. Dr. Hasan Hüseyin TELLİ, Prof. Dr. Mehmet TOKAÇ, Prof. Dr. Kurtuluş ÖZDEMİR, Prof. Dr. M. Akif DÜZENLİ, Prof. Dr. Ahmet SOYLU, Prof. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Mehmet KAYRAK, Doç. Dr. Umuttan DOĞAN, Doç. Dr. Hakan AKILLI, Doç. Dr. Alpay ARIBAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah İÇLİ'ye,

Tezim için hastaların verilerinin toplanmasına yardım eden Uzm.Dr. Halil İbrahim ERDOĞAN'a

Tezime yaptığı katkılardan dolayı Doç. Dr. Bahadır FEVZİOĞLU'na, Cengizhan SOLAK'a, Adnan KARABRAHİMOĞLU'na

Tüm Kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmeme vesile olan, her türlü fedakarlığı gösteren annem, babam ve aileme,

Asistanlığımda nöbetlerime ve iş yoğunluğuma rağmen sonsuz fedakarlık ve sabır gösteren, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen hayat arkadaşşıma ve biricik kızşıma,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER EDİYORUM.....

ÖZET

SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLİ HASTALARDA RADYOFREKANS ABLASYONUN SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KÖK HÜCRE ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Radyofrekans ablasyon sonrası atriyal fibrilasyonlu hastalarda kemik iliğinden kaynaklı CD34+ hücrelerin periferik dolaşımında arttığı önceki çalışmalarda gösterildi. Bizim çalışmamızda, daha kısa süreli ablasyon gerektiren aritmiler olan atriyoventriküler reentran taşikardili (AVRT) ve atriyoventriküler nodal reentran taşikardili (AVNRT) hastalarda radyofrekans ablasyonunun dolaşımdaki kök hücre (CD34+) ve inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisi araştırıldı.

Metotlar: AVRT ve AVNRT'si olan 26 hastaya (13 kadın, yaş 56±16) radyofrekans ablasyon işlemi uygulanmıştır. Hastalarda periferik dolaşımdan alınan kan örneklerinde işlem öncesi bazal ve işlem sonrası 7. ve 30. günlerde Troponin-I (Tn-I), interlökin-6 (IL-6), Stromal deriveted faktör 1- α (SDF 1- α), CD34+ hücre ve C-reaktif protein (CRP) bakıldı.

Bulgular: CD34+ hücrelerinin, işlem sonrası 7. günde anlamlı artış gösterdiği ($p<0,001$) ve 30. günde bazal seviyelere indiği gözlemlendi. Tn-I ve CRP düzeyleri de işlem sonrası 7.günde artış gösterdi ancak değişim anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,06$, $p=0,33$). SDF-1 α 'da istatistiksel anlamlı artış izlenmedi. Radyofrekans ablasyon süresiyle Δ CD34+ arasında korelasyon izlenmedi. İşlem sırasında uygulanan enerji miktarı(watt) ile işlem sonrası 30. günde artan CD34+ hücreleri arasında korelasyon izlendi ($p=0.018$).

Sonuç: Kök hücre olan CD34+ hücreleri ve inflamasyon belirteci CRP, AVRT ve AVNRT'li hastalarda radyofrekans ablasyon işleminden bir hafta sonra işlem öncesine göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. Kök hücre stimulanı olan SDF-1 α 'nın CD34+ ile ilişkisi gösterilemedi.

Anahtar kelimeler: supraventriküler taşikardi, radyofrekans ablasyon, kök hücre, inflamasyon

ABSTRACT

THE EFFECT OF RADIOFREQUENCY ABLATION ON STEM CELLS AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA

Aim: An increase of bone marrow-derived CD34+ cells in circulation was demonstrated in previous studies after radiofrequency ablation of atrial fibrillation. We investigated the effect of radiofrequency ablation on stem cells (CD34+) and inflammatory parameters in patients diagnosed AVNRT and AVRT that require shorter duration of ablation procedures.

Methods: Radiofrequency ablation was performed in 29 AVRT and AVNRT patients (15 women, age 56±16). Troponin-I (Tn -I) , interleukin- 6 (IL -6), stromal derived factor 1 - α (SDF 1 - α) , CD34 + cells and C- reactive protein (CRP) were measured pre-procedural (baseline) and post-procedural at 7. and 30. days from peripheral blood samples.

Results: We observed that CD34++ cell levels showed a significant increase at post-procedure 7. day ($p < 0.001$) and returned to baseline levels at 30. day. Tn-I and CRP levels also showed an increase at post-procedure 7. day but it was not statistically significant ($p = 0.06$ and $p = 0.33$ respectively). Statistically significant increase was not observed at SDF-1 α levels. There was no correlation between radiofrequency ablation duration and $\% \Delta$ CD34+. Energy (watt) applied during the radiofrequency ablation procedure and increased CD34+ cells at 7. day were correlated ($p = 0.018$).

Conclusions: CD34 + cells and inflammatory marker CRP levels increased significantly one week after the procedure when compared with baseline levels. No relationship was observed between stem cell stimulant SDF-1 α and CD34+.

Keywords: supraventricular tachycardia , radiofrequency ablation , stem cells, inflammation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENELBİLGİLER.....	2
2.1. Atriyoventriküler Nodal Reentran Taşikardi(AVNRT).....	2
2.1.1.AVNRT Mekanizması.....	3
2.1.2. AVNRT Tipleri.....	4
2.1.3.AVNRT'nin Elektrokardiyografik Özellikleri.....	6
2.1.4. Tedavi.....	7
2.2. Atriyoventriküler Reentran Taşikardi(AVRT).....	9
2.2.1. Klinik Tanı.....	10
2.2.2. EKG Özellikler.....	11
2.3. Kök Hücreler.....	13
2.4. SDF-1.....	13
2.5. Troponinler.....	14
2.6. CRP (C-Reaktif Protein).....	14
2.7. Interleukin-6 (IL-6).....	15
3. MATERYAL VE METOD:	16
3.1. Hasta Alımı.....	16
3.2. Etik Kurul Kararı.....	16
3.3. İstatiksel analiz.....	17
4. BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA.....	25
6.SONUÇLAR.....	28
7.KAYNAKLAR.....	29

TABLolar

Tablo 1: WPW sendromunda EKG'den aksesuar yol yerinin belirlenmesi

Tablo 2: Hastaların genel karakteristik özellikleri

Tablo 3: Hastalarda bakılan parametreler (medyan, min, max değerler)

Tablo 4: Kök hücre artışlarının toplam enerji ve süre ile ilişkisi

Tablo 5: Kök hücre artış yüzdeleri ile toplam enerji ve süre arasındaki ilişki

ŞEKİLLER

Şekil 1: AVNRT Mekanizması

Şekil 2: AVNRT'nin 12-derivasyonlu EKG kaydı ve AVNRT'nin atriyal ekstrasistolle başlaması

Şekil 3: Atipik AVNRT'de anterograd aktivasyon ve retrograd aktivasyon

Şekil 4: Atipik AVNRT (Hızlı - Yavaş) EKG örneği

Şekil 5: Atipik AVNRT (Yavaş - Hızlı) elektrokardiyogram

Şekil 6: Ortodromik ve antidromik taşikardinin ileti yönü ve oluşan yüzey ekg'leri

Şekil 7: Dar QRS'li, düzenli taşikardi. P dalgaları oklarla gösterilmiş. Kısa RP mevcut

Şekil 8: CD34+ hücre sayısı artışı ortalama değerleri

Şekil 9: CRP ölçüm ortalamaları

Şekil 10: Troponin-I ölçüm ortalamaları

Şekil 11: Interlökin-6 ölçüm ortalamaları

Şekil 12: SDF-1 α ölçüm ortalamaları

Şekil 13: CD34+ işlem sonrası 30.gün ölçüm değerleri ile watt düzeyi arasındaki ilişki

KISALTMALAR

ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
APS	Atriyal Prematür Sistol
ARB	Anjiyotensin II Reseptör Blokörü
AT	Atriyal Taşikardi
AV	Atriyoventriküler
AVNRT	Atriyoventriküler Nodal Reentran Taşikardi
AVRT	Atriyoventriküler Reentran Taşikardi
DM	Diyabetes Mellitus
EFÇ	Elektrofizyolojik Çalışma
EKG	Elektrokardiyografi
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
MMP-9	Matrix metalloproteinaz-9
NPD	Negatif Prediktif Değer
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PSVT	Paroksizmal Supraventriküler Taşikardi
RFA	Radyofrekans Ablasyon
SDF-1α	Stromal Deriveted Faktör 1-alfa
SVT	Supraventriküler Taşikardi
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
VES	Ventriküler Ekstrasistol
VT	Ventriküler Taşikardi
WPW	Wolf-Parkinson-White

KONYA, 2016
1.GİRİŞ ve AMAÇ

Miyokard enfarktüsü, ciddi yanıklar ve by-pass greftleme(Gill M.2001) gibi yumuşak doku hasarlarında (Schomig K.2006) dolaşımdaki kök hücre miktarlarının arttığı bilinmektedir. Kök hücreler doku travmasında onarım (Kocher AA. 2001) ve inflamasyonda rol almaktadır (Lapidot T. 2002): Supraventriküler taşikardi hastalarında kılavuzlarda belirtildiği gibi radyofrekans ablasyon tedavide ilk tercih edilen yöntemler arasındaki önemini korumaktadır.

Radyofrekans ablasyon (RFA) işlemi sırasında miyokardiyal dokuda nekroz gelişmektedir. Bunun sonucu olarak inflamatuvar sitokinler ve kök hücre salınımı tetiklenmektedir. Daha önceki çalışmalarda inflamatuvar parametreler ve kök hücre düzeyleri, uzun süren ve geniş ablasyon gerektiren atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında bakılmıştır. Andreas Stein, 2008 yılındaki çalışmasında 14 AF hastasında RFA ile pulmoner ven izolasyonu yapılmadan önce ve yapıldıktan 48 saat sonra kan örnekleri almışlardır. Lökosit,C-Reaktif Protein (CRP), Interlökin-6 (IL-6) seviyelerinde artış, SDF-1 α seviyesinde düşüş saptanmıştır. CD34+ kök hücrelere ise anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Kök hücrelerinin kan seviyesinde belirgin artış olmaması muhtemelen erken alınan numunelerle ilişkilendirilmiştir. Sook Kyoung Kim, 2009 yılındaki çalışmasında 56 AF'li hastaya katater ablasyon uygulamıştır. İşlem öncesi, işlemden hemen sonra, 24. saatte ve 10. günlerde alınan numunelerde Stromal Deriveted Faktör 1-alfa(SDF-1 α) seviyelerinde düşüş, CD34+ hücrelerde, Matrix Metalloproteinase(MMP-9) ve GRO β 'de artış izlenmiştir. Elisa Cangiano, 2011 yılındaki çalışmasında 29 hastada farklı nedenlerle (AF hastaları çoğunlukta) yapılan RFA sonrası özellikle 5 ve 7. günlerde CD34+ hücreleri, SDF-1 α ve VEGF seviyelerinin arttığını saptamıştır. Jaemin Shim,2013 yılındaki çalışmasında 56 AF'li hastada RFA sonrası CD34+ hücrelerinin arttığını izlemiştir. RFA'nun >80 dk süren hastalarda kök hücrelerdeki artışın daha belirgin olduğu izlenmiştir.

Kök hücrelerinin kullanımı üzerinde birçok çalışma yürütülmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen iskemik kalp yetmezliği hastalarında kemik iliğinden kök hücreler toplanarak intrakoroner uygulanmaktadır. Kalbin ejeksiyon fraksiyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Schachinger V,2006- Wollert KC,2004- Lunde K,2006- Lunde K,2006, Roberto Bolli,2011). Yine doku hasarıyla inflamatuvar sitokinlerde artış izlenmektedir. Ayrıca çalışmalarda kök hücre stimulanı olarak bilinen SDF-1 α için çelişkili veriler mevcuttur. Önce

ki çalışmalarda genel olarak daha geniş ve uzun süreli radyofrekans ablasyon yapılan AF'li hastalar tercih edilmiştir.

Çalışmamızda atriyoventriküler reentran taşikardi(AVRT) ve atriyoventriküler nodal reentran taşikardili (AVNRT) hastalarda radyofrekans ablasyonun inflamatuvar sitokinler ve kök hücre simulasyonu üzerine etkisi araştırılmak istenmektedir. Literatürde böyle kısıtlı bir ablasyonun inflamatuvar mediatörler ve kök hücre stimülasyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bu amaçla hastalarda CRP, IL-6, Troponin-I, SDF-1 α ve CD34+ çalışılmıştır. Çalışmamız, kök hücre mobilizasyonunu tetikleyen durumları daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır ve bu şekilde hücre bazlı tedavilere yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

Supraventriküler taşikardiler (SVT), sinüs nodu, atriyum, atriyoventriküler (AV) düğüm ve his düğümünü içine alan taşikardilerdir. Ventrikülden ve Purkinje liflerinden kaynaklanan taşikardiler ventriküler taşikardiler (VT) olarak adlandırılır. SVT'ler, ventriküler taşikardilere göre daha az hemodinamiyi bozarlar. (Delacretaz 2006, Lee 2008)

Atriyoventriküler düğümü içine alan supraventriküler taşikardilerde R-R aralıkları düzenlidir. QRS morfolojisi genellikle dardır (<120 ms). Fakat atriyumlardan ventriküle aksesuar yol varlığında taşikardi halkası aksesuar yolu antegrad, AV nodu retrograd olarak geçerse geniş QRS'li taşikardiye sebep olabilir.

AVRT ve AVNRT'li semptomatik ve mükerrer atakları olan hastalarda kateter ablasyon ilk tedavi seçenekleri arasında önemini korumaktadır. 2015 AHA "Supraventriküler Taşikardi" klavuzunda sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

2.1.AV NODAL REENTRAN TAŞİKARDİ (AVNRT)

AVNRT, atriyoventriküler düğüm ve perinodal atriyal dokuyu içine alan reentran halkalı düzenli bir supraventriküler taşikardidir. Diğer paroksizmal SVT'ler gibi ani başlayıp ve sonlanır. AVNRT, atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter dışındaki PSVT'lerin yaklaşık üçte ikisini oluşturan bir taşikardidir. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülür (Liuba I 2006, Ferguson JD 2003, Ganz LI 1995). Herhangi bir yaşta görülebilir, fakat daha çok genç

erişkinlik döneminde ilk semptomlar başlar (Goyal R 1996). AVNRT fizyolojisinde dual elektriksel yol mevcuttur (McGuire MA 1993). Genellikle normal kalbe sahip hastalarda görülmesine karşın, yapısal kalp hastalığı olan hastalarda da görülebilir (Meiltz A 2007, Grecu M 2009). AVNRT atakları dışında hastalar tamamen asemptomatiktirler. Ataklar sırasında hastalarda hafif bir çarpıntı hissinden senkopa kadar varabilen semptomlar olabilir (Podrid 2001). Atak sıklığı, kişiden kişiye değişebilir de yaşla birlikte artma eğilimi gösterir (Podrid 2001, Josephson 2008). Sıklıkla AVNRT epizodlarını tetikleyici bir sebep bulunmaz fakat bazı hastalarda nikotin, alkol, uyarıcılar ve egzersiz epizodu başlatabilir. Bazı hastalar vagal tonusu arttıran uyku sırasında, ani öne eğilmede ve çömelmede AVNRT atağına girebilir. Buna karşın bazen atakları durdurmak için vagal tonusu arttıran manevralar kullanılmaktadır. Vagal uyarı hızlı yoldaki antegrad refrakter periyodu uzatarak etki oluşturur.

2.1.1. AVNRT Mekanizması

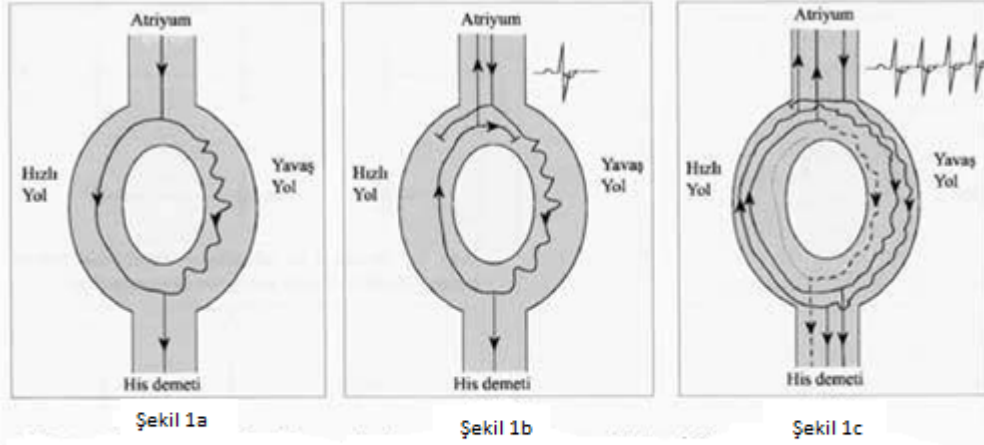
Reentri halkası dual, anatomik ya da fonksiyonel olarak birbirinden ayrılmış, farklı iletim hızlarına ve refrakterliğe sahip yollardan oluşur (Moe GK 1956). Bu yollar hızlı ve yavaş yol olarak adlandırılır.

Hızlı yol olarak adlandırılan yolun iletimi hızlı, ve-refrakter periyodu ise uzundur. Yavaş yolda ise göreceli yavaş iletim ve kısa refrakter periyod mevcuttur. Bu yollar genellikle AV nodda sonlanır.

AVNRT'si olan tüm hastalar dual yola sahip olmadığı gibi, dual yola sahip kişilerin tamamında klinik AVNRT olmayabilir (Otomo K 2007).

Birbirinden farklı elektrofizyolojik özellikleri nedeniyle yavaş yol ve hızlı yol olarak adlandırılan bu yollarda normal sinus ritminde atriyoventriküler (AV) nodal ileti paralel olarak gerçekleşir (Sekil 1a). Ancak erken bir atriyal depolarizasyon, bu yollardan birinde bloke olurken diğerinden his demetine ilerleyebilir. Bu uyarı her iki yolun alt birleşkesine ulaştığında iletinin yukarıda bloke olduğu yolu uyarılabilir hale bulacağından bu yolda ters yönde ilerleyerek atriyumları yeniden uyarabilecektir (Sekil 1b). Yani bir atriyal erken vuru, hem ventriküllere iletilecek, hem de aynı uyarı tekrar yukarı doğru ilerleyerek atriyumları ikinci bir defa uyarabilecektir. Atriyumların bu mekanizma ile yeniden uyarılmaları 'yankı atımı' olarak adlandırılmaktadır. Bu yankı atımına yol açan uyarı, her iki yolun üst birleşkesine ulaşınca kadar geçen zamanda, diğer yol yeniden uyarılabilir hale gelmişse (bu

yoldaki hücrelerin refrakter dönemleri sona ermişse) bu yoldan yeniden ventriküllere iletilecek; bu devrenin sürekli tekrarlanması ile AVNRT oluşacaktır (Şekil 1c).



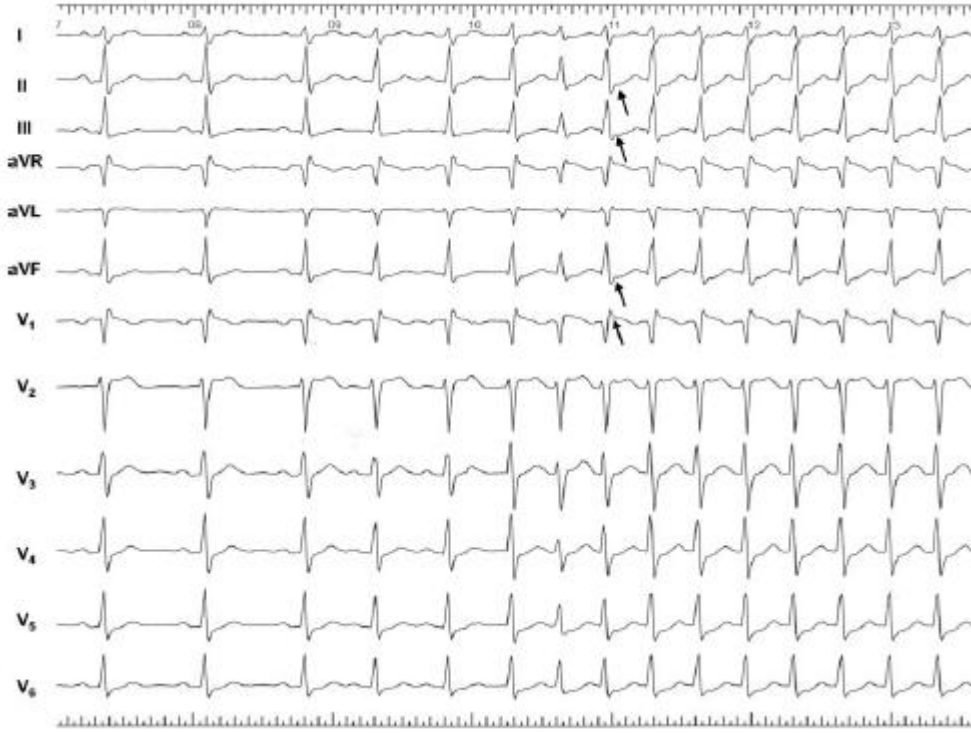
Şekil 1a - Atriyumdan gelen uyarı hızlı ve yavaş yollardan paralel olarak ilerleyerek his demetine ulaşıyor.
Şekil 1b - Atriyumdan gelen erken uyarı hızlı yolda bloke oluyor, yavaş yoldan ilerlerken alt tarafta hızlı yolu uyarılabilir bulurak atriyumlara doğru da iletiliyor. Bu uyarı üst tarafta yavaş yola tekrar yöneliyor fakat burada bloke oluyor. Sadece bir atriyal yankı atımı oluşuyor.
Şekil 1c - Uyarı yavaş yoldan hızlı yola doğru bir kısır döngü içine giriyor. Bu döngü AVNRT'yi oluşturuyor.

2.1.2.AVNRT tipleri

Tipik AVNRT (Yavaş- Hızlı)

AVNRT'lerin %80-90'ını oluşturup genellikle bir atriyal erken atım ile başlar. Bu atrial erken atım hızlı yolu refrakter dönemde yakalarsa yavaş yolu antegrad olarak tercih eder ve PR uzamasına neden olur (Şekil 2). Ventriküle ulaşan bu uyarı hızlı yolun refrakter periyoddan çıkması nedeniyle retrograd olarak atriyuma hızlı yoldan geri döner. Retrograd ve antegrad uyarılar nedeniyle , atriyal ve ventriküler kasılmalar neredeyse aynı anda gerçekleşir. Bu yüzden P dalgası QRS kompleksi içinde kalır. P dalgası QRS dalgasının hemen sonrasında, daha nadir olarak öncesinde görülebilir. QRS sonrası gelen P dalgası V1 derivasyonda pseudo R (R'), D2-D3 ve aVF'de pseudo S (S') dalgasına neden olur. Retrograd P dalgaları D2-D3 ve aVF'de negatif izlenir. AVNRT'li hastaların %25-50 sinde S-T segment depresyonu izlenir. Aksesuar yol nedeniyle AVRT'li hastalarda daha sık görülür (Riva SI 1996, Güleç S 1999,

Imrie JR 1990). AVNRT ve diğer paroksizmal SVT'lerin ani sonlanmalarını takiben T dalga negatiflikleri görülebilir. Bu durum koroner arter hastalığını kesin göstermez (Şekil-2).

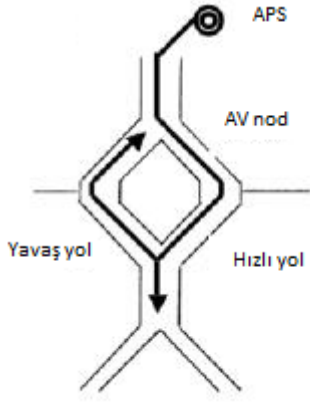


Şekil 2: Normal sinüs ritmindeki 3 atımdan sonra gelen 2 atriyal prematüre atım izlenmektedir. Bu erken atımlar hızlı yolu tercih ederek kısa RP'ye neden olmuşlardır. Hızlı yolun refrakter döneme girmesiyle ileti yavaş yol üzerinden ilerleyerek PR mesafesinin uzamasına neden olmaktadır. Okla gösterilen P dalgaları QRS'in hemen ardından gelerek inferior derivasyonlarda pseudo S' dalgasına, V1'de ise pseudo R'dalgasına neden olmaktadır.

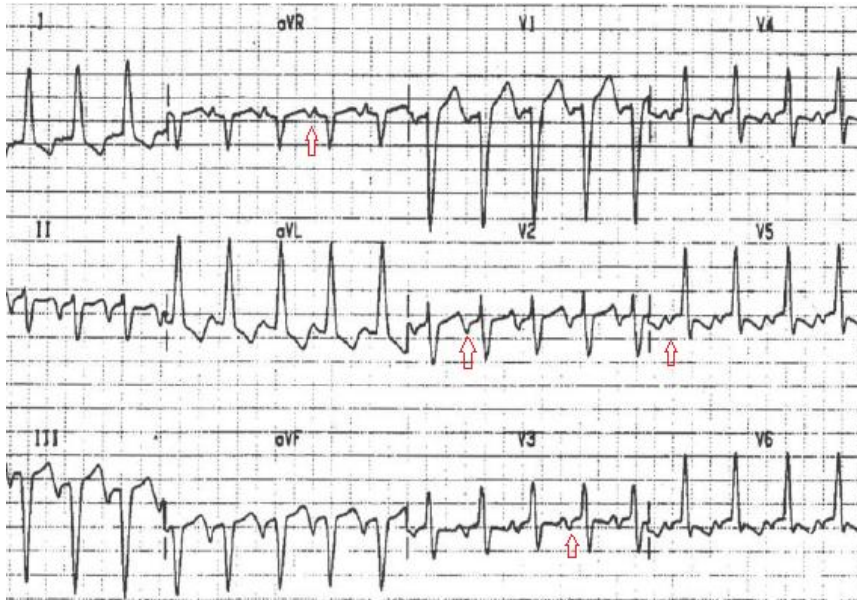
Atipik AVNRT

Hızlı – yavaş (Fast/Slow)

AVNRT'li hastaların %20'ye kadar olan kısmını oluşturur. Hızlı yol üzerinden geçen akımın retrograd olarak yavaş yoldan ilerlemesi (Katrıtis DG 2015) veya yavaş yoldan inen uyarının başka bir yavaş yoldan retrograd geçerek reentri halkasına neden olmasıyla oluşur. Böylece taşikardi tanımı dışında <100 atım/dk kalp hızı görülebilir (Şekil 3). Retrograd atriyal aktivasyon yavaş yol üzerinden gerçekleştiğinden, retrograd P dalgaları siklusun ikinci yarısındadır (Şekil 4).



Şekil 3: Atipik AVNRT'de hızlı yolda anterograd ileti, yavaş yolda retrograd ileti üzerinden gerçekleşir.



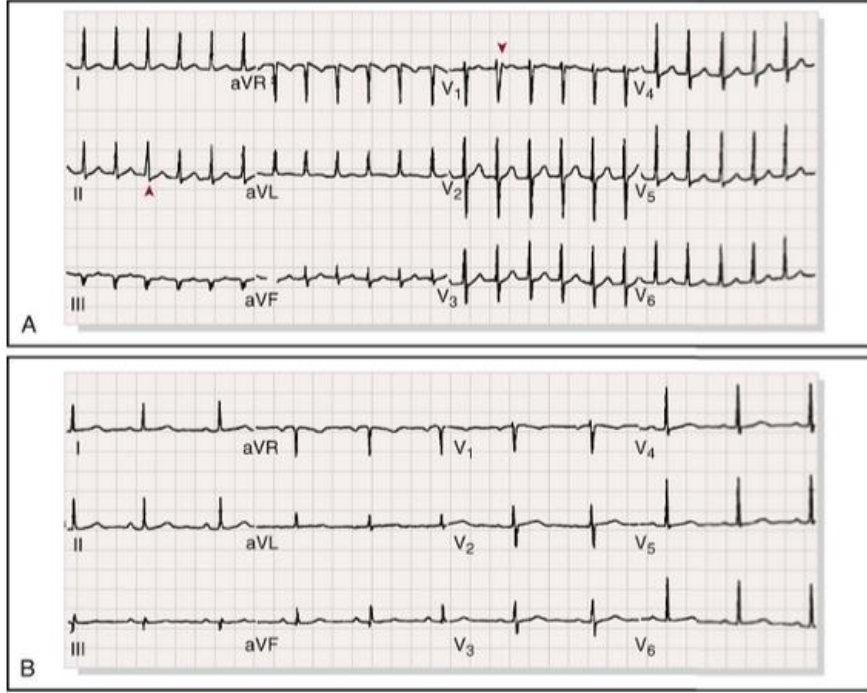
Şekil 4: Atipik AVNRT örneği. Retrograd olarak iletilen P dalgaları okla gösterilmiş. P dalgaları siklusun ikinci yarısında ortaya çıkarak uzun RP'li bir taşikardi meydana gelmektedir.

Bu tip taşikardi uzun RP'li olmasından dolayı permanent form of junctional reciprocating taşikardi (PJRT), sinüs nod re-entran taşikardi gibi diğer uzun RP'li taşikardilerle karışabilir. Bunların ayırıcı tanısı için elektrofizyolojik çalışma yapılması gereklidir.

2.1.3.AVNRT'nin Elektrokardiyografik Özellikleri

Kalp hızı 150-200/dk arasındadır(yetişkinlerde sıklıkla 180-200/dk). Bununla birlikte hız çocuklarda 250/dk'ya kadar çıkabilir, bazen 110/dk gibi düşük hızlar da saptanabilir. QRS

süresi normaldir. Genellikle P dalgaları QRS kompleksinin içine gizlenmiştir. Sıklıkla P dalgaları QRS kompleksinden hemen sonra ortaya çıkıp pseudo-S' veya pseudo-R' şeklinde değişikliklere yol açarlar. (Şekil 5).



Şekil 5: Üstte AVNRT'li hastada EKG kaydı izlenmektedir. Oklar V1'de pseudo R' ve inferior derivasyonlarda pseudo S'i gösteriyor. Alttaki sinüs ritminde ki EKG mevcuttur.

AV nodal reentri genellikle bir atriyal premature sistol (APS) sonrası aniden başlar. Bu APS'den sonra PR intervalinin uzadığı görülür. R-R intervali ilk atımlarda kısaltılmaya başlar ve taşikardi sonlanmaya yakınken uzamaya başlar. Döngü zamanındaki bu değişimin sebebi anterograd AV nodal yolaktaki değişimden kaynaklanır. Taşikardi çok hızlıysa siklus uzunluğunda ve QRS amplitüdünde değişimler izlenir (Braunwald 2012).

2.1.4.Tedavi

Başlangıç Tedavisi:

Dar QRS'li taşikardiyle başvuran ve AVNRT düşünülen hastalarda hemodinamik bozukluk varsa elektrik kardiyoversiyon ilk tercihtir. Fakat PSVT'li hastalarda nadiren kardiyoversiyona ihtiyaç duyulur.

AVNRT'yi hemen sonlandırmak için sırasıyla vagal manevralar, intravenöz adenozin, kalsiyum kanal blokerleri veya beta blokerler ve ~~digoksin~~ uygulanabilir. Neredeyse tüm hastalar ciddi bir şekilde semptomatiktir. Öncelikli tercih vagal manevralar ve adenozindir (Page RL 2015).

Uzun dönem medikal tedavi

AVNRT atakları olan kateter ablasyon endikasyonu olmayan veya kateter ablasyonu istemeyen hastalarda beta blokerler, nondihidropridin kalsiyum kanal blokerleri ve ~~digoksin~~ medikal tedavide kullanılabilir. Bu ilaçlara yanıt alınamazsa flekainid (sınıf-1C), propafenon (sınıf-1C), amiodaron (sınıf-3), sotalol (sınıf-3) ve dofetilid (sınıf-3) gibi antiaritmik ilaçlar kullanılabilir. Klinisyen antiaritmik ilaçları potansiyel yan etkilerini gözde alarak seçilmiş hastalarda vermelidir. Genç hastalarda uzun süreli medikal tedaviden kaçınmalıdır. Sınıf 1A grubu ilaçlardan kinidin, prokainamid ve disopiramid proaritmik etkilerinden dolayı tercih edilmezler (Blomström-Lundqvist 2003).

Kateter ablasyon

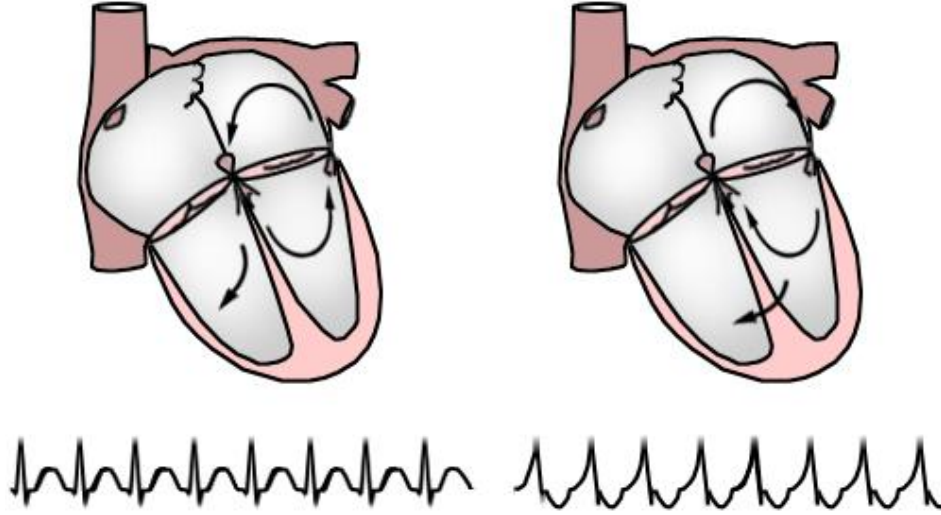
AVNRT atakları sık ve tolere edilemeyen semptomları olan (pre-senkop, senkop, dispne, göğüs ağrısı gibi) hastalarda kateter ablasyon kronik medikal tedaviye tercih edilir. Kateter ablasyon hastalarda %95 oranında kür sağlar. (Clague JR 2001, Spector P 2009) Ablasyona ait komplikasyonlar düşük ama önemsiz değildir. En önemli komplikasyon AV tam bloktur (yaklaşık %1) (Scheinman MM 2000). Yaşlı ve işlem öncesi uzun PR mesafesi uzun olan hastalarda risk daha yüksektir(Boulos M 1998, Li YG 2001, Reithmann C 1998). Tekrarlayan ve giderek artan sıklıkta atakları olan hastalarda yavaş yol ablasyonu kür sağladığı için tercih edilir(Page RL 2015).

Kateter ablasyon endikasyonları taşikardinin sıklığı ve süresi, semptomların ciddiyeti, medikal tedaviye olan yanıt, antiaritmik ilaçların etkinliğine ve yan etkilerine ve yapısal kalp hastalığına bağlı olarak belirlenir. AVNRT tedavisinde kateter ablasyon başlıca tedavi şeklidir. İlaçla tedavi başarısı %30-50'ler seviyesinde kaldığı için ablasyon tedavide önemli seçenek haline gelmiştir. Hastalar işlem sonrası gelişebilecek AV-blok açısından bilgilendirilmeliler (Blomström-Lundqvist 2003).

2.2. ATRİYOVENTRİKÜLER REENTRAN TAŞIKARDİ (AVRT)

AVRT atriyumlar ile ventriküller arasında normal ileti yolu dışında bulunan aksesuar yol ile ilişkili, paroksizmal SVT'lerin %30-35'ini oluşturan makro-reentran bir taşikardidir. AV düğüm, His-purkinje ileti sistemi, ventrikül ve aksesuar yol bu halkayı oluşturur. AVRT sırasındaki ileti atriyumlardan ventriküle normal ileti sistemi üzerinden geçip, ventrikülden atriyumlara aksesuar yol üzerinden geçerek oluşursa 'ortodromik resiprokal taşikardi' adını alır. Bu taşikardi dal bloğu gibi aberan bir ileti olmadığı müddetçe dar QRS'lidir.

Aksesuar yolların yarısına yakını iletiyi ventrikülden atriyauma geçirme özelliğine sahiptir. Bu durumda aksesuar yol gizlidir. Diğer kısmı atriyumdan ventriküle uyarı iletebilme kabiliyetine sahiptir. Wolf-Parkinson-White(WPW) sendromunda olduğu gibi aksesuar yol ventrikülün bazal bölgesini uyararak delta dalgasına neden olur. AVRT sırasında uyarı ortodromik taşikardideki halkayı tersi istikamette dolaşırsa 'antidromik resiprokal taşikardi' adını alır. Geniş QRS'lidir (Şekil 6). Aksesuar yolda ileti normalden daha hızlıdır. AV nodda refrakter dönem nedeniyle uyarı geçişi daha yavaştır. Aksesuar yoldan geçiş ventrikülü bazalden uyardığı için PR mesafesi kısalır. Aksesuar yollarda ileti ya belirli hızlarda meydana gelir ya da mutlak refraktör dönem içinde sonlanır. AV düğümde ise frekansa göre göreceli refraktör dönem söz konusudur ve ileti hızı kademeli olarak azalır. Artan hızlarda AV ileti yavaşlayarak PR intervali uzar. Buna dekremental ileti denir. Ama aksesuar yollar özelleşmiş ileti hücreleri olmadığı, daha çok kas bandı oldukları için dekremental ileti genelde göstermezler. Çok nadiren (%8) dekremental ileti gösterebilirler. Bu yollar atriyum veya AV düğümü ventriküle veya fasiküllere bağlarlar. Dekremental iletili gizli aksesuar yollar sıklıkla posteroseptal bölgede yerleşimlidir. Bunlarda yavaş ve geniş uyarılma aralığı olduğu için resiprok kavşak taşikardisinin sürekli formu olarak isimlendirilirler. Bu tip genelde çocuklarda görülür. EKG'de inferior derivasyonlarda negatif p dalgaları ile birlikte uzun RP'li sürekli taşikardi görünümü tipiktir. Diğer bir nadir tip atriyum sağ dala bağlayan ek yollardır. Genelde lateral triküspit annulusda yer alır, sadece atriyumdan ventriküle doğru iletebilirler. Bu yollar Mahaim lifi olarak isimlendirilirler. Özellikle Ebstein anomalisinde çok sayıda AV aksesuar yol tespit edilmektedir.



Şekil 6: Soldaki ortodromik, sağda antidromik taşikardinin iletinin yönü ve EKG' leri verilmiştir.

2.2.1 Klinik Tanı

Her yaşta görülebilmese rağmen 25 yaş civarında daha sık görülür. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık izlenir. Genel popülasyonda EKG'de delta dalgası görülme sıklığı %0.15-0.25 olarak bildirilmiştir. Klinik bulguların diğer SVT'lerle ayırımında yararı azdır. En sık belirti ani başlayıp ve sonlanan çarpıntıdır. Dispne, göğüs ağrısı, halsizlik ve senkop belirtileri olabilir. Genelde AVRT'li hastalarda yapısal kalp hastalığı yoktur. Ebstein anomalisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve büyük arterlerin transpozisyonu gibi yapısal kalp hastalıklarında aksesuar yol daha sık görülür. EKG'de aksesuar yol görülebilir, hatta WPW sendromuna ait aksesuar yolun yeri tahmin edilebilir.

Tablo 1 WPW sendromunda EKG'den aksesuar yol yerinin belirlenmesi

Sol serbest duvar	I, aVL, V6'da negatif delta dalgası	V1'de Pozitif QRS	Sağ dal bloğu
Sağ anteroseptal	II, III, aVF'de pozitif delta dalgası	V1-3'te R/S düşük, QS veya rS	Prekordiyal R dalga geçişi geç
Posteroseptal Aksesuar	II, III, aVF'de negatif veya izoelektrik delta dalgası	Prekordiyal R/S oranında çabuk geçiş. V1 (rS) ---V2 (Rs)	
Sağ serbest duvar	I pozitif delta dalgası	Sol dal bloğu	

WPW sendromunda kısa PR intervali (<120 msn), delta dalgası, geniş QRS (>120 msn) ve ST-T değişiklikleri izlenir. WPW sendromunda en sık görülen taşikardi AVRT'dir. AVRT'lerin %5-10'u antidromik taşikardidir. Atriyal taşikardi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon ve AVNRT görülebilir. Atriyal fibrilasyon (AF) hayatı tehdit edici bir durumdur. Atriyumdaki hızın aksesuar yol ile ventriküllere yansması ventriküler fibrilasyona yol açabilir fakat ölüm riski 1:1000'den fazla değildir. Aksesuar yolun katater ablasyonu AF gelişim riskini azaltır.

2.2.2.EKG Özellikleri

Ortodromik AVRT'ler dar QRS'li, düzenli, kısa RP'li taşikardilerdir (şekil 7). AV nod üzerinden ventriküle iletilen uyarı aksesuar yol üzerinden tekrar atriya yönelir. Bu nedenle P dalgası QRS sonrasına düşer. Fakat P dalgası bazen ST segmenti bazen de T dalgası içinde kaybolup izlenmeyebilir. Tipik AVNRT'de P dalgası QRS'in hemen peşinden gelir ve inferiyor derivasyonlarda pseudo S', V1'de pseudo R' dalgasına neden olur, bu da AVRT'nin dışlanmasına neden olur. Çünkü uyarının tekrar atriya ulaşması için en az 70 ms'lik süreye ihtiyacı vardır. AVRT'ler reentran özelliğe sahip oldukları için atriyal ekstrasistol ile ani başlar ve genelde AV blok ile ani sonlanır. Otomatik taşikardilerde ise başlangıç ve sonlanma birkaç vuruluk hızlanma ve yavaşlama periyodundan sonra gelişir.



Şekil-7: Dar QRS'li, düzenli taşikardi. P dalgaları oklarla gösterilmiş. Kısa RP mevcut.

AVRT'nin vagal manevralara cevabı AVNRT gibidir. Taşikardi sırasında AV blok olduğu halde taşikardi devam ederse AVRT'yi dışlayabiliriz. Çünkü ventrikül aktivasyonu olmayınca AVRT reentran halkası tamamlanamaz.

Ortodromik AVRT sırasında ilaçlı tedavi

Vagal manevralar uygulandıktan sonra yeterli yanıt alınmazsa adenozin tercih edilir. AV düğüm iletisini bloke edebilen diğer ilaçlar (diltiazem, verapamil, beta blokerler) akut tedavide kullanılabilir.

Tedavi sırasında EKG kayıtları ayırıcı tanıda önemli rol oynamaktadır. Taşikardi QRS sonrasında P dalgası ile sonlanırsa AVRT veya AVNRT lehinedir. Fakat QRS ile sonlanırsa bu atriyal taşikardi lehinedir. Daha çok aksesuar yol ve miyokard iletisi üzerine etkili sodyum ve potasyum kanal blokerleri de (prokainamid, flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron) AVRT tedavisi için kullanılabilir. Atriyal fibrilasyon ve WPW varlığında sadece AV düğümü bloke eden ilaçlar kullanılır ise atriyumdaki hızlı uyarı aksesuar yol üzerinden ventriküllere geçer ve ventriküler fibrilasyona neden olabilir.

Uzun dönem medikal tedavi

Medikal tedavinin uzun süre kullanımı ile ilgili büyük ölçekli çalışmalar, kateter ablasyonun başarı oranları yüksek olduğu için yoktur. Fakat kateter ablasyonun başarısız olduğu durumlarda az sayıdaki hastalarda medikal tedaviye ihtiyaç olabilir. Tedavide amaç AV düğümü ve aksesuar yolu bloke etmektir. Fakat AF'si olan WPW hastalarında AV düğümün refrakterliğini artırmak gerekebilir.

Yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda sınırlı aksesuar yol varlığında beta bloker tedaviler kullanılabilir. Propafenon tercih edilen tedavi yöntemlerinden biridir. Çocuklarda ve yenidoğanlarda 47 kişi ile yapılan çalışmada (Janousek 1993) AVRT'de kullanımı güvenli olduğu tespit edilmiştir.

Çarpıntı atakları nadir olan hastalarda 120 mg diltiazem ve 80 mg propranolol ile yapılan ağızda tek doz tedavisi ile çarpıntıların %81'i iki saat içinde sonlandığı gösterilmiştir (Alboni 2001). Cepte hap tedavisi WPW sendromlu hastalarda uygun bir tedavi değildir. Aksesuar yol tedavisinde kateter ablasyon ile %95 oranında başarı oranı güvenli bir şekilde sağlanabilir (Calkins 1992).

2.3.KÖK HÜCRELER

Farklı hücrelere dönüşebilme ve kendisini yenileme yeteneğine sahip öncül hücrelere *kök hücre* denir. Vücudumuzdaki karaciğer, sinir ve kas hücreleri gibi hücrelerin görevleri bellidir ve bu hücreler bölündükleri zaman yine kendilerine benzer bir hücre oluştururlar; fakat kök hücreler rejenerasyonda farklı hücrelere dönüşerek önemli rol oynarlar(Verfaillie CM 2002). Onarımı sağlama ve rejenerasyon özellikleri yanında başka dokulara göç edebilme özellikleri vardır(Le Blanc K 2007).

İnflamasyon bölgesinde artan kemokinler kök hücreleri buldukları bölgeye çekerler. CD34 gibi bazı yüzey antijenleri ise endotele tutunmaları ve endoteli geçmelerinde görev alır (Brooke G 2007). İnvitro koşullarda nöron gibi ektodermal, hepatosit gibi endodermal dokulara dönüşümü de sağlanabilmiştir. Yüksek çoğaltılabilme potansiyeli, kolay elde edilebilirliği, ve moleküler biyoloji mühendisliği ile çeşitli değişikliklerin yapılabilmesi bu hücrelerin doku onarımı ve yenilenmesinde kullanılabilmesini sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda karaciğer, miyokard, beyin ve eklem hasarını onarabildikleri gösterilmiştir (Brooke G 2007).

Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalara (İnce H 2005) G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) uygulanarak kök hücre mobilizasyonu sağlanmış ve ventrikül fonksiyonlarında iyileşmeyle birlikte mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir. CD34+ kök hücrelerin oluşan bu etkilerden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. CD34+ kök hücrelerin hasar görmüş miyokard dokusuna yerleşerek kardiyomiyositlere dönüştüğü ve anjiogeneze yol açarak hasar görmüş dokulardaki revaskülarizasyonu sağladığı gösterilmiştir (Orlic D 2001).

2.4. SDF-1 α

Tashiro ve arkadaşları tarafından SDF-1'i ilk kez kemik iliği stromal hücrelerinden elde etmişlerdir (Tashiro 1993). SDF-1 68 aminoasitten oluşan 8 kDa ağırlığında bir CXC sınıfı sitokindir. Yapılan çalışmalarda B hücre lenfopoezi ile myelopoezde etkin olduğu, progenitör B hücreleri için büyüme faktörü, T hücreleri ve monositler için kemotaktik olduğu ortaya çıkmıştır. Alfa ve beta olmak üzere iki majör formda bulunmaktadır. SDF-1 alfa en fazla bulunan formdur, beta ile arasındaki fark betada fazladan bulunan 4 aminoasittir(Kryczek 2007, Shirozu 1995, Wang J 2006).

Myokard enfarktüsü, toksik karaciğer zedelenmesi, bacak iskemisi, tüm vücut radyoterapisi ve kemoterapi sonrası SDF-1 sekresyonu artmaktadır. Organ hasarını takiben artan SDF-1

sekresyonu ile kök hücrelerin bölgeye mobilizasyonunun sağlandığı ve bu mekanizmanın hasarın onarılmasında önemli olduğu düşünülmektedir (Kucia M 2004, Hatch H 2002, Yamaguchi J 2003, Ponomaryov T 2000).

2.5. Kardiyak Troponin

Troponinler, iskelet ve kalp kasında kalsiyuma bağımlı, aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinlerin üç alt grubu vardır: Troponin I (24 kDA), Troponin T (37 kDA) ve Troponin C (18 kDA) (Newby LK 2001). Troponin I, aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimini inhibe eder, Troponin T, tropomiyozine bağlanır ve Troponin C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin T ve troponin I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I daha doğru ölçülmesini sağlar. Buna karşılık kardiyak troponin C düz kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak özgüllüğe sahip değildir (Newby LK 1999).

Kardiyak troponinler, bir sitozol diğeri kontraktıl yapıya yapışık olmak üzere iki ayrı havuzda bulunurlar. Miyokardiyal hasar sırasında ilk olarak sitozolden bu kuanan troponinler salıverilir. Sitozoldeki troponinler totalin %3-5'ini oluşturur. Bu yüzden ilk salınan troponinler azdır. Kontraktıl yapıya ait troponinler daha sonra yavaş şekilde ve fazla salınır. Bu da troponinlerin daha uzun süre plazmada yüksek kalmasına neden olur (Saffe AS 2001).

2.6. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP hepatositlerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Akut ve kronik inflamasyonun çok duyarlı bir göstergesidir. İnflamatuar sitokinlerin etkisiyle hızlı bir şekilde salgılanır. 13-16 saatlik yarı ömre sahip CRP, akut faz reaktanı olarak inflamasyonun başlamasını takiben 24 saat içinde salgılanmaya başlanır. Çok hızlı salgılanıp yine hızlı bir şekilde yıkıldığı için inflamatuvar ve infeksiyöz hastalıklarda hastalığın aktivitesini saptamada ve tedaviye yanıtı değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda CRP'nin özellikle kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği saptanmış ve vücuttaki düşük düzeyli kronik inflamatuvar ilerlemenin özellikle aterosklerotik kalp hastalığının hem patogeneğinde hem de bu hastalığın prognozunda rol aldığı bildirilmektedir (Circulation 2003).

Ancak bu düzeydeki, yani normalin üzerinde ancak standart CRP testlerinin duyarlılığından düşük düzeydeki inflamasyonu saptayabilmek için yeni CRP testleri geliştirilmiştir. Serum örneğindeki CRP'yi 0.15 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen bu testlere *yüksek duyarlıklı CRP ya da high sensitive (Hs-CRP)* testleri denilmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında Hs-CRP düzeyleri genelleştirilerek Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyak riski belirlemek amacıyla sınıflandırılmıştır (Circulation 2003).

Başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular CRP'nin insan koroner arter düz kas hücrelerinden ve tercihen hastalıklı damardakilerden üretildiğini göstermiştir. Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı bulunmuştur. Yıllar süren araştırmalar tek başına HsCRP ölçümünün myokard infarktüsü veya kalp hastalığı mortalitesinin, inmenin, periferik damar hastalığının, konjestif kalp yetmezliğinin, atriyal fibrilasyonun ve ani kardiyak ölümün güçlü bir tahmin ettiricisi olduğunu göstermiştir (Shari S Bassuk 2004).

2.7. Interlökin-6 (IL-6)

Interlökin-6 (IL-6) 184 aminoasitten oluşan 26 kDa ağırlığında, kromozomun 7p21 bölgesinden sentezlenen inflamatuvar bir mediyatördür (Satar S 2009). B ve T lenfositlerde belirgin olmak üzere kemik ilgi stromal hücreleri, mezenkimal hücreler, astrositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden sentez edilir. IL-6, ilk tespit edildiğinde farklı adlarla isimlendirilmiştir. Bunlar; hepatosit stimüle edici faktör, interferon β 2, hibridoma büyüme faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak isimlendirilir (Bienvenu J 1995).

İnterleukin-1, tümör nekroz faktör, interferon ve sikloheksimid İnterleukin- 6 salınımını arttırırken, glikükortikoidler ise baskılamaktadır. IL-6, B hücrelerin antikor salınımında önemli bir role sahiptir. IL-6, IL-6 ve TNF α salınımında rol alırken kendisinin de bu kemokinler ile salınımı arttırır. Böylece inflamasyonda önemli rol oynar. Timositlerde ve dalakta IL-2 salınımını arttırarak sitotoksik T hücrelerin oluşmasını tetikler. Ayrıca makrofajların fagosite edici özelliklerini belirgin hale getirir (Önder F 2006).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta alımı

18-80 yaş arasında EKG ile dökümanente edilmiş ve radyofrekans ablasyon planlanan supraventriküler taşikardisi olan (AVNRT- AVRT) hastalar bu çalışmaya alındı. Hasta elektrofizyolojik çalışma için katater laboratuvarına alındıktan sonra sağ femoral venden işlem öncesi girişim sağlandı. İşlem öncesi bazal değerler için (Troponin-I, IL-6, Stromal derived faktör 1- α (SDF 1- α), CD34+ ve CRP) kan numunesi alındı.

Hastalara supraventriküler taşikardi işlemi için radyofrekans ablasyon işlemi uygulandı. İşlemden 7 ve 30 gün sonra işlemden önce alınan bazal parametreler için(Troponin I, IL-6, Stromal derived faktör 1-alfa(SDF 1-alfa), CD34 ve CRP) tekrar kan numuneleri alındı.

CD34+ hücrelerin ölçümü kan alınır alınmaz çocuk allerji ve immünoloji laboratuvarında ölçüldü, Troponin-I ve CRP hastahanemiz biyokimya laboratuvarında ölçüldü. IL-6 ve Stromal derived faktör 1-alfa(SDF 1-alfa) -80 santigrat derecede serumlar saklanarak fakültemiz mikrobiyoloji laboratuvarında ölçüldü. IL-6 ve SDF1-alfa düzeyleri ELİSA yöntemiyle çalışılarak hesaplandı. CD34+, flovsitometri ile monoklonal CD34+ antikorunu kullanılarak hesaplandı (Becton–Dickinson, Heidelberg,Germany). Aynı hasta grubu işlem öncesi ve sonrası olarak kendi kontrol grubu olarak değerlendirildi.

3.2. Etik kurul kararı

Tez çalışmamız NEÜ Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.06.2014 tarih ve 2014/86 sayılı onayı alınarak yapıldı.

3.3. İstatiksel analiz

Hastalardan alınan bilgiler MS Office Excel programına girilerek veri kümesi oluşturuldu. Tez çalışması olması nedeniyle belirli bir süre içerisinde maksimum sayıda çalışma başlığına uygun olan hasta tespit edildi. Bu nedenle güç analizi ve örneklem sayısı belirleme işlemi yapılmadı. Çalışma, prospektif düzende tasarlandı ve koşullara uygun 29 hasta tespit edildi. Çalışmanın analizleri için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Kategorik değişkenlere ait ölçüler frekans ve yüzde oranı şeklinde; sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı ölçüler ise ortalama±ss (medyan, min, maks) şeklinde tablo ve grafikler ile sunuldu. Hasta sayısı az olduğundan gruplara ait frekanslara ait normal dağılım elde edilemeyeceğinden dağılım testi uygulanmadı ve analizler için parametrik olmayan analiz yöntemleri tercih edildi. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U testi, tekrarlı ölçümler için Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli ki-kare analiz yöntemi tercih edildi. Anlamli bulunan sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Süre, enerji ve watt değerleri ile üç farklı dönemde ölçülen kök hücre artışları ile farkların artış yüzdeleri arasındaki ilişkiler Spearman's Rhokorelasyon analizi ile incelendi. Analizlerin tamamında tip-I hata oranı %5 olarak belirlenerek $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 hastanın cinsiyet oranları birbirine eşitti ($n=13$). Vakaların tamamında koroner arter hastalığı yoktu. Diyabeti olan hasta oranı %15,4 ($n=4$) idi. Hipertansiyon öyküsü olan hasta oranı %38,5 idi. Sigara içme oranı çok yüksek değildi (%23,1; $n=6$). Tiroid problemi olan hasta oranı yalnızca %7,7 ($n=2$) idi. Kullanılan ilaçlar ile ilgili bilgiler alındı. ASA ($n=5$) ve CaCB ($n=4$) kullanan hasta sayıları birbirine yakındı. β -bloker kullanan hasta sayısı biraz daha fazla idi (%26,9; $n=7$). Statin grubu ilaç kullanan hasta sayısı 3 (%11,5) ve ACEI-ARB kullanan 6 (%23,1) hasta vardı. Antiaritmik ilaç kullanan hasta yoktu. Hastaların büyük çoğunluğu AVNRT (%69,2; $n=18$), %30,8'i ($n=8$) ise AVRT tanısı almıştı .

Hastaların tamamının sayısal değer alan özellikleri için tanımlayıcı ölçüler hesaplandı. Yaş medyanı 54 idi. Ancak yaş aralığı oldukça genişti. En genç hasta 18 yaşındayken en yaşlı hasta 74 yaşındaydı. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyon ortalaması %60 bulundu.

CD34+ kök hücrelere ilişkin yapılan üç farklı zamandaki ölçüm sonuçları belirlendi. Buna göre radyofrekans ablasyon öncesi ölçümlerin genel olarak daha düşük olduğu ve 7. günde yapılan ölçümlerin bazale göre anlamlı derecede yükseldiği görüldü (Şekil 8). 30 gün sonra yapılan ölçümlerde ise tekrar düşüşler görüldü. Yalnızca SDF-1 α sürekli yükselme eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel anlam taşımamaktadır (p=0,7). CD34+ ölçümlerine ilişkin ortalamalarda artış ve azalışı anlamlıydı (p<0,001). İşlem öncesi CD34+ yaklaşık 26 iken işlem sonrası ilk 7.günde alınan ölçümlerde hücre sayısı yaklaşık 41'e kadar yükseldi. 30 gün geçtikten sonra yeniden 30'a kadar geriledi. Değişkenlere ait medyan değerleri Tablo.3'de görülmektedir.

CRP'nin işlem öncesi ortalama değeri 2,94 mg/L iken işlemden 7 gün sonrası alınan ölçümde 5,43 mg/L'ye yükseldi. 30 gün sonra ise işlem öncesi ölçümden daha düşük değere (2,40 mg/L) ulaştı (p=0,066). İşlem öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Troponin-I ölçümleri de aynı karakteri gösterdi. Ölçümler arası farklılıklar anlamlı değildi (p=0,332). İlk ölçümde 0,01 ng/ml'iken işlem sonrası 0,07 ng/mL'ye kadar yükseldi. Üçüncü ölçüm değeri ise 0,01 ng/mL düzeyine kadar geriledi. IL-6 ölçüm işlem öncesi 4,73 pg/mL iken işlemden 7 gün sonrası 12,61 pg/mL düzeyine kadar yükseldi. Üçüncü yapılan ölçümde ise 2,23 pg/mL düzeyine kadar düşüş gösterdi. Ancak ölçümler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,177). Tüm değişkenlere ilişkin tanımlayıcı ölçüler Tablo 2'de gösterildi. Marker ölçümlerine ilişkin medyan değerlerini gösteren kutu-çizgi grafikleri çeyreklik değerleri ile birlikte Şekil 8 ve 12 arasında verildi.

Tablo 2: Hastaların genel karakteristik özellikleri

N=29	Medyan; min; maks
Yaş (yıl)	54; 18; 74
Boy uzunluğu (cm)	165; 155; 180
Ağırlık (kg)	82; 45; 95
Ejeksiyon Fraksiyon(EF,%)	60; 50; 65
Ablasyon Süresi (sn)	118; 25; 720
Toplam Enerji (joule)	4350; 594; 35800
Ortalama Watt (joule/sn)	45; 32; 67
Ortalama Sıcaklık (°C)	54; 27; 65
TSİ (temel siklus intervalı) (msn)	312; 263; 390

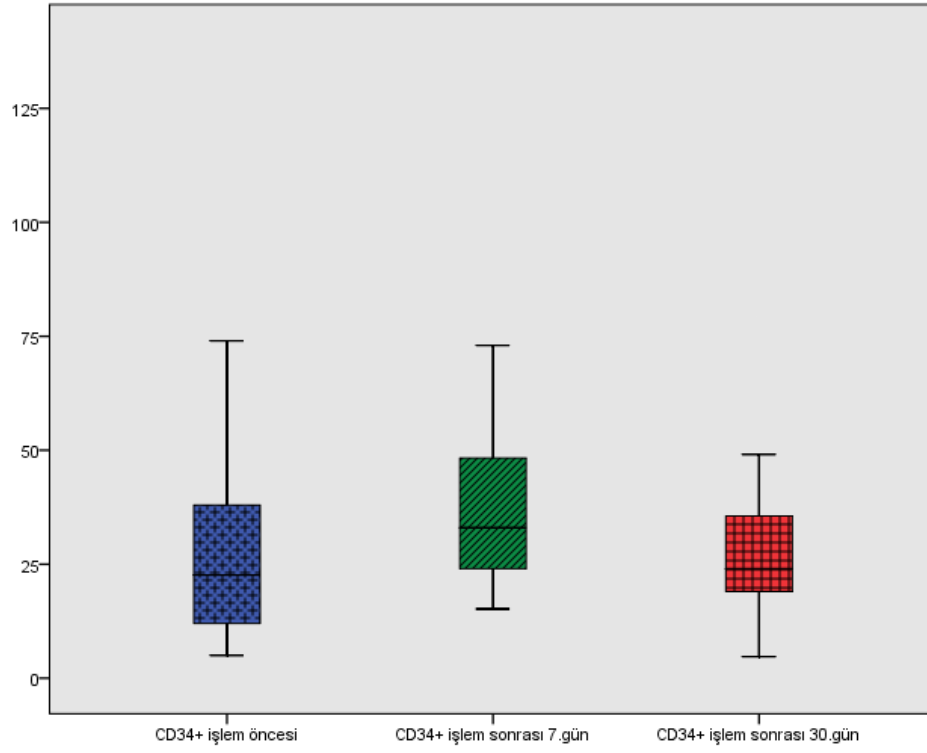
Tablo 3: Hastalarda bakılan parametreler (Ortalama±SS ve medyan, min, max değerleri)

	İşlem öncesi	İşlem sonrası 7. gün	İşlem sonrası 30. gün
CD34+	26,62±17,36	41,57±25,40	30,58±20,12
	22,51; 5; 74	35; 18; 133	24; 4,7; 94
		P<0,001*	AD
Tn-I	0,01±0,113	0,07±0,22	0,01±0,005
	0,01; 0,01; 0,06	0,01; 0,01; 1,12	0,01; 0,01; 0,03
		P=0,332	AD
CRP	2,94±1,94	5,43±5,81	2,40±1,41
	2; 0,66; 8,90	2; 2; 22	2; 2; 7,8
		P=0,066	AD
IL-6	4,73±10,15	12,61±43,01	2,23±8,90
	0; 0; 43	0; 0; 45	0; 0; 45
		P=0,17	AD
SDF-1α	39,60±26,62	39,66±28,88	42,16±29,69
	32,9; 7,3; 84,4	23,3; 6,4; 85,2	32,7; 6,1; 86,2
		P=0,7	AD

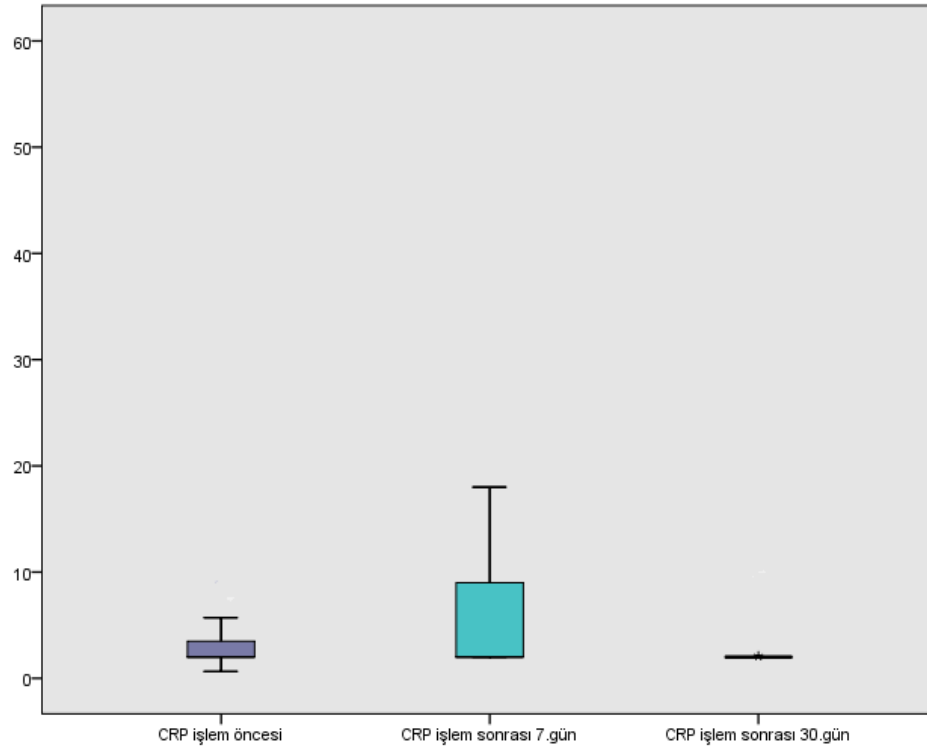
“*” işlem öncesi bazal değerler ile kıyaslandığında anlam ifade eden ‘p’ değerleri

AD: Anlamlı değil CRP:C-Reaktif Protein Tn-I:Troponin-I

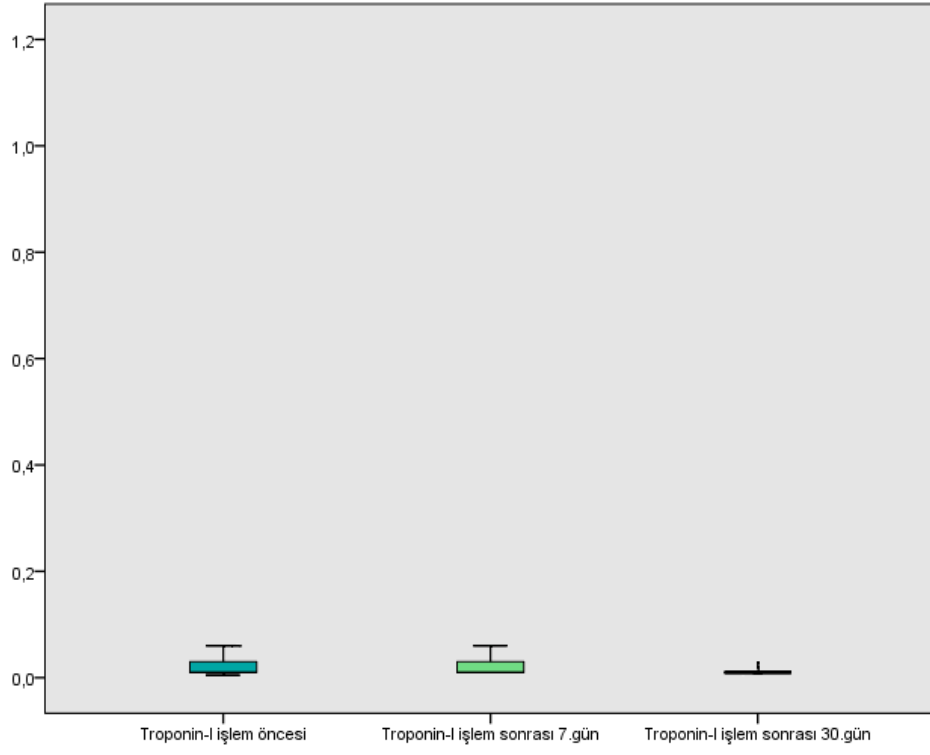
IL-6:Interlökin-6 SDF-1α: Stromal deriveted faktör-1α



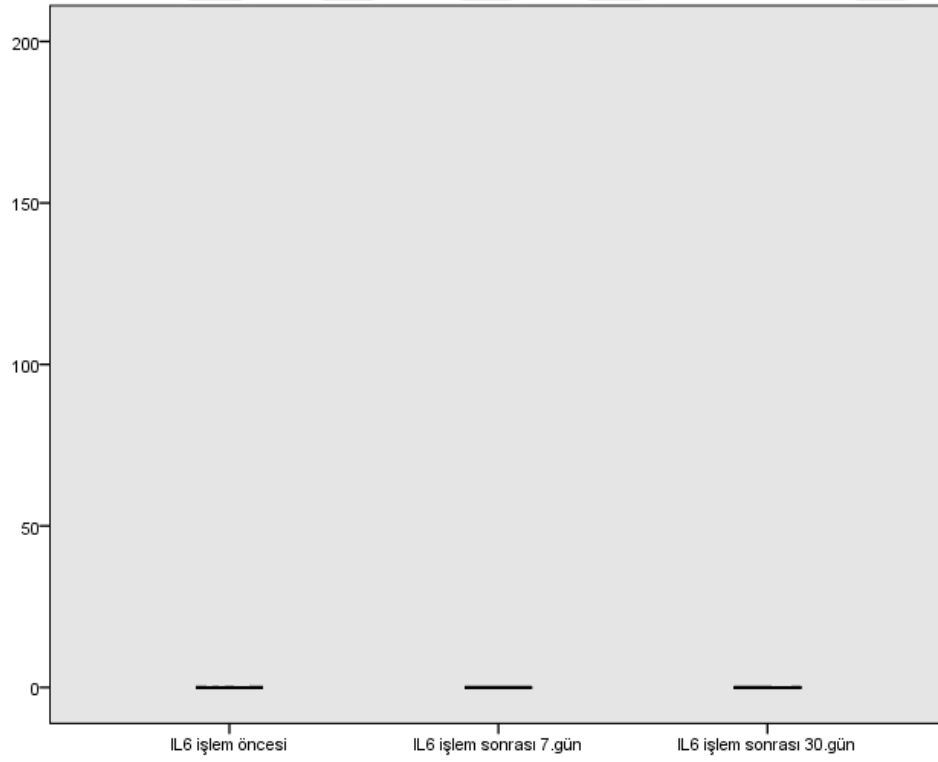
Şekil 8 CD34+ hücre sayısı artışı ortalama değerleri



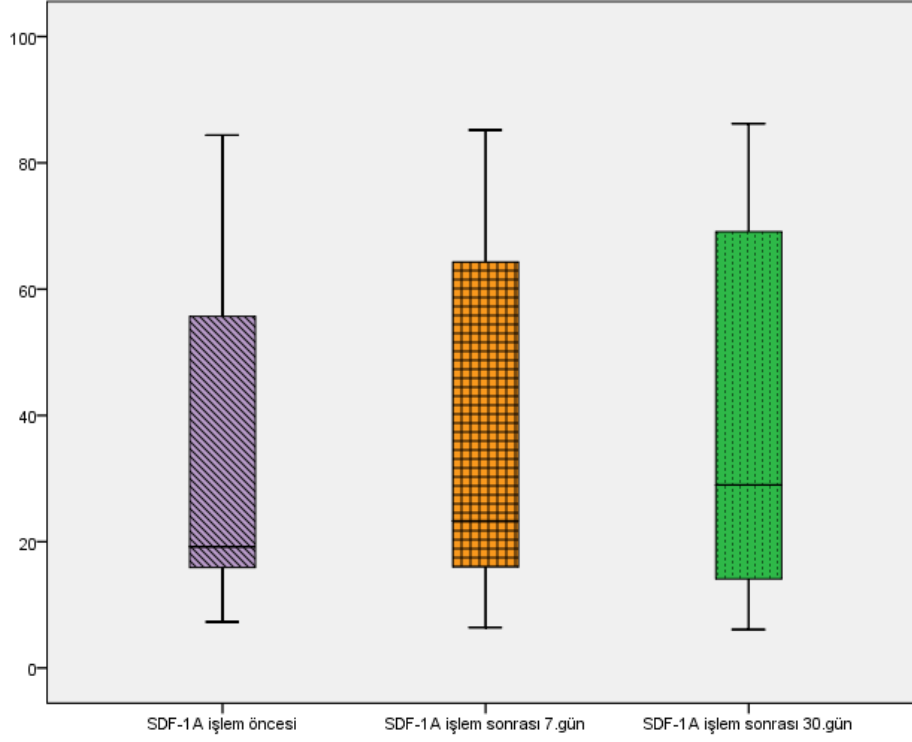
Şekil 10 CRP ölçüm ortancaları



Şekil 9 Troponin-I ölçüm ortancaları



Şekil 11 Interlökin-6 ölçüm ortancaları



Şekil 12 SDF-1 α ölçüm ortancaları

Hastalara ait demografik özellikler ve marker ölçümleri cinsiyetten etkilenmedi. Kadın ve erkek hastalar arasında ölçüm düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. DM, HT ve HL komorbiditelerine göre incelendiğinde ölçüm değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği izlendi.

Çalışmamızda kullanılan Troponin-I (Tn-I), interlökin-6 (IL-6), Stromal derived faktör 1- α (SDF 1- α), CD34+ hücre ve C-reaktif protein (CRP) işlem öncesine göre, işlem sonrası 7. gün ölçüm dönemi arasında artış eğilimi gösterdi. İşlem sonrası 7. günden , işlem sonrası 30.güne kadar SDF-1 α haricindeki diğer parametreler düşme eğilimi gösterdi. Tüm markerler için işlem öncesi ile işlem sonrası değerlerinin farkları alınarak artış veya düşüş yüzde oranları hesaplandı. Farklı markerlere ait artış oranları arasındaki korelasyonlar incelendi. Anlamlı korelasyon tespit edilmedi ancak önemli görülen artış oranları arasındaki saçılım grafikleri oluşturuldu. CD34+ ile Troponin-I artış oranları arasındaki korelasyon, işlem öncesi ve işlem sonrası 7.gün ölçüm değerleri arasında 30.gün ölçüm değerlerine göre daha yüksekti. CD34+ ve SDF-1 α arasındaki saçılım grafiklerinde ise durum tam tersiydi.

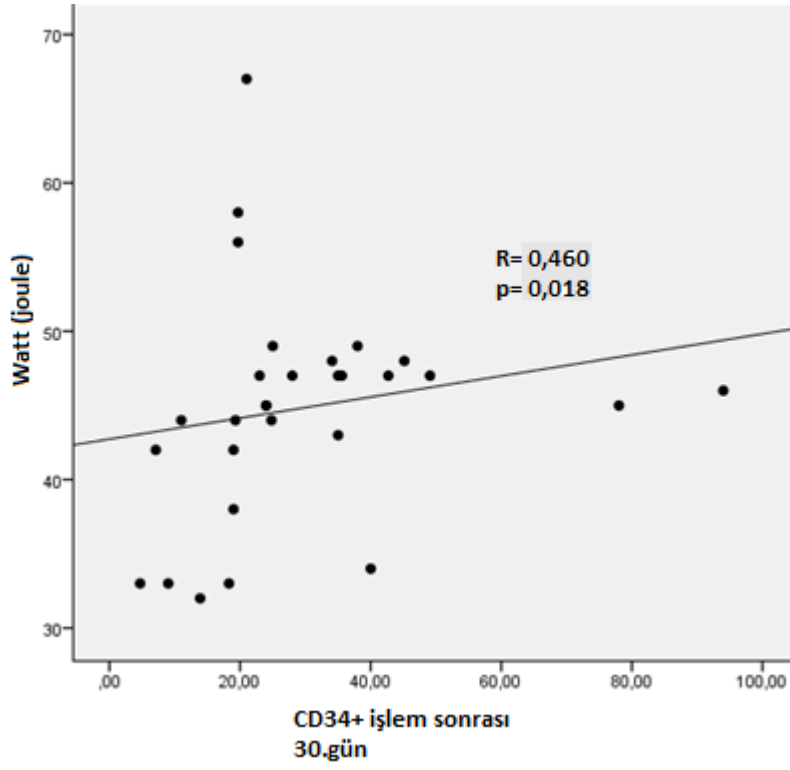
İşlem öncesi ve işlem sonrası 30.gün arasındaki artış oranları daha korele idi. Troponin-I ve SDF-1 α arasındaki korelasyonlar her iki durumda da negatifti. İşlem öncesi ve işlem sonrası 30.gün ölçüm farkları ile oluşturulan saçılım grafiğinde düşüş oranı daha fazlaydı . CD34+ ve CRP arasında 7.gün ve 30. Gün ölçümlerine göre farklı durum ortaya çıktı. İşlem öncesi ve işlem sonrası 7.gün ölçümleri arasındaki korelasyon pozitif yönlü bir doğru oluşturdu. Ancak işlem sonrası 30.gün artış oranları arasında negatif yönlü korelasyon oluştu.

Süre, enerji ve watt değerleri ile üç farklı dönemde ölçülen kök hücre artışları ile farkların artış yüzdeleri arasındaki ilişkiler Spearman's Rho korelasyon analizi ile incelendi. Tablo 4'de görüldüğü üzere yalnızca kök hücre sayısı işlem sonrası 30. gün değerleri ile watt düzeyi arasında anlamlı ve pozitif yönlü (Rho:%47; p=0,018) korelasyon bulundu (Şekil 13).

Kök hücre artış yüzdeleri ile harcanan enerji ve geçen süre açısından birbirleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 5). Katsayılardan görüldüğü kadarıyla 30.gün fark yüzdesi ile watt arasındaki ilişki hariç tamamında negatif yönlü korelasyon bulundu. Artış oranları ile süre, toplam enerji ve watt değerlerinin ters yönlü değişim gösterdiği anlaşıldı.

Tablo 4: Kök hücre artışlarının toplam enerji ve süre ile ilişkisi

Spearman'sRho		Süre(sn)	Toplam enerji(j)	Watt(j/sn)
CD34+ İşlem öncesi	Rho	0,084	0,162	0,121
	<i>p</i>	<i>0,685</i>	<i>0,431</i>	<i>0,556</i>
CD34+ İşlem sonrası 7.gün	Rho	0,090	0,132	0,017
	<i>p</i>	<i>0,664</i>	<i>0,520</i>	<i>0,934</i>
CD34+ işlem sonrası 30.gün	Rho	0,262	0,364	0,460
	<i>p</i>	<i>0,196</i>	<i>0,068</i>	0,018



Şekil 13 CD34+ işlem sonrası 30.gün ölçüm değerleri ile watt düzeyi arasındaki ilişki

Tablo 5: Kök hücre artış yüzdeleri ile toplam enerji ve süre arasındaki ilişki

Spearman'sRho		Süre	Toplam enerji	Watt
%ΔCD34+ (pre-7.gün)	Rho	-0,116	-0,110	-0,02
	<i>p</i>	0,572	0,591	0,914
%ΔCD34+ (pre-30.gün)	Rho	-0,048	-0,063	0,174
	<i>p</i>	0,814	0,760	0,395

5. TARTIŞMA

Kök hücrelerin dolaşımdaki miktarlarını ve fonksiyonlarını inceleyen çalışmalarda miyokard enfarktüsü, ciddi yanıklar ve by-pass greftleme(Gill M.2001) gibi yumuşak doku hasarlarında (Schomig K.2006) dolaşımdaki kök hücre miktarlarının arttığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda AVRT ve AVNRT gibi lokal ve kısa süreli ablasyonun kök hücre ve inflamatuvar markerler üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda %69,2'si (n=18) AVNRT ve %30,8'i (n=8) AVRT tanısı almış hastalara RFA işlemi uygulanmıştır. Hastalarda bazal değerlerle karşılaştırıldığında CD34+ hücrelerinin anlamlı olarak işlem sonrası 7. günde arttığı ve 30. günde bazal seviyelere düştüğü izlenmiştir (p<0,001). CRP ve Tn-I işlem sonrası 7. günde yapılan ölçümlerde yükselme eğilimi göstermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) ve 30. günde bazal seviyelere inmektedir. SDF-1 α işlem sonrası sürekli artış eğilimi gösterse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,786). IL-6'nın bazal değerlerle kıyaslandığında anlamlı olmayan işlem sonrası 7. günde kısmen artış ve 30. günde düştüğü izlenmiştir (p=0,177). İşlem sonrası 30. günde CD34+, uygulanan radyofrekans enerji (ortalama watt) ile korale izlenirken (p=0,018), ablasyon süresi ile anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Andreas S. Manolis ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada 14 AF hastasına RFA ile pulmoner ven izolasyonu yapılmıştır. İşlem öncesi ve işlem sonrası 48. saatte alınan numunelerde IL-6,Tn-I ve CRP'nin anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. SDF-1 α da ise düşüş tespit edilmiştir. CD34+, CD133+, CD117+, endothelial progenitor cells (EPCs) ve IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-10, IL-12 kan düzeyleride bazal seviyelerle kıyaslanıldığında anlamlı değişiklik izlenmemiştir.

Sook Kyoung Kim ve arkadaşlarının 2009 da yaptığı çalışmada 46 AF hastasına yapılan RFA sonrası işlem öncesi, işlemin hemen sonrası, 24. saatte ve 10. günde alınan kan örneklerinde % Δ CD34+ anlamlı düzeyde arttığı izlenmiştir. İşlem sonrası SDF1- α 'nın düştüğü ve % Δ CD34+ ile korale olmadığı, Matrix metalloproteinaz-9(MMP-9, p<0,0001) ve Growth regulated oncogene- β (GRO β , p<0,001) ile 24. saatte korale olduğu tespit edilmiştir.

Sook Kyoung Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın devamı olan aynı hastaların çalışma numunelerinde Jaemin Shim ve arkadaşlarının 2011'de ki değerlendirmesinde, artan CD34+ hücrelerinin özellikle radyofrekans ablasyonun 80 dakikadan uzun süre uygulandığı hastalarda daha önemli artış gösterdiği izlenmiştir. Aynı zamanda AF rekürrensi olan hastalarda CD34+ periferik dolaşımında artışının bozulduğu tespit edilmiştir. (Jaemin Shim, 2011)

Elisa Cangiano ve arkadaşlarının 2011 de yaptığı çalışmada RFA uygulanan 29 atriyal fibrilasyon (n=18) ve atriyal flutter (n=11) hastalarında işlem öncesi , işlem sonrası 48. saatte ve 5,7,10 ve 14. günlerde alınan kan örneklerinde CD34+ hücrelerin 7 ve 10. günlerde anlamlı arttığı izlenmiştir. SDF-1 α artışının, CD34+ artışıyla korole olduğu gösterilmiştir.

Radyofrekans ablasyon sonrası kök hücre ve inflamatuvar markerlerin incelendiği yukarıda ki çalışmalarda, daha uzun süre (>80 dk) ablasyon gerektiren genellikle atriyal fibrilasyonlu hastalar alınmıştır (Andreas Stein 2008, Sook Kyoung Kim 2009, Jaemin Shim 2011, Elisa Cangiano 2011, Antonis S. Manolis 1999). Bizim çalışmamızda hastaların tamamına yakınına <5 dk süren RFA uygulanmıştır. Buna rağmen kök hücre artışı anlamlı düzeyde saptanmıştır.

Çalışmamızda işlem sonrası 7 . günde CD34+ hücrelerin anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Andreas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CD34+ hücrelerde artış izlenmemiştir. Sook Kyoung Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24. saatte ve 10 . günde alınan numunelerde anlamlı CD34+ hücre artışı izlenmiştir . Elisa Cangiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmamız ile benzer şekilde 7 ve 10. günlere CD34+ hücre artışı izlenmiştir. Kardiyak dokuda harabiyet ve inflamasyona neden olan radyofrekans ablasyonun neden olduğu sitokin artışlarının kemik iliğinden kan dolaşımına geçen kök hücre yanıtının süresi hakkında fikir vermektedir. Çalışmamızda kısa süreli radyofrekans ablasyonun geniş çaplı ve uzun süreli ablasyon gerektiren diğer çalışmalarla benzer şekilde kök artışına sebep olduğu gösterildi.

CD34+ hücrelerin kemik iliğinden mobilizasyonunu açıklamak için Elisa Cangiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SDF-1 α 'nın CD34+ artışı ile korole olduğu izlendi. Fakat yapılan diğer çalışmalarda (Andreas Stein 2008, Sook Kyoung Kim 2009, Jaemin Shim 2011)

bu korelasyon çalışmamızda olduğu gibi izlenememiştir. Sook Kyoung Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artan CD34+hücrelerinin diğer kök hücre stimulanları olan MMP-9 ve GRO β ile gösterilmiştir. Elisa Cangiano ve arkadaşlarının çalışmasında aynı zamanda VEGF ile kök artışı korelasyonu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kök hücre stimulanı olan SDF-1 α 'nın CD34+ hücreler ile korelasyonu gösterilemedi. Fakat kök hücre artışına sebep olacak VEGF, TNF- α , MMP-9 ve GRO- β gibi faktörlere bakılmamıştır.

RFA sonrası inflamatuvar markerlerin bakıldığı diğer çalışmalarda (Andreas Stein 2008, Sook Kyoung Kim 2009, Jaemin Shim 2011, Elisa Cangiano 2011, Antonis S. Manolis 1999) Tn-I ve CRP işlem sonrası artış gösterirken bizim çalışmamızda anlamlı artış bulunmamıştır. IL-6 ise Antonis S. Manolis ve arkadaşlarının çalışmasında anlamlı düzeye 48 saat içinde ulaşmışken çalışmamızda işlem sonrası 7. günde istatistiksel anlamlı artış izlenmemiştir.

Çalışmamıza az sayıda hastanın alınması kısıtlayıcıdır. Ayrıca çalışmamızda sadece kemik iliğinden salınan kök hücre tipi olan CD34+ hücrelere periferik kan dolaşımında bakılmıştır. Diğer kök hücre alt tiplerine ve CD34+ hücrelerin migrasyonuna ve fonksiyonel rolüne bakılamamıştır. Gelecekteki çalışmalarda kök hücrelerin farklı alt tiplerine bakılarak ilişkileri gözden geçirilebilir.

Çalışmamızı diğer çalışmalardan ayıran özellik, kısa süreli (<5 dk) ve rölatif olarak daha az hasara sebep olan RFA'nın çalışmamızda CD34+ hücre artışına sebep olduğunun gösterilmesidir. Bu bilgiler kök hücre mobilizasyonun tetikleyicilerini daha iyi anlaşılmasına ve hücre bazlı klinik tedavilerinde en iyi stratejiyi belirlemede yardımcı olabilir.

6. SONUÇLAR

CD34+ hücreleri kısa süren radyofrekans ablasyona rağmen işlem öncesi değerlere göre işlem sonrası 7. günde anlamlı artış göstermektedir ($p<0,001$). İşlem sonrası 30. günde bazal seviyelere inmektedir.

CRP ve Tn-I işlem sonrası 7. günde artmakta ve 30. günde bazal seviyelere inmektedir. Ancak artış ve düşüşler istatistiksel olarak anlamlı değildir. IL-6 ve SDF-1 α seviyelerinde aynı şekilde anlamlı düzeyde değişiklik izlenmemiştir.

CD34+ hücrelerdeki artışın, kök hücre stimulanı olan SDF-1 α ile ilişkisi gösterilememiştir.

CD34+ hücre artışıyla RFA süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilemezken, ortalama watt ile 30.güne ait CD34+ hücrelerin düzeyi ile korele olduğu izlenmiştir ($p=0,018$).

7. KAYNAKLAR

Alboni, P., C. Tomasi, C. Menozzi, N. Bottoni, N. Paparella, G. Fuca, et al. (2001). "Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia." *J Am Coll Cardiol* **37**(2): 548-553.

ACC/AHA/HRS 2015 Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia *Circulation*. 2015;132:000-000.

AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease-Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003;107:499-511.

Andreas Stein, Gabi Wessling, Isabel Deisenhofer, Gabriele Busch, Birgit Steppich, Heidi Estner, Bernhard Zrenner, Claus Schmitt, Siegmund Braun, Albert Schoenig, and Ilka Ott* Systemic inflammatory changes after pulmonary vein radiofrequency ablation do not alter stem cell mobilization *Deutsches Herzzentrum und 1, Medizinische Klinik der Technischen Universitaät Muñchen, Lazarettstraße 36, 80636 Muñchen, Germany* Received 20 November 2007; accepted after revision 2 February 2008; online publish-ahead-of-print 12 March 2008

Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995; 189:545-555.

Blomström-Lundqvist, C., M. M. Scheinman, E. M. Aliot, J. S. Alpert, H. Calkins, A. J. Camm, et al. (2003). "ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary." *European Heart Journal* **24**(20): 1857-1897.

Boulos M, Hoch D, Schechter S, et al. Age dependence of complete heart block complicating radiofrequency ablation of the atrioventricular nodal slow pathway. *Am J Cardiol* 1998; 82:390.

Braunwald, E. and R. O. Bonow (2012). *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.

Brembilla-Perrot, B., P. Houriez, D. Beurrier, O. Claudon, G. Burger, A. C. Vancon, et al. (2001). "Influence of age on the electrophysiological mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardias." *Int J Cardiol* **78**(3): 293-298.

Brooke G, Cook M, Blair C. et al. Therapeutic application of mesenchymal stromal cells. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2007;18: 846–858.

Calkins, H., J. Langberg, J. Sousa, R. el-Atassi, A. Leon, W. Kou, et al. (1992). "Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections in 250 patients. Abbreviated therapeutic approach to Wolff-Parkinson-White syndrome." *Circulation* **85**(4): 1337-1346.

Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, et al. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. *Eur Heart J* 2001; 22:82.

Elisa Cangiano • Caterina Cavazza • Gianluca Campo • Marco Valgimigli • Gloria Francolini • Patrizia Malagutti • Claudio Pratola • Roberto Ferrari Different clinical models of CD34 + cells mobilization in patients with cardiovascular disease Published online: 1 January 2011 Springer Science+Business Media, LLC 2010

Ferguson JD, DiMarco JP. Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 107:1096.

Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 1995; 332:162.

Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L et al. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(p)AC133(p) endothelial precursor cells. *Circ Res* 2001;88:167–74.

Goyal R, Zivin A, Souza J, et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia. *Am Heart J* 1996; 132:765.

Greco M, Floria M, Georgescu CA. Abnormal atrioventricular node conduction and atrioventricular nodal reentrant tachycardia in patients older versus younger than 65 years of age. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32 Suppl 1:S98.

Güleç S, Ertaş F, Karaoğuz R, et al. Value of ST-segment depression during paroxysmal supraventricular tachycardia in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83:458.

Hatch, H.M., Zheng, D., Jorgensen, M.L., Petersen, B.E. (2002) SDF-1 α /CXCR4: a mechanism for hepatic oval cell activation and bone marrow stem cell recruitment to the injured liver of rats. *Cloning Stem Cells*, 4 (4), 339-351.

Imrie JR, Yee R, Klein GJ, Sharma AD. Incidence and clinical significance of ST segment depression in supraventricular tachycardia. *Can J Cardiol* 1990; 6:323.

Ince H, Petzsch , Kleine HD. et al. Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Colony-Stimulating Factor After Acute Myocardial Infarction: Final 1-year Prevention of Left Ventricular Remodeling With Granulocyte Factor (FIRSTLINE-AMI) Trial. *Circulation*, 2005; 112: 73-80

Janousek, J., T. Paul, A. Reimer and H. C. Kallfelz (1993). "Usefulness of propafenone for supraventricular arrhythmias in infants and children." *Am J Cardiol* 72(3): 294-300.

Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al (2006) Autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 367:113–121

Jaemin Shim a, Jae Hyung Park a, Jong Youn Kim a, Sook Kyoung Kim a, Boyoung Joung a, Moon-Hyoung Lee a, Young-Hoon Kim b, Hui-Nam Pak a, Impaired mobilization of bone marrow derived CD34 positive mononuclear cells is related to the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation Yonsei University Health System, Seoul, Republic of Korea Korea University Cardiovascular Center, Seoul, Republic of Korea *International Journal of Cardiology* 162 (2013) 179–183

Josephson, M. E. (2008). *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*, Lippincott Williams & Wilkins.

Katrtsis DG, Marine JE, Latchamsetty R, et al. Coexistent Types of Atrioventricular Nodal Re-Entrant Tachycardia: Implications for the Tachycardia Circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:1189.

Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430–6

Kryczek, I., Wei, S., Keller, E., Liu, R., Zou, W. (2007) Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292 (3), C987-995.

Kucia, M., Dawn, B., Hunt, G., Guo, Y., Wysoczynski, M., Majka, M. ve diğeri. (2004) Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res*, 95 (12), 1191-1199.

Lapidot T, Petit I. Current understanding of stem cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp Hematol* 2002;30:973–81.

Li YG, Grönefeld G, Bender B, et al. Risk of development of delayed atrioventricular block after slow pathway modification in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and a pre-existing prolonged PR interval. *Eur Heart J* 2001; 22:89.

Liuba I, Jönsson A, Säfström K, Walfridsson H. Gender-related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Am J Cardiol* 2006; 97:384.

Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al (2006) Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:1199–1209

Meiltz A, Zimmermann M. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in the elderly: efficacy and safety of radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 Suppl 1:S103.

McGuire MA, Bourke JP, Robotin MC, et al. High resolution mapping of Koch's triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. *Circulation* 1993; 88:2315.

McGuire MA, Janse MJ, Ross DL. "AV nodal" reentry: Part II: AV nodal, AV junctional, or atrionodal reentry? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4:573.

Moe GK, Preston JB, Burlington H. Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. *Circ Res* 1956; 4:357.

Newby LK, Ohman EM, Christenson RH. The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In: Topol E (Ed.). *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York: Marcel Dekker; 2001:329-72.

Newby LK, Gibler B, Chritzenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes. In: Cannon CP (Ed.). *NJ: Humana Press*; 1999:147-71.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S. et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of the America*, 2001; 98: 10344-10349

Otomo K, Suyama K, Okamura H, et al. Participation of a concealed atriohisian tract in the reentrant circuit of the slow-fast type of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4:703.

Önder F, Keskin E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 9(1): 127-38.

Podrid, P. J. and P. R. Kowey (2001). *Cardiac arrhythmia: mechanisms, diagnosis, and management*, Lippincott Williams & Wilkins.

Ponomyrov, T., Peled, A., Petit, I., Taichman, R.S., Habler, L., Sandbank, J. ve diğerleri. (2000) Induction of the chemokine stromal-derived factor-1 following DNA damage improves human stem cell function. *J Clin Invest*, 106 (11), 1331-1339.

Riva SI, Della Bella P, Fassini G, et al. Value of analysis of ST segment changes during tachycardia in determining type of narrow QRS complex tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1480.

Reithmann C, Hoffmann E, Grünwald A, et al. Fast pathway ablation in patients with common atrioventricular nodal reentrant tachycardia and prolonged PR interval during sinus rhythm. *Eur Heart J* 1998; 19:929.

Roberto Bolli, Atul R Chugh, Domenico D'Amario, John H Loughran, Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial *Lancet* 2011; 378:1847-57

Le Blanc K & Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*, 2007; 262: 509– 525

Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in Cardiology. In; Crawford MH, Dimarco JP (Eds.). London: Mosby; 2001:137-8.

Satar S, Canacankatan N, Tamer L, Köseoğlu Z, Ercan B, Sebe A ve ark. İnterlökin-6 -597 G/A Gen Polimorfizminin Miyokard İnfarktüsü İle İlişkisi. *JAEM* 2009;8(2):13-6

Schachinger V, Erbs S, Elsaesser A et al (2006) Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:1210–1221

Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23:1020.

Schomig K, Busch G, Steppich B, Sepp D, Kaufmann J, Stein A et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133⁺ progenitor cells in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1032–7.

Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.

Shirozu, M., Nakano, T., Inazawa, J., Tashiro, K., Tada, H., Shinohara, T. ve diğerleri. (1995) Structure and chromosomal localization of the human stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) gene. *Genomics*, 28 (3), 495-500.

Sook Kyoung Kim¹, Hui-Nam Pak, Jae Hyung Park, Jong Il Choi, Myung-Hyun Nam, Yunjung Jo, and Young-Hoon Kim Korea University Cardiovascular Center, Seoul, Republic of Korea; Division of Cardiology, Yonsei University Hospital System, 250 Seongsan-no, Seodaemun-gu, Non-ischaemic titrated cardiac injury caused by radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation mobilizes CD34-positive mononuclear cells by non-stromal cell-derived factor-1a mechanism Seoul 120-752, Republic of Korea; and Department of Laboratory Medicine, Korea University, Seoul, Republic of Korea Published on behalf of the European Society of Cardiology Received 16 March 2009; accepted after revision 15 June 2009; online publish-ahead-of-print 9 July 2009

Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 2009; 104:671.

Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells hype and reality. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2002; p:369-391.

Tashiro, K., Tada, H., Heilker, R., Shirozu, M., Nakano, T., Honjo, T. (1993) Signal sequence trap: a cloning strategy for secreted proteins and type I membrane proteins. Science, 261 (5121), 600-603.

Wang, J., Loberg, R., Taichman, R.S. (2006) The pivotal role of CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 axis in bone metastasis. Cancer Metastasis Rev, 25 (4), 573-587.

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al (2004) Intracoronary autologous bone marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. Lancet 364:141–148

Yamaguchi, J., Kusano, K.F., Masuo, O., Kawamoto, A., Silver, M., Murasawa, S. ve diğeri. (2003) Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. Circulation, 107 (9), 1322-13

