

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

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA RENİN  
ANJİYOTENSİN SİSTEMİ BLOKERİ KULLANMANIN MİYOKARD  
İNFARKTÜSÜ SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞMESİ SIKLIĞI  
ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Akif ARSLAN**

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. MEHMET ÖZAYDIN**

**ISPARTA-2011**

## TEŞEKKÜR

Asistanlığım sırasında gerek eğitim, gerekse tez aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Özaydın'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah Doğan, Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Doç. Dr. Doğan Erdoğan, Doç. Dr. Ercan Varol ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a,

Eğitimimiz süresince sevinçlerimizi ve üzüntülerimizi beraber yaşadığımız, beni güler yüzleriyle motive eden asistan arkadaşlarıma,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, İç Hastalıkları ve Göğüs Hastalıkları AD'da görevli hocalarım ve asistan arkadaşlarıma,

Hiçbir şey esirgmeden bizleri yetiştiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim anne ve babama, varlığı, desteği ve sabrı için eşim Bahriye Arslan'a ve oğlum Kerem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Akif ARSLAN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇLAR</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Atriyal Fibrilasyon .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama .....	3
2.1.4. Patofizyoloji .....	4
2.1.5. Nedenler .....	6
2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü ve Atriyal Fibrilasyon.....	9
2.3. Renin-Anjiyotensin Sistemi ve Atriyal Fibrilasyon.....	10
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>14</b>
3.1. Hasta Grubu .....	14
3.2. İstatistiksel Analiz.....	16
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>24</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>33</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>34</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>35</b>

**KISALTMALAR**

<b>ADE</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
<b>ADEİ</b>	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>ARB</b>	: Anjiyotensin reseptör blokeri
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>KAG</b>	: Koroner anjiyografi
<b>Mİ</b>	: Miyokard infarktüsü
<b>RAS</b>	: Renin-Anjiyotensin Sistemi
<b>STEMİ</b>	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü



## 1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Atriyal fibrilasyon (AF) klinikte en sık rastlanılan aritmidir ve ritim problemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %35'inden sorumludur. Prevalansı genel toplumda %0,4 ile %1 arasında değişmekte ve yaşla artmaktadır. İleriye dönük çalışmalarda 40 yaşın altında AF insidansı yılda %0,1'den azken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda %1,5'a, erkeklerde ise %2'ye çıkmaktadır (1). Türkiye'de yapılan bir çalışmada AF prevalansı %1,25, insidansı ise %0,135 olarak bulunmuştur (2).

Atriyal fibrilasyon ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarının yaklaşık %10-20'sinde komplikasyon olarak AF görülmektedir ve ileri yaş, kalp yetersizliği ve ciddi sol ventrikül hasarı olan hastalarda sıklığı daha da artmaktadır (1).

Atriyal fibrilasyon için anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), aldosteron antagonistleri, statinler ve omega-3 poliansatüre yağ asitleri ile yapılan tedaviler "upstream" tedaviler olarak anılmaktadır ve miyokardiyal yeniden şekillenmenin engellenmesi veya geciktirilmesine yönelik tedavilerdir. Böylelikle AF gelişimi engellenebilir veya gelişmişse nüks veya kalıcı AF oluşmasının önüne geçilebilir (3).

Akut Mİ ve kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmalarda renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri almanın yeni başlangıçlı AF gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir (4-8). Kardiyoversiyon yapılan hastaların incelendiği bazı çalışmalarda ADEİ almanın sinüs ritmi idamesini kolaylaştırdığı ve nüksü azalttığı gösterilmiştir (9-12). Kardiyak cerrahi sonrası yapılan çalışmaların birisinde RAS blokeri alan grupta AF gelişme insidansı almayan gruba benzer saptanmışken (13), bir başka çalışmada RAS blokeri alan grupta AF gelişme insidansı almayan gruba göre daha düşük oranda saptanmıştır (14).

Daha önceden yapılan akut Mİ ve RAS blokeri çalışmalarında, bu ajanların miyokard infarktüsü sonrası verilmesi ile uzun dönem AF sıklığının azaldığı gösterilmiştir (4,5). Bizim çalışmamızın önceki çalışmalardan farkı ise akut Mİ öncesinde RAS blokeri (ADEİ ve/veya ARB) kullanmanın Mİ sonrası akut dönemde AF gelişmesi üzerine olan etkisinin araştırılması olacaktır.

Çalışmaya STEMI tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 1000 hasta alındı. Bu hastalarda hastane içi AF gelişme sıklığı ve önceden RAS blokeri kullanmanın AF gelişme sıklığı üzerine olası etkisi araştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Atriyal Fibrilasyon

#### 2.1.1. Tanım

Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal aktivasyon sonucu atriyumda mekanik fonksiyonlarda bozulma ile karakterize bir taşiaritmidir. Elektrokardiyografik olarak, düzenli P dalgalarının yerini, büyüklük, şekil ve zamanlama olarak değişen hızlı fibrilasyon dalgaları alır. Atriyal hız 400/dk veya daha fazladır. Ventriküler yanıt genellikle düzensizdir ve sıklıkla hızlıdır. Ancak atriyoventriküler nodun elektrofizyolojik özelliklerine, otonomik kontrolüne ve hastanın kullanmakta olduğu ilaçlara bağlı olarak ventrikül cevabı değişebilir.

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Atriyal fibrilasyon klinikte en sık rastlanılan aritmidir ve ritim problemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %35'inden sorumludur. Son 20 yılda, nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak kronik kalp hastalığı prevalansındaki artış ve ayakta izleme cihazlarının kullanımındaki artış nedeniyle AF tanısıyla hastaneye yatışlar %66 oranında artmıştır. Atriyal fibrilasyon prevalansı genel toplumda %0,4 ile %1 arasında değişmekte ve yaşla artarak 80 yaş üzerinde %8'e çıkmaktadır. İleriye dönük çalışmalarda 40 yaşın altında AF insidansı yılda %0,1'den az iken, 80 yaşın üzerinde kadınlarda %1,5'a, erkeklerde ise %2'ye çıkmaktadır (1).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada AF prevelansı %1,25, insidansı ise %0,135 olarak bulunmuştur (2).

#### 2.1.3. Sınıflama

Avrupa Kalp Cemiyeti tarafından 2010 yılında yayınlanan AF tedavi kılavuzunda klinik olarak AF 5 kategoride sınıflandırılmıştır (3).



**İlk kez tanı alan AF:** İlk kez ortaya çıkan AF ile müracat eden her hasta aritminin süresinden veya AF ile semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak ilk kez tanı alan AF olarak tanımlanır.

**Paroksizmal AF:** Çoğunlukla 48 saat içinde kendi kendine sonlanan ve yılda en az 2 kez tekrarlayan AF'dir. Ataklar 7 güne kadar devam edebilmektedir. Kırk sekiz saatlik zaman noktası klinik açıdan önemlidir çünkü bu zaman noktasından sonra spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı 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.

Atriyal fibrilasyon atağı diyebilmek için atağın 30 sn'den uzun sürmesi ve geri dönüşlü bir nedenin olmaması gerekmektedir. Akut Mİ, kardiyak cerrahi, perikardit, miyokardit, hipertiroidi, akut akciğer hastalıkları durumunda gelişen AF ikincil AF olarak değerlendirilir ve çoğunlukla altta yatan nedenin tedavi edilmesi AF'yi sonlandırır.

Tek başına AF (Lone AF), hipertansiyon da dahil olmak üzere kardiyopulmoner hastalıklara ait klinik ya da ekokardiyografik kanıt olmaksızın AF'si olan 60 yaş altındaki hastaları kapsar. Çalışmalarda tek başına AF'nin tüm vakaların %12-%30 kadarından sorumlu olduğu saptanmıştır (1).

#### 2.1.4. Patofizyoloji

Eldeki veriler AF'de elektrofizyolojik mekanizma olarak, fokal aktivasyon ve çoklu dalgacık hipotezlerini desteklemektedir. Fokal aktivasyon hipotezine göre atriyumun çeşitli bölgelerinden hızlı uyarılar çıkmaktadır ve bu bölgelere ablasyon uygulandığında AF'nin sonlandığı görülmüştür. Bu hızlı atriyal uyarılar en yaygın olarak pulmoner venlerden kaynaklanmakla beraber, süperior vena kava, Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ve koroner sinüs

bölgelerinden de kaynaklanabilir (15). Çoklu dalgacık hipotezine göre atriyal kaslar boyunca çoğalan bağımsız dalgacığın kaotik şekilde sürekli iletimi ile AF devam etmektedir. Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgalarının birbirleri ile etkileşmesi sonucunda dalga kırılması ve yeni dalga oluşması meydana gelmektedir. İlerleyen dalga sayısı kritik düzeyin altına inmediği sürece aritmi devam etmektedir (3).

Atriyal fibrilasyonda en sık görülen histopatolojik değişiklikler atriyal fibrozis ve atriyal kaslarda kitle kaybıdır. Yapılan histolojik incelemelerde atriyal fibrozisin, normal atriyal lifler arasında yama tarzında olduğu görülmüştür. Valvüler kalp hastalığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda hafif fibrozis bulunan hastalarda kardiyoversiyonun, ağır fibrozis bulunan hastalara oranla daha başarılı olduğu saptanmıştır. Bu durum da atriyal fibrozisin ısrarcı AF gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir (16).

Apoptoz sonucu oluşan intersitisyel fibrozis atriyal miyositlerin yerine geçerek miyofibrillerin yok olmasına ve hücreler arası bağlantının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum da atriyal dilatasyona katkıda bulunmaktadır. Atriyumların dilatasyonu RAS'ın da aralarında bulunduğu bazı moleküler yolları aktive etmektedir. Atriyal fibrilasyon hastalarına ait atriyal dokuda anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (1).

Atriyal fibrilasyon oluşmasında elektriksel yeniden şekillenmenin de katkısı olduğu düşünülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde başlangıçta elektriksel uyarı ile başlatılan AF kendiliğinden sonlanmakta olduğu, ancak birkaç indüklemeye ardından atak sürelerinin uzamakta olduğu gözlenmiştir (17). Atriyal fibrilasyona eğilimdeki artış, etkili refraktör dönemin kısalması ve atak süresinin uzaması ile açıklanmıştır. Bu durum da 24 saatten daha kısa süredir AF olan hastalarda kardiyoversiyon başarısının daha yüksek olduğunu açıklar. Elektriksel yeniden şekillenme sonucunda uzun süreli AF, atriyal kasılma fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. İsrarcı AF sonrası sinüs ritmine döndürülen hastalarda atriyal kasılma fonksiyonlarının normale dönmesi günler hatta haftalar almaktadır (1).

### 2.1.5. Nedenler

Atriyal fibrilasyon MI, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli, ilaç ve alkol alımı, hipertiroidi ve bazı metabolik bozukluklar sonrası ortaya çıkabilir. Nedenler ortadan kaldırılınca AF sonlanabilir. Genellikle altta yatan bir kalp hastalığının belirtisidir. En sık karşılaşılan kalp kökenli hastalıklar olarak kalp kapak hastalıkları (başta mitral kapak hastalıkları), koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, hipertansiyon, kardiyak ve mediastinal tümörler sayılabilir (1). Atriyal fibrilasyonun ailesel kökenli olabileceğini ve bu patolojik aritmiyi uyaran gen lokalizasyonlarının bulunduğunu belirten yayınlar mevcuttur (18).

Hipertansiyonun kalp üzerine etkilerinden biri sol ventrikül hipertrofinesine neden olmasıdır. Framingham çalışmasında elektrokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastalarda AF gelişim riski 3–3,8 kat artarken, ekokardiyografik olarak sol ventrikül duvar kalınlığının her 4mm'lik artışında AF gelişme riskinin %28 oranında arttığı görülmüştür. Hipertansif hastalarda sol ventrikül dolu basıncının artması veya sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu olması nedeniyle atriyal dilatasyon gelişebilmektedir. Framingham çalışmasında ekokardiyografik olarak sol atriyum boyutlarındaki her 5mm'lik artışın AF gelişimini %39 oranında arttırdığı gösterilmiştir (19).

Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada AF gelişme insidansı yıllık %0.94 olarak saptanmıştır (20). Kırkdört yıl süren Manitoba çalışmasında, hipertansif hastalarda normotansif hastalara göre AF gelişim riski 1.42 kat daha fazla saptanmış (21). LIFE (The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension) çalışmasında kan basıncındaki her 10mmHg'lik artışın AF gelişimini %6 oranında arttırdığı gösterilmiştir (22).

En sık rastlanan kronik hastalıklardan olan diabetes mellitus (DM) ile AF arasındaki ilişki bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalardan biri olan Framingham çalışmasında, DM'nin AF için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (23). Daha fazla sayıda (n= 293124) hastanın incelendiği başka bir çalışmada yine DM varlığı AF için bağımsız bir risk faktörü olarak gözlenmiştir (24). VALUE (Valsartan Antihypertensive Long Term Use Evaluation) çalışmasının alt

grup analizlerinde yeni başlangıçlı DM gelişen hastalarda, DM gelişmeyen hastalara göre AF gelişmesi anlamlı şekilde daha fazla gözlenmiştir (25).

Yapılan çalışmalarda obezitenin AF sıklığını arttırdığı gözlenmiştir ancak mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksinin artması ile hem sol atriyum boyutlarında hem de AF riskinde artış saptanmıştır (26). Komponentlerinden birisinin de obezite olduğu metabolik sendrom hastalarında yapılan bir çalışmada AF riskinin arttığı gözlenmiştir (27).

Kalp yetersizliğinin özellikle yaşlı hastalarda kardiyovasküler nedenle hastaneye yatışların önemli bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir. Yaş, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, Mİ gibi durumlar hem AF hem de kalp yetersizliği için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Framingham çalışmasında AF'si olan hastaların %42'sinde hayatlarının herhangi bir döneminde kalp yetersizliği meydana gelmiştir (28). Framingham çalışmasında kalp yetersizliğinin AF riskini erkeklerde 4,5 kat, kadınlarda ise 5,9 kat arttırdığı gözlenmiştir (23). Atriyal fibrilasyon gelişmesinin kalp yetersizliğinin evresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hafif – orta kalp yetersizliğinde AF prevalansı %10-20 iken, daha ileri evrelerde prevalans %50' lere ulaşmaktadır (29). Framingham çalışmasında AF'li hastalarda gelişen kalp yetersizliğinin mortaliteyi erkeklerde 2,7 kat, kadınlarda 3,1 kat arttırdığı gözlenmiştir. Öncesinde kalp yetersizliği olup sonrasında AF gelişen hastalarda da benzer şekilde mortalitenin erkeklerde 1,6 kat ve kadınlarda 2,7 kat arttığı gösterilmiştir (28). AF'nin sık karşılaşılan nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Tablo 1: Atriyal fibrilasyonun sık karşılaşılan nedenleri (1)

**Elektrofizyolojik bozukluklar**

Artmış otomatisme (fokal atriyal fibrilasyon)

İletim anormallikleri (yeniden giriş)

**Atriyal basınç artışı**

Kalp kapak hastalıkları

Miyokardiyal hastalıklar

Sistemik ve pulmoner hipertansiyon

İntrakardiyak tümörler ya da trombüsler

**Atriyal iskemi**

Koroner arter hastalığı

**İnflamatuvar ve infiltratif hastalıklar**

Perikardit

Amiloidoz

Miyokardit

Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

**İlaçlar**

Alkol

Kafein

**Endokrin bozukluklar**

Hipertiroidi

Feokromositoma

**Otonomik değişiklikler**

Parasempatik ve sempatik aktivite artışı

**Nörojenik nedenler**

Subaraknoid kanama

Hemorajik olmayan inme

**Atriyum duvarının primer veya metastatik hastalıkları****Postoperatif atriyal fibrilasyon**

Kardiyak, pulmoner ya da özofagus cerrahisi sonrası

**Konjenital kalp hastalıkları****Tek başına (Lone) atriyal fibrilasyon****Ailesel atriyal fibrilasyon**

## 2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü ve Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon STEMI sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir. ST elevasyonlu MI hastalarının yaklaşık %10-20'sinde komplikasyon olarak AF görülmektedir ve ileri yaş, kalp yetersizliği ve ciddi sol ventrikül hasarı olan hastalarda sıklığı daha da artmaktadır. ST elevasyonlu MI sonrası AF gelişen hastalarda AF gelişmeyenlere oranla inme ve ölüm oranları daha fazla saptanmıştır (1). Atriyal fibrilasyon gelişmesi için sol ventrikül disfonksiyonu, atriyal iskemi veya infarktüs, sağ ventrikül infarktüsü, perikardit ve katekolamilerin aşırı salınması gibi bazı durumlar hazırlayıcı nedenler olabilir (1).

Son on yılda artan medikasyon (ADEİ, ARB, beta blokerler) ve perkutan koroner girişimlerin sık yapılması nedeniyle AF görülme sıklığı azalmıştır. Akut MI sonrası yapılan çalışmalarda AF gelişmesi için yüksek yaş, başvuru anında yüksek kalp hızı olması, kalp yetersizliği semptomları bulunması ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olması prediktör faktörler olarak bulunmuştur (30).

GUSTO I (Global Utilisation of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) çalışmasında MI sonrası AF gelişen hastalarda hastane içi mortalite anlamlı şekilde daha fazla saptanmış ve ek olarak re-infarktüs, kardiyojenik şok, kalp yetersizliği ve asistoli insidansı daha fazla saptanmıştır (31). Yine aynı çalışmada AF gelişen hastalarda 30 günlük mortalite AF gelişmeyenlere oranla anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır (31).

OPTIMAAL (The Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) çalışmasında başvuru anında AF olan hastalarda ritim problemi olmayan hastalara göre hastane içi mortalite, kardiyovasküler nedenlerle ölüm ve inme daha fazla saptanmıştır. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (32).

TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) çalışmasında, MI sonrası kalp yetersizliği gelişen hastalarda AF olması mortalite artışı ile primer olarak ilgili bulunmuştur (33).

### 2.3. Renin-Anjiyotensin Sistemi ve Atriyal Fibrilasyon

Renin-anjiyotensin sistemi kan hacmi ve sistemik vasküler rezistans regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Böylece kardiyak outputu ve arteriyal basıncı etkilemektedir (34).

Renin afferent arteriyollerin glomerüllere girdiği yerde bulunan Jukstaglomerüler hücrelerde depolanır ve kana salınır. Renin salınmasını uyaran başlıca 3 faktör vardır. Afferent arteriyolde basıncın düşmesi, jukstaglomerüler hücrelerin üzerinde bulunan beta 1 adrenoreseptörler aracılığı ile sempatik sinir sistemi aktivasyonu olması ve böbrek distal tübüllerinde sodyumun azalmasıdır (34). Distal tübülün jukstaglomerüler hücrelere komşu olan Macula densa adlı özelleşmiş hücreleri mevcuttur. Bu hücreler tübüler sıvı içindeki sodyum ve klor iyonlarına duyarlı olup tübüler sıvıda NaCl miktarındaki azalma jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımına yol açmaktadır. Renin kana salındığında anjiyotensinojen üzerine etki yaparak anjiyotensin I oluşmasını sağlar. Anjiyotensin I, büyük kısmı akciğerlerde bulunan ADE aracılığıyla anjiyotensin II' ye dönüştürülür (34). Anjiyotensin II etkilerini başlıca AT1 ve AT2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Klinikte vazokonstriksiyon, miyosit hipertrofisi, antinatriürez gibi zararlı etkilerinin çoğundan AT1 reseptörleri sorumludur. AT2 reseptörleri ise zıt etki göstererek vazodilatör ve kardiyoprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (34). Anjiyotensin II, AT1 reseptörleri aracılığı ile arteriyolleri ve prekapiller sfinkterleri kasarak total periferik rezistansı artırır. Sempatik sinirlerden norepinefrin salınımını kolaylaştırır ve sinaptik aralıktan norepinefrin geri alınımını inhibe ederek sempatik adrenerjik fonksiyonu artırır. Kardiyak ve vasküler hipertrofiye neden olur. Adrenal korteksten aldosteron salınımına yol açarak böbreklerden su ve sodyum geri alınımını artırır. Posterior hipofizden antidiüretik hormon salınımını uyarak böbreklerden su geri alınımını artırır ve beyindeki susama merkezini uyarır (34).

Tablo 2: Anjiyotensin II'nin AT1 reseptörü üzerinden gösterdiği etkiler (34)

<p>A-Sistemik dolaşan anjiyotensin II etkileri</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Vazokonstriksiyon</li> <li>2- Steroidojenik (aldosteron) etki</li> <li>3- Dipsojenik etki</li> <li>4- Renin baskılayıcı etki</li> </ol>
<p>B- Lokal hormon etkisi ile dokuya özel etkileri</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Mitojenik etki (kalp ve damar miyositleri, fibroblastlar)</li> <li>2- İnotropik , kronotropik, kontraktıl ve aritmojenik etki (kardiyomiyositler)</li> <li>3- Trombojenik etki (plazminojen aktivatör inhibitörü)</li> <li>4- Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu</li> <li>5- İyon transport kanallarına etki (miyositler, renal hücreler)</li> <li>6- Nöroeksitasyon etkisi (sempatik sinir sonlanmalarına etki)</li> <li>7- Endotelin salınması (endotel hücreleri)</li> <li>8- Vazopressin uyarılması (santral sinir sistemi)</li> </ol>

Renin-anjiyotensin sistemi iki mekanizma ile aritmiye neden olabilir: Mitojen aktivated protein kinaz ekspresyonunun artması ve kollajenez aktivitesinin azalması ile ilişkili yapısal yeniden şekillenme ve atriyal efektif refraktör periyodun ve aksiyon potansiyel süresinin kısalması ile ilişkili elektriksel yeniden şekillenme (35).

İntersitisyel fibrozisin AF oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (1). Miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği gibi miyokardiyal fibrozis bulunan durumlarda AF'ye yatkınlık olması bu durumu desteklemektedir. Yine lone AF'si olan hastalarda yapılan çalışmalarda atriyal biyopsilerde fibrozis derecesi arttıkça AF sıklığının arttığı gösterilmiştir (36). Fibrotik dokuda yeniden giriş (re-entry) daha kolay oluşur ve aritmiye yatkınlık mevcuttur. Anjiyotensin II arteriyel vazokonstriksiyona neden olarak afterload ve kardiyak duvar gerilimi artırır, sol ventikül hipertrofisine ve atriyal dilatasyona neden olur ve bu suretle aritmiye zemin hazırlar (35).

Hipertansiyon, kalp yetersizliği veya inflamasyon ile ilişkili miyokard yeniden şekillenmesini engellemeye veya geciktirmeye yönelik "upstream" tedavi,



yeni AF gelişimini engelleyebilir (birincil korunma) veya, bir kez oluşmuşsa, nüksünü veya kalıcı AF'ye ilerlemesini engelleyebilir (ikincil korunma) (3). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB'ler, aldosteron antagonistleri, statinler ve omega-3 poliansatüre yağ asitleri ile yapılan tedaviler genellikle AF için "upstream" tedaviler olarak anılmaktadır (3).

Akut Mİ ve kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmalarda renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri almanın yeni başlangıçlı AF gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir (4-8). Hipertansif hastaların incelendiği bazı çalışmalarda RAS blokeri almanın yeni başlangıçlı AF gelişim sıklığını azalttığı gözlenmişken (22, 37), başka bir çalışmada ADEİ alan grup ile plasebo alan grup arasında AF gelişim sıklığı açısından fark saptanmamıştır (38). Kardiyoversiyon yapılan hastaların incelendiği bazı çalışmalarda ADEİ almanın sinüs ritmi idamesini kolaylaştırdığı ve nüksü azalttığı gösterilmiştir (9-12). Kardiyak cerrahi sonrası yapılan çalışmaların birisinde RAS blokeri alan grupta AF gelişme insidansı almayan grupla benzer saptanmışken (13), bir başka çalışmada RAS blokeri alan grupta AF gelişme insidansı almayan gruba göre daha düşük oranda saptanmıştır (14).

Dokuz randomize çalışmanın ve toplam 72469 hastanın incelendiği bir meta analizde (39), RAS blokeri kullanma ile yeni başlangıçlı AF gelişmesinde toplamda %18 risk azalması olduğu gözlenmiştir. Bu risk azalması ADEİ ile yapılan çalışmalarda, ARB ile yapılan çalışmalardan daha belirgin saptanmıştır. Ayrıca %43'lük risk azalması ile en yüksek risk azalması kalp yetersizliği hastalarında saptanmıştır.

Toplam 56308 hastanın ve 11 randomize çalışmanın incelendiği başka bir meta analizde (40) ADEİ ve ARB'lerin AF gelişiminde %28 relatif risk azalması sağladığı gözlenmiştir. Bu etki her iki ilaç grubunda da benzer saptanmıştır ve en yüksek risk azalması kalp yetersizliği hastalarında gözlenmiştir.

Yirmi bir çalışmanın ve 91381 hastanın incelendiği başka bir meta analizde (41) RAS blokeri kullanımı ile AF gelişmesi için toplamda %25 risk azalması gözlenmiştir. Hem primer hem de sekonder korumada RAS blokerinin AF gelişimi engellediği gözlenmiştir (sırasıyla %24 ve %27 risk azalması).

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi RAS'nin AF gelişmesinde önemli olduğu görülmektedir ve bu sistemin bloke edilmesi ile AF

gelişimi önlenmektedir. Önceden yapılan akut Mİ sonrası AF gelişimini araştıran çalışmalarda, hastalara Mİ sonrası RAS blokeri verilmiş ve AF gelişimi araştırılmıştır. Ancak literatürde Mİ öncesi RAS blokeri almanın AF gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışma yoktur. Biz bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak Mİ öncesinde RAS blokeri almanın, Mİ sonrası AF gelişme sıklığı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya STEMİ tanısı ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Şevket Demirel Kalp Merkezi'ne yatırılarak koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar alındı. Çalışma retrospektif olarak planlandı. Ocak 2004 ile Aralık 2009 tarihleri arasında toplam 7864 hasta tarandı ve 1028 STEMİ hastası incelendi. Bu hastalardan 28'i dışlama kriterlerine uyduğu için çalışmadan dışlandı (hipertiroidi [n=11], hastaneye başvuruda AF olması [n=7], ciddi kalp kapak hastalığı [n=5], primer perkutan koroner girişim yapılması [n=4] ve sepsis [n=1]).

ST elevasyonlu Mİ tanısı, kardiyak enzimlerdeki yükseliş ve/veya düşüş ile birlikte iskemik semptomlar olması (20 dakikadan uzun süre devam eden göğüs ağrısı) ve anlamlı EKG değişikliği olması (birbirine komşu ardışık en az iki derivasyonda J noktasından itibaren V2-3'te erkeklerde  $\geq 0,2\text{mV}$ , kadınlarda  $\geq 0,15\text{mV}$  veya diğer derivasyonlarda  $\geq 0,1\text{mV}$  ST elevasyonu olması veya yeni gelişen sol dal bloğu olması) kriterlerinden en az birinin daha olması ile konuldu (42). Akut Mİ başlangıç zamanı olarak hastadan alınan bilgi esas alındı.

Kararsız anjina pektoris olan hastalar, ST elevasyonsuz Mİ olan hastalar, koroner bypass operasyonu veya invazif kardiyak işlemler sonrası meydana gelen Mİ hastaları, başvuru anında AF'si olan hastalar, orta-ciddi kalp kapak hastalığı olan hastalar, 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. Ayrıca merkezimizde rutin olarak yapılmadığı için hasta grubunun homojenitesi bozulmaması için primer perkutan koroner girişim yapılan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalar Mİ öncesi RAS blokeri (ADEi ve/veya ARB) kullanma durumuna göre RAS blokeri kullanan ve kullanmayan 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  $\geq 140$  mmHg veya diyastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg) ölçüt alındı (43). Diyabetes mellitus varlığı için daha önceden kan şekeri yüksekliği saptanmış olması (açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dL) veya insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanıyor olması ölçüt alındı (44). Dislipidemi için daha önceden antihiperlipidemik ilaç kullanıyor olması veya son yayınlanan kılavuzda hasta gruplarına göre tavsiye edilen değerlerin üzerinde değer saptanması ölçüt alındı (45). Daha önceden kullandığı ilaç varlığında ilaçların dozları ve kullanım süreleri kaydedildi.

Hastaların daha öncesine ait koroner arter hastalığı hikayeleri (geçirilmiş MI, geçirilmiş perkutan 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 monitörizasyon 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. Atriyal 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, VLDL Kolestrol ve trigliserid düzeyi ölçüldü. LDL seviyesi TK-(TG/5+ HDL) formülü ile hesaplandı. 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. Hastalara hastaneden çıkmadan koroner anjiyografi

(KAG) yapıldı. Hastaların damar lezyonları kaydedildi. Herhangi bir koroner arterde %50 ve üzerinde darlık yapan lezyon olması anlamlı darlık olarak kaydedildi.

### **3.2.İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS sürüm 11 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart deviasyon (minimum-maksimum değerler) şeklinde sunuldu. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student t testi, non-parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edildi. Atriyal fibrilasyonu olan ve olmayan grupların karşılaştırması sonucunda  $p<0.10$  saptanan değişkenler (sigara, hipertansiyon hikayesi, statin kullanımı, hastanede statin başlanması, hastanede RAS blokeri başlanması, hastanede pozitif inotrop başlanması, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, yaş, sol atriyum çapı ve ejeksiyon fraksiyonu) çoklu regresyon analizine alındı.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 26 ile 90 arasındaydı ve yaş ortalaması  $61\pm 12$  olarak saptandı. Hastaların 814'ü (%81,4) erkek idi. Hastalar ortalama  $6,2\pm 1,5$  gün hastanede yatırılarak takip edildi.

Çalışmaya alınan hastalar daha önceden RAS blokeri kullanma durumlarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların 247'si (%24,7) daha önceden RAS blokeri almakta iken 753'ü (%75,3) RAS blokeri almıyordu.

Erkek cinsiyet önceden RAS blokeri almayan grupta daha fazlaydı (%85,4'e karşı %69,2,  $p<0,0001$ ). Önceden RAS blokeri alan hastaların yaş ortalaması daha yüksekti ( $64\pm 12$ 'e karşı  $60\pm 11$ ,  $p<0,0001$ ). Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi sıklığı RAS blokeri alan grupta daha fazla iken (Tüm p değerleri  $<0,0001$ ), sigara kullanım sıklığı RAS blokeri almayan grupta daha fazlaydı (%63,5'e karşı %43,3,  $p<0,0001$ , Tablo 3).

Hastaların önceki kardiyak hastalık hikayeleri incelendiğinde her iki grupta önceden AF gelişme hikayesi benzer saptandı (%0,8'e karşı %1,2,  $p=0,55$ ). Bununla birlikte, RAS blokeri alan grupta Mİ, perkütan koroner girişim, koroner arter bypas grefti operasyonu ve kalp yetersizliği hikayesi anlamlı şekilde daha fazla saptadı (Tüm p değerleri  $<0,05$ ). Hastaların diğer tıbbi hikayeleri incelendiğinde, her iki grupta periferik arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği ve serebrovasküler olay sıklığı benzer bulundu (Tüm p değerleri  $>0,05$ , Tablo 3).

Hastaların yatış öncesi tedavileri karşılaştırıldığında statin, beta bloker, asetil salisilik asit ve klopidogrel kullanımı, RAS blokeri alan grupta anlamlı şekilde daha fazlaydı (Tüm p değerleri  $<0,05$ ). Hastaların hastaneye yatış sonrası tedavileri karşılaştırıldığında her iki grupta trombolitik ilaç, heparin, statin, beta bloker, asetil salisilik asit, klopidogrel kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri  $>0,05$ ). Hastaneye yatıştan sonra RAS blokeri başlanması açısından da her iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, önceden RAS blokeri alan grupta bu ilaçlar daha yüksek oranda başlanmıştı (%98,4' karşı %95,9,  $p=0,06$ , Tablo 3).

Tablo 3: RAS blokeri almayan ve alan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	RAS blokeri almayan (n=753)	RAS blokeri alan (n=247)	p değeri
Yaş, yıl	60 ±11	64±12	<0,0001
Erkek cinsiyet	643 (85,4)	171 (69,2)	<0,0001
Sigara	478 (63,5)	107 (43,3)	<0,0001
Diyabetes mellitus	120 (15,9)	87 (35,2)	<0,0001
Hipertansyon	226 (30,0)	187 (75,7)	<0,0001
Hiperlipidemi	166 (22,0)	95 (38,5)	<0,0001
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	41±9	41±8	0,78
Sol atriyum çapı (mm)	39±4	40±4	0,07
Mİ lokalizasyonu			0,24
Anterior	361 (47,9)	129 (52,2)	
Diğer	392 (52,1)	118 (47,8)	
Önceki AF hikayesi	6 (0,8)	3 (1,2)	0,55
Önceki Mİ hikayesi	17 (2,2)	25 (10,1)	<0,0001
Önceki PKG hikayesi	25 (3,3)	30 (12,1)	<0,0001
Önceki KABG hikayesi	13 (1,7)	11 (4,5)	0,01
Periferik arter hastalığı	8 (1,1)	4 (1,6)	0,48
Kronik böbrek yetersizliği	5 (0,7)	2 (0,8)	0,81
Kalp yetersizliği	19 (2,5)	14 (5,7)	0,02
Serebrovasküler olay	13 (1,7)	7 (2,8)	0,28
Önceki tedavi			
Statin	52 (6,9)	45 (18,2)	<0,0001
Beta bloker	50 (6,6)	92 (37,2)	<0,0001
Asetil salisilik asit	130 (17,3)	137 (55,5)	<0,0001
Klopidogrel	19 (2,5)	14 (5,7)	0,02
Hastanede başlanan tedavi			
Beta bloker	721 (95,8)	239 (96,8)	0,48
Statin	637 (84,6)	203 (82,2)	0,37
RAS blokeri	722 (95,9)	243 (98,4)	0,06
Asetil salisilik asit	747 (99,2)	245 (99,2)	0,98
Heparin	753 (100)	246 (99,6)	0,08
Klopidogrel	246 (32,7)	88 (35,6)	0,16
Trombolitik tedavi	569 (75,5)	186 (75,3)	0,93
Hastanede yatış süresi (gün)	6,2±1,4	6,1±1,5	0,39

Değerler ortalama±SD veya sayı (%) şeklinde verildi. Mİ:Miyokard infarktüsü, AF:Atriyal fibrilasyon, PKG:Perkütan koroner girişim, KABG:Koroner arter bypass grefti, RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

Önceden RAS blokeri almayan ve alan gruplar arasında Mİ lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,24$ ). Yine iki grup arasında ejeksiyon fraksiyonu ( $41\pm 9$ 'ye karşı  $41\pm 8$ ,  $p=0,78$ ) ve sol atriyum çapı ( $39\pm 4$ 'e karşı  $40\pm 4$ ,  $p=0,07$ ) ve hastanede yatış süreleri ( $p=0,39$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Takiplerde RAS blokeri alan 203 hastaya ve RAS blokeri almayan 646 hastaya KAG yapıldı. Anjiyografi sonuçlarına göre normal koroner arter, tek ve çok damar hastalığı sıklığı açısından RAS blokeri alan ve almayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,99$  ve  $p=0,51$ , Tablo 4).

Tablo 4: RAS blokeri almayan ve alan hastaların koroner anjiyografi sonuçları

	RAS blokeri almayan (n=753)	RAS blokeri alan (n=247)	p değeri
Koroner Anjiyografi	646	203	
Normal koroner arterler	32 (4,2)	10 (4,0)	0,99
Tek damar hastalığı	254 (33,7)	85 (34,4)	
Çok damar hastalığı	360 (47,9)	108 (43,7)	0,51

Değerler sayı (yüzde) şeklinde verildi. RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

Takiplerde RAS blokeri alan 14 hastada ve RAS blokeri almayan 65 hastada AF gelişti. İki grup arasında AF gelişim sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,13$ ). Atriyal fibrilasyon gelişen ve RAS blokeri alan hastaların tamamında takipte sinüs ritmi sağlandı. Bu hastaların 6'sında spontan olarak, 7'sinde ilaçla kardiyoversiyon yapılarak ve 1'inde elektriksel kardiyoversiyon yapılarak sinüs ritmi sağlandı. Sinüs ritmi sağlanması ve sinüs ritmi sağlama yöntemleri açısından RAS blokeri alan ve almayan gruplar arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,28$ ,  $p=0,94$ , Tablo 5).



Tablo 5: RAS blokeri almayan ve alan hastaların ritim takip sonuçları

	RAS blokeri almayan (n=753)	RAS blokeri alan (n=247)	p değeri
Atriyal fibrilasyon (evet)	65 (8,6)	14 (5,7)	0,13
Sinüs ritmi sağlanması	60	14	0,28
Sinüs ritmi sağlama yöntemi			
Spontan	24	6	
Medikal kardiyoversiyon	33	7	0,94
Elektriksel kardiyoversiyon	3	1	

Değerler sayı (yüzde) şeklinde verildi. RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

Çalışmaya alınan hastaların takiplerinde 79 hastada AF gelişti. İleri analiz için hastalar AF gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. Bu grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 6'da gösterildi. Takiplerde AF gelişimi açısından iki cins arasında farklılık saptanmadı ( $p=0,32$ ). AF gelişen hasta grubunda yaş ortalaması daha fazla saptandı ( $66\pm 11$ 'e karşı  $61\pm 12$ ,  $p<0,0001$ , Tablo 6).

Atriyal fibrilasyon gelişimi için önemli risk faktörlerinden olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı iki grupta benzer saptanırken (Tüm p değerleri  $>0,05$ ), sigara kullanımı AF gelişen grupta daha az saptandı ( $p=0,03$ , Tablo 6).

Hasta grupları arasında Mİ lokalizasyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,21$ ). Hastaların önceki kardiyak hastalık hikayeleri incelendiğinde iki grup arasında AF, Mİ, perkütan koroner girişim, koroner arter bypass grefti operasyonu ve kalp yetersizliği hikayesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri  $>0,05$ , Tablo 6). Hastaların diğer tıbbi hikayeleri incelendiğinde, her iki grupta periferik arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği ve serebrovasküler olay sıklığı benzer bulundu (Tüm p değerleri  $>0,05$ , Tablo 6).

Hastaların lipit parametresi ölçümleri karşılaştırıldığında, total kolesterol, yüksek yoğunluklu kolesterol ve düşük yoğunluklu kolesterol seviyeleri AF gelişen ve gelişmeyen grupta benzer saptanırken (Tüm p değerleri  $>0,05$ ), trigliserid düzeyleri AF gelişmeyen grupta daha yüksek saptandı ( $p=0,04$ , Tablo 6).

Hastaların EKO sonuçları değerlendirildiğinde AF gelişen grupta ejeksiyon fraksiyonu ortalaması daha düşük ( $37\pm 9$ 'a karşı  $41\pm 9$ ,  $p=0,001$ ), sol atriyum çapı ortalaması daha yüksek saptandı ( $42\pm 5$ 'e karşı  $39\pm 4$ ,  $p<0,0001$ , Tablo 6).

Hastaların hastaneye yatış öncesi tedavileri karşılaştırıldığında, RAS blokeri, beta bloker, asetil salisilik asit ve klopidogrel kullanımı açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri  $>0,05$ ). Önceden statin kullanımı AF gelişmeyen grupta yüksek olma eğilimindeydi ( $\%84,8$ 'e karşı  $\%74,7$ ,  $p=0,06$ ). Hastaların yatış sonrası tedavileri karşılaştırıldığında, her iki grupta trombolitik ilaç, heparin, beta bloker, asetil salisilik asit ve klopidogrel kullanım oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tüm p değerleri  $>0,05$ ). Bununla birlikte hastanede statin ve RAS blokeri kullanım oranları AF gelişen grupta daha düşükken, hastanede pozitif inotropik ajan kullanım oranı AF gelişen grupta daha yüksekti (Tüm p değerleri  $<0,05$ , Tablo 6). Atriyal fibrilasyon gelişen grupta hastanede yatış süresi daha uzundu ( $p<0,0001$ , Tablo 6).

Tablo 6: AF gelişmeyen ve gelişen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	AF gelişmeyen (n=921)	AF gelişen (n=79)	p değeri
Yaş, yıl	61±12	66±11	<0,0001
Erkek cinsiyet	753 (81,8)	61 (77,2)	0,32
Sigara	548 (59,5)	37 (46,8)	0,03
Diyabetes mellitus	191 (20,7)	16 (20,3)	0,92
Hipertansyon	373 (40,5)	40 (50,6)	0,08
Hiperlipidemi	246 (26,7)	15 (19)	0,13
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	41±9	37±9	0,001
Sol atriyum çapı (mm)	39±4	42±5	<0,0001
Mİ lokalizasyonu			0,21
Anterior	446 (48,4)	44 (55,7)	
Diğer	475 (51,6)	35 (44,3)	
Önceki AF hikayesi	9 (1,0)	0 (0)	0,38
Önceki Mİ hikayesi	37 (4,0)	4 (5,1)	0,65
Önceki PKG hikayesi	50 (5,4)	4 (5,1)	0,89
Önceki KABG hikayesi	22 (2,4)	2 (2,5)	0,94
Periferik arter hastalığı	10 (1,1)	2 (2,5)	0,26
Kronik böbrek yetersizliği	7 (0,8)	0 (0)	0,44
Kalp yetersizliği	28 (3,0)	5 (6,3)	0,12

Tablo 6: AF gelişmeyen ve gelişen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (devam)

	AF gelişmeyen (n=921)	AF gelişen (n=79)	p değeri
Serebrovasküler olay	19 (2,1)	1 (1,3)	0,63
Total Kolesterol (mg/dL)	186±54	174±40	0,07
HDL Kolesterol (mg/dL)	41±10	41±13	0,99
LDL Kolesterol (mg/dL)	111±43	107±37	0,39
Trigliserid (mg/dL)	149±93	126±63	0,04
Önceki tedavi			
RAS blokeri	233 (25,3)	14 (7,7)	0,13
Beta bloker	131 (14,2)	11 (13,9)	0,94
Statin	94 (10,2)	3 (3,8)	0,06
Asetil salisilik asit	248 (26,9)	19 (24,1)	0,57
Klopidogrel	32 (3,5)	1 (1,3)	0,29
Hastane tedavisi			
Beta bloker	884 (96,0)	76 (96,2)	0,92
Statin	781 (84,8)	59 (74,7)	0,02
RAS blokeri	896 (97,3)	69 (87,3)	<0,0001
Asetil salisilik asit	913 (99,1)	79 (100)	0,41
Heparin	921 (100)	78 (98,7)	0,08
Klopidogrel	309 (33,5)	25 (31,6)	0,91
Trombolitik tedavi	700 (76)	55 (69,6)	0,20
Pozitif inotropik ajan	12 (1,3)	5 (6,3)	0,001
Hastanede yatış süresi (gün)	6,2±1,5	6,8±1,6	<0,0001

Değerler ortalama±SD veya sayı (%) şeklinde verildi. Mİ: Miyokard infarktüsü, AF:Atriyal fibrilasyon, PKG:Perkütan koroner girişim, KABG:Koroner arter bypas grefti, HDL:Yüksek yoğunluklu kolesterol, LDL:Düşük yoğunluklu kolesterol, RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

Takiplerde AF gelişen 56 hastaya ve AF gelişmeyen 793 hastaya KAG yapıldı. Anjiyografi sonuçlarına göre normal koroner arter, tek ve çok damar hastalığı sıklığı açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,62 ve p=0,84, Tablo 7).

Tablo 7: AF gelişmeyen ve gelişen hastaların koroner anjiyografi sonuçları

	AF gelişmeyen (n=921)	AF gelişen (n=79)	p değeri
Koroner Anjiyografi	793	56	
Normal koroner arterler	40 (4,3)	2 (2,5)	0,62
Tek damar hastalığı	317 (34,4)	22 (27,8)	
Çok damar hastalığı	436 (47,3)	32 (40,5)	0,84

Değerler sayı (yüzde) şeklinde verildi.

Takipte AF gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması sonucunda  $p < 0.10$  saptanan değişkenler (sigara, hipertansiyon hikayesi, statin kullanımı, hastanede statin başlanması, hastanede RAS blokeri başlanması, hastanede pozitif inotrop başlanması, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, yaş, sol atriyum çapı, ejeksiyon fraksiyonu) çoklu regresyon analizine alındı. Çoklu regresyon analizi sonucuna göre AF gelişimi için hastaneye yatıştan sonra RAS blokeri başlanması (Olasılık Oranı=0,16; %95 Güvenlik Aralığı=0,06-0,39;  $p < 0,0001$ ), hastaneye yatıştan sonra statin başlanması (Olasılık Oranı=0,5; %95 Güvenlik Aralığı=0,28-0,91;  $p < 0,02$ ) ve sol atriyum çapı (Olasılık Oranı=1,16; %95 Güvenlik Aralığı=1,09-1,23;  $p < 0,0001$ ) bağımsız prediktörler olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon klinikte en sık rastlanan aritmidir ve ritim problemi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %35'inden sorumludur. Sıklığı genel toplumda %0,4 ile %1 arasında değişmekte ve yaşla artmaktadır. Atriyal fibrilasyon STEMİ sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir ve STEMİ hastalarının yaklaşık %10-20'sinde komplikasyon olarak AF görülmektedir. ST elevasyonlu Mİ sonrası AF gelişenlerde AF gelişmeyenlere oranla inme ve ölüm oranları daha fazla saptanmıştır (1). Sol ventrikül disfonksiyonu, atriyal iskemi ve infarktüs (özellikle erken dönemlerde), sağ ventrikül infarktüsü, perikardit, aşırı katekolamin salınımı, ilaçlar, akut hipoksi ve hipopotasemi ve daha pek çok değişik mekanizmayla STEMİ sırasında ve sonrası AF gelişebilir (46).

Aşırı katekolamin salınımı sonucu oluşan sempatik hiperaktivite sonucunda anjiyotensin salınımında artış olmaktadır. Anjiyotensin II'nin kardiyomiyositler üzerine inotropik, kronotropik, kontraktıl ve aritmojenik etkileri mevcuttur (34). Ayrıca anjiyotensin II arteriyel vazokonstriksiyona neden olarak kardiyak duvar gerilimini arttırmakta, sol ventrikül hipertrofisine ve atriyal dilatasyona neden olmaktadır ve böylece de aritmiye zemin hazırlamaktadır (35). Miyokard infarktüsü sonrası miyokardiyal fibrozis oluşmaktadır ve intersitisyel fibrozisin AF oluşmasında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir (1). Renin-anjiyotensin sistemi atriyal yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeye neden olarak fibrozis gelişmesine ve aritmi oluşmasına katkıda bulunmaktadır (35).

Miyokard infarktüsü sonrası tüm bu mekanizmalar ile AF gelişebilir. Dolayısıyla Mİ sonrası RAS'ı bloke ederek AF oluşumunun engellenebileceği öngörülmektedir. Literatürde, akut Mİ sonrası RAS blokeri verilmesi ile AF gelişimini araştıran çalışma mevcuttur. Ancak Mİ öncesi RAS blokeri kullanımı ile AF gelişimini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, AF gelişimi için önemli bir etken olan RAS'ın Mİ öncesinde bloke edilmesi ile Mİ sonrası AF gelişim sıklığının azalıp azalmadığını araştırmaktır.

GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico study) çalışmasında akut Mİ sonrası 17749 hasta incelenmiştir. Hastane içi AF gelişimi %7,8 olarak saptanmıştır. Atriyal fibrilasyon gelişimi için yaşın

70'den büyük olması, bayan cinsiyet, Killip sınıfının yüksek olması, başvuru anında yüksek kalp hızı olması, hipertansiyon olması ve diyabetes mellitus olması bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Akut Mİ sonrası lisinopril ve nitrat alan grupta kontrol gruba göre yeni başlangıçlı AF anlamlı olarak daha az gözlenmiştir. Ancak yalnız lisinopril veya yalnız nitrat alan gruplarda AF gelişimi açısından kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır. Akut Mİ sonrası hastane içi takipte ve 4 yıllık uzun dönem takipte yeni başlangıçlı AF gelişimi ile mortalite artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (4).

TRACE çalışmasında akut Mİ sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$ %36 olan 1577 hasta incelenmiştir. Hastaların AF açısından takipleri ilk 3 ay aylık, sonrasında 3 ayda bir yapılmış ve hastalar 2-4 yıl takip edilmiştir. Çalışmada trandolapril alan grupta plasebo alan gruba göre yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı anlamlı olarak daha az saptanmıştır (%2,8'e karşı %5,3,  $p<0,05$ ). Yaş, bayan cinsiyet, önceden kalp yetersizliği olması, sigara içimi, trombolitik tedavi almamış olma, hipertansiyon ve diyabetes mellitus AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır (5).

Bizim çalışmamızda çoklu regresyon analizleri sonucunda STEMİ hastalarında, hastanede RAS blokeri başlanması, hastanede statin başlanması ve sol atriyum çapı hastane içi AF gelişimi için bağımsız prediktörler olarak bulundu.

Yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da STEMİ ile hastaneye yatıştan sonra RAS blokeri başlanan grupta başlanmayan gruba oranla hastane içi AF gelişme sıklığı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmalarda hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı AF gelişimi için prediktör olarak saptanmasına rağmen, bizim çalışmamızda AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla  $p=0,08$  ve  $p=0,92$ ). Yine bu çalışmalarda ileri yaş AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır ancak, bizim çalışmamızda AF gelişen hastalar daha yaşlı olmasına rağmen regresyon analizinde yaş bağımsız prediktör olarak saptanmadı. Çalışmamız ile diğer çalışmalar arasındaki bu farklılıkların hasta sayısı azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca bizim çalışmamız randomize bir çalışma değildi. Önceden yapılan ve yukarıda bahsedilen çalışmalarda uzun dönem takiplerde belli aralıklar ile kontroller yapılmıştır. Bu nedenle şikayete neden

olmayan AF ataklarının yakalanamama ihtimali yüksektir. Ancak bizim çalışmamızda sadece hastane içi AF gelişimi araştırılmıştır. Hastaların ritim takibi koroner yoğun bakım ünitesinde sürekli monitörizasyon ve günlük EKG ile yapıldı. Hastaların servis takiplerinde günlük EKG kayıtları alındı ve herhangi bir kardiyak yakınma esnasında EKG kayıtları tekrar alındı. Bu nedenle bizim çalışmada yeni gelişen AF atağının atlanma ihtimali daha düşüktü.

Renin-anjiyotensin sistemi ile AF ilişkisini araştıran VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) çalışmasına 50 yaş üstü, yüksek kardiyovasküler riske sahip ve sinüs ritminde olan 13760 hipertansif hasta alınmış ve hastalar valsartan ve amlodipin gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar ortalama 5 yıl takip edilmiş ve hastalardan başlangıçta ve sonrasında yılda bir EKG kaydı alınmıştır. Sonuç olarak, valsartan grubunda yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı daha düşük bulunmuştur (%3,7'ye karşı %4,3,  $p=0,045$ ) (37).

Yine RAS ile AF ilişkisini araştıran başka bir çalışma olan LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) çalışmasında 55-80 yaş arası, EKG'de sol ventrikül hipertrofisi olan ve sinüs ritmi olan 8851 hipertansif hasta incelenmiştir. Hastalar losartan ve atenolol gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 4,8 yıl takip edilmiştir. Hastalardan başlangıçta, 6.ayda ve sonrasında yılda bir EKG kaydı alınmıştır. Takiplerde 701 hastada (%7,9) yeni başlangıçlı AF saptanmıştır. Yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı losartan grubunda atenolol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (%3,5'e karşı %5,3,  $p<0,001$ ) (22).

Bu iki çalışmada RAS ile AF ilişkisi araştırılmıştır, ancak bu çalışmalar Mİ hastalarını kapsayan çalışmalar değildir. Her iki çalışmada da hastalarda aritmi varlığı uzun aralıklarla çekilen EKG ile araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise ritim takibi daha yakından yapıldı ve yalnızca kısa dönemde hastane içi AF gelişimi araştırıldı. Bu çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi RAS blokeri kullanmakla yeni başlangıçlı AF sıklığında azalma sağlanmıştır.

HOPE (The Heart Outcomes Protection Evaluation) çalışmasında yüksek kardiyovasküler riske sahip (%47'si hipertansif) 55 yaş üstü, bilinen kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan, sinüs ritminde olan 8335 hasta alınmış ve hastalar ramipril ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar

ortalama 4,5 yıl takip edilmiş ve yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı açısından uzun dönem takiplerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (38).

Önceden AF hikayesi olan ancak randomizasyon sırasında sinüs ritminde olan ve kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus ve sol atriyum dilatasyonundan en az biri bulunan 1442 hastanın incelendiği GISSI-AF çalışmasında, hastalar 320 mg valsartan ve plasebo gruplarına randomize edilmiştir. Hastalara 2'nci, 4'üncü, 8'inci, 24'ünce ve 52'nci haftalarda kontrol yapılmış ve AF gelişimi araştırılmıştır. İki grup arasında AF nüksü açısından farklılık saptanmamıştır ( $p=0,73$ ) (47).

Yukarıda bahsedilen iki çalışma da Mİ hastalarını içeren çalışmalar değildir. Ayrıca bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak RAS blokleri almanın AF gelişme sıklığı üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır.

SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında kalp yetersizliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  $\leq 35$ ) olan hastalara enalapril verilmiş ve hastalar ortalama 2,9 yıl takip edilmiş. Plaseboya oranla yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı ilaç alan grupta anlamlı olarak daha az saptanmıştır (%5,4'e karşı %24,  $p<0,0001$ ) (6).

Kronik kalp yetersizliği hastalarında valsartan ile plasebo karşılaştırmalı Val-HeFT (The Valsartan Heart Failure Trial) çalışması yapılmıştır. Kronik kalp yetersizliği olan 4395 hasta randomize edilmiş ve hastalar ortalama 23 ay takip edilmiştir. Valsartan alan grupta plasebo grubuna oranla AF gelişimi anlamlı olarak daha az saptanmıştır (%5,1'e karşı %8,  $p=0,0002$ ) (7).

Semptomatik kalp yetersizliği olan 6379 hastanın incelendiği CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) çalışmasında hastalar kandesartan ve plasebo gruplarına randomize edilmiş ve ortalama 37,7 ay takip edilmiştir. Kandesartan alan grupta yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı almayan gruba oranla anlamlı olarak daha az saptanmıştır (%5,6'ya karşı %6,7,  $p<0,005$ ) (8).

Yapılan bir çalışmada ısrarcı AF olan hastalara elektriksel kardiyoversiyon öncesi ADEi verilmiş ve bu grupta sinüs ritmine dönme oranı ilaç verilmeyen gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (9). Kronik AF hastalarında yapılan bir çalışmada bir gruba sadece amiodaron, bir gruba ise amiodarona ilave olarak enalapril verilmiş ve 4 hafta sonra elektriksel kardiyoversiyon yapılmış. İki grup



arasında sinüs ritmine dönme açısından anlamlı fark gözlenmezken, AF tekrarlama riski iki ilacı birden alan grupta anlamlı olarak daha az saptanmıştır (10). Kronik AF ve kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise elektriksel kardiyoversiyondan 6 hafta önce hastalara lisinopril veya plasebo verilmeye başlanmış ve sonuçta kardiyoversiyon sonrası sinüs ritmine dönme ve sinüs ritminin devamı açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (11). Yine başka bir çalışmada elektif kardiyoversiyon öncesinde (en az 4 hafta) RAS blokeri alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır. Renin-anjiyotensin sistemi blokeri alan hasta grubunda kardiyoversiyon başarısı daha yüksek (%92'ye karşı %82, p=0,02) ve AF'nin akut nüks oranı daha düşük (%17'ye karşı %31, p=0,02) bulunmuştur (12).

Kardiyak cerrahi sonrasında RAS blokeri kullanmanın AF gelişmesi üzerine etkilerini araştıran bazı çalışmalar da mevcuttur. AFSIT II ve III ( Atrial Fibrillation Suppression Trial) çalışmalarında koroner bypass veya kapak cerrahisi geçiren hastalar incelenmiştir ve ADEİ veya ARB alan hastalarda postoperatif AF %29 oranında daha az saptanmış ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (13). Hafif-orta sol ventrikül disfonksiyonu olan ve kalp cerrahisi (koroner bypass ve kapak cerrahisi) yapılan hastaların incelendiği bir çalışmada ADEİ veya ARB alan grupta postoperatif AF gelişmesi anlamlı olarak daha az saptanmışken, aldosteron antagonisti alan grupta bu ekti gözlenmemiştir (14).

“Lone” AF'si olan ve hipertansiyon veya kalp hastalığı olmayan hastaların incelendiği bir çalışmada hastalar intravenöz propofenon verilerek sinüs ritmine çevrilmiş. Daha sonra bir grup hastaya 5 mg ramipril, diğer gruba plasebo verilmiş. Üç yıllık takipte ramipril verilen grupta plasebo grubuna göre AF'nin tekrarlama oranı anlamlı şekilde daha az saptanmıştır (48).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunluğunda RAS blokeri ile AF gelişim sıklığının azaldığı saptanmıştır. Ancak, bu çalışmalar akut Mİ hastalarının incelendiği çalışmalar değildir.

Baykan ve arkadaşlarının ortalama yaşı 55 olan 147 akut anterior Mİ hastasını inceleyen çalışmasında AF gelişen grupta, sol atriyum çapı yüksek saptanmış ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Miyokard infarktüsü sonrası AF gelişimi için yaş ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bağımsız prediktör olarak saptanmıştır (49).

Asanın ve arkadaşları STEMI sonrası AF gelişen 320 hasta ve AF gelişmeyen 330 hastayı incelemişlerdir. Atriyal fibrilasyon gelişen hastalarda istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde sol atriyum boyutunun artmış olduğunu ancak, sol atriyum boyutunun AF gelişimi için bağımsız prediktör olmadığını saptamışlardır. Yaş, kalp yetersizliği gelişmesi ve kreatin kinaz yüksekliği olmasını MI sonrası AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptamışlardır (50).

Bu çalışmalarda sol atriyum çapı ile MI sonrası AF gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Ancak sol atriyum çapı AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise, STEMI hastalarında sol atriyum çapı AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptandı. Bu farklılık her iki çalışmada alınan hasta sayısının bizim çalışmamızdakinden daha az olmasından kaynaklanabilir.

Özaydın ve arkadaşları Ocak 2004 ile Temmuz 2007 arasında akut koroner sendrom tanısı (STEMI, ST elevasyonsuz MI ve kararsız anjina pectoris) ile hastaneye yatırılan 1000 hastayı incelemişlerdir. Takiplerde 88 hastada (%8,8) hastane içi yeni başlangıçlı AF saptanmıştır. Çoklu regresyon analizine göre önceden statin ve RAS blokeri kullanımı AF gelişimini sıklığını azaltan bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Bununla birlikte yaş, sol atriyum çapı, hipertansiyon hikayesi ve AF hikayesi AF gelişme sıklığını arttıran bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır (51). Bu çalışmada tüm akut koroner sendrom hastaları incelenmiştir ancak, biz çalışmamızda sadece STEMI hastalarını inceledik. Çalışmamızda da sol atriyum çapı AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak bulundu. Ancak, önceden RAS blokeri kullanımının AF gelişmesi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Önceki çalışmada hastanede RAS blokeri ve statin başlanmasının AF gelişimi üzerine etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda ise hastanede RAS blokeri başlanması ve statin başlanması AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptandı.

Ramani ve arkadaşları Kasım 2001 ile Ocak 2006 arasında akut koroner sendrom tanısı ile hastaneye yatırılan 1526 hastayı incelemişlerdir. Hastaların 164'ünde (%10,8) yeni başlangıçlı AF gelişmiştir. Çoklu regresyon analizi sonuçlarına göre ileri yaş (>65 yaş) ve böbrek yetersizliği AF gelişme sıklığını arttıran bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Önceden statin kullanımı, önceden ADEİ kullanımı ve diabetes mellitus AF gelişme sıklığını azaltan bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır (52). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı

olarak hastaneye yatış öncesi RAS blokeri kullanımının AF gelişmesi üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Atriyal fibrilasyon gelişimini etkileyen faktörlerden olan hastaneye yatıştan sonra RAS blokeri başlanması, statin başlanması ve sol atriyum çapı bu çalışmada incelenmemiştir. Ayrıca bu çalışma STEMİ hastalarının incelendiği bir çalışma değildir.

GISSI-3 çalışmasında kadınlarda akut Mİ sonrası AF gelişme sıklığı yüksek bulunmuştur (4), ancak GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) çalışması (53), GUSTO III (Global Utilisation of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) çalışması (54) ve Rathore ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (55) hastane içi AF gelişmesi açısından cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastane içi AF gelişmesi açısından iki cins arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu farklılık çalışmamızdaki hasta sayısı azlığından ve kadın cinsiyet oranı düşüklüğünden kaynaklanabilir.

GRACE çalışmasında Mİ sonrası hastane içi AF gelişen hastalarda hipertansiyon öyküsü %63.9 oranında saptanırken, AF gelişmeyen grupta bu değer %57.2 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon öyküsü olan hastalarda AF gelişme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır, ancak diyabetes mellitus varlığı ile AF gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (53). PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) çalışmasında, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı hastane içi AF gelişimi açısından predikte edici faktörler olarak bulunmuştur (56). Bizim çalışmamızda ise, hipertansiyon veya diyabetes mellitus varlığı açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,08$  ve  $p=0,92$ ).

GRACE ve GUSTO III çalışmalarında Mİ lokalizasyonu açısından AF gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (53,54). Bizim çalışmamızda da AF gelişen ve gelişmeyen grupta Mİ lokalizasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,21$ ).

Asanin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Mİ sonrası AF gelişen hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır (50). Sakata ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Mİ sonrası geç

dönemde AF gelişen hasta grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (57). Baykan ve arkadaşlarının akut anterior MI hastalarını inceleyen çalışmasında da AF gelişen grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük bulunmuştur (49). Bizim çalışmamızda da AF gelişen grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük bulundu. Ancak, ejeksiyon fraksiyonu AF gelişimi açısından bağımsız prediktör olarak saptanmadı.

GISSI-3 çalışmasında, Mİ sonrası hastane içi AF gelişen hastaların daha fazla üç damar hastalığına sahip oldukları belirlenmiştir (4). GUSTO I çalışmasında Mİ sonrası AF gelişen hastaların daha fazla koroner arter tutulum sayısına sahip oldukları ve koroner arter hastalığının daha şiddetli olduğu bulunmuştur (58). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmalardan farklı olarak tek ya da çoklu damar tutulumu olan hastalarda AF gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,81$ ).

FAST MI (French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) çalışmasında akut Mİ ile başvuran sinüs ritmindeki hastalar incelenmiştir. Erken dönemde (başvurudan sonraki 48 saat içerisinde) statin tedavisi başlanan hastalarda AF sıklığı erken dönemde statin başlanmayan hastalara göre daha düşük saptanmıştır (59). Başka bir çalışmada Mİ veya koroner revaskülarizasyon amacıyla hastaneye yatırılan hastalar incelenmiştir. Hastaneden çıkıştaki ilk bir ay içerisinde statin tedavisi başlanması, yeni başlangıçlı AF gelişime riskinde azalma ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (60). Akut koroner sendrom sonrası AF gelişiminin prognoz üzerine etkisini araştıran başka bir çalışmada, hastanede statin tedavisi başlanan hastalarda yeni başlangıçlı AF görülme sıklığı daha düşük saptanmıştır (61). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da hastanede statin başlanan STEMİ hastalarında AF gelişim sıklığı azalmıştır ve hastanede statin başlanması AF gelişimi için bağımsız prediktör olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda STEMİ hastalarında önceden RAS blokeri kullanma ile hastane içi AF gelişim sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak hastanede RAS blokeri başlanması, hastane içi AF gelişimi ile bağımsız olarak ilişkilidir. Hastanede RAS blokeri başlanması, hastanede statin başlanması ve sol atriyum çapı hastane içi AF gelişmesi için bağımsız prediktörler olarak saptandı.

ST elevasyonlu Mİ'de hastane içi AF gelişimi, hastanede yatış süresini ve hastane içi mortaliteyi arttırdığı için önemli bir komplikasyondur (1). Bu nedenle AF

gelişimi için risk taşıyan hastaların daha yakından takip edilmesi ve uygun tedavinin başlanması bu komplikasyonu engellemede yararlı olacağı kanaati taşımaktayız.

**Çalışmanın kısıtlılıkları:** Bu çalışma randomize, prospektif bir çalışma değildir. Bu nedenle gruplar arasında demografik ve klinik özellikler ve hastaların aldıkları tedaviler bakımından önemli farklılıklar mevcuttur. Çalışmada RAS'ı bloke eden başka bir ajan olan aldosteron antagonisti kullanımı dikkate alınmadı. Çalışmaya primer perkütan koroner girişim yapılan hastalar alınmadığı için bu sonuçlar sadece fibrinolitik tedavi alan hastaları yansıtmaktadır. Hastalarda daha yakından ritim takibi yapılmasını sağlayan holter ile ritim kaydı yapılmadı. Hastalarda inflamasyonun göstergesi olan ve AF gelişimi için önemi anlaşılmaya başlayan C-reaktif protein düzeyleri incelenmedi.

## ÖZET

### **ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Renin Anjiyotensin Sistemi Blokeri Kullanmanın Miyokard İnfarktüsü Sonrası Atriyal Fibrilasyon Gelişmesi Sıklığı Üzerine Etkisi**

**Amaç:** Atriyal fibrilasyon (AF) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) sonrası en sık görülen supraventriküler aritmidir. Akut miyokard infarktüsü (Mİ) ve kalp yetersizliği hastalarında yapılan çalışmalarda renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokeri kullanmanın yeni başlangıçlı AF gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir. Önceden yapılan çalışmalarda Mİ sonrası RAS blokeri kullanmanın AF gelişimine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada ise diğer çalışmalardan farklı olarak Mİ öncesi RAS blokeri kullanmanın AF gelişimi üzerine etkisi araştırıldı.

**Metod:** Bu retrospektif çalışmada akut STEMİ tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen 1000 hasta incelendi. Hastaların klinik bilgileri, önceden kullandığı ilaçlar ve hastanede başlanan ilaçlar kaydedildi. Hastalar RAS blokeri alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Atriyal Fibrilasyon prediktörleri çoklu regresyon analizi kullanılarak saptandı.

**Bulgular:** ST elevasyonlu Mİ ile başvuran toplam 1000 hastanın 753'ü daha önceden RAS blokeri kullanmakta iken 247'si kullanmamaktaydı. Atriyal fibrilasyon gelişme sıklığı %7,9 olarak saptandı. Önceden RAS blokeri kullanan ve kullanmayan grupta AF gelişme sıklığı benzer bulundu (%5,7'ye karşı %8,6, p=0,13). Çoklu regresyon analizi ile, hastanede RAS blokeri başlanması (Olasılık Oranı=0,16; %95 Güvenlik Aralığı=0,06-0,39; p<0,0001), hastanede statin başlanması başlanması (Olasılık Oranı=0,5; %95 Güvenlik Aralığı=0,28-0,91; p<0,02) ve sol atriyum çapının (Olasılık Oranı=1,16; %95 Güvenlik Aralığı=1,09-1,23; p<0,0001) AF gelişme riskiyle bağımsız ilişkili olduğunu gösterdi.

**Sonuç:** Bu çalışma, STEMİ hastalarında önceden RAS blokeri kullanmanın AF gelişmesi üzerine etkili olmadığını, bununla birlikte hastanede başlanan RAS blokeri, hastanede başlanan statin ve sol atriyum çapının AF gelişimi için bağımsız prediktörler olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, RAS blokeri

## SUMMARY

### **The Association Between The Use of Renin Angiotensin System Blockers and Development of Atrial Fibrillation in Patients Presenting with ST Elevated Myocardial Infarction**

**Objective:** Atrial fibrillation (AF) is the most common supraventricular arrhythmia following ST elevated myocardial infarction (STEMI). It has been shown that renin-angiotensin system (RAS) blockers decrease the incidence of new onset AF following acute myocardial infarction (MI) and heart failure. The previous studies investigated the effects of RAS blockers started after MI on new onset AF. We evaluated the association between use of previous RAS blockers and development of AF in patients presenting acute STEMI.

**Methods:** This retrospective study consisted of 1000 patients with acute STEMI who were admitted to coronary care unit. Patient's clinical data, previous medication history and medications started after hospitalization were recorded. Patients were grouped as on and not on RAS blockers. Predictors of AF were determined by multivariate regression analysis.

**Results:** From a total of 1000 patients presenting with STEMI, 247 were on and 753 were not on RAS blockers. The incidence of AF was 7,9%. The incidence of AF in patients on RAS blockers and not on RAS blockers were similar (5,7% vs 8,6%,  $p=0,13$ ). Multivariate regression analysis results showed that, treatment with RAS blockers during hospitalization (Odds Ratio=0,16; 95% Confidence Interval=0,06-0,39;  $p<0,0001$ ), treatment with statins during hospitalization (Odds Ratio=0,5; 95% Confidence Interval=0,28-0,91;  $p<0,02$ ) and left atrial diameter (Odds Ratio=1,16; 95% Confidence Interval=1,09-1,23;  $p<0,0001$ ) were associated with development of AF in patients with acute STEMI.

**Conclusios:** This study showed that, previous RAS blocker use was not associated with the development of AF in patients presenting acute STEMI, however RAS blocker use and statin use during hospitalization and left atrial diameter were found to be independent predictors of AF.

**Key Words:** Miyocardial infarction, atrial fibrillation, RAS blocker

## KAYNAKLAR

1. ACC/ AHA / ESC 2006 guidelines for management of patients with atrial fibrillation executive summary: a report of American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ( Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006; 48: 854-906.
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. 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, 2369–429.
4. 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.
5. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999;100:376-80.
6. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003;107:2926–31.
7. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005;149:548–57.
8. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJV, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J 2006;152:86–92.
9. Van Noord T, Crijns HJ, van den Berg MP, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC.. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord. 2005;5:3.
10. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. Eur Heart J. 2003 Dec;24(23):2090-8.
11. Van Den Berg MP, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Griep N, De Kam PJ, Lie KI.. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. J Card Fail 1995;1:355-63.



12. Dogan A, Akcay S, Karabacak M, Turker Y, Ozaydin M, Erdogan D. The effect of pretreatment with renin-angiotensin-aldosterone system blockers on cardioversion success and acute recurrence of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2009 July;63:1017-23
13. White CM, Kluger J, Lertsburapa K, Faheem O, Coleman CI. Effect of preoperative angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use on the frequency of atrial fibrillation after cardiac surgery: a cohort study from the atrial fibrillation suppression trials II and III. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 May;31(5):817-20.
14. Ozaydin M, Varol E, Türker Y, Peker O, Erdoğan D, Doğan A, Ibrişim E. Association between renin-angiotensin-aldosterone system blockers and postoperative atrial fibrillation in patients with mild and moderate left ventricular dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Apr;10(2):137-42.
15. Hsu LF, Jaïs P, Keane D, Wharton JM, Deisenhofer I, Hocini M, Shah DC, Sanders P, Scavée C, Weerasooriya R, Clémenty J, Haïssaguerre M. Atrial Fibrillation originating from left superior vena cava. *Circulation* 2004; 109: 572-76.
16. Bailey GW, Braniff BA, Hancock EW, Cohn KE. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69:13–20.
17. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
18. Fox CS, Parise H, D’Agostino RB Sr, et al. Parental atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2185-92.
19. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306: 1018–22.
20. 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;139:814–9
21. 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; 98:476–84.
22. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen S, Lindholm L. Angiotensin II receptor blockade reduces newonset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:712–9.
23. 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(11):840–4.
24. Mohammad MR, Hashemzade M, Jamal MM, Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*.2005; 105(3): 315 – 8.
25. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:634 – 8.
26. Wang TJ, Parise H, Levy D, D’Agostino RB , Wolf PA, Vasani RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004 Nov 24;292(20):2471-7.

27. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, Aizawa Y. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2008 Mar 11;117(10):1255-60.
28. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920–5.
29. Camm AJ, Savelieva I. Atrial fibrillation: advances and perspectives. *Dialog Cardiovasc Med* 2003;8:183-202.
30. 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. *European Heart Journal* (2009) 30, 1038–45.
31. 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. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1997;30:406–13.
32. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, Swedberg K, Nieminen MS. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J* 2005;26:350–6.
33. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Impact of congestive heart failure and left ventricular systolic function on the prognostic significance of atrial fibrillation and atrial flutter following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005;100:65–71.
34. Çiftçi O, Aytemir K. ACE inhibitörlerinin klinik farmakolojisi. *Güncel İç Hast. Dergisi* 2009;3:1-13.
35. Aslan G, Atar İ. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin antiaritmik özellikleri ve artimide kullanımı. *Güncel İç Hast. Dergisi* 2009;3:39-46.
36. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997 Aug 19;96(4):1180-4.
37. Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA for the VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–11.
38. Salehian O, Healey J, Stambler B, Alnemer K, Almerri K, Grover J, Bata I, Mann J, Matthew J, Pogue J, Yusuf S, Dagenais G, Lonn E; HOPE Investigators. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J*. 2007 Sep;154(3):448-53.
39. Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2006 Aug;152(2):217-22.
40. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832-9.

41. Huang G, Xu JB, Liu JX, He Y, Nie XL, Li Q, Hu YM, Zhao SQ, Wang M, Zhang WY, Liu XR, Wu T, Arkin A, Zhang TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2011 Jul;41(7):719-33.
42. 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.
43. 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):1462-536.
44. 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.
45. 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.
46. Kudaiberdieva G, Görenek B. Post PCI atrial fibrillation. *Acute Cardiac Care* 2007; 9: 69-76.
47. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*. 2009;360:1606-17
48. Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 6;53(1):24-9.
49. Baykan M, Celik S, Erdöl C, Durmuş I, Orem C, Küçükosmanoğlu M, Yılmaz R. Effects of P-wave Dispersion on Atrial Fibrillation in Patients with Acute Anterior Wall Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8(2): 101-6.
50. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A, Vasiljevic Z, Ostojic M. Prognostic significance of new atrial fibrillation and its relation to heart failure following acute myocardial infarction. *Eur. J.Heart Fail*. 2005; 7 : 671-6.
51. Ozaydin M, Turker Y, Erdogan D, Karabacak M, Dogan A, Varol E, Gonul E, Altinbas A. The association between previous statin use and development of atrial fibrillation in patients presenting with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2010 ;141(2):147-50.
52. Ramani G, Zahid M, Good CB, Macioce A, Sonel AF. Comparison of frequency of new-onset atrial fibrillation or flutter in patients on statins versus not on statins presenting with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 1;100(3):404-5.
53. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: Observation from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) *Am Heart J* 2005; 147: 67-73.
54. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ, Ohman EM. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: The GUSTO-III experience. *Am Heart Journal* 2000; 140: 878-85.
55. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon. Acute Myocardial Infarction Complicated by Atrial Fibrillation in the elderly: Prevalence and Outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-74.

56. Al-Khatib SM, Pieper KS, Lee KL, Mahaffey KW, Hochman JS, Pepine CJ, Kopecky SL, Akkerhuis M, Stepinska J, Simoons ML, Topol EJ, Califf RM, Harrington RA. Atrial Fibrillation and mortality among patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: results from PURSUIT trial *Am J Cardiol* . 2001; 88: 76-9.
57. Sakata K, Kurihara H, Iwamori K, Maki A, Yoshino H, Yanagisawa A, Ishikawa K.. Clinical and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1522-7.
58. 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. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2): 406-13.
59. Danchin N, Fauchier L, Marijon E, Barnay C, Furber A, Mabo P, Bernard P, Blanc JJ, Jouven X, Le Heuzey JY, Charbonnier B, Ferrières J, Simon T; French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart*. 2010 Nov;96(22): 1809-14.
60. Kulik A, Singh JP, Levin R, Avorn J, Choudhry NK. Association between statin use and the incidence of atrial fibrillation following hospitalization for coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12): 1655-60.
61. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Jakała J, Dubiel JS, Dudek D. Prognostic significance of new onset atrial fibrillation in acute coronary syndrome patients treated conservatively. *Cardiol J*. 2010;17(1): 57-64.