

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ
HASTALARINDA ÖNCEDEN BETA BLOKER KULLANIMIYLA
ATRIYAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ**

Dr. Fatih KAHRAMAN

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Akif ARSLAN**

ISPARTA-2015

TEŞEKKÜR

Asistanlığım sırasında bana hem hoca hem ağabeylik yapan, tecrübe ve birikimlerinden faydalandığım tez hocam Yrd. Doç. Dr. Akif ARSLAN'a,

Asistanlığımın başından beri tüm dertlerimle ilgilenen ve iyi bir hekim olmam için en az benim kadar uğraşan değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Doğan'a,

Eğitim süresince her açıdan bizlere örnek ve destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Prof. Dr. Ercan Varol, Prof. Dr. Mehmet Özaydın, Prof. Dr. Doğan Erdoğan, Doç. Dr. Yasin Türker ve Yrd. Doç. Dr. Hatem Arı'ya,

Bu zorlu ve sıkıntılı asistanlık süresince gece-gündüz beraber çalıştığımız ve beraber yorulup yıprandığımız çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji bölümünde bizlerle beraber hizmet veren tüm sağlık personeline,

Maddi-manevi desteklerini hayatımın başından beri hissettiğim ve dualarıyla bana her zaman destek olan rahmetli anne ve babama,

Ve şüphesiz bu zorlu süreçte en az benim kadar nöbet tutan ve yıpranan ve yoğun ve sıkıntılı günlerimde hep yanımda olan ve beni motive eden sevgili eşim Nevin Kahraman'a ve evimizin neşesi biricik kızım Amine Mehlika'ya en içten duygularıyla sevgilerimi sunarım.

Dr. Fatih KAHRAMAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Atrial Fibrilasyon	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflama.....	4
2.1.4. Patofizyoloji.....	5
2.1.5. Nedenler.....	6
2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü ve Atrial Fibrilasyon	7
2.3. Beta Blokerler ve Atrial Fibrilasyon	9
3. MATERYAL VE METOD.....	11
3.1. Hasta Grubu.....	11
3.2. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	21
ÖZET.....	28
SUMMARY	29
KAYNAKLAR	30

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKS	: Akut koroner sendrom
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
AMP	: Adenozin mono fosfat
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
AV	: Atriyovenriküler
BB	: beta bloker
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KYBÜ	: Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
PKG	: Perkütan koroner girişim
STEMI	: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü
SVT	: Supraventriküler taşikardi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Atrial fibrilasyonun sık karşılaşılan nedenleri	8
Tablo 2. Beta bloker alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri... 15	15
Tablo 3. Beta bloker alan ve almayan hastaların koroner anjiyografi sonuçları	16
Tablo 4. Beta bloker alan ve almayan hastaların ritim takip sonuçları	16
Tablo 5. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	18
Tablo 6. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner anjiyografi sonuçları	19
Tablo 7. AF gelişen hastalarda çoklu regresyon analizi sonrası saptanan bağımsız prediktörler.....	20



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Atrial fibrilasyon EKG'si	3
--	---



1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Atrial fibrilasyon (AF) kaotik atrial aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile karakterize bir supraventriküler taşiaritmidir. AF klinikte en sık rastlanan ritim bozukluğu olup genel popülasyonun %1-2'sinde görülmektedir. Önümüzdeki 50 yıl içinde AF prevalansının ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (1). Türkiye'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada AF prevalansı %1,25, insidansı %0,135 olarak bulunmuştur (2).

AF ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir (1). STEMI'li hastaların alındığı GISSI-3 (Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction) çalışmasında %7,8, akut koroner sendromlu hastaların dahil edildiği GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) çalışmasında %14,1 oranında AF saptanmıştır (3,4). İleri yaş, kalp yetersizliği (KY) ve ciddi sol ventrikül (LV) hasarı olan STEMI hastalarında AF görülme sıklığı artmaktadır. AF gelişen STEMI hastalarında hem hastane içi, hem 30 günlük hem de 1 yıllık mortalitenin arttığı gösterilmiştir (5).

Beta blokerler (BB) AF'de hız kontrolü amacı ile klinikte sık kullanılan ilaçlardır. Akut Koroner Sendrom (AKS) hastalarında BB kullanımını araştıran klinik çalışmalar erken ve geç dönemde BB'lerin mortaliteyi azalttığını göstermiştir. 28 çalışmayı içeren bir meta analizde birinci haftadaki mortalitede %28 azalma sağlanmıştır ve mortalite üzerine en faydalı sonuçların ilk 48 saatte daha belirgin olduğu saptanmıştır (6). Aynı meta analizde BB'lerin reinfarkt oranını %18, kardiyak arrest görülme sıklığını %15 azalttığı gösterilmiştir.

Trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişim (PKG) uygulanması ile reperfüzyon sağlanma başarısı artmasına rağmen STEMI'li hastalarda AF halen %6-21 oranında görülmektedir (7). AF gelişimi STEMI'li hastaların aldığı tedaviden bağımsız olarak uzun dönem mortaliteyi arttırmaktadır. STEMI olup AF gelişen hastaların tedavisinde her ne kadar antiaritmik ajanlar (amiodarone vb) ve elektrikli kardiyoversiyon (CV) kullanılsa da BB'ler ventriküler ve supraventriküler (SV) aritmileri önlemede oldukça etkili olan farmakolojik ajanlardır (8).

Bizim çalışmamızda STEMI kliniğiyle hastaneye yatırılan hastalarda daha önce BB kullanımının hastane içi AF gelişim sıklığı üzerine etkisi araştırıldı.

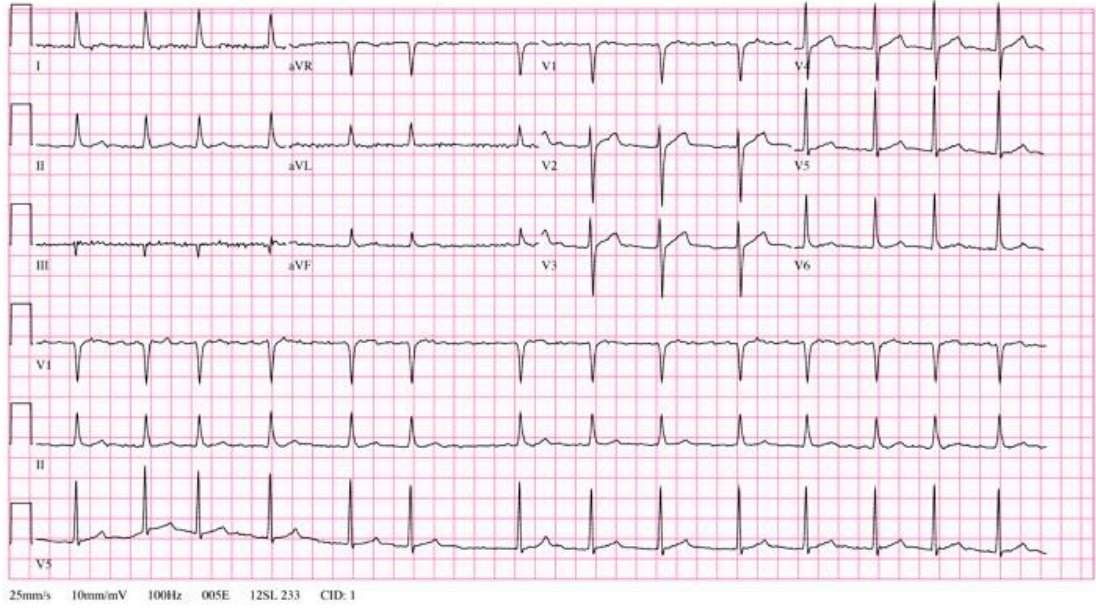


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Atrial Fibrilasyon

2.1.1. Tanım

AF geçici ve değişken hızlı atrial elektrikselsel aktivite ve koordine olmayan atrial kontraksiyonlarla karakterize bir ritm bozukluğudur. Yüzeysel elektrokardiyografide (EKG) morfolojisi, hızı ve ventrikül cevabı oldukça değişkenlik gösteren hızlı atrial fibrilasyon dalgaları görülür (Şekil 1) (1). Atrial hız genellikle 400/dakika olmakla beraber ventriküler hız düzensizdir. Ventrikül cevabı atriyoventriküler (AV) nodun elektrofizyolojik özelliklerine, otonomik kontrolüne ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişkenlik gösterir.



Şekil 1. Atrial fibrilasyon EKG'si

2.1.2. Epidemiyoloji

AF klinikte en sık görülen aritmidir ve aritmi nedeniyle hastaneye yatışların %35'inden sorumludur. Avrupa'da 4,5 milyon, Amerika'da ise 2,2-5,0 milyon AF hastası olduğu tahmin edilmektedir. Tüm dünyada prevalansı %0,4'tür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artan AF'nin 50 yaş altında görülme oranı %0,4, 60-69 yaşları arasında %2, 70-79 yaşları arasında %4,6 ve 80 yaş üzerinde %8,8'dir. Erkeklerde ve

beyaz ırkta daha sık görülür (9). Türkiye’de yapılan bir çalışmada AF prevalansı %1,25, insidansı ise %0,135 olarak bulunmuştur (2).

2.1.3. Sınıflama

Avrupa Kalp Derneği 2010 yılında yayınladığı AF kılavuzunda AF’yi 5 alt kategoride sınıflandırmıştır (1).

İlk kez tanı alan AF: Aritminin süresinden ve semptomların varlığı ve şiddetinden bağımsız olarak AF ile ilk defa başvuran hastaları tanımlamaktadır.

Paroksizmal AF: Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan ve yılda en az 2 kez tekrarlayan AF’dir. Ataklar 7 güne kadar devam edebilmektedir. AF süresinin kırk sekiz saati aşması klinik açıdan önemlidir çünkü bu zaman noktasından sonra spontan sinüs ritmine dönme ihtimali düşüktür ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

Israrıcı (persistan) AF: Yedi günden uzun süren veya ilaçlar ile veya elektriksel kardiyoversiyon ile sonlandırmanın gerektiği AF’dir.

Uzun süreli ısrarcı AF: Bir ritim kontrol stratejisine karar verildiğinde 1 yıldan uzun süredir AF olması durumudur.

Kalıcı AF: Aritmi varlığının hasta veya doktor tarafından kabul edildiği ve ritim kontrol girişiminin düşünülmediği veya sinüs ritminin sağlanamadığı AF’dir.

Tek başına AF (Lone AF) terimi altta yatan herhangi bir kardiyak hastalık veya etiyolojik faktör yokluğunda <60 yaş insanlarda görülen AF’yi ifade eder. Çalışmalarda tek başına AF’nin tüm vakaların %12-30 kadarından sorumlu olduğu saptanmıştır (1).

AF tanımı geri dönüşlü bir neden olmaksızın meydana gelen ve 30 saniyeden daha uzun süren atakları kapsamaktadır (10). Akut miyokard enfarktüsü (MI), kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertiroidi ya da akut pulmoner hastalık (pulmoner emboli, pnömoni gibi) koşullarında gelişen sekonder AF ayrı ele alınmalıdır (11). Bu durumlarda AF atağı genellikle altta yatan hastalığın tedavisiyle eşzamanlı olarak sona ermektedir.

2.1.4. Patofizyoloji

AF'nin başlamasında ve sürdürülmesinde değişik mekanizmaların rolü vardır. En sık tetikleyici etken pulmoner venlerden kaynaklanan hızlı spontan aktivitedir (12). Pulmoner venlerdeki ektopik odaktan başlayan AF çoklu dalga reentri mekanizması ile yayılır ve kalıcı hale gelebilir.

Paroksizmal AF'li hastaların pulmoner venlerinde efektif refrakter periyodun kısaldığı ve ileti süresinin geciktiği gösterilmiştir (12). Elektrofizyolojik çalışmalarla yapılan haritalama işlemlerinde en sık uyarı çıkaran odağın pulmoner ven olduğu saptansa da süperior vena kava, marshall ligamanı, koroner sinüs ve krista terminalis de AF başlatılmasında rol alan diğer bölgelerdir. Moe ve ark. çoklu dalga hipotezinin AF mekanizmasında rol oynadığını göstermiştir (13,14). Li ve ark. kalp yetersizlikli köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda interstisyel fibrozisin reentri ve AF'ye yol açtığını göstermiştir (15). Atriyumlardaki fibrozis iletide düzensizliğe yol açmakta bu da intraatrial reentriyi ve ileti kusurunu ortaya çıkarmaktadır (16).

Uzun süreli AF miyofibril kaybı, glikojen granüllerinin ve organellerin birikimi ve gap junctionlardaki iletinin bozulmasıyla sonuçlanabilir. Membran bağımlı bir glikoprotein olan ve hücrelerarası ve hücre-matriks arası ilişkiyi düzenleyen ADAMS glikoproteininin AF'li hastaların atriyum miyokardında 2 katına çıktığı biyopsi örnekleriyle gösterilmiştir. Bu artmış disintegrin ve metallproteinaz aktivitesinin atrial dilatasyona yol açabileceği belirtilmiştir. Bu da atrial remodelinge, disfonksiyona ve böylece fibrilasyonun devamına katkıda bulunmaktadır.

Atrial fibrilasyonun başlamasında otonom etkilerin rolü önemlidir. AF başlangıcından hemen önceki dakikalarda bazı hastalarda sempatik tonusun ağır bastığı gözlemlenmiştir (17,18). Bu tip AF (adrenerjik tip) 50'li yaşlarda görülmektedir. Ataklar gündüz, emosyonel stres veya egzersiz sonrası meydana gelir. Kronikleşme eğilimi daha fazladır ve AF sırasında ventrikül hızı yüksektir. Adrenerjik tip AF'de ilk tedavi seçeneği beta blokerlerdir (BB) (19). BB'ler kalpte antiaritmik etkilerini sempatik sinir stimülasyonlarını bloke ederek gösterirler. Beta-1 reseptörler kalpte kontraktilite, otomatisite ve ileti hızının düzenlenmesinde rol oynarlar. BB tedavide beklenen etki, BB'lerin AV düğümü baskılaması ve buradaki

sempatik tonusu azaltarak refrakter periyodu uzatmasıdır. Bu şekilde aksiyon potansiyeli uzar ve AF'li hastalarda AV düğüm üzerinden ileti yavaşlar (20).

2.1.5. Nedenler

Atrial dokuyu etkileyen volüm ve basınç yükü, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşumu, dejenerasyon, hormonal, metabolik ve nöral hastalıklar gibi birçok patolojik süreç AF gelişimine sebep olabilmektedir. Hastaların yaklaşık %80'sinde yapısal kalp hastalığı bulunmaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalarda iskemik kalp hastalığı, kapak hastalıkları, hipertansiyon (HT) ve kalp yetersizliği (KY) en sık AF nedenleridir (21). Framingham ve Manitoba çalışmalarında geçirilmiş MI, kardiyovasküler (KV) sağlık çalışmasında da Koroner Arter Hastalığı (KAH) AF için bağımsız risk faktörü (1,4-3,6 kat daha fazla) olarak bulunmuştur (21,22). AF hem akut koroner olay geçirenlerde hem de stabil KAH'a sahip hastalarda daha sıktır. REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) çalışmasında KAH bulunan olgularda %12,5 oranında AF saptanmıştır (23). AKS'li hastalarda AF sıklığı %20'lere kadar çıkmakla birlikte, ortalama %10'lar seviyesindedir (24). STEMI'li hastaların alındığı GISSI-3 popülasyonunda %7,8, AKS'li olguların dahil edildiği GRACE çalışmasında %14,1 oranında AF saptanmıştır (3,4).

AF stabil KAH ve AKS'li hastalarda istenmeyen olayların artışı ile birlikte REACH çalışmasında KAH grubunun 1 yıllık takibinde yaş, cinsiyet ve risk faktörleri düzeltildikten sonra AF'li hastalar sinüs ritminde (SR) olanlara göre %65 daha fazla mortaliteye (%4,37'ye karşılık %2,65) sahiptir. Aynı şekilde KV ölüm, hastaneye yatış, ölümcül olmayan MI ve inme de AF'li grupta daha fazla bulunmuştur (23).

Prevalansı gittikçe artış göstermekte olan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde toplumun üçte birinde görülen HT da yeni AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (25). Ülkemizde TEKHARF çalışmasında HT prevalansı erkeklerde %32, kadınlarda %36 düzeyinde tesbit edilmiştir (26). Hipertansiflerde AF insidansı 1000 hasta yılında 94'tür (27). AF'li hastaların alındığı büyük çalışmalarda, HT prevalansı %50'den fazladır (28,29).

KY AF gelişimi için bağımsız öngördürücüdür (30). Framingham çalışmasına göre KY'de AF riski 4-6 kat artmıştır (21). Bir çalışmada KY'de %10-50 arasında AF saptanmıştır. (31). Euro Heart Survey çalışmasında AF'li KY hastalarında 1 yıllık izlemde %25 kötüleşme saptanmıştır (32).

Günümüzde KV hastalık eşdeğeri olarak kabul edilen diyabet hastalarında da AF riski artmıştır. Framingham çalışmasında diyabetin AF için bağımsız risk faktörü olduğu, erkeklerde 1,4 kat, kadınlarda ise 1,6 kat artmış riske neden olduğu gösterilmiştir (21). Bir başka çalışmada da diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra diyabetin AF gelişimi için 2,1 kat risk artışı yaptığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmaya alınan diyabetik hasta popülasyonunda AF sıklığı %14,9 oranında saptanmıştır (33).

Tüm bu etiyolojik faktörlerin yanında kalp kapak hastalıkları, obezite, hipertiroidi, majör cerrahiler, alkol kullanımı ve solunum sistemi hastalıkları da AF gelişiminde rol oynayan diğer nedenlerdir (11). AF'nin sık karşılaşılan nedenleri Tablo-1'de gösterilmiştir (Tablo 1).

2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü ve Atriyal Fibrilasyon

AF STEMI sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir (7). Trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler (PKG) ile görülme sıklığı azalsa da halen STEMI hastalarının %6-21'inde AF görülebilmektedir (34,35). İleri yaş, KY semptomlarının varlığı, LV disfonksiyonu ve hastanın taşikardik olması STEMI hastalarında AF gelişme sıklığını arttıran etkenlerdir (34). Atrial iskemi veya infarktüs, perikardit ve katekolaminlerin aşırı salınması gibi bazı durumlar AF gelişmesi için hazırlayıcı nedenler olabilir (5). STEMI seyrinde BB, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) ve anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı AF insidansını azaltan tedavi stratejileridir (1). Özellikle erken revaskülarizasyon stratejisi olarak kullanıma giren trombolitik tedavi ve primer PKG AF insidansını azaltmıştır (35).

Tablo 1. Atrial fibrilasyonun sık karşılaşılan nedenleri

Koroner Arter Hastalığı
Hipertansiyon
Kalp Yetersizliği
Kapak Hastalıkları
Kardiyomiyopatiler
Konjenital Kalp Hastalıkları
İnflamatuvar Hastalıklar
İntrakardiyak Tümörler
Operasyon sonrası
Hasta Sinüs Sendromu
Elektrolit bozuklukları
Endokrin bozukluklar
Tiroid Hastalıkları
Diyabetes Mellitus
Obezite
Alkol kullanımı
Hipotermi
Karbonmonoksit zehirlenmesi
Kafa veya göğüs yaralanması
Elektrofizyolojik çalışma
Endoskopi
Anestezi
Otonom tonus değişiklikleri
Emosyonel stres
İlaçlar
Nörolojik Hastalıklar
Akciğer Hastalıkları
Lone Atrial Fibrilasyon
Ailesel Atrial Fibrilasyon

AKS'li hastaların alındığı GRACE çalışmasında %7,9 eski AF ve %6,2 yeni AF görülmüştür. AF olanlarda AF olmayanlara göre hastane içi şok, pulmoner ödem, kanama, inme ve ölüm gibi istenmeyen olaylar daha fazla saptanmıştır. Hastane içi komplikasyonlar yeni AF'li hastalarda 2,5-4 kat daha fazla görülmüş ve yeni başlangıçlı AF'nin hastane içi istenmeyen olaylarda bağımsız öngördürücü olduğu tesbit edilmiştir (36). GUSTO I çalışmasında da yine MI sonrası AF gelişen hastalarda hastane içi mortalite anlamlı şekilde daha fazla saptanmış ve ek olarak reinfarktüs, kardiyojenik şok, ventriküler fibrilasyon (VF) ve asistoli insidansı daha

fazla görülmüş ve 30 günlük mortalite AF gelişmeyenlere oranla anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (34).

2.3. Beta Blokerler ve Atrial Fibrilasyon

BB'lerin birçok antiaritmik etki mekanizmaları mevcuttur ve hem SV hem de ventriküler aritmilerde kullanılan etkili ilaçlardır (37). Temel çalışmalar BB'lerin bu etkiyi artmış katekolamin uyarısının aritmojenik etkilerini engelleyerek sağladığını göstermiştir. Katekolamin salınımı hücre içi adenosin monofosfatı artırarak kalsiyum bağımlı aritmilerin ortaya çıkmasında rol oynamaktadır (38,39). Akut MI'ın erken fazı, KY, feokromasitoma, anksiyete, anestezi ve postoperatif süreç gibi adrenerjik uyarıyı arttıran durumlar AF'ye yol açabilmektedir (11). BB'ler bu gibi durumlarda atrial ektopik uyarıları önleyerek ve AV nodal iletimi baskılayarak yüksek hızlı SV aritmilerin oluşmasını önleyebilir.

AF'li hastalarda en az ritim kontrolü kadar kabul görmüş olan ventriküler hız kontrolü stratejisinde BB'ler oldukça sık kullanılmaktadır. LV fonksiyonu bozulmuş ve ventriküler aritmileri olan postinfarktüs hastaları üzerinde yapılan CAST çalışması BB'lerin hem tüm nedenlere hem de aritmilere bağlı ölümü azalttığını göstermiştir (40).

STEMI hastalarında BB kullanımı, dozu ve zamanlaması ile ilişkili çelişkili sonuçlar vardır. Primer PKG'nin uygulanmadığı, hastaların yarısının trombolitik tedavi aldığı 45.000 hastalık COMMIT çalışmasında erken dönemde uygulanan intravenöz metoprolol ve oral idame metoprolol tedavisinin reinfarkt ve VF'yi azalttığı fakat 88 hastada kardiyojenik şok, KY, persistan hipotansiyon ve bradikardiye yol açtığı gösterilmiştir (41). STEMI tanısıyla hospitalize edilen 664 hasta üzerinde erken dönem bisoprolol tedavisinin mortalite üzerine etkisi araştırılmış. 343 hastaya (%52) hospitalizasyonun ilk yarım saatinde 2,5 mg bisoprolol verilirken 321 hastaya (%48) AMI'dan 24 saat sonra ilk doz verilmiş. Erken dönem BB tedavi uygulanan grupta mortalite %10,2 iken geç uygulanan grupta %19,2 olarak bulunmuş (p=0,0022). Çoklu regresyon analizi sonucunda erken dönem BB tedavisinin herhangi bir nedene bağlı ölüme karşı bağımsız koruyucu olduğu saptanmış (42). ACC/AHA kılavuzu hemodinamik stabilizasyon sonrası 2.

günde düşük doz oral BB ile tedaviye başlanmasını ve tolere edilebilen maksimum doza çıkılmasını önermektedir (5). Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda hastanede BB tedavisi başlama zamanı, dozu ve uygulama yolu ile ilgili veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda farklı olarak hastane öncesi ayaktan BB kullanımının STEMI hastalarında AF gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya STEMI tanısı ile Süleyman Demirel Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı KYBÜ'ye yatırılarak tedavi edilen hastalar alındı. Ocak 2012 – Aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen toplam 869 STEMI hastası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan 36 tanesi dışlama kriterlerine uyduğu için çalışmaya dahil edilmedi (hastanede başvuruda AF olması [n=16], valvüler kalp hastalığı [n=14], tiroid fonksiyon bozukluğu [n=5], hipertrofik kardiyomiyopati [n=1]).

STEMI tanısı, kardiyak enzimlerde yükselme ve/veya düşüş ile birlikte iskemik semptomlar olması (en az 20 dakika süren göğüs ağrısı) ve anlamlı EKG değişikliği olması (birbirine komsu ardışık en az iki derivasyonda J noktasından itibaren V2-3'te erkeklerde $\geq 0,2mV$, kadınlarda $\geq 0,15mV$ veya diğer derivasyonlarda $\geq 0,1mV$ ST elevasyonu olması veya yeni gelişen sol dal bloğu olması) kriterlerinden en az birinin daha olması ile konuldu (43). Hastanın göğüs ağrısının ilk başladığı saat akut MI başlangıç zamanı olarak kabul edildi.

Başvuru anında AF'si olan hastalar, ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar, kararsız anjina pectoris ve ST elevasyonsuz MI hastaları, koroner arter bypass operasyonu veya invazif kardiyak işlemler sonrası meydana gelen MI hastaları, hipertiroidisi olan hastalar, ileri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı eşlik eden hastalar, sepsis gelişen hastalar, malignite anamnezi olan hastalar, daha önceden antiaritmik ilaç alan hastalar, bilinen ciddi psikiyatrik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Revaskülarizasyon amaçlı trombolitik tedavi verilen ve primer PKG uygulanan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar STEMI öncesi BB kullanma durumuna göre BB kullanan ve kullanmayanlar diye iki gruba ayrıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, semptomlar başladıktan ne kadar sonra hastaneye başvurdukları, hastane dışı kardiyak tedavileri kaydedildi. Koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri (cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü ve dislipidemi) ve daha önceden bilinen koroner arter hastalığı veya aritmi varlığı kaydedildi. Hipertansiyon varlığı için daha önceden antihipertansif ilaç kullanıyor olması veya daha önceden kan basıncı

yüksekliği saptanmış olması (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) ölçüt alındı (44). Diyabetes mellitus varlığı için daha önceden kan şekeri yüksekliği saptanmış olması (açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL) veya insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanıyor olması ölçüt alındı (45). Dislipidemi için daha önceden antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması veya son yayınlanan kılavuzda hasta gruplarına göre tavsiye edilen değerlerin üzerinde değer saptanması ölçüt alındı (46). Daha önceden kullandığı ilaç varlığında ilaçların dozları ve kullanım süreleri kaydedildi.

Hastaların daha öncesine ait koroner arter hastalığı hikayeleri (geçirilmiş MI, geçirilmiş perkütan koroner girişim, geçirilmiş koroner arter bypass grefti operasyonu ve kalp yetersizliği hikayesi) sorgulandı.

Hastalara ilk yatışlarında EKG çekildi. Daha sonraki ritim takibi koroner yoğun bakım ünitesinde sürekli monitorizasyon ile ve rutin olarak günde bir kez çekilen ve aritmiyi düşündüren şikayet olduğunda çekilen EKG ile yapıldı.

Hastaların servis takiplerinde de rutin olarak günde bir kez çekilen ve aritmiyi düşündüren şikayet olduğunda çekilen EKG ile ritim takibi yapıldı. Atrial fibrilasyon tanısı EKG kaydında p dalgalarının olmayışı, ince veya kaba fibrilasyon dalgalarının olması ve RR mesafesinin düzensiz olması kriterlerine göre konuldu.

Hastaların hastaneye başvuru anında venöz kanları alınarak biyokimya laboratuvarında glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, kreatin kinaz, kreatin kinaz-miyokardiyal band, Troponin-T seviyeleri ölçüldü. Başvuru anından sonra 24 saat içinde 12 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak yine biyokimya laboratuvarında Total-kolestrol, HDL-kolestrol, LDL kolestrol ve trigliserid düzeyi ölçüldü. Hastalara tam kan sayımı ölçümü yapıldı.

Bütün hastalar güncel yayınlanmış kılavuzlara göre tedavi edildi. Hastalara transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metodu ile hesaplandı. Hastaların koroner anjiyografide (KAG) tesbit edilen damar lezyonları kaydedildi. Herhangi bir koroner arterde %50 ve üzerinde darlık yapan lezyon olması anlamlı darlık olarak kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS programının 11. sürümü (SPSS Inc., Chicago, Illinois) kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart sapma hesaplanarak minimum-maksimum değerler şeklinde sunuldu. Parametrik değişkenler karşılaştırılırken student t testi, non-parametrik değişkenler karşılaştırılırken ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizler için istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edildi. AF gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması sonucunda $p<0,10$ tesbit edilen değişkenler (kalp yetersizliği hikayesi, sol atriyum çapı, yaş, hastanede kalp yetersizliği gelişmesi, pik CK-MB düzeyi, ventriküler fibrilasyon gelişmesi, pozitif inotrop kullanımı ve hastanede yatış süresi) çoklu regresyon analizine alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 21 ile 88 arasındaydı ve yaş ortalaması $60.4 \pm 11,6$ idi. Hastaların 691'i (%83) erkek idi. Hastalar ortalama $5,8 \pm 2,6$ gün KYBÜ ve kardiyoloji servisinde takip edildi.

Çalışmaya alınan hastalar daha önceden herhangi bir nedenle BB kullanım durumlarına göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların 105'i (%12,6) daha önceden BB kullanmakta iken 728'i (%87,4) BB kullanmıyordu.

Cinsiyet bakımından önceden BB alan ve almayan gruplar arasında fark yoktu (erkek cinsiyet %85,7'ye karşı %82,6, $p=0,257$). Önceden BB alan grubun yaş ortalaması $62,12 \pm 10,5$ iken BB almayan grubun yaş ortalaması $60,2 \pm 11,8$ idi ($p=0,110$). Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden HT, DM ve hiperlipidemi (HL) BB alan grupta daha fazla iken (tüm p değerleri $<0,001$) sigara kullanım sıklığı her iki grupta benzer bulundu ($p=0,101$) (Tablo 2).

Hastaların önceki kardiyak hastalık hikayeleri kontrol edildiğinde BB alan grupta kalp yetersizliği, MI, perkütan koroner girişim, koroner arter bypas greft operasyonu hikayesi anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p<0,001$). Hastaların kalp dışı tıbbi hikayeleri incelendiğinde, BB alan grupta periferik arter hastalığı sıklığı daha fazla iken ($p<0,001$) kronik böbrek hastalığı her iki grupta benzer bulundu ($p=0,543$).

Hastaların hastaneye yatış öncesi tedavileri karşılaştırıldığında asetilsalisilik asit (ASA), klopidogrel, statin ve ACEI kullanımı BB alan grupta anlamlı şekilde daha yüksek iken (Tüm p değerleri $<0,0001$) anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) ve kalsiyum kanal blokeri kullanım sıklığı her iki grupta da benzerdi (Tüm p değerleri $>0,5$). Hastaların hastaneye yatış sonrası tedavileri karşılaştırıldığında her iki grupta ACEI, ARB, BB, statin, ASA, klopidogrel, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), nitrat, pozitif inotrop, iv BB ve trombolitik tedavi kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (tüm p değerleri $>0,05$).

Tablo 2. Beta bloker alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Beta bloker almayan (n=728)	Beta bloker alan (n=105)	P değeri
Yaş, yıl	60,2±11,8	62,12±10,5	0,110
Erkek cinsiyet (%)	601 (82,6)	90 (85,7)	0,257
Sigara	395 (54,3)	48 (45,7)	0,101
Hipertansiyon	244 (33,5)	60 (57,1)	<0,0001
Diyabetes Mellitus	143 (19,6)	39 (37,1)	<0,0001
Hiperlipidemi	74 (10,2)	30 (28,6)	<0,0001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	45,3±10,0	40,5±11,6	<0,0001
Sol atriyum çapı (mm)	37,3±4,5	38,2±6,2	0,142
MI lokalizasyonu			0,348
Anteriyor	349 (47,9)	45 (42,9)	
Diğer	379 (52,1)	60 (57,1)	
Önceki MI hikayesi	19 (2,6)	80 (70,2)	<0,0001
Önceki PKG hikayesi	16 (2,2)	78 (74,3)	<0,0001
Önceki KABG hikayesi	2 (0,3)	20 (19)	<0,0001
Periferik arter hastalığı	2 (0,3)	4 (3,8)	<0,0001
Kronik böbrek yetersizliği	20 (2,7)	4 (3,8)	0,543
Kalp yetersizliği	1 (0,1)	9 (8,6)	<0,0001
Önceki tedavi			
ASA	30 (4,1)	100 (95,2)	<0,0001
Klopidogrel	1 (0,1)	18 (17,1)	<0,0001
ACEI	55 (7,6)	32 (30,5)	<0,0001
ARB	40 (5,5)	4 (5,5)	0,756
Statin	4 (0,5)	54 (51,4)	<0,0001
Hastanede başlanan tedavi			
ASA	726 (99,7)	105 (100)	0,591
Klopidogrel	713 (97,9)	102 (97,1)	0,839
DMAH	725 (99,6)	105 (100)	0,510
Beta bloker	678 (93,1)	99 (94,3)	0,778
ACEI	602 (82,7)	84 (80)	<0,001
ARB	29 (4)	5 (4,8)	0,756
Spironolakton	184 (25,3)	36 (34,3)	0,05
Statin	677 (93)	96 (91,4)	0,250
Trombolitik tedavi	236 (32,4)	32 (30,5)	0,691
Primer PKG	438 (60,2)	64 (61)	0,877
Göğüs ağrısı süresi (saat)	3,9±4,0	3,2±3,6	0,085
Hastanede yatış süresi (gün)	5,9±2,7	5,8±2,9	0,702

Sadece hastanede spironolakton kullanımı BB kullanan grupta KY gelişimi ile ilişkili olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,05). Hastaların hastanede yatış süreleri arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Önceden BB kullanan ve kullanmayan gruplar arasında MI lokalizasyonu ($p=0,175$) ve sol atriyum çapı ($38,2\pm6,2$ 'ye karşılık $37,3\pm4,5$, $p=0,142$) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. BB kullanan grupta ejeksiyon fraksiyonu BB kullanmayan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($40,1\pm11,6$ 'e karşılık $45,3\pm10,0$, $p<0,001$, Tablo 2).

Takiplerde tüm hastalara KAG yapıldı. Anjiyografi sonuçlarına göre normal koroner arter, tek ve çok damar hastalığı sıklığı açısından bb alan ve almayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,068$, Tablo 3).

Tablo 3. Beta bloker alan ve almayan hastaların koroner anjiyografi sonuçları

	Beta bloker almayan (n=728)	Beta bloker alan (n=105)	P değeri
Koroner Anjiyografi			
Normal koroner arterler (%)	21 (2,9)	4 (3,8)	0,068
Tek damar hastalığı (%)	337 (46,3)	36 (34,3)	
Çok damar hastalığı (%)	370 (50,8)	65 (61,9)	

Hastaların koroner YBÜ ve kardiyoloji servis takiplerinde BB alan 3 (%2,9) hastada ve BB almayan 35 (%4,8) hastada AF gelişti. Gruplar arasında AF gelişim sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,371$). AF gelişen ve BB alan hastaların 2'sinde BB almayan hastaların ise 32'sinde sinüs ritmi (SR) sağlandı. SR sağlanan hastalar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,228$). BB alan grupta 1 hastada ve BB almayan 3 hastada SR sağlanamadı. BB alan grupta her 2 hastada da SR medikal kardiyoversiyon ile sağlandı. BB almayan ve AF gelişen hastaların 17'sinde (%2,3) spontan olarak, 9'unda (%1,2) ilaçla ve 7'sinde de (%1) elektriki kardiyoversiyon ile SR sağlandı. SR sağlama yöntemi ve başarısı açısından 2 grupta anlamlı istatistiksel farklılık yoktu (Tablo 4)

Tablo 4. Beta bloker alan ve almayan hastaların ritim takip sonuçları

	Beta bloker almayan (n=728)	Beta bloker alan (n=105)	P değeri
Atrial fibrilasyon (%)	35 (4,8)	3 (2,9)	0,371
Sinüs ritm sağlanması (%)	32 (4,4)	2 (1,9)	0,228
Sinüs ritmi sağlama yöntemi			
Spontan (%)	17 (2,3)	0	
Medikal kardiyoversiyon (%)	9 (1,2)	2 (1,9)	
Elektriki kardiyoversiyon (%)	7 (1,0)	0	

Çalışmaya dahil edilen 833 hastanın takibinde 38 hastada AF gelişti (%4,6). İleri analiz için hastalar AF gelişen ve gelişmeyen diye 2 gruba ayrıldı. Hastaların hastane takibinde AF gelişimi açısından cinsiyet farkı saptanmadı (p=0,818). AF gelişen hastaların yaş ortalaması AF gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (65,2±11,4'e karşılık 60,2±11,6, p=0,010, Tablo 5).

Atrial fibrilasyon gelişimi için önemli risk faktörleri olarak kabul edilen DM, HT, HL varlığı, sigara içme oranı, kronik böbrek hastalığı, periferik arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı her iki grupta benzer bulundu (Tüm p değerleri >0,05).

AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında MI lokalizasyonu açısından fark bulunmadı (p=0,306). Hastaneye başvuruda reperfüzyon stratejisi olarak hastaların bir kısmına primer PKG (502 kişi, %60,3) uygulandı, bir kısmına ise trombolitik tedavi (268 kişi, %32,2) verildi. Primer PKG uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında ve trombolitik tedavi verilen ve verilmeyen gruplar arasında AF gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,973 ve p=0,528). Aynı şekilde revaskülarizasyon stratejisi olarak primer PKG ve trombolitik tedavi kullanılması arasında da AF gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların daha önceki kardiyovasküler hastalık hikayeleri incelendiğinde iki grup arasında eski MI, PKG, koroner arter bypas greft operasyonu hikayesi açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tüm p değerleri >0,5). Sadece kalp yetersizliği hikayesi AF gelişen grupta istatistiksel olarak daha anlamlı idi (%5,3'e karşılık %1, p=0,019, Tablo 5).

Hastalardan hastanede takiplerinde miyokard hasar belirteci olarak kreatinin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB) ve troponin T düzeyi gönderildi. Pik CK-MB düzeyi AF gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (248,6±155,6'ya karşılık 183,3±64,5, p=0,020, Tablo 5). Pik troponin T düzeyleri ise her iki grupta da benzerdi (6±3,4'e karşılık 4,7±9,8, p=0,443, Tablo 5).

Hastalara LV duvar hareket bozukluğu, kapak hastalığı ve LA çapını değerlendirmek amacıyla EKO yapıldı. EKO sonuçları karşılaştırıldığında AF gelişen grupta gelişmeyen gruba göre EF anlamlı olarak daha düşüktü (40,8±11,1'e

karşılık $45,0\pm 10,3$, $P=0,040$). Sol atriyum (LA) çapı da yine AF gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede genişti ($40,2\pm 5,0$ 'a karşılık $37,3\pm 4,7$, $p=0,001$). LV hipertrofisi açısından gruplar arasında farklılık yoktu ($\%17,9$ 'a karşılık $\%15,3$, $p=0,713$).

Tablo 5. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	AF gelişen (n=38)	AF gelişmeyen (n=795)	P değeri
Yaş, yıl	65,2±11,4	60,2±11,6	0,010
Erkek cinsiyet	31 (81,6)	660 (83)	0,818
Sigara	15 (39,5)	428 (53,8)	0,083
Hipertansiyon	16 (42,1)	288 (36,2)	0,748
Diyabetes mellitus	9 (23,7)	173 (21,8)	0,779
Hiperlipidemi	4 (10,5)	100 (12,6)	0,708
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	40,8±11,1	45,0±10,3	0,040
Sol atriyum çapı (mm)	40,2±5,0	37,3±4,7	0,001
Sol ventrikül hipertrofisi	5 (17,9)	87 (15,3)	0,713
MI lokalizasyonu			0,306
Anterior	22 (57,9)	372 (46,8)	
Diğer	16 (42,1)	423 (53,2)	
Önceki MI hikayesi	3 (7,9)	96 (12,1)	0,437
Önceki PKG hikayesi	4 (10,5)	90 (11,3)	0,880
Önceki KABG hikayesi	0 (0)	22 (2,8)	0,299
Periferik arter hastalığı	0 (0)	6 (0,8)	0,591
Kronik böbrek yetersizliği	1 (2,6)	23 (2,9)	0,925
Kalp yetersizliği	2 (5,3)	8 (1,0)	0,019
Pik CK-MB	248,6±155,6	183,3±64,5	0,020
Pik Troponin T	6±3,4	4,7±9,8	0,443
VT	2 (5,3)	12 (1,5)	0,079
VF	6 (15,8)	36 (4,5)	0,002
SVO	1 (2,6)	4 (0,5)	0,098
Ölüm	6 (5,6)	55 (6,9)	0,036
Önceki tedavi			
ASA	7 (18,4)	123 (15,5)	0,868
Klopidogrel	2 (5,3)	17 (2,1)	0,208
ACEI	7 (18,4)	80 (10,1)	0,100
ARB	1 (2,6)	44 (5,5)	0,439
Beta bloker	3 (7,9)	102 (12,8)	0,371
Statin	1 (2,6)	57 (7,2)	0,547
Hastane tedavisi			
ASA	38 (100)	793 (99,7)	0,757
Klopidogrel	38 (100)	777 (97,7)	0,830
DMAH	38 (100)	792 (99,6)	0,704
Beta bloker	37 (97,4)	740 (93,1)	0,651
ACEI	24 (63,2)	662 (83,3)	0,128
ARB	3 (7,9)	31 (3,9)	0,309
Statin	34 (89,5)	739 (93)	0,689
Spironolakton	13 (34,2)	207 (26)	0,264
Pozitif inotrop	5 (13,2)	14 (1,8)	<0,0001
Trombolitik tedavi	14 (36,8)	254 (31,9)	0,528
Primer PKG	23 (60,5)	479 (60,3)	0,973
Hastanede yatış süresi (gün)	8,4±6,7	5,8±2,3	<0,0001

Hastaların hastaneye yatış öncesi tedavileri karşılaştırıldığında BB, ACEI, ARB, ASA, klopidogrel ve statin kullanımı açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri >0,05). Hastaların hastaneye yatış sonrası tedavileri karşılaştırıldığında, her iki grupta ASA, klopidogrel, DMAH, BB, ACEI, ARB, statin ve trombolitik ilaç açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri >0,05). AF gelişen grupta pozitif inotropik ajan kullanımı (5 kişi (%13,2)) AF gelişmeyen gruba göre (14 kişi (%1,8)) daha fazlaydı (p<0,001). Aynı zamanda AF gelişen gruptaki 6 kişide (%15,8) VF görülürken AF gelişmeyen grupta 36 kişide (%4,5) VF görüldü (p=0,002). AF gelişen hastaların hastanede yatış süreleri AF gelişmeyen gruba göre daha yüksekti (8,4±6,7 güne karşılık 5,8±2,3 gün, p<0,0001, Tablo 5).

AF gelişen hastaların 15'i (%39,5) tek damar hastası 23'ü (%60,5) ise çok damar hastası idi (p=0,207). Anjiyografi sonuçlarına göre tek damar, çok damar hastalığı açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,373, Tablo 6).

Tablo 6. AF gelişen ve gelişmeyen hastaların koroner anjiyografi sonuçları

	AF gelişen (n=38)	AF gelişmeyen (n=795)	P değeri
Koroner Anjiyografi			
Normal koroner arterler (%)	0 (0)	25 (3,1)	0,373
Tek damar hastalığı (%)	15 (39,5)	358 (45)	
Çok damar hastalığı (%)	23 (60,5)	412 (51,8)	

Hastaneye yatış sonrası AF gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması sonucunda p<0,10 saptanan değişkenler (yaş, KY hikayesi, EF<%40 saptanan hastalar, LA çapı, pik CK-MB düzeyi, VF gelişmesi ve pozitif inotrop kullanımı) çoklu regresyon analizine alındı. Çoklu regresyon analizi sonrasında yapılan değerlendirmede LA çapı (Olasılık oranı=1,113, %95 güven aralığı 1,007-1,229, p=0,036), VF gelişmesi (Olasılık oranı=4,344, %95 güven aralığı 1,385-13,622, p=0,012) ve pozitif inotropik ajan kullanımının (Olasılık oranı=6,050, %95 güven aralığı 1,743-21,003, p=0,005) AF gelişimi için bağımsız prediktörler olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. AF gelişen hastalarda çoklu regresyon analizi sonrası saptanan bağımsız prediktörler

	Olasılık oranı (OR)	Güven aralığı (CI)	P değeri
LA çapı	1,113	1,007-1,229	0,036
Pozitif inotrop	6,050	1,743-21,003	0,005
VF	4,344	1,385-13,622	0,012



5. TARTIŞMA

AF klinikte en sık görülen aritmidir ve sinüs ritmindeki bireylere göre mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde arttırmaktadır (1). Aynı zamanda AF ritim problemi nedeniyle hastaneye yatışların da %35'inden sorumludur (2). STEMI hastalarının %10-20'sinde görülen AF STEMI sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir (7). STEMI sırasında ve sonrasında AF gelişimine katkıda bulunan parametreler LV disfonksiyonu, atrial iskemi, aşırı katekolamin salınımı, sağ ventrikül infarktüsü, ilaçlar ve elektrolit bozukluklarıdır. STEMI sonrası AF gelişimi inme sıklığını ve mortaliteyi de arttırmaktadır (1).

AF'nin başlamasında otonomik aktivitenin rolü önemlidir. STEMI sırasında meydana gelen aşırı katekolamin salınımı AF gelişimine katkıda bulunabilir. Katekolaminler kalp üzerinde bulunan ve kontraktilite, otomatizite ve ileti hızının düzenlenmesinde görev alan beta reseptörleri etkileyerek aritmi oluşumuna yol açabilirler (47).

AF'de hız kontrolü amacı ile en sık kullanılan ilaç grubu olan bb'ler kalpteki nodal sistem, ileti sistemi ve miyositler üzerinde bulunan beta reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Bu reseptörler dolaşımda bulunan epinefrin ve norepinefrinin etkisiyle aktive olan reseptörlerdir. Beta reseptörlerin norepinefrin ve epinefrin tarafından uyarılmasıyla siklik adenozin mono fosfat (AMP) oluşur ve siklik AMP'nin etkisiyle protein kinaz A aktive olarak hücrelere kalsiyum geçişini artırır ve dolayısıyla pozitif inotrop ve kronotrop etki ortaya çıkar. BB'ler norepinefrin ve epinefrin ile yarışmalı olarak bu reseptörlere bağlanırlar ve kalp üzerindeki sempatik etkiyi bloke ederek negatif kronotrop ve inotrop etkiyi ortaya çıkarırlar (37). BB'lerin antiaritmik etkisi de sinoatriyal nod ve ileti sistemi üzerindeki sempatik etkileri önleyerek vücuda gelmektedir. BB'ler sinüs nod hızını, ileti hızını ve aberan pacemaker aktiviteyi baskılayarak aritmi gelişmesini önlerler. Literatürde STEMI sonrası intravenöz ve oral BB kullanımının AF gelişmesi ve uzun dönem mortalite üzerine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Fakat STEMI öncesi BB kullanımının hastane içi AF gelişmesi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız STEMI öncesi herhangi bir nedenle BB

kullanımının STEMI sonrası hastane içi AF gelişim sıklığını azaltıp azaltmadığını araştırmaktı.

STEMI sonrası AF görülme sıklığı reperfüzyon stratejileri ile birlikte azalmıştır (1). Aynı zamanda erken dönemde BB, ACEI ve Anjiyotensin 2 (AT II) reseptör inhibitörleri ve aldosteron antagonistleri gibi ilaçların kullanımı da AF gelişmesini önlemede önemli rol oynamaktadır (1).

Akut MI sonrası AF gelişimi ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve değişik parametrelerin AF gelişimi üzerine etkisi ve AF'nin kısa ve uzun dönem mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır. 1990-97 yılları arasında 2596 AMI hastasının incelendiği çalışmada, Goldberg ve ark. hastalarının %13'ünde AF geliştiğini göstermiştir. AF gelişen hastaların hastane içi ölüm oranı AF gelişmeyen hastalara göre diğer risk faktörleri düzeltildikten sonra bile daha yüksek bulunmuştur (48). 13 858 AMI hastasının incelendiği GUSTO-3 çalışmasında hastane içi AF gelişme oranı %6,5 bulunmuştur. KY, hipotansiyon, 3. derece AV blok ve VF varlığı AF gelişimi ile ilişkili parametreler olarak bulunmuştur. AF gelişen hastalarda hem hastane içi hem de uzun dönem sonuçların daha kötü olduğu gözlenmiştir (49).

STEMI ve NSTEMI hastalarını içeren 1701 hastanın incelendiği bir çalışmada AF sıklığı benzer bulunmuş. AF gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında MI lokalizasyonu açısından fark saptanmayan çalışmada başvuru Killip sınıfı 3-4 olması ve KOAH mevcudiyeti AF gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmış. AF varlığı ventriküler aritmi ve hastane içi kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuş (50). Akut MI'da AF insidansı ve prognostik önemini araştıran GISSI-3 (Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction) çalışmasında hastanede AF görülme oranı %7,8 olarak saptanmış. AF ileri yaş, kadın cinsiyet, yüksek Killip sınıfı, MI, HT ve DM hikayesi varlığı ve KY ile ilişkili bulunmuş. Aynı zamanda AF gelişen hastalarda reinfarktüs, VT ve VF daha sık görülmüş. Diğer prognostik faktörlerin modifikasyonu sonrasında dahi AF'nin hastane içi mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu saptanmış (3).

Akut MI sonrası AF gelişimi ve bunun kısa dönem sonuçları üzerine etkisi 21 785 hastanın incelendiği GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) çalışmasında araştırılmış. Hastaların 1221'inde (%6,2) yeni başlangıçlı AF

saptanmış. AF gelişimi ileri yaş, kadın cinsiyet, komorbid durumların varlığı ve daha kötü hemodinamik durumla ilişkili bulunmuş. Reinfarktüs, şok, pulmoner ödem, kanama ve inme gibi hastane içi advers olaylar AF gelişen grupta daha yüksek bulunmuş (4).

Bizim çalışmamıza yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak sadece STEMI hastaları dahil edildi. AF gelişen grupta yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,010$). AF'nin prediktörleri arasında yer alan HT, DM varlığı ve daha önceden MI, PKG ve KABG ve KBY hikayesi olması açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tüm p değerleri $>0,5$). KY hikayesi AF gelişen grupta daha yüksekti ($p=0,04$). AF gelişen grupta hastane içi ve uzun dönem takipte KY, inme, reinfarktüs, rekürren göğüs ağrısı gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,089$). AF gelişimi ile hastane içi ve 1 aylık takipte ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,036$). Bizim çalışmamızda da VF gelişimi sıklığı AF gelişen grupta gelişmeyen gruba oranla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

Primer perkütan koroner girişim ve trombolitik tedavi uygulanmaya başlandıktan beri hastane içi mortalite ve AF gelişimi azalmış olmakla beraber halen STEMI hastalarında %6-21 oranında AF görülmektedir (7). Kinjo ve ark. 2475 kişinin dahil edildiği primer PKG ile tedavi edilen STEMI hastalarında AF sıklığını değerlendirmiş ve %12 olarak bulmuştur. AF gelişen grubun yaş ortalaması ve Killip sınıfı daha yüksek, daha önceki MI ve serebrovasküler hastalık hikayesi daha fazla, başvuru kan basıncı daha düşük ve kalp hızı daha yüksek olarak saptanmıştır. AF gelişen grupta hastane içi ve 1 yıllık mortalite daha yüksektir (51). Primer PKG uygulanan 3602 hastanın değerlendirildiği HORIZONS-AMI çalışmasında işlem sonrası AF gelişmesinin 3 yıllık mortalite, reinfarktüs, inme ve majör kanama üzerine etkisi araştırılmış. Toplam 147 (%4,5) hastada işlem sonrası AF gelişmiş. AF gelişen hastalarda AF gelişmeyenlere oranla inme, majör kanama, ölüm ve reinfarktüs anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Bu çalışmada primer PKG sonrası AF gelişmesi majör kardiyak sonlanım noktaları üzerine etkisi olan güçlü bağımsız bir öngördürücü olarak kabul edilmiş (52). Trombolitik tedavi uygulanan 40 981 hastanın incelendiği GUSTO-I çalışmasında AF insidansı %10,4 olarak saptanmıştır. AF gelişen hastaların çoğu 3 damar hastası olup başlangıç TIMI-3 akımı AF

gelişmeyenlere göre daha zayıftı. AF'li hastalarda hastane içi inme daha sık görülmüş olup bu gruptaki hastaların yaşı daha ileri, bazal kreatinin değerleri daha yüksek, Killip sınıfı ve kalp hızları daha yüksekti. 30 günlük mortalite AF gelişen hastalarda daha yüksekti (34). Merkezimizde 24 saat primer PKG yapılmakta olup bu çalışmaya reperfüzyon stratejisi olarak hem primer PKG yapılan hem de trombolitik tedavi verilen hastalar alındı. Her iki revaskülarizasyon stratejisi karşılaştırıldığında tedavi seçenekleri arasında AF gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Rathore ve ark.'nın 106 780 adet 65 yaş üstü hastayı incelediği çalışmada hastaların 12055'inde (%11,3) AF gelişmiş olup AF gelişen hastalarda yaş ortalaması daha ileri ve KY ve eski PKG öyküsü daha fazlaydı. Bu hasta grubunun hastane içi mortalitesi de AF gelişmeyen gruba göre daha yüksekti (53). Bu çalışmada AF hem kısa dönem hem uzun dönem sonuçları üzerine etkili bağımsız prediktör faktör olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda AF gelişen hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak AF gelişmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen diğer değişken parametreler değerlendirmeye dahil edildiğinde yaşı AF gelişimi için bağımsız prediktör olmadığı görüldü. Bu çalışmaya benzer şekilde KY hikayesi de AF gelişen hasta grubunda daha yüksek bulundu. Ancak KY'nin AF gelişimi için bağımsız prediktör olmadığı görüldü. Bu çalışmadan farklı şekilde PKG hikayesi her iki grupta benzerdi. Bizim çalışmamızda AF gelişen hasta oranı az olmasından dolayı anlamlı bir farklılık ortaya çıkmadığını düşünüyoruz.

Son yıllarda AMI hastalarında ACEI ve AT II reseptör inhibitörlerinin mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair çalışmalar yayınlanmış ve bu ajanların kullanımıyla kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde AF insidansında azalma sağlanmıştır (54, 55, 56, 57). TRACE çalışmasında 6676 AMI hastası incelenmiş ve AF sıklığı araştırılmıştır. Hastaların 1395'inde (%21) AF gelişmiştir. AF gelişen grup daha yaşlı, kadın cinsiyet oranı daha fazla, LV sistolik disfonksiyonu daha belirgin ve trombolitik tedavi alma oranı daha düşük bulunmuştur (58). KY gelişen 5477 AMI hastasının incelendiği OPTIMAAL çalışmasında hem önceden AF olması hem de hastane içi AF gelişmesi ölüm ve inme sıklığını arttırmıştır (59).

Yukarıdaki çalışmalar Anjiyotensin 2'nin miyositler üzerine bilinen inotropik, kronotropik, kontraktıl ve aritmojenik etkilerinden dolayı ACEI ve AT II

reseptör inhibitörlerinin AF gelişimini önlemedeki etkisini araştırmak üzere yapılmıştır. Bu çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda hem MI öncesi hem de MI sonrası ACEI ve AT2 reseptör antagonisti kullanımı AF gelişen ve gelişmeyen gruplarda benzer bulundu.

Bunun yanında bizim çalışmamıza benzer şekilde aşırı katekolamin salınımı sonucu AF gelişmesini önleme amacıyla bb kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar da mevcuttur. AMI sonrası sistolik disfonksiyon gelişen 1959 hastanın incelendiği CAPRICORN çalışmasında ACEI'ne eklenen karvedilolün AF insidansını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (60). VALIANT çalışmasında 14 703 AMI hastası incelenmiş ve BB ve trombolitik tedavinin daha az uygulandığı hastalarda daha sık AF gözlenmiştir (61). 1401 AMI hastasının incelendiği bir çalışmada BB kullanımı ile AF gelişme sıklığının ilişkisi incelenmiştir. BB kullanımı ile AF sıklığının ters ilişkili olduğu ve AF gelişen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (62).

Park ve ark. AKS ile hospitalize edilen hastalarda değişik BB rejimlerinin AF gelişimi üzerine etkisini incelemiştir. 13 110 STEMI hastasına 3 farklı BB uygulaması yapılmış. Hastaların %21'ine erken dönemde iv BB, %65'ine oral BB ve %4'üne de geç dönem (>24h) BB başlanmış. Erken dönemde oral BB uygulaması ile kardiyojenik şok, ventriküler aritmi ve akut KY insidansında azalma saptanmış (63). 45 592 AKS hastasının incelendiği bir çalışmada (%93'ü STEMI) Chen ve ark. erken dönemde iv BB uygulanması ve oral BB tedavisi ile devam edilmesinin reinfarkt ve VF'yi kısmen azalttığı fakat özellikle KY gelişen hastalarda kardiyojenik şok sıklığını arttırarak mortaliteyi değiştirmediğini göstermiş ve bu çalışma sonucunda erken dönemde hemodinamik stabilizasyon sağlanmadan iv BB kullanımının sakıncalı olduğu bildirilmiştir (41). Emery ve ark. 710 NSTEMI hastası üzerinde erken dönem BB tedavisinin KV sonlanım üzerine etkisini araştırmış. İlk 24 saat içinde BB başlanan grupta hastane içi ve 6 aylık takipte mortalitenin Killip sınıf II/III hastalarda dahi daha az olduğunu göstermiştir (64). 12 824 hastanın incelendiği J-Cypher çalışmasının primer PKG yapılan 910 kişilik alt grup analizinde STEMI sonrası 24 saat içinde primer PKG uygulanan hastalar BB tedavi alan ve almayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. BB alan ve almayan gruplar arasında mortalite, rekürren MI ve KY ile tekrar hospitalizasyon arasında fark olmadığı saptanmış sadece LV

sistolik disfonksiyonu (EF <40) gelişen grupta BB kullanımının sonlanım noktaları üzerine istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (65).

Hirschl ve ark. 664 STEMI hastasında erken ve geç dönem bisoprolol tedavisinin toplam ve kardiyovasküler mortalite üzerine etkisini araştırmış. Hastaların bir kısmına hemen 2,5 mg bisoprolol diğer kısmına AMI'nın 24. saatinden sonra 2,5 mg bisoprolol verilmiş ve erken dönem tedavi verilen grupta mortalite anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (p=0.0022) (66). 2082 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada Halkin ve ark. daha önceden oral BB kullanmayan ve primer PKG yapılan STEMI hastalarında işlem öncesi iv BB kullanımının 30 günlük mortalite üzerine etkisini araştırmış. Çalışmada 1135 hastaya işlem öncesi iv BB verilmiş, 946 hastaya ise tedavi BB verilmemiş. 30 günlük mortalite iv BB kullanılan grupta anlamlı olarak daha az bulunmuş (67).

Yukarıda bahsi geçen çalışmalar AKS hastalarında BB kullanımı ile ilgili çalışmalardır. Bu çalışmaların hepsinde AKS sonrası BB kullanım zamanlaması ve uygulama yolları arasındaki farklılıklar değerlendirilmiş. Çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Kimi hasta grubunda erken dönem BB uygulama mortaliteyi azaltırken kimi hasta grubunda kardiyojenik şok ve dekompanzasyonu arttırmıştır. Bu çalışma gruplarında da bizim çalışmamıza benzer olarak STEMI hastaları bulunmakta ve hem primer PKG hem de trombolitik tedavi uygulanan hastalar yer almaktadır. Fakat bu çalışmalarda hastane öncesi BB kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Bizim çalışmamıza çok benzer formata sahip bir çalışma Harjai ve ark.'nın yaptığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda ayrı ayrı hem primer PKG öncesi hem primer PKG sonrası BB kullanımının etkisi araştırılmış (68,69). Harjai ve ark.'nın primer PKG öncesi BB kullanımının kısa ve uzun dönem sonlanımlar üzerine etkisini incelediği bir çalışmada 2537 hasta değerlendirilmiş. BB alan grupta 1132, almayan grupta 1405 hasta mevcut olan çalışmada BB kullanan grup daha genç, daha yüksek kalp hızı ve kan basıncına sahip, BB kullanan grupta hastane içi ve 1 yıllık takipte ölüm, reinfarktüs, hedef damar revaskülarizasyonu ve inme özellikle hastane içi takipte anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (68).

Bu çalışmada BB kullanımının hastalarda ölüm, reinfarktüs ve inme gibi sonlanım noktaları üzerine etkisi araştırılmış. AF gelişimi ile bu sonlanım

noktalarının ilişkisi ayrıca değerlendirilmemiş. Yine aynı araştırmacıların yaptığı primer PKG sonrası BB kullanımının AMI sonrası klinik sonlanımlar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada BB kullanan grupta 6 aylık mortalite, reinfarktüs, hedef damar revaskülarizasyonu ve inme yine anlamlı olarak daha düşük bulundu (69).

Bizim alışmamızda da STEMI öncesi bb kullanımının hastane içi AF gelişimi üzerine etkisi araştırıldı. AF gelişen ve gelişmeyen hastalar hastane içi ve kısa dönem KY gelişimi, ölüm, inme, reinfarktüs gelişimi açısından takip edildi. AF gelişen hastalar ile AF gelişmeyen hastalar arasında daha önceden BB kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Çoklu regresyon analizi sonrası sadece LA çapının geniş olması, hastanede VF gelişmesi ve pozitif inotrop kullanımının AF gelişimi için bağımsız prediktörler olduğu tesbit edildi.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışma STEMI ile hastaneye yatırılan hastaların incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Prospektif, randomize bir çalışma değildir. Toplam hasta sayısı ve AF gelişen hasta sayısı daha azdı bu yüzden bulgular anlamlılık derecesine ulaşamadı. AF tesbiti için servis takibinde günlük EKG kayıtları ve hastanın şikayetleri dikkate alındı. Devamlı holter monitorizasyonu yapılmadı. Bu nedenle daha kısa süreli AF atakları gözden kaçmış olabilir. AF 'ye yol açabilecek inflamasyon belirteçleri de ayrıca incelenmedi.

ÖZET

ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Hastalarında Önceden Beta Bloker Kullanımıyla Atriyal Fibrilasyon İlişkisi

Amaç: Atriyal fibrilasyon (AF) ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) sonrası en sık görülen ritim bozukluğu olup kısa ve uzun dönem prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Beta blokerler (BB) STEMI hastalarında en sık kullanılan ajanlar olup kısa ve uzun dönem prognozu iyileştirmektedir. BB kullanımı ile hastane içi AF gelişme ilişkisi belirsizdir. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak daha önceden bb kullanımının STEMI hastalarında hastane içi Atriyal Fibrilasyon (AF) gelişimini önleyip önlemediği araştırılmıştır.

Metod: Çalışma retrospektif olup STEMI tanısıyla hastaneye yatırılan 833 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi ve hastalar daha önceden BB kullanan ve kullanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. AF gelişimi açısından takip edilen hastaların AF prediktörleri çoklu regresyon analizine alındı.

Bulgular: Ocak 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında STEMI tanısıyla hastaneye yatırılan 833 hastanın 105'i (%12,6) daha önceden BB kullanmakta iken 728'i kullanmıyordu. Hastaların 38'inde (%4,6) takipte AF gelişti. Önceden BB kullanan ve kullanmayan grupta AF gelişme sıklığı benzer bulundu (%2,9'a karşılık %4,8, p=0,371). Çoklu regresyon analizi sonucunda hastanede pozitif inotrop kullanılması (Olasılık oranı=0,165, %95 güven aralığı 46-590, p=0,006), ventiküler fibrilasyon (VF) gelişmesi (Olasılık oranı=4,573, %95 güven aralığı 1443-14,492, p=0,010) ve LA çapının (Olasılık oranı=1,130, %95 güven aralığı 1015-1257, p=0,025) AF gelişim riskiyle bağımsız ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada STEMI hastalarında daha önceden BB kullanımının hastane içi AF gelişmesini önlemediği, bununla birlikte hastanede pozitif inotrop başlanması, VF gelişmesinin ve LA çapının AF gelişmesi ile bağımsız ilişkili olduğu gösterildi.

Anahtar kelimeler: Atriyal fibrilasyon, beta bloker, miyokard infarktüsü

SUMMARY

Effect of Prior Beta-Blocker Use on In-Hospital Atrial Fibrillation Development in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction

Objective: Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in ST elevation myocardial infarction (STEMI) and it worsens the short and long term prognosis. Beta blocker agents (BB) are commonly used drugs in STEMI and ameliorate prognosis. The previous studies investigated bb effects on mortality in STEMI patients. In this study unlike other studies we investigated the effect of prior bb use on in-hospital AF development in STEMI patients.

Methods: In this retrospective study we investigated 833 STEMI patients followed in cardiology coronary intensive care unit and service. Demographic and clinical features are recorded and patients were divided into two groups according to their BB use status. They are followed for AF development in hospital and predictors of AF were determined by multivariate regression analysis.

Results: 105 (%12,6) of total 833 STEMI patients were using bb priorly and 795 patients were not. AF incidence was %4,6. The incidence of AF in prior bb users and not users was statistically not significant (%2,9, vs %4,8, $p=0,371$). Multivariate regression analysis showed that positive inotropic agent use (Odds Ratio=0,165, %95 Confidence Interval 46-590, $p=0,006$) and ventricular fibrillation occurrence (Odds Ratio =4,573, %95 Confidence Interval 1443-14,492, $p=0,010$) in hospital and left atrial diameter ((Odds Ratio =1,130, %95 Confidence Interval 1015-1257, $p=0,025$) were independently associated with development of AF in STEMI patients.

Conclusions: This study showed that prior BB use is not associated with in-hospital AF development in STEMI patients. Nevertheless positive inotropic agent use, ventricular fibrillation development and left atrial diameter were independent predictors of AF.

Key words: Atrial fibrillation, beta blockers, myocardial infarction

KAYNAKLAR

1. ESC 2010 Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* 2010; 31: 2369-2429.
2. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2008;36:214-22.
3. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, Barlera S, Ledda A, Maggioni AP, Santoro L, Tognoni G; GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart.* 2001 Nov;86(5):527-32.
4. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA Jr et al; GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1031-1036.
5. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation A Report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2014;130: e199-e267.
6. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1992;327:248-254.
7. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.*2009;30:1038-1045.
8. Opie LH. β -blocking agents. In, Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the heart*, eighth edition, Philadelphia, PA; Elsevier Saunders, 2013,12.
9. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997;96:2455-2461.
10. Görenek B. *Aritmiler Nedenleri, Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri.* Nobel Tıp Kitabevleri 2010;234.
11. Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial Fibrillation: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2011;83:61-68.
12. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Eng J Med.* 1998;339:659-666.
13. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58:59-70.

14. Moe GK, Abildskov JA. Observations on the ventricular dysrhythmia associated with atrial fibrillation in the dog heart. *Circ Res*. 1964;4:447-460.
15. Li D, Fahren S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100:87-95.
16. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182-209.
17. Fioranelli M, Piccoli M, Mileto GM, Sgreccia F, Azzolini P, Risa MP et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:743-749.
18. Herweg B, Dalal P, Nagy B, Schweitzer P. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:869-874.
19. Maisel WH. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1269-1270.
20. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 4. Baskı, Cilt 2. Güneş Tıp Kitabevleri 1257-1258.
21. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-844.
22. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
23. Goto S, Bhatt DL, Röther J, Alberts M, Hill MD, Ikeda Y. REACH Registry Investigators. Prevalence, clinical profile and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855-863.
24. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulmann KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969-974.
25. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1998-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
26. Soydan İ. Hipertansiyonla ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. Onat A, editör. TEKHARF Türk Halkını Kalp Sağlığı. 1. Bakı. İstanbul: Yelken Basım;2007. P64-76.
27. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;139:814-819.
28. Wyse DG, Waldo AL, Dimarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron YB. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002;347:1825-1833.

29. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2001;344:1411-1420.
30. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Eng J Med* 1982;306:1018-1022.
31. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991;84:4048.
32. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, Cobbe SM, Vardas PE, Capucci A, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1690-1698.
33. Movahed MR, Hashemzadeh M, Lamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315-318.
34. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: The GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:406-413.
35. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-1045.
36. Mehta RH, Dabbous OH, Granger CB, Kuznetsova P, Kline-Rogers EM, Anderson FA Jr et al. GRACE Investigators. Comparison of outcomes of patients with acute coronary syndromes with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1031-1036.
37. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. Eighth edition. Elsevier Saunders, 2013;12.
38. Lubbe WF, Podzuweit T, Opie LH. Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1622-1633.
39. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L, Yuan W, Bers DM. Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: Roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, and residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res*. 2001;88:1159-1167.
40. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH, Bergstrand R, Huther ML, Beanlands DS et al. Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol*. 1994;74:674-680.

41. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1622-1632.
42. Hirschl MM, Wollmann CG, Erhart F, Brunner W, Pfeffel F, Gattermeier M et al. Benefit of immediate beta-blocker therapy on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1396-1404.
43. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2525-38.
44. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-1536.
45. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136.
46. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
47. Görenek B. Aritmiler Nedenleri, Güncel Tanı ve Tedavi Yöntemleri. Nobel Tıp Kitabevleri 2010;251.
48. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143:519–527.
49. Wong CK, White HD, Wilcox RG, et al. Significance of atrial fibrillation during acute myocardial infarction, and its current management: insights from the GUSTO-3 trial. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 201-7.
50. Atrial fibrillation during myocardial infarction with and without ST segment elevation. Laurent G, Dentan G, Moreau D, Zeller M, Laurent Y, Vincent-Martin M, Lhuillier I, Makki H, Wolf JE, Cottin Y. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005 Jun;98(6):608-14.
51. Kinjo K, Sato H, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D. Prognostic significance of atrial fibrillation/atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003;92:1150–1154.

52. Rene AG, G n reux P, Ezekowitz M, Kirtane AJ, Xu K, Mehran R, Brener SJ, Stone GW. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):236-42
53. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):969-74.
54. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:477-481.
55. Pfeffer MA, McMurray J, Leizerovicz A, Maggioni AP, Rouleau JL, Van de WF. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000;140:727-750.
56. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217-222
57. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832-1839.
58. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
59. Dickstein K, Kjekshus J. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J Cardiol* 1999;83:477-481.
60. The effect of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. How do the treatment effects on total mortality and recurrent myocardial infarction in CAPRICORN compare with previous beta-blocker trials? Otterstad JE, Ford I. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):501-6.
61. Califf RM, Lokhnygina Y, Velazquez EJ, McMurray JJ, Leimberger JD, Lewis EF et al. Usefulness of beta blockers in high-risk patients after myocardial infarction in conjunction with captopril and/or valsartan (from the VALsartan In Acute Myocardial Infarction [VALIANT] trial). *Am J Cardiol*. 2009 Jul 15;104(2):151-7.

62. Antonio Eduardo Pesaro, Alexandre de Matos Soeiro, Carlos Vicente Serrano, Roberto Rocha Giraldez, Renata Teixeira Ladeira, José Carlos Nicolau. Effect of β -Blockers on the Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Mar; 65(3): 265–270.
63. Park KL, Goldberg RJ, Anderson FA, López-Sendón J, Montalescot G, Brieger D et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Beta-blocker use in ST-segment elevation myocardial infarction in the reperfusion era (GRACE). *Am J Med*. 2014 Jun;127(6):503-11.
64. Emery M, López-Sendón J, Steg PG, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Scheuble A et al. GRACE Investigators. Patterns of use and potential impact of early beta-blocker therapy in non-ST-elevation myocardial infarction with and without heart failure: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*. 2006 Dec;152(6):1015-21.
65. Ozasa N, Kimura T, Morimoto T, Hou H, Tamura T, Shizuta S et al, j-Cypher Registry Investigators. Lack of effect of oral beta-blocker therapy at discharge on long-term clinical outcomes of ST-segment elevation acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 1;106(9):1225-33.
66. Hirschl MM, Wollmann CG, Erhart F, Brunner W, Pfeffel F, Gattermeier M et al. Benefit of immediate beta-blocker therapy on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1396-404.
67. Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1780-7.
68. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Grines L, Garcia E, Brodie B, Cox D, O'Neill WW, Grines C. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 15;91(6):655-60.
69. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1773-9.