T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ İLE EJEKSİYON FRAKSİYONU NORMAL SAPTANAN SIK İDİOPATİK VENTRİKÜLER EKSTRASİSTOLÜ OLAN HASTALARDA NTPRO-BNP/BNP YÜKSEKLİĞİNİ ÖNGÖRDÜREN PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayhan Tosun

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ İLE EJEKSİYON FRAKSİYONU NORMAL SAPTANAN SIK İDİOPATİK VENTRİKÜLER EKSTRASİSTOLÜ OLAN HASTALARDA NTPRO-BNP/BNP YÜKSEKLİĞİNİ ÖNGÖRDÜREN PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayhan Tosun

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serdar Demir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca ilk günden itibaren eğitimime büyük katkıları olan üyesi olmaktan gurur duyduğum büyük Koşuyolu Ailesi'ne

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen aldığım kararlarda hep arkamda duran anneme, babama ve kardeşime;

Hayatımın en büyük mucizesi olan eşim Merve'ye

Tezimin yazım aşamasında şirinliğiyle bana destek olan küçük prensesim Ela'ya

Sonsuz teşekkür ederim…

Dr. Ayhan Tosun

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Aksiyon Potansiyeli ve Kardiyak Kontraksiyon 2
2.2. Ventriküler Ekstrasistollerin Oluşum Mekanizması 7
2.3. Ventriküler Ekstrasistollerin Orijin Noktaları 12
2.4. Gecikmiş İntriksoid Defleksiyon ve Coupling İnterval 15
2.5. Kalp Yetersizliği ve Natriüretik Peptidler 16
2.6. Kalp Yetzmezliği ve Tanımı 18
2.7. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Tanısı 20
2.8. Ventriküler Ekstrasistollü Hastalarda Tedavi Yönetimi 21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 26
3.1. Türü ve Evreni 26
3.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri 26
3.4. İstatistik 27
3.5. Etik Kurul Onayı 27
3.6. Kısıtlılıklar 27
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 39
6. SONUÇ 42
7. KAYNAKÇA 43

KISALTMALAR

AHA : American Heart Association(Amerikan Kalp Derneği)
AKÖ : Ani Kardiyak Ölüm
AL : Anterolateral
AP : Aksiyon Potansiyeli
AV : Atriyoventriküler Nod
BBLOK : Beta Bloker
BMI : Body Mass İndexi
BNP : Brain Natriüretik Peptid
Ca : Kalsiyum
CaMKII-α : Kalsiyum Kalmodulin Dependent Kinaz II Alfa
CI : Coupling İnterval
CID : Coupling İnterval Dispersiyonu
DEFKY : Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DM : Diyabetes Mellitus
E : Escape Atım
EKG : Elektro Kardiyografi
ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
F : Füzyon Atım
GIS : Gecikmiş İntriksoid Sapma
GFR : Glomeruler Filtrasyon Hızı
H : Hidrojen
HB : Hemoglobin
HEFKY : Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
HT : Hipertansiyon
ID : İntriksoid Defleksiyon
IK1 : İçe Doğru Düzeltici Potasyum Kanalı
INaL : Geç Sodyum İyon Akımı
INF : EKG'de DII, DIII ve aVF'de QRS'in Pozitif Olması
IOT-VES : İdiopatik Out-Flow Tract Orijinli Ventriküler Ekstrasistol

Ito : Dışa Doğru Potasyum İyon Kanalı

K : Potasyum

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KEFKY : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

KKB : Kalsiyum Kanal Blokeri

KMR : Kardiyak Manyetik Rezonans

LA : Sol Atriyum

LBBB : Sol Dal Bloğu

LCR : Lokal Kalsiyum Salınımı

LNCX : Na/Ca Değişim Kanalı

LV : Sol Ventrikül

LVEDÇ : Sol Ventrikül End Diastolik Çap

LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVESÇ : Sol Ventrikül End Sistolik Çap

LVOT : Sol Ventrikül Outflow Tract

MV : Mitral Valve

MR : Manyetik Rezonans

MR-pro ANP : Midregional Pro Atriyal Natriüretik Peptid

MS : Milisaniye

MV : Milivolt

Na : Sodyum

NCX : Sodyum/Kalsiyum Exchanger

NSR : Normal Sinüs Ritmi

NT-pro BNP : N Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid

PLB : Fosfolamman

PM : Posteromedial

RBBB : Sağ Dal Bloğu

RV : Sağ Ventrikül

RVOT : Sağ Ventrikül Outflow Tract

RyR : Riyonadin Reseptör Kanalı

RyR2 : Riyonadin Reseptörü

SA : Sinoatriyal Nod

SDD : Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon

SERCA : Sarkoendoplazmik Retikulum

SR : Sarkoplazmik Retikulum

ST : Sempatik Sitimülasyon

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

TV : Triküspid Valve

VES : Ventriküler Ekstrasistol

VF : Ventriküler Fibrilasyon

VT : Ventriküler Taşikardi

YKH : Yapısal Kalp Hastalığı

WBC : Whıte Blood Cell

TABLOLAR

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin EF'ye bağlı fenotipik sınıflandırılması 19
Tablo 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımları 28
Tablo 3: Hastaların demografik, TTE, EKG ve Laboratuvar verileri 28
Tablo 4: Hastalara uygulanan radyofrekans işleminin başarısı.....29
Tablo 5: VES'in anatomik orijini.....29
Tablo 6: Beta bloker ilaç kullanımı.....30
Tablo 7: VES'in EKG morfolojisi ve aksı 30
Tablo 8: NT-pro BNP ortalamaları bakımından gruplar arasında karşılaştırmalar...31
Tablo 9: NT-pro BNP'nin korelasyon analizi.....32
Tablo 10: NT-pro BNP nin lineer regresyon analizi sonuçlarının özet tablosu 35
Tablo 11: NT-proBNP değerleri normal ve yüksek olan hastaların VES zelliklerinin karşılaştırılması 38

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kalbin farklı anatomik bölgelerindeki aksiyon potansiyelleri 3
Şekil 2: Aksiyon potansiyel eğrisi 4
Şekil 3: Sinoatriyal nod hücresinin pacemaker aktivitesi.....5
Şekil 4: Sinoatriyal nodun sempatik stimülasyonu.....5
Şekil 5: Aksiyon potansiyeli ile kardiyak kontraksiyon arasındaki ilişki.....6
Şekil 6: Bir kardiyak lif demetinden geçen elektriksel impuls.....7
Şekil 7: Kardiyak aritmi mekanizmaları.....8
Şekil 8: Ventriküler ekstrasistolün elektrofizyolojik gösterimi.....10
Şekil 9: Ventriküler ekstrasistolün kalpteki orijin noktaları.....13
Şekil10: Ventriküler ekstrasistolün farklı EKG özellikleri 14
Şekil 11: Papiller kaslardan orijin alan ventriküler ekstrasistoller 15
Şekil 12: Kalp yetmezliği tanısında NT-pro BNP değerleri.....18
Şekil 13: Kalp yetersizliği tanı algoritması 20
Şekil 14: Ventriküler ekstrasistolün tedavi algoritması.....23
Şekil 15: İdiopatik VES/VT ve Yapısal Kalp Hastalığı Olmayan Hasta Yönetimi 24
Şekil 16: NT-pro BNP ile QTc arasındaki korelasyon analizi 36
Şekil 17: NT-pro BNP ile QRS süresi arasındaki korelasyon analizi 36
Şekil 18: NT-pro BNP ile VES yükü arasındaki korelasyon analizi 37
Şekil 19: NT-pro BNP ile ID-QRS arasındaki korelasyon analizi 37

ÖZET

Amaç: Ventriküler ekstа-sistoller (VES) son derece yaygındır. İleri yaş, uzun boylu olmak, yüksek kan basıncı, sedanter yaşam ve sigara içimi ventriküler-ekstrasistol sıklığını arttırmaktadır. Ventriküler ekstra-sistoller genellikle asemptomatiktir ancak çarpıntı, dispne, presenkop ve yorgunlukla da sonuçlanabilir. Artmış ventriküler ekstra-sistol sıklığı kalp yetmezliği ve mortalite için risk faktörü oluşturabilir. Ventriküler ekstrasistol yükünün büyüklüğü kalp yetmezliği için risk oluşturmaktadır. Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinin teşhisinde önemli biyobelirteçler olarak kabul edilmiştir. Ventriküler ekstrasistol prognozunda kalp yetersizliği gelişebilmektedir. Araştırmamızda sık idiopatik ventriküler ekstrasistolü olan ve ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda NT-proBNP/BNP seviyesini öngördüren parametreleri araştırmayı amaçladık. Bu parametreleri belirleyip ortaya koymak hastalarda henüz sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişmemiş iken hastaların tedavisinde ve prognozunda yarar sağlayabilir.

Gereç ve Yöntem: Hipotezi desteklemek için 01.01.2018 ve 31.06.2024 tarihleri arasında idiopatik sık ventriküler ekstrasistolü saptanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların sosyo-demografik verileri(cinsiyet, yaş, boy, kilo), kronik hastalık öyküleri(diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı), EPIQ CVx ve Philips Medical System cihazlarında yapılan transtorasik ekokardiyografileri ve kan tetkiklerinin sonuçları(NT-proBNP, temel biyokimya ve hemogram)verileri ve elektrofizyoloji laboratuvarında yapılan VES ablasyon raporu hastanemiz fonet sisteminden elde edilmiştir. Hastaların EKG verileri(ritmi, VES morfolojisi, QRS genişliği, VES atımının genişliği, coupling intervalleri, QTC değerleri) hastanemiz görüntüleme synapse sisteminden bakılarak analiz edilip değerlendirilmiştir.

Bulgular: 01.01.2018 ve 31.06.2024 tarihleri arasında idiopatik sık ventriküler ekstrasistolü saptanan ve transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan 110 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Araştırmaya katılan toplam 110 hastanın 70 (%63,6) tanesi kadınlardan 40(%36,4) tanesi erkeklerden

oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 50,37±14,5, LVEF ortalaması 61,15±4.75, NT-pro BNP ortalaması 293,33±448,87 pg/ml 24 saatlik holterdeki ortalama VES yükü % 23,05±11,20 olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastalarda VES'ler anatomik olarak en fazla(n=35, %31,8) RVOT orijinli en az (n=5, %4,54) mitral anulus orijinlidir. EKG'deki normal QRS atımında ölçülen intriksoid defleksiyon süresi ortalaması 36,82±8,28 msn; ortalama QRS süresi 87,37±12,25 msn olarak saptanmıştır. NT-pro BNP ortalamaları bakımından gruplar arasından karşılaştırmalar yapılmıştır tanımlayıcı istatistiksel veriler ve p değeri hesaplanmıştır. Verlerin istatistiksel analizleri incelendiğinde cinsiyet, ek komorbid hastalıklar(diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı),beta bloker ilaç kullanımı, semptom varlığı, VES'in anatomik orijini(RV, LV, outflow tract), VT öyküsü ve ablasyon başarısı bakımından gruplar arasında NT-pro BNP ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hipertansiyon olan hastalarda NT-pro BNP ortalaması HT olmayanların NT-pro BNP ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu(p<0,001). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olanlarda NT-pro BNP ortalaması sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olmayanlardan istatistiksel olarak daha anlamlı görüldü(p=0,008). NT-pro BNP nin korelasyon analizinde yaş, sol ventrikül end diyastolik çap, sol ventrikül end sistolik çap, sol atriyum çapı, normal QRS atımının süresi ve intriksoid defleksiyonu, QTc, arttıkça NT-pro BNP değeri de istattistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır(sırasıyla p=<0,001, 0,028, 0,032, <0,001, <0,001, 0,03, 0,007). NT-pro BNP'nin korelasyon analizinde anlamlı çıkan değerlerin lineer regrasyon analizi sonuçlarına baktığımızda hastalardaki ves yüküyle QRS'in intriksoid defleksiyonu arasında istatiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır(sırasıyla p= <0,001, 0,010).

Sonuç: Çalışmamızda normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip sık idiopatik VES'i olan hastalarda NT-pro BNP değeri ile 24 saatlik ritim holterdeki VES yükü ve EKG deki normal atımdaki QRS'in intriksoid defleksiyon süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk.

Anahtar kelimeler: Ventriküler ekstrasistol, intriksoid defleksiyon, NT-pro BNP

ABSTRACT

Aim: Premature ventriculer complexes(PVCs) are very common. Advanced age, tall stature, high blood pressure, sedentary lifestyle and smoking increase the frequency of prematüre ventriculer complexes. Premature ventriculer complexes are usually asymptomatic but may result in palpitations, dyspnea, presyncope and fatigue. Increased frequency of prematüre ventriculer complexes may be a risk factor for heart failure and mortality. High burden of premature ventricular complexes may be result in heart failure. Natriuretic peptides have been recognized as important biomarkers in the diagnosis of heart failure. Heart failure may develop in the prognosis of prematüre ventriculer complexes. In our study, we aimed to investigate the parameters that predict NT-proBNP/BNP levels in patients with frequent idiopathic prematüre ventriculer complexes and consist with normal ejection fraction. Determining and presenting these parameters may be beneficial in the treatment and prognosis of patients before left ventricular systolic dysfunction has developed.

Materials and Methods: To support the hypothesis, patients with idiopathic frequent prematüre ventriculer complexes between 01.01.2018 and 31.06.2024 were evaluated. The patients socio demographic data (gender, age, height, weight), chronic disease history (diabetes mellitus, hypertension and coronary artery disease), transthoracic echocardiography performed on EPIQ CVx and Philips Medical System devices, blood test results (NT-proBNP, basic biochemistry and hemogram) and PVC ablation report performed in the electrophysiology laboratory were obtained from our hospitals Fonet System. The patients ECG data (rhythm, VES morphology, QRS width, PVC beat width, coupling intervals, QTC values) were analyzed and evaluated by looking at our hospitals imaging synapse system.

Results: A total of 110 patients diagnosed with idiopathic frequent premature ventricular complexes between January 1, 2018, and June 31, 2024, were evaluated. Among the 110 patients participating in the study, 70 (63.6%) were female and 40 (36.4%) were male. The mean age of the patients was 50.37 ± 14.5 years, with a mean left ventricular ejection fraction (LVEF) of 61.15 ± 4.75%. The average NT-pro BNP

level was 293.33 ± 448.87 pg/ml, and the mean burden of premature ventricular complexes (PVCs) recorded over 24 hours was 23.05 ± 11.20%. In the patients included in the study, the anatomical origins of PVCs were predominantly from the right ventricular outflow tract (RVOT) in 35 patients (31.8%), while the mitral annulus was the least common origin, observed in 5 patients (4.54%). The average duration of the intrinsic deflection measured during normal QRS complexes was 36.82 ± 8.28 ms, and the average QRS duration was determined to be 87.37 ± 12.25 ms. Comparisons of NT-pro BNP averages between groups were conducted, and descriptive statistical data along with p-values were calculated. Upon examining the statistical analyses of the data, no statistically significant differences in NT-pro BNP averages were observed between groups based on gender, comorbid conditions (diabetes mellitus and coronary artery disease), beta-blocker medication use, presence of symptoms, anatomical origin of PVCs (right ventricle, left ventricle, outflow tract), history of ventricular tachycardia (VT), and success of ablation. In patients with hypertension, the average NT-pro BNP level was found to be statistically significantly higher than that of patients without hypertension ($p < 0.001$). In patients with left ventricular diastolic dysfunction, the average NT-pro BNP level was statistically significantly higher compared to those without left ventricular diastolic dysfunction ($p = 0.008$). In the correlation analysis of NT-pro BNP, it was observed that as age, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular end-systolic diameter, left atrial diameter, duration of normal QRS complexes, and intrinsic deflection increase, the NT-pro BNP level also rises significantly (p values: <0.001, 0.028, 0.032, <0.001, <0.001, 0.03, 0.007, respectively). When examining the results of the linear regression analysis for the significant values found in the correlation analysis of NT-pro BNP, a statistically significant relationship was identified between the burden of PVCs and the intrinsicoid deflection of QRS (p values: <0.001, 0.010, respectively).

Conclusion: In our study, we found a statistically significant relationship between NT-pro BNP levels, the burden of frequent idiopathic premature ventricular complexes recorded on 24-hour rhythm Holter monitoring, and the duration of intrinsicoid deflection of the QRS complex during normal beats on the electrocardiogram in patients with a normal left ventricular ejection fraction.

Keywor In our study, we found a statistically significant relationship between NT-pro BNP levels, the burden of frequent idiopathic premature ventricular complexes recorded on 24-hour rhythm Holter monitoring, and the duration of intrinsicoid deflection of the QRS complex during normal beats on the electrocardiogram in patients with a normal left ventricular ejection fraction.

Keywords: premature ventriculer complexes, intrinsicoid deflection, NT-pro BNP

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ventriküler eksta sistoller (VES) son derece yaygındır. İleri yaş, uzun boylu olmak, yüksek kan basıncı, sedanter yaşam ve sigara içimi ventriküler-ekstrasistol sıklığını arttırmaktadır. Ventriküler ekstra sistoller genellikle asemptomatiktir ;ancak çarpıntı, dispne, presenkop ve yorgunlukla da sonuçlanabilir. Artmış ventriküler ekstra sistol sıklığı kalp yetmezliği ve mortalite için risk faktörü oluşturabilir. Ventriküler ekstra sistol yükünün büyüklüğü kalp yetmezliği için risk oluşturmaktadır(1). Lokal bir mekanizmaya sahiptirler ve genellikle belirli endokardiyal veya epikardiyal bölgelerden kaynaklanırlar; sağ ve sol ventrikül çıkış yolları(RVOT, LVOT) en sık kaynaklandıkları bölgelerdir(2).Özellikle RVOT out flow tract orijinli VES'lerin %80'ini oluşturur(3). VES'ler kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüme yol açabilir(4). Coupling İnterval variability kardiyak repolarizasyon üzerine etki ederek kardiyak remodalizasyon ve aritmojenite üzerinde etki oluşturabilir. Coupling interval variability kardiyomiyopati gelişme ve ani kardiyak ölüm riskinde artışla ilişkili bulunmuştur(5). İntriksoid defleksiyon prekordiyal V5 ve V6 derivasyonlarında R dalgasının pik yaptığı yere kadar geçen süreyi tanımlar ve bunun >50 msn olması gecikmiş intriksoid defleksiyon olarak tanımlanır. Gecikmiş intriksoid defleksiyon sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölümle ilişkili bulunmuştur(6).Sık görülen VES'ler yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde geri dönüşümlü bir kardiyomiyopati formuna neden olabilir. VES'e bağlı kardiyomiyopatilerin zorlu doğası nedeniyle altta yatan mekanizma ve risk faktörleri hala belirsizdir.Retrospektif ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak VES'e maruz kalınan süreye ek olarak VES'e bağlı kardiyomiyopati gelişimi için risk faktörleri arasında QRS süresi, coupling interval uzunluğu ve erkek cinsiyet yer almaktadır(7).VES kaynaklı kardiyomiyopatinin gelişim mekanizması araştırılmaya devam etmektedir ve hayvan modellerinin yanı sıra insan klinik çalışmaları ventriküler dissenkroninin önemli bir rol oynadığını göstermektedir(8). Birçok hastada asemptomatik ve benign seyirli olmasına rağmen sol ventrikül sistolik fonksiyonune ve ventriküler fibrilasyona(VF) sebep olabilir. Kateter ablasyon tedavisi yüksek etkinlik oranı ve düşük komplikasyon oranı nedeniyle bu tür hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır(9). 2021 European Society of Cardiology

Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzunda kalp yetersizliğini fenotipik olarak hastaların transtorasik ekokardiyografi ile saptanan(TTE) ejeksiyon fraksiyonuna göre; Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği(DEFKY), Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği(HEFKY) ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği(KEFKY) olarak üçe ayırmıştır. Kalp yetersizliği tanısı koyarken de natriüretik peptid değerlerine bakılmasını ve bunların cut-off değerleri ile ilgili önerilerde bulunmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu normal olan VES hastalarında natriüretik peptid yüksekliğiyle ilgili literatürde sınırlı sayıda az çalışma bulunmaktadır. Transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu normal saptanan sık idiopatik ventriküler ekstrasistolü olan hastalarda NT-proBNP/BNP yüksekliğini öngördüren parametrelerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AKSİYON POTANSİYELİ VE KARDİYAK KONTRAKSİYON

Aksiyon potansiyali kalpte hücre içi ve hücre dışı arasında meydana gelen voltaj farkından kaynaklanır. Kalpte atriyal, ventriküler miyositler ve his purkinje ileti sistemi normalde -80 ile -90 mV arasında negatif bir hücre içi istirahat potansiyeline sahiptir. Sinoatriyal nod (SA) ve atriyoventriculer nod (AV) istarahat membran potansiyeli -50 ile -65 mV arasındadır. Kardiyak aksiyon potansiyali(AP) 4 faza ayrılır.

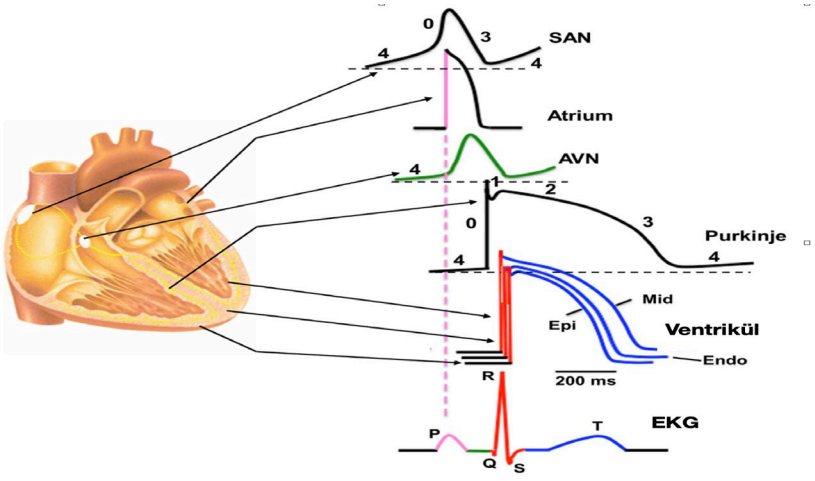
Faz 0: Kardiyak hücre membran potansiyeli negatiften pozitife yükselir. Na iyonlarının hücre dışından hücre içine hızlı girişi olur.

Faz 1: Hızlı repolarizasyon başlangıcı

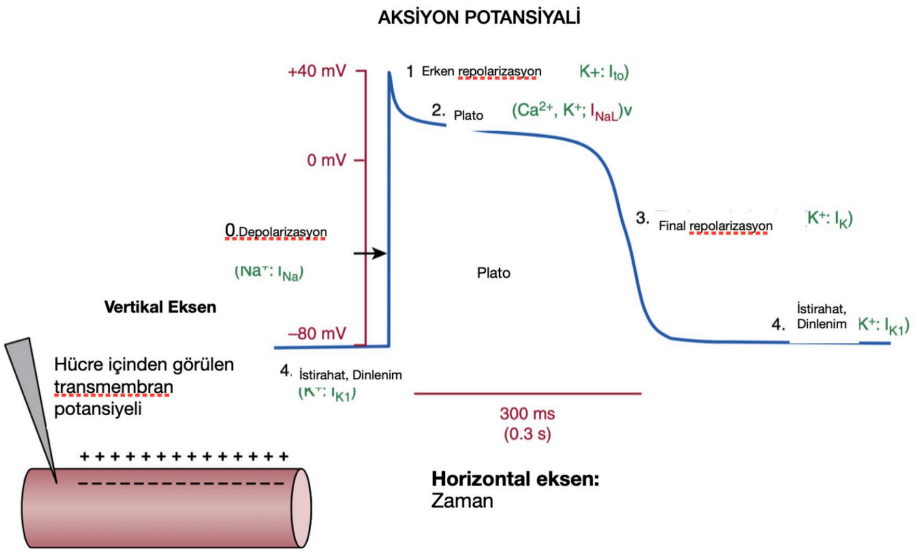
Faz 2: Plato fazı olarak da bilinir. AP voltaj değişimi diğer fazlara göre daha yavaştır. Hücre içerisine kalsiyum girişi olur ve sarkoplazmik retikulumdan (SR) Ca salınımına neden olur. Ca^{2+} salınımı hücre içi serbest [Ca^{2+}] miktarını hızla artırır, bu da hücresel kasılmaya neden olur. Bazı kalp hücrelerinde özellikle de His-Purkinje hücrelerinde geç Na iyon akımı INaL faz2 plato sırasında içe doğru iyon akımına katkıda bulunur.

Faz 3: Hızlı repolarizasyon fazı; hücre istirahat membran potansiyeline geri döner. Hücre dışına K çıkışı olur ve hücre negatif istirahat potansiyeline geri döner.

Faz 4: İstirahat membran potansiyeline geri dönüşü tanımlar.



Şekil 1: Kalbin farklı anatomik bölgelerindeki aksiyon potansiyelleri (Kaynak 10'dan uyarlanmıştır)

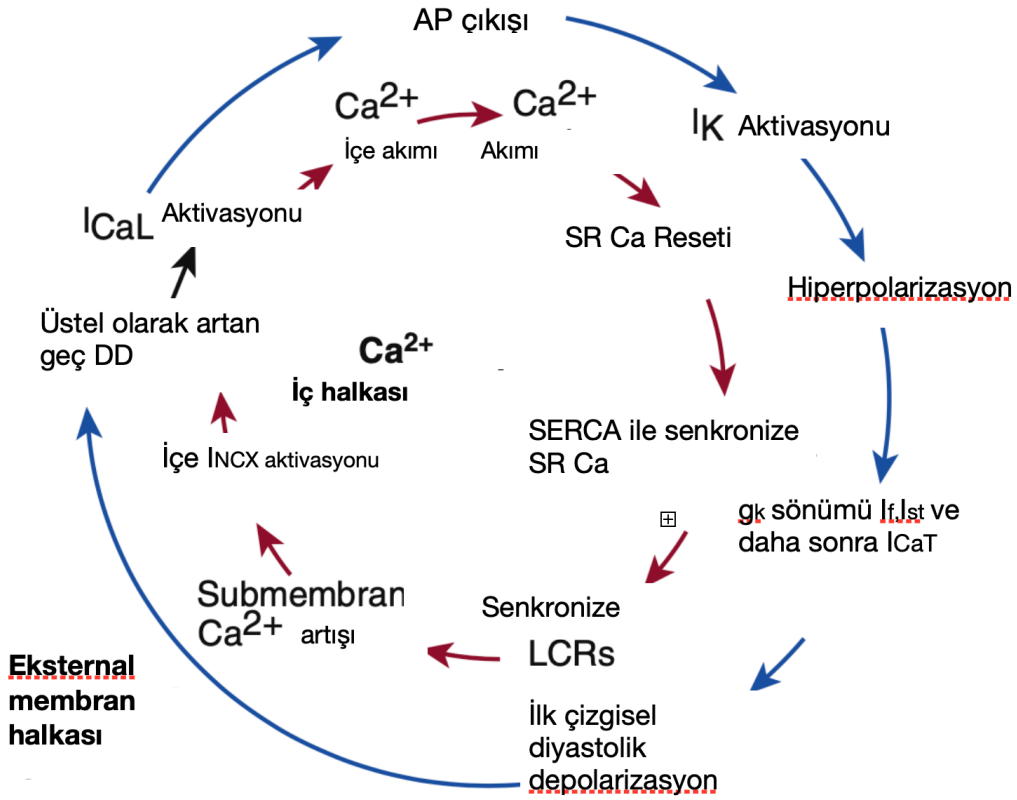


Şekil 2: Aksiyon potansiyel eğrisi (Kaynak 11'den uyarlanmıştır). Faz 0,1,2,3,4 aksiyon potansiyeli evreleri. Her faz sırasında aktif olan ana iyon hareketleri yeşil renkte gösterilmiştir. Geç sodyum kanal akımı kalıtsal ve edinsel kalp hastalığının bazı formlarında artar. Şeklin sol alt tarafındaki çizim, elektrot implante edilmiş kalp kasını göstermektedir. Hücre içi istirahat membran potansiyeli hücre dışına göre göreceli olarak daha negatiftir.

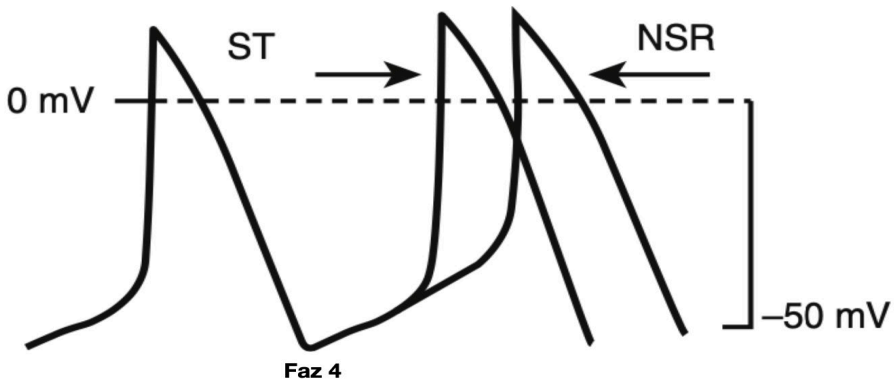
Kalbin farklı bölgeleri farklı morfolojide aksiyon potansiyeli eğrisine sahiptir. Bununla birlikte Sinoatriyal nod ve Atriyoventriküler Nod kalbin diğer bölgelerinden oldukça farklı aksiyon potansiyeline sahiptir.

Ventriküler ekstrasistoller (VES) klinik pratikte sık görülen aritmilerdir; standart 12 derivasyonlu EKG de genel popülasyonda sıklığı %1-4 ve 24-48 saatlik Holter monitorizasyonunda sıklığı %40 ila %75 arasında değişmektedir(12).

Yapısal olarak normal kalplerde, VES'ler bening olmalarına rağmen kardiyomiyopatiye ve hatta ani kardiyak ölüme yol açabilir(13). Genel popülasyonda 12 derivasyonlu EKG de en az 1 adet ventriküler ekstrasistol izlenmeyi veya saatte 30 dan fazla VES izlenmesi artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur(14). Atherosclerosis Risk In Communities çalışmasında VES ile inme sıklığı arasında ilişki görülmüştür. Nadiren, çıkış yolu kaynaklı idiyopatik VES 'ler yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda malign ventriküler aritmileri tetikleyebilir(15).



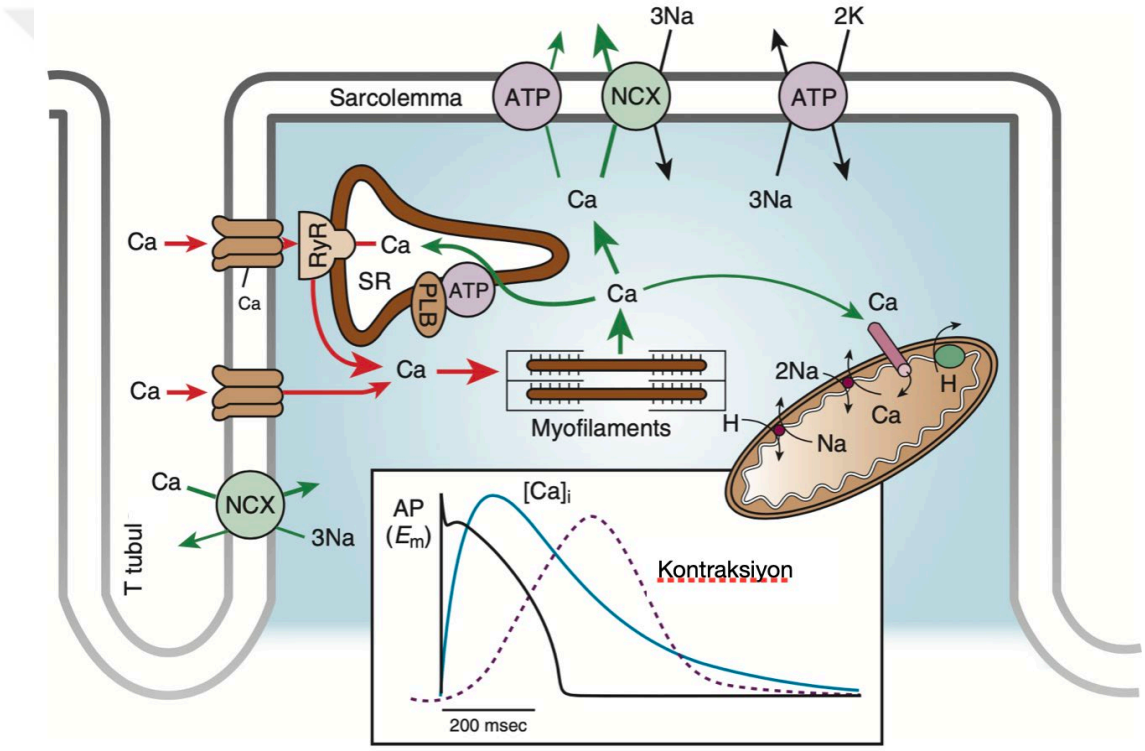
Şekil 3: Sinoatriyal nod hücresinin pacemaker aktivitesi (Kaynak 16'dan uyarlanmıştır).



Şekil 4: Sinoatriyal nodun sempatik stimülasyonu(Kaynak 16'dan uyarlanmıştır).

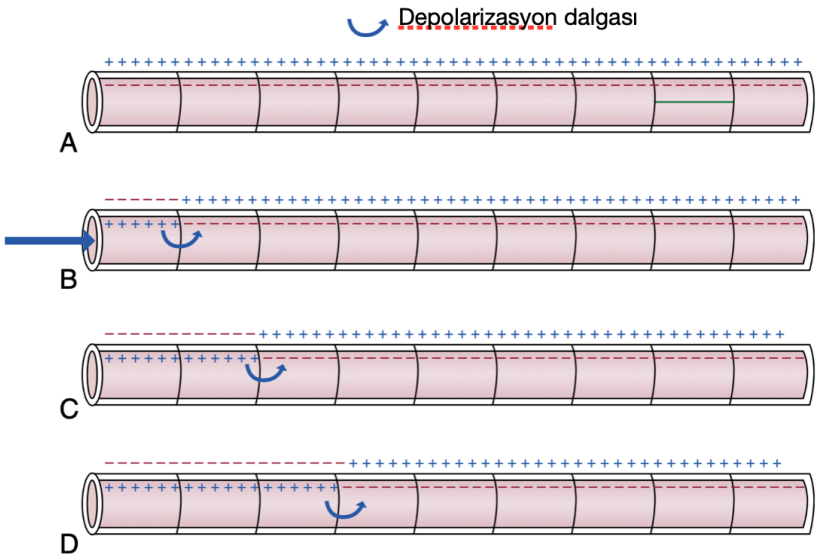
SA düğümünün boşalma hızı otonomik ve diğer etkilerle düzenlenir. Diyastolik depolarizasyon, maksimum (en negatif) diyastolik potansiyel veya eşik potansiyelinin eğimindeki değişiklikler deşarj hızını değiştirebilir. Sempatik stimülasyon diyastolik depolarizasyon hızını artırır ve maksimum diyastolik potansiyeli daha az negatif bir değere kaydırır, böylece aksiyon potansiyeli

ateşlemesini hızlandırır. Diyastolik depolarizasyonun eğimi dikleşirse, deşarj hızı da artar. Adrenerjik uyarıma yanıt olarak SA düğümü deşarj hızının artması bir dizi karmaşık moleküler mekanizmalar ile gerçekleşir. Adrenerjik sitimülasyon içeri doğru olan HCN kanal akımını arttırır. HCN aktivasyonu cAMP aktivitesinde artışı yol açar. Bununla beraber cAMP ilişkili protein kinaz-A aktivitesindeki artış kalsiyum bağlı kardiyak riyanodin reseptör(RyR2), fosfolamman, SERCA, voltaj bağlı kalsiyum kanallarının fosforilasyonunda artışa yol açar. Bu proteinlerin fosforilasyonundaki sinerjik aktivite artışı sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında ve re-uptakede artışa yol açar(17).



Şekil 5: Aksiyon potansiyeli ile kardiyak kontraksiyon arasındaki ilişki(Kaynak 18'den uyarlanmıştır). NCX: NA/Ca Exchanger, PLB: Fosfolamman, RyR: Riyonidin reseptör kanalı, SR: Sarkoplazmik retikulum

Yukarıdaki şekil transmembran aksiyon potansiyeli ve kalsiyum akımı ile ventrikül miyositinin kontraksiyon ilişkisini göstermektedir.



Şekil 6: Bir kardiyak lif demetinden geçen elektriksel impuls(Kaynak 19'dan uyarlanmıştır). Demet, uzun bir kabloya benzeyen elektriksel olarak birbirine bağlanmış kardiyomiyositlerden oluşur. **A**:Hücre içi negatif olan istirahat potansiyelini göstermektedir. **B**: Demetin sol taraftan başlayan aktivasyonu; demetteki ilk kardiyomiyosit depolarize olur ve bir aksiyon potansiyeli başlatır. **C, D:** Hücreden hücreye depolarizasyon dalgası yayılarak ilerler.

Hücre zarı depolarize olduğu zaman hücre içerisine doğru olan sodyum iyon akımı transmembran potansiyelinde değişikliğe sebep olur. Kardiyak miyositler birbirlerine gap junction denen bağlantılarla bağlanarak adete bir elektrik kablosu oluşturular. Panel A -80 mV ile hücre içi dinlenim potansiyelini temsil eder. Panel B ilk olarak uyarılan kardiyak miyositi temsil etmektedir. Eşik değeri aşan hücre zarı -80 mV tan +40 mV a ulaşır. Her kardiyakmiyosit yanındakine aksiyon potansiyel dalgasını yayar. İmpuls yayılımı aktive olmuş miyositten henüz daha aktive olmamış miyosite doğru ilerler.

2.2. VENTRİKÜLER EKSTRASİSTOLLERİN OLUŞUM MEKANİZMASI

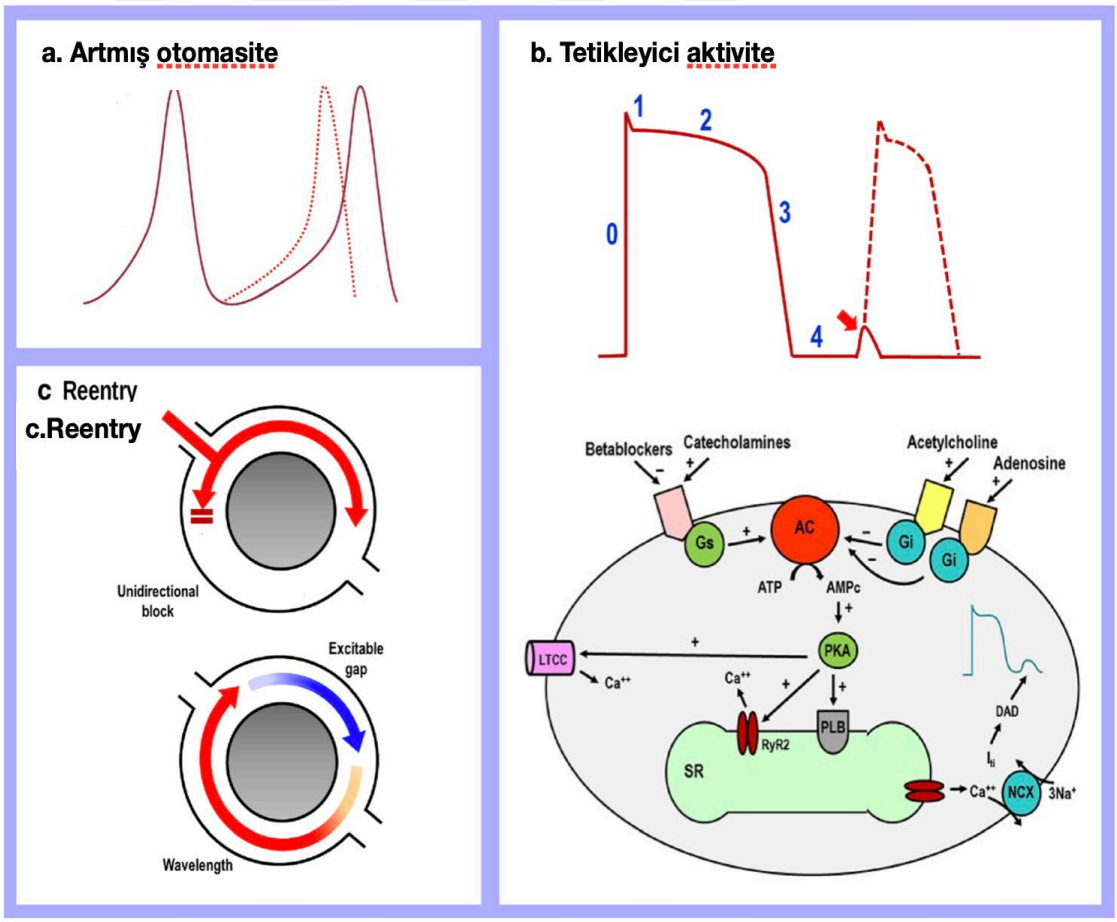
Ventriküler ekstrasistollerin altında yatan elektrofizyolojik mekanizmalar:

-Artmış otomasite

-Tetikleyici aktivite

-Reentry(20).

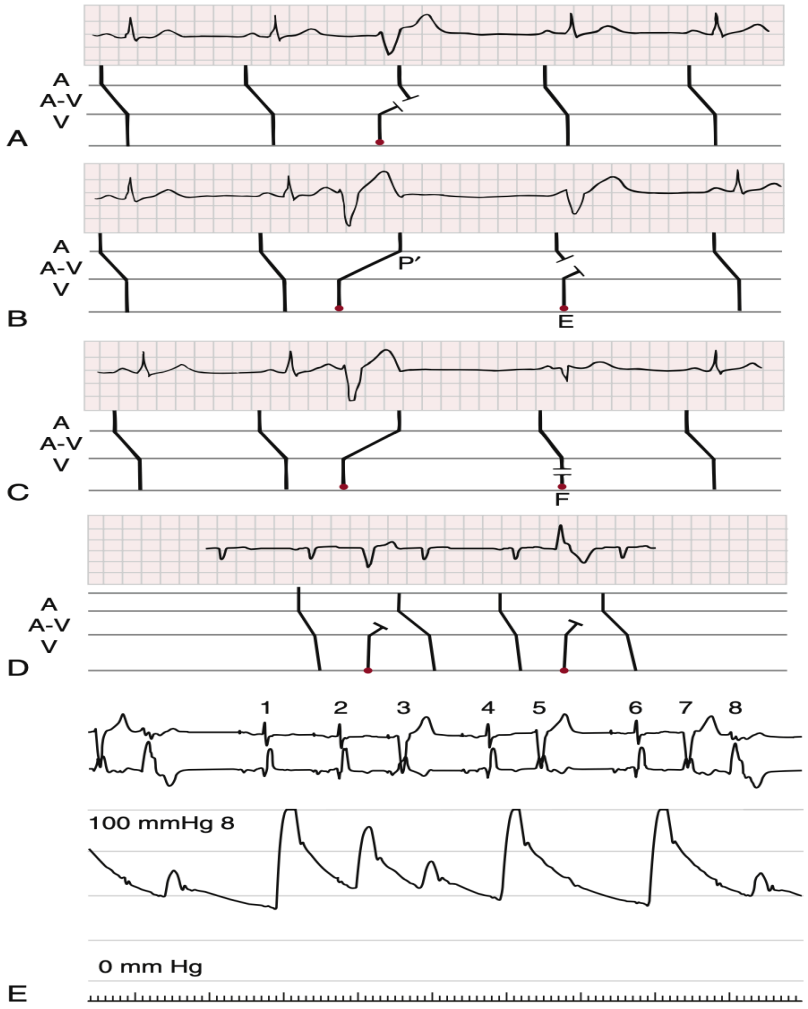
Yapısal olarak normal kalplerdeki VES'lerin çoğu gecikmiş afterdepolarizasyonlara bağlı tetiklenmiş aktiviteden kaynaklanır. Bunlar, aksiyon potansiyelinin 4. fazı sırasında meydana gelen membran voltajındaki salınımlardır ve katekolamin seviyelerindeki artışta olduğu gibi diyastolik hücre içi kalsiyum artışıyla sonuçlanır. Hücre içi Ca2+ konsantrasyonu kritik bir seviyeye ulaştığında, sarkoplazmik retikulum ryanodin (RyR2) reseptörleri aracılığıyla Ca2+ salınım gerçekleşir.(Ca2+ bağımlı Ca2+salınımı). Bu Ca2+ dalgaları Na+-Ca2+ exchangeni aktive ederek geçici bir içe doğru akım (Iti) ve kısa bir membran depolarizasyonu ile sonuçlanır, bu da yeterli amplütüdde ise yeni bir kardiyak aksiyon potansiyelini tetikler. Reentry deki muhtemel mekanizma ise: yapısal kalp hastalığı olanlarda miyokardiyal skar ve iskemiye bağlı olarak ileti ve refraktor periyodda meydana gelen heterojenitedir(21).



Şekil 7: Kardiyak aritmi mekanizmaları(Kaynak 22'den uyarlanmıştır)

Artmış otomasite kalp hücrelerinin external bir uyarı olmaksızın kendilerinin spontan olarak depolarize olarak aksiyon potansiyelini başlatabilmesidir. Bu durum diyastol sırasında aksiyon potansiyelinin faz 4 te hücre içine doğru olan net iyon akımının hücre membranını eşik değere getirmesi sonucu oluşur. Tetiklenmiş aktivite, önceki aksiyon potansiyeline bağlı olan membran potansiyelindeki salınımlardan kaynaklanan impuls başlangıcına karşılık gelir (Afterdepolarizasyon). Eğer afterdepolarizasyonlar yeterli amplütüdde ise, yeni bir aksiyon potansiyeli tetiklenir. Afterdepolarizasyonlar aksiyon potansiyelinin faz 2-3 veya faz 4 sırasında meydana gelebilir. cAMP'ye bağlı protein kinaz A'nın aktivasyonu hücre içi kalsiyum artışına yol açar. Kafeinin sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı yoluyla gecikmiş afterdepolarizasyonlara yol açtığı bilinmektedir(23). Adenozin; adenozin A1 reseptörü üzerinden etki ederek cAMP üretimini inhibe ederek ventriküler ekstrasistolleri sonlandırabilir(24). Katekolaminler cAMP yi aktive eder, beta blokörler tetiklenmiş aktivite sonucu oluşan VES leri azaltabilir. Non dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinden verapamil ve diltijazem L tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içi kalsiyum miktarını azaltarak VES leri azaltabilir(21). Reentry, bir aksiyon potansiyeli kendini sönümlemediğinde ve uyarılabilirliğini geri kazanmış bir bölgeyi yeniden aktive ettiğinde meydana gelir. Bu durum uyarılamayan bir doku alanı ile ayrılmış iki farklı elektrofizyolojik özelliğe sahip yol varlığında meydana gelir. Erken uyarı bir blokla karşılaştığında, bir yolda tek yönlü blok meydana gelir ve aksiyon potansiyeli diğer yoldan aşağı inerek blok bölgesine doğru dairesel bir hareketle ilerler. Eğer bu yol uyarılabilirliğini geri kazanmışsa, depolarizasyon dalgası devreyi tamamlayacak ve başka bir depolarizasyonun yayılmasına neden olacaktır(20).

VES ler Ventrikül miyokardında anormal impuls oluşumuna (artmış otomasite, tetiklenmiş aktivite, reentry) bağlı purkinje ileti sistemi, atriyovientriküler nod ve atriyumdan bağımsız olarak ventrikül boyunca yayılan bir depolarizasyon dalgasına bağlı olarak meydana gelir. VES' ler genellikle 120 msn'yi aşan bir süreye sahip anormal bir QRS kompleksinin erken ortaya çıkması ile karakterizedir, T dalgasının yönü QRS kompleksinin yönüne terstir ve öncesinde P dalgası bulunmaz. VES'lerin zamanlaması ve iletim sistemi ile etkileşimi ritim üzerindeki etkiyi belirler(25).



Şekil 8: Ventriküler ekstrasistolün elektrofizyolojik gösterimi(kaynak 26 dan uyarlanmıştır)

A- Geç gelen VES atımı kompensatuvar pauseye yol açar. **B-**Daha yavaş sinüs hızı ve biraz daha erken gelen VES, retrograd atriyal uyarıma (P') neden olur. Sinüs düğümü resetlenir, ardından kampansatuvar olmayan bir duraklama gelir. Retrograd P dalgasını takip eden sinüs başlatılan P dalgası ventriküle iletmeden önce, bir ventriküler escape ritmi (E) meydana gelir. **C-**Biraz daha yüksek bir sinüs hızı olduğunda **B** dekine benzer şekilde kompensatuvar duraklama olmadan VES ten sonra füzyon atım(F) meydana gelir. **D-**İnterpole multifokal VES lerde AV nod içerisindeki gizli ileti sebebiyle PR mesafesinde uzamaya yol açar. **E-**VES lerin hemodinamik etkisini göstermektedir. EKG trasesinde 3,5,7 ve 8. atımlar VES i göstermektedir. Femoral arterden kaydedilen basınç trasesinde VES leri takip eden küçük veya eksik bir basınç konturu görülür.

VES uyarısı his-purkinje ileti sisteminde genellikle retrograd olarak yayılır. Atriyumdan gelen impulsla atriyo-ventriküler nodda karşılaşır ve bloğa uğrayarak atriyuma iletilmeden sönümlenir. Bir sonraki sinüs atımı zamanında gerçekleşir ve RR intervalinin 2 katı kadar bir duraklama süresi olur.

VES kardiyomiyopatisi, reversible kardiyak fonksiyon bozuklukları sebebiyle taşikardi induced kardiyomiyopati olarak sınıflandırılmıştır(27). Hayvan modellerindeki VES kardiyomiyopatisinde atriyal ve ventriküler remodelling taşikardi ve ritim düzensizliği ile ilişkili bulunmamıştır. Önceki çalışmalar sürekli olarak şunu öne sürmüştür; VES kardiyomiyopati'de rol oynayan olası mekanizmalar arasında anormal kalsiyum kullanımı, senkronize olmayan ventriküler kasılma, otonomik düzensizlik ve miyokardiyal yeniden şekillenme yer almaktadır(7). Kardiyomiyositin kasılmasında asıl temel rolü kalsiyum iyonu oynar. Miyosit içerisinde kalsiyumun tetiklediği kalsiyum salınımı gerçekleşir. VES kardiyomiyositte aksiyon potansiyelin süresinde uzamaya sebep olur ve bu durum dışa doğru potasyum iyon kanalı(Ito), içe doğru düzeltici potasyum kanalı (IK1) ,L tipi kalsiyum kanalında ve bunların alt subunitlerinde azalmaya sebep olur(28). İyon kanallarındaki değişiklikler kardiyomiyositlerin anormal repolarizasyonuna yol açarak malign aritmi riskini artırabilir(29). Dissenkronik ventriküler kasılmalar uzun zamandır VES kardiyomiyopati'nin gelişimi için birincil mekanizma olarak kabul edilmiştir. VES kardiyomiyopatisinin hayvan modellerinde; sol ventrikülün dissenkronik kasılması ve CaMKII-α(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha) bağımlı RyR2 (ryanodine reseptor tip 2) fosforilasyonunda artma vardır(30). İdiopatik VES hastalarının 24 saatlik holter EKG kayıtlarında VES yükü; periferik dokulardaki ve kalpteki sempatik aktivite artışı ile ilişkili bulunmuştur(31).

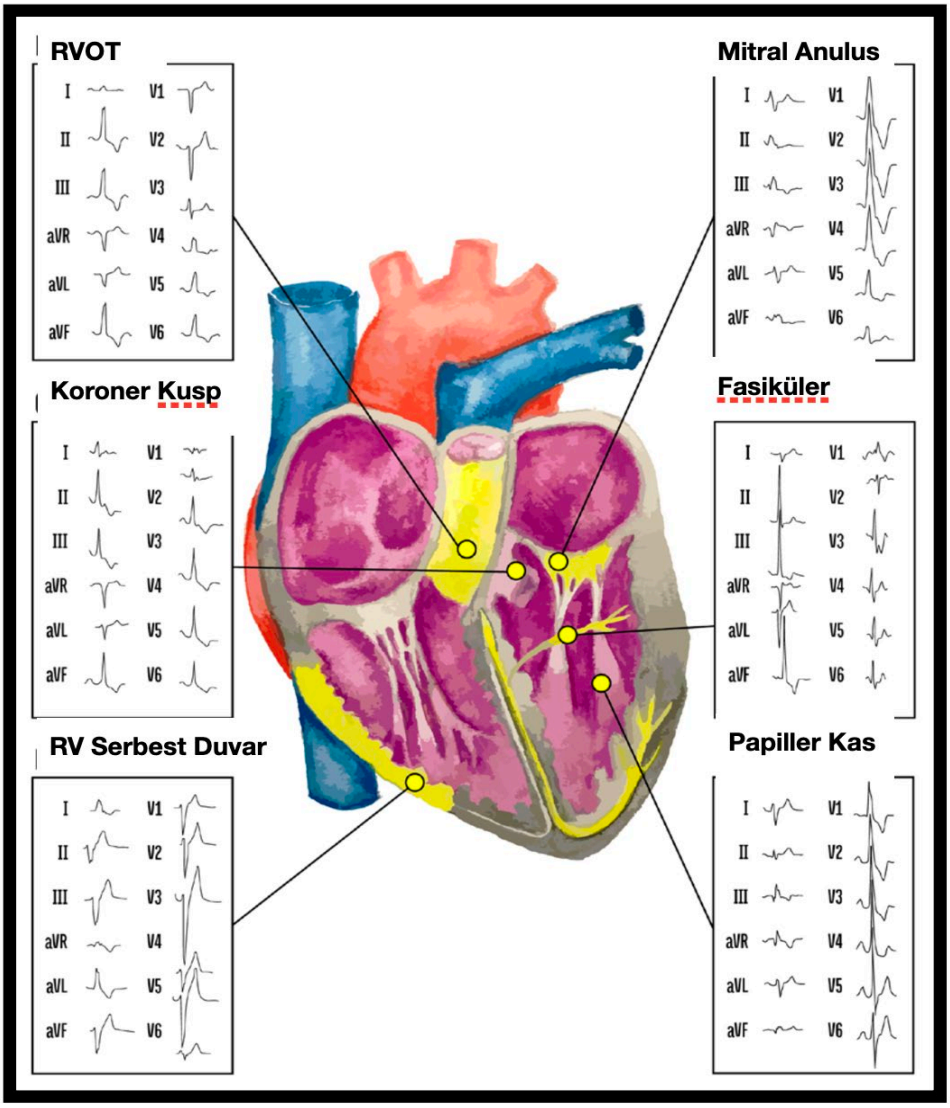
VES kardiyomiyopatisinin domuz modellerinde ekstrakardiyak sempatik aktivitede artış gözlenmiştir(32). VES yükü ile VES-kardiyomiyopatisi arasında tutarlı ilişki bulunmaktadır. VES kardiyomiyopatili hastalar ejeksiyon fraksiyonu normal hastalar ile karşılaştırıldığında; VES-kardiyomiyopatili hastalarda daha fazla VES yükü bulunmaktadır. Yüksek VES yükü VES-kardiyomiyopati gelişimi için bir belirleyici olabilir. Fakat bazı hastalar yüksek VES yüküne rağmen kardiyomiyopati gelişmez iken; bazı hastalarda 24 saatlik holterde %10 dan daha az VES yükü olmasına rağmen kardiyomiyopati gelişmesinin sebebi henüz daha netlik

kazanmamıştır(27). Daha uzun VES QRS süresi (>150 ms) olan hastaların kalp fonksiyonlarında azalma olasılığı daha yüksektir(33). VES kardiyomiyopati'nin erken evresinde sinüs ritmindeki QRS süresi daha uzundur ve hastalığın gelişmesiyle birlikte kademeli olarak uzar(29). VES in çıkış noktası VES in QRS süresi ve kardiyak dissenkroni üzerinde etki yapar. LV disfonksiyonu bütün anatomik bölgelerden kaynaklanan VES lerde gözlenmiştir fakat epikardiyal bölgeden kaynaklanan VES ler daha uzun QRS süresine ve daha fazla kardiyak dissenkroniye sebep olmaktadır(34). Uzamış coupling intervali kardiyak ve hemodinamik disfonksiyonu yol açar ve bunun neticesinde sempatik aktivitede artış renin anjiotensin aldosteron sistemini tetikler ve kardiyak remodeling ile sonuçlanır(35). İnterpole VES yükü fazla olan hastalar, diğer VES hastalarıyla karşılaştırıldığında kardiyomiyopati gelişme riski daha yüksek bulunmuştur(36). Birçok retrospektif ve prospektif araştırmaya göre VES-kardiyomiyopati gelişme riski erkeklerde kadınlardan daha fazladır(37). Bununla birlikte çarpıntı ve göğüste sıkışma hissi gibi VES ilişkili semptomlar kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte ve kadın hastalar bunun için daha fazla medikal tedavi almaktadır(38). Ayrıca daha uzun çarpıntı öyküsü ve asemptomatik VES'ler; VES kardiyomiyopatisi gelişimi için bağımsız risk faktörleridir(39). EKG, VES in orijini, köken aldığı substrat hakkında bize ip ucu verebilir. QT aralığının dikkatli bir şekilde ölçülmesi önemlidir. V2 prekordiyal derivasyondan sonraki T dalga inversiyonu, sağ ventrikül ileti gecikmesi aritmojenik sağ ventrikül displaazisi için ayırt edici olabilir; patolojik Q dalgasının bulunması sıkar varlığını gösterebilir, V6 daki dominant S dalgasıyla beraber erken prekordiyal geçiş sonunun bulunması non iskemik kardiyomiyopatili bir hastada bazolateral sıkarın göstergesi olabilir(40,41). Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) kaynaklı VES'ler; Brugada sendromlu hastalarda ventriküler fibrilasyonun (VF) , uzun QT sendromlu hastalarda ise torsades de pointes in tetikleyicisi olabilir(42).

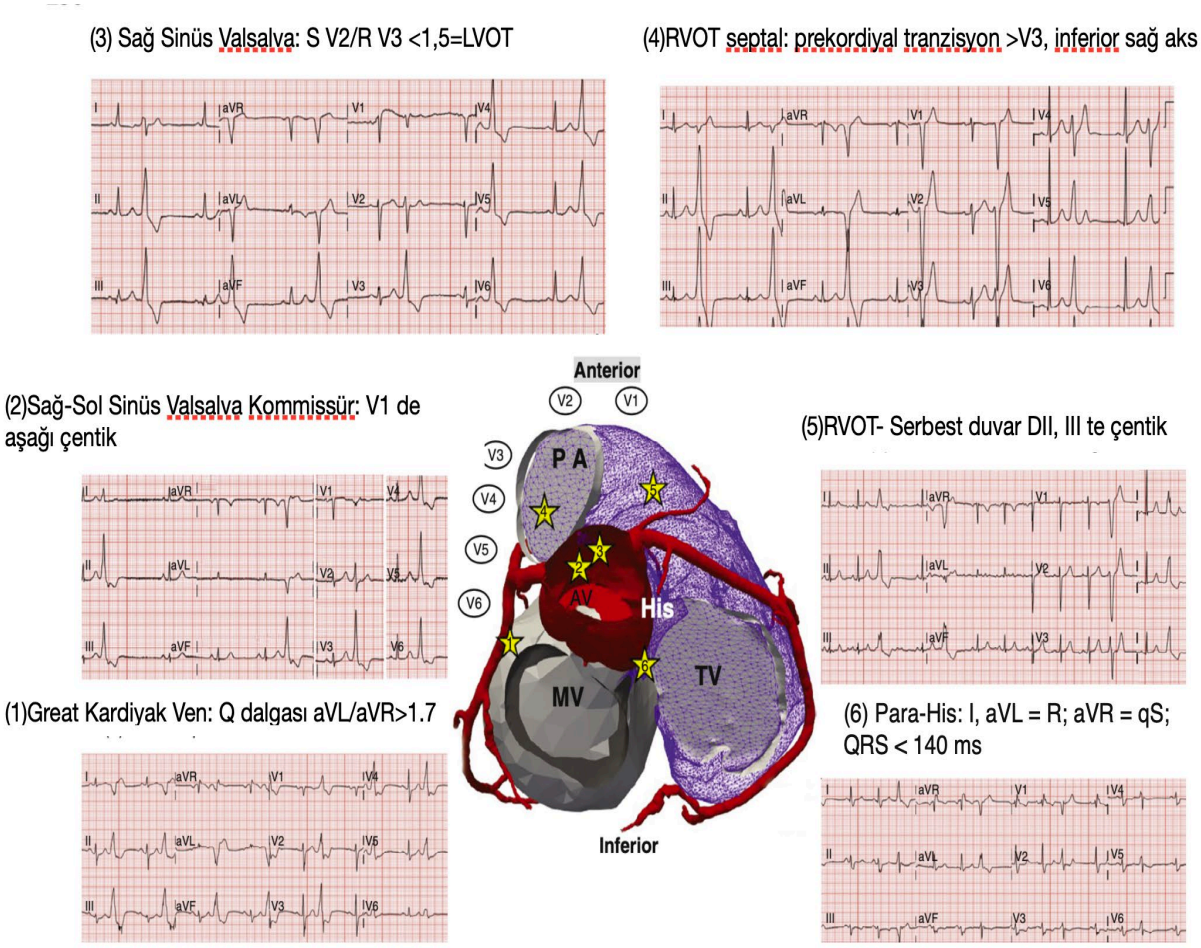
2.3. VENTRİKÜLER EKSTRASİSTOLLERİN ORİJİN NOKTALARI

Genel toplumda en yaygın VES lokalizasyonu bilinmemektedir ve çeşitli VES tiplerinin sıklığına ilişkin veriler çoğunlukla hastanelere başvuran hasta serilerinden elde edilmektedir(43). Çıkış yolu kaynaklı VES ler aVL ve aVR de negatif QRS kompleksi ve inferior derivasyonlarda pozitif QRS kompleksi olarak görülür. RVOT

kaynaklı VES'ler V1 de negatif komponenti baskın sol dal bloğu morfolojisinde QRS olur. Tranzisyon sonu V1, V2 meydana gelirse genellikle sol taraf orijinlidir ve muhtemelen de sağ ve sol koroner kusptan kaynaklanır. Tranzisyon sonu V3 te olursa VES orijinin sağ ve ya sol kalp kaynaklı olabilir(21,44). Sol ventrikülden kaynaklı VES'ler papiller kas, sol anterior, sol posteiror fasikül ve ya mitral anulus kaynaklı olabilir. VES nedeniyle kliniğe başvuran hemen her hastada yapısal kalp hastalığını, özellikle de LVEF düşüklüğünü ve VES'lerin oluşumuna katkıda bulunabilecek ve ya onları daha semptomatik hale getirebilecek altta yatan diğer patolojileri dışlamak için transtorasik ekokardiyografi yapılması gereklidir(1).



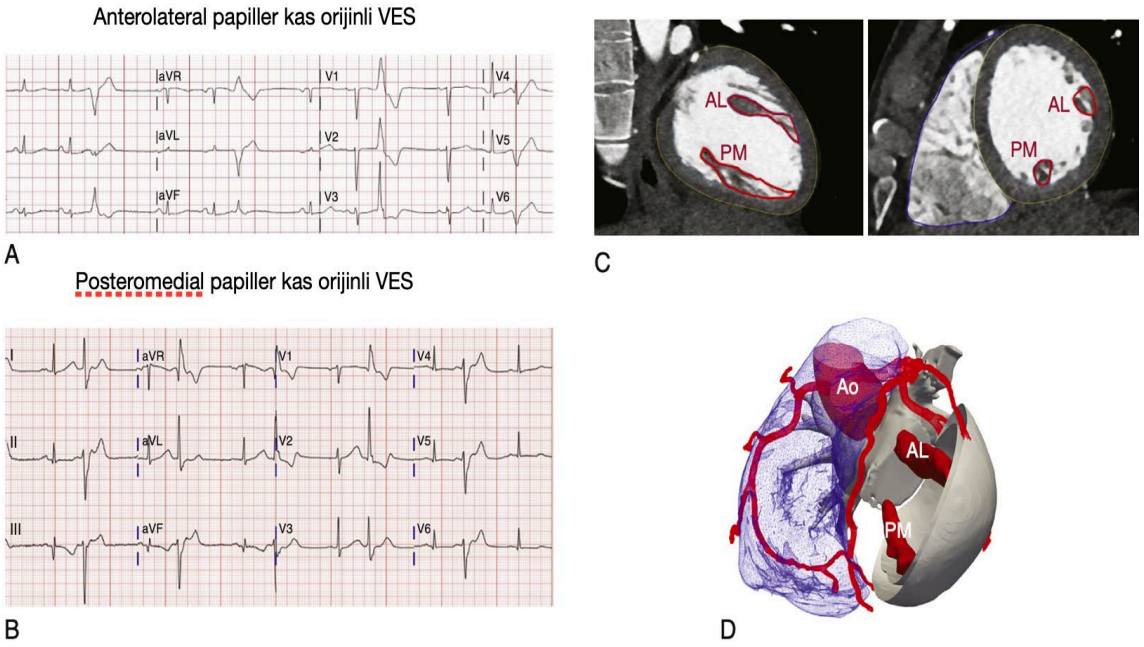
Şekil 9: Ventriküler ekstrasistolün kalpteki orijin noktaları(kaynak 1'den uyarlanmıştır.)



Şekil 10: Ventriküler ekstrasistolün farklı EKG özellikleri(Kaynak 46'dan uyarlanmıştır.)

RVOT (4 ve 5 numaralı sarı yıldızlı bölge) ve LVOT/Aorta'daki (2, 3 numaralı sarı yıldızlı bölge) orijin alan alan depolarizasyon, inferior yönelimli D II, III, aVF'de baskın monofazik R dalgaları görülür. RVOT ve pulmoner arter bölgeleri aortun ön tarafındadır, öyle ki RVOT'tan orijin alan depolarizasyon (4 ve 5 numaralı sarı yıldızlı bölge) göğüs ön duvarından uzaklaşan bir aktivasyon üreterek V1, V2'de bir qS veya minimal başlangıç r' dalgası oluşturur. LVOT'daki aktivasyon V1/V2'ye doğru ilk aktivasyon dalgasını üretir, depolarizasyon dalgası posteriora doğru ilerledikçe r/S oranı progresif olarak artar. RVOT'un sol tarafı aortun solunda kalır(4 numaralı sarı yıldızlı bölge) burdan köken alan VES'ler sağ inferior aksa sahip olur. Aortik kapaktan köken alan(2 ve 3 numaralı sarı yıldızlı bölge) VES'ler gibi RVOT ve triküspit anulusun sağ tarafından gelen(5 numaralı sarı yıldızlı bölge) VES'ler gibi sol inferior

aksa doğru yönelir. Triküspit anulus üzerindeki ve His demetine komşu bölgeler RVOT'den daha aşağıdadır ve daha yatay horizontal eksene sahiptir.



Şekil 11: Papiller kaslardan orijin alan ventriküler ekstrasistoller(Kaynak 47'den uyarlanmıştır.)

A: Anterolateral papiller kas orijinli VES in EKG'si **B:**Posteromedial papiller kas orijinli VES'in EKG'si. **C:** Papiller kasların uzun eksen ve kısa eksen kardiyak MR görüntüleri. **D:** Kalbin sol anterior oblik olarak 3 boyutlu görünümü. (Sağ ventrikül mavi renkle, sol ventrikül geri renkle ve koroner arterler kırmızı renkle gösterilmiştir.)Sol ventrikül papiller kasları mid kaviter boşluk yapılarıdır ve V3, V4 derivasyonlarında rS konfigürasyonu ve inferior yönelimli aks (anterolateral) veya superior yönelimli aks (inferomedial papiller kas) ile sağ dal bloğu benzeri bir konfigürasyon oluşturur.

2.4 GECİKMİŞ İNTRİKSOİD DEFLEKSİYON ve COUPLING İNTERVAL

Gecikmiş intrinsikoid sapma (GIS), giderek daha fazla dikkat çeken, klinik açıdan önemli bir elektrokardiyogram (EKG) belirtecidir. İntrinsikoid sapma, QRS kompleksinin başlangıç kısmından R dalgasının pik noktasına kadar olan süreyi

prekordiyal V5 ve V6 derivasyonlarından ölçer ve >50 msn olması anlamlı kabul edilir. Daha önce yapılan çalışmalarda GIS ile sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiştir. GIS, altta yatan kardiyovasküler patoloji ve olumsuz olayların potansiyel tahmin değeri göz önüne alındığında ilgi çekici bir EKG belirteci olmaya devam ediyor(6). İdiyopatik çıkış yolu orijinli ventriküler ekstra sistoller (IOT-VES'ler) ventriküler aritmilerin en yaygın alt grubudur. IOT-VES 'ler çoğunlukla yapısal kalp hastalığı olmayan genç ila orta yaş popülasyonunda görülür ve genellikle iyi huylu kabul edilir ve sıklıkla antiaritmik ilaçlarla tedavi edilir. Ancak, uzun süreli sık IOT-VES'leri olan ve taşikardi kaynaklı kardiyomiyopatiye katkıda bulunduğu düşünülen ve ya antiaritmik ilaç tedavisine dirençli semptomatik IOT-VES'leri olan hastalar ve ya antiaritmik ilaçların yan etkilerinden ve proaritmik etkisinden muzdarip hastalar genellikle radyyofrekans ablasyon yöntemi ile tedavi edilirler. Coupling İnterval(CI) , önceki sinüs atımının ilk Q veya R dalgasından sonraki ventriküler ekstra atımın karşılık gelen Q veya R dalgasına kadar olan aralık olarak tanımlanır. Geleneksel elektrokardiyografi, ventriküler parasistol hariç aynı orijinli VES'ler için CI'lerin tipik olarak sabit olduğunu ve varyasyonun 40 ve ya 80 ms'yi geçmediğini göstermiştir(48). VES hastalarında daha yüksek CI variyabiliti ile organik kalp hastalığı ve VT insidansı arasında bir ilişki bulunmuş(49).

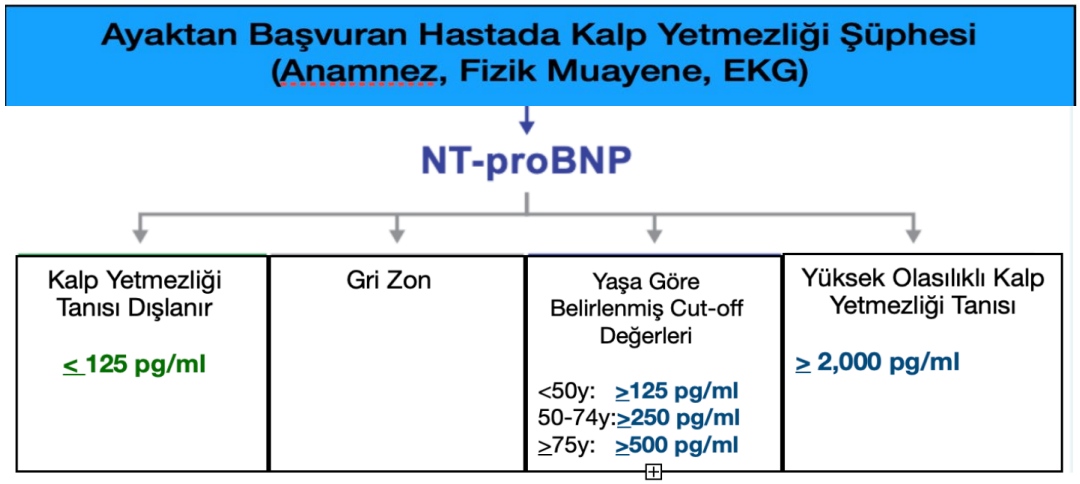
2.5 KALP YETMEZLİĞİ VE NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Kalp yetmezliği yaşam kalitesi, sağ kalım, sağlık hizmeti maliyetleri üzerinde büyük ve olumsuz etkiye sahiptir. Kalp yetmezliği tedavileri hastaneye yatışları ve ölümleri azalttığından erken teşhis çok önemlidir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kalp yetmezliği hakkındaki son kılavuzu, kalp yetmezliğinin tanısal değerlendirmesi için N-terminal pro-B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), B tipi natriüretik peptit (BNP) veya mid regional pro-atriyal natriüretik peptit (MR-proANP) konsantrasyonlarının ölçülmesini önermektedir. BNP ve NT-proBNP'nin, yarı ömürleri farklıdır. BNP için tahmini yarı ömür yaklaşık 21 dakikadır, NT-proBNP için ise yaklaşık 70 dakikaya kadar uzar. Sonuç olarak, NT-proBNP konsantrasyonları BNP'den daha yüksektir(50). Acil serviste, poliklinik ortamına kıyasla daha yüksek natriüretik peptit cut-off noktaları kullanılır ve bu, şiddetli konjesyon nedeniyle akut

olarak yükselen BNP/NT-proBNP düzeyleriyle karakterize edilen ‘ıslak' natriüretikpeptidlerin varlığını yansıtır ve daha fazla miyokardiyal gerilmeye ve artmış natriüretik peptit salgılanmasına neden olur. 300 pg/ml NT-proBNP'lik cut-off noktası, hastanın yaşından bağımsız olarak kalp yetmezliği tanısını ekarte etmek için düşünülür. Plazma NT-proBNP bu değerin altında olduğunda, klinisyenler hastayı dispnenin kardiyak olmayan nedenleri açısından değerlendirmelidir. Acil serviste kalp yetmezliği tanısına karar vermek için yaşa göre uyarlanmış cut-off noktaları belirlenmiştir: 50 yaşın altındaki hastalar için ≥450pg/ml, 50-75 yaş arasındaki hastalar için ≥900pg/ml ve 75 yaşın üzerindeki hastalar için ≥1800pg/ml.NT-proBNP konsantrasyonları bu cut-off noktalarını aşarsa, akut kalp yetmezliği muhtemeldir ve kalp yetmezliği için yatış, daha ileri tetkik ve tedavi önerilmelidir. Acil servisteki NT-proBNP için yaşa göre uyarlanmış cut-off değerleri, böbrek disfonksiyonu [eGFR], obezite, diyabet ve ya atriyal fibrilasyon gibi natriüretik peptid seviyelerini etkileyebilecek faktörler için ek uyarlamalar gerektirmez. Ayaktan poliklinik başvurusu yapan hastalarda NT-proBNP için farklı cut-off noktaları belirlenmiştir.

50 yaşın altındaki hastalar için ≥125 pg/ml, 50-75 yaş arasındaki hastalar için ≥250 pg/ml ve 75 yaşın üzerindeki hastalar için ≥500 pg/ml. eGFR <30ml/dak/1.73m2 olduğunda, NT-proBNP için cut-off noktası %35 artırılmalıdır; 30 ile 45ml/dak/1.73m2 arasındaki eGFR için %25 ve 45-60ml/dak/1.73m2 arasındaki eGFR için %15 artırılmalıdır. VKI 30 ile 35kg/m2 arasında olduğunda, NT-proBNP cut-off noktası %25 azaltılmalıdır; 35 ile 40kg/m2 arasındaki VKI için %30 ve 40kg/m2'nin üzerindeki VKI için %40 azaltılmalıdır. Atriyal fibrilasyon veya flutter için, kan örneği alındığı sırada kalp hızı ≤90/dakika olduğunda NT-proBNP cut-off noktası %50, kalp hızı >90/dakika olduğunda ise %100 artırılmalıdır. Yaşa göre uyarlanmış cut-off değerleri ve yaşa bağlı olmayan dışlama kriterlerinin ayaktan tedavi ortamında kalp yetmezliği şüphesi olan hastalar için uygulanması gri bir bölge oluşturur. 50 yaşın altındaki kişiler için gri bölge yoktur. 50-75 yaş aralığındaki hastalar için gri bölge 125 ila 250 pg/ml arasında değişirken, 75 yaş üstü kişiler için 125 ila 500 pg/ml arasındadır. Obezite, ırka bağlı varyasyonlar ve devam eden tedavi (hipertansiyon öyküsü olan birçok hasta zaten diüretik, renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanıyor olabilir) gibi faktörleri göz önünde bulundurarak gri bölgedeki hastaların kapsamlı bir

değerlendirmesini yapmak çok önemlidir. Hipertansiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite gibi çeşitli risk faktörleri kalp yetmezliğinin gelişimine katkıda bulunan risk faktörleridir(51). Natriüretik peptidler kardiyak volum ve basınç yüklenmesi durumunda kardioomiyositler tarafından yaşanan kardiyak strese yanıt olarak salınırlar(52). Diyabetli hastalar yapısal ve işlevsel olarak normal bir kalbe sahip gibi görünürler, ancak NT-proBNP konsantrasyonları artmıştır ve bu da kalp yetmezliği ve ölüm riskinin arttığını gösterir(53).



Şekil 12: Kalp yetmezliği tanısında NT-pro BNP değerleri(Kaynak 54'ten uyarlanmıştır.)

2.6. KALP YETMEZLİĞİ VE TANIMI

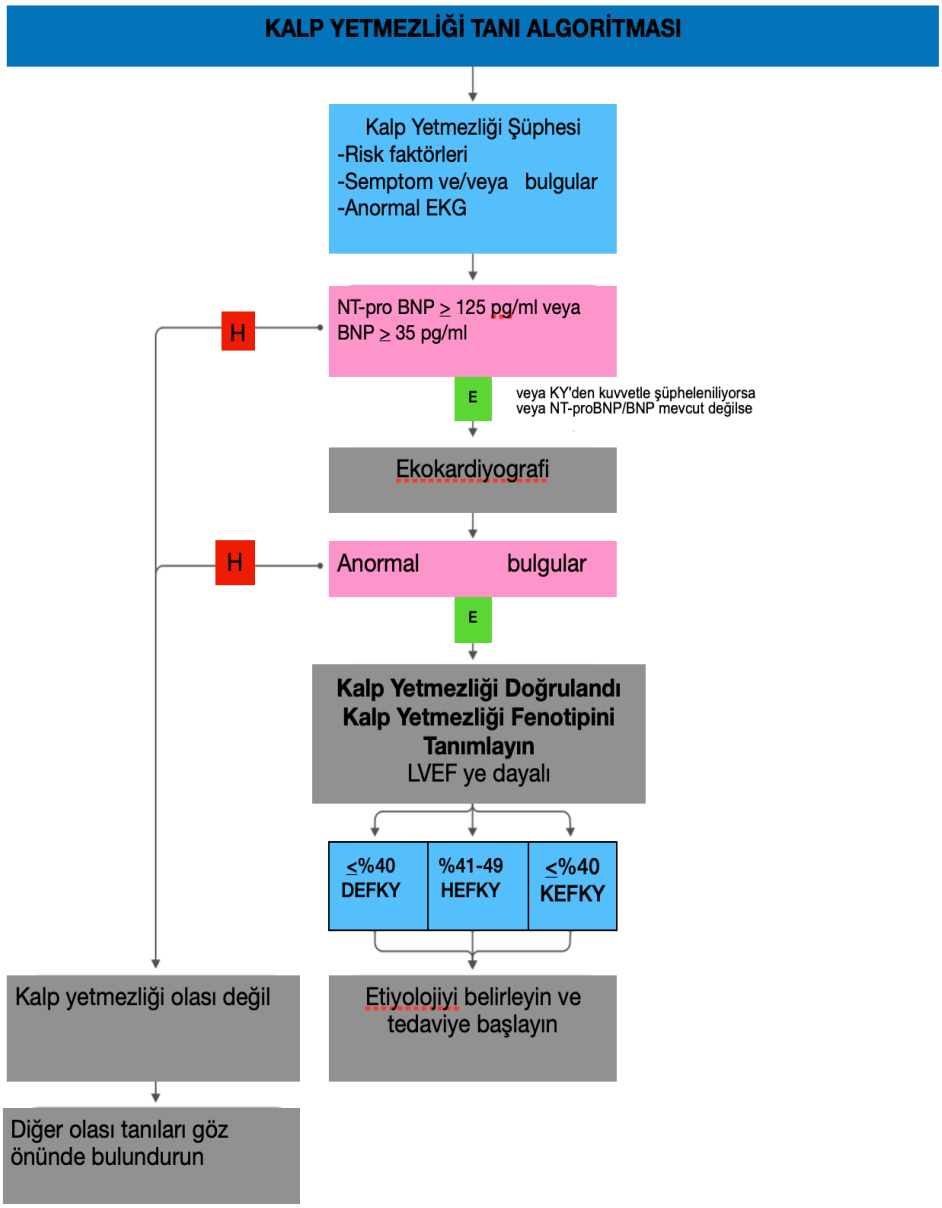
Kalp yetmezliği sadece patolojik bir tanı değil aynı zamanda ayak bileği ödemi, yorgunluk ve nefes darlığı gibi semptomlara juguler venöz basınçta artış, akciğerde dinlemekle krepitan roller ve periferik ödem bulgularının de eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Bu durum kalpteki yapısal ve/ve ya fonksiyonel bozukluktan dolayı; intrakardiyak basınçların artışından ve istirahat ve/veya egzersiz sırasında yeterli kardiyak outputun sağlanamamasından kaynaklanır. Kalp yetmezliği tanısında altta yatan etiyolojinin tanımlanması, spesifik patoloji sonraki tedaviyi belirleyebileceğinden kalp yetmezliğinin tanısında zorunludur. Kalp yetmezliği yaygın olarak miyokardiyal disfonksiyona bağlıdır: sistolik, diyastolik veya her ikisi birlikte bulunabilir. Ancak kapak, perikard ve endokard patolojisi ile ritm bozuklukları

ve iletim anormallikleri de kalp yetmezliğine neden olabilir. Kalp yetmezliği ölçülen ejeksiyon fraksiyonu değerine göre üç gruba ayrılır.

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun(LVEF) ≤%40 olması Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği(DEFKY) olarak tanımlanır.
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonun (LVEF)%40-50 arasında olması Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği olarak adlandırılır.(HEFKY)
- Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonunun(LVEF) ≥%50 olması Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği(KEFKY) olarak adlandırılır(55)

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin EF'ye bağlı fenotipik sınıflandırılması(Kaynak 55'ten uyarlanmıştır.)

KALP YETMEZLİĞİ TİPİ	DEFKY	HEFKY	KEFKY
	Semptom ± Belirtiler	Semptom ± Belirtiler	Semptom ± Belirtiler
	LVEF ≤ %40	LVEF %41-49	LVEF ≥ %50
			Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül dolum basınçlarında ve natriüretik peptidlerde artış



Şekil 13: Kalp yetersizliği tanı algoritması(Kaynak 55'ten uyarlanmıştır.)

2.7. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Tanısı

2021 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Akut ve kronik kalp yetmezliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre KEFKY tanı aşamaları şu şekildedir:

- Kalp yetmezliği belirti ve bulguları
- LVEF ≥ %50
- Yükselmiş natriüretik peptidlerle beraber sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, yükselmiş sol ventrikül dolum basınçlarının varlığı ile uyumlu kardiyak yapısal ve/ve ya fonksiyonel anormalliklerin objekitf kanıtlarının olması

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül dolum basınçlarının objektif kanıtları şunlardır;

-Sol ventrikül kitle indeksinin erkelerde 115g/m^2, kadınlarda 95g/m^2

- Sol atriyum hacim indeksinin >34 ml/m^2

- Mitral kapak E/e' oranın >9

- Sinüs ritmindeki NT-proBNP değerinin >125 pg/ml;atriyal fibrilasyon ritminde >365 pg/ml

- Sinüs ritmindeki BNP değerinin >35 pg/ml; atriyal fibrilasyon ritminde >105 pg/ml

- Pulmoner arter sistolik basıncının >35 mmHg

- Triküspit kapak yetmezlik velositesi 2,8 m/sn olması

2.8 VENTRİKÜLER EKSTASİSTOLLÜ HASTALARDA TEDAVİ YÖNETİMİ

Ventriküler ekstasistoli olan hastaların yönetiminde üç ana noktaya dikkat etmek gerekmektedir:

1) Hastanın semptomatik olup, olmaması

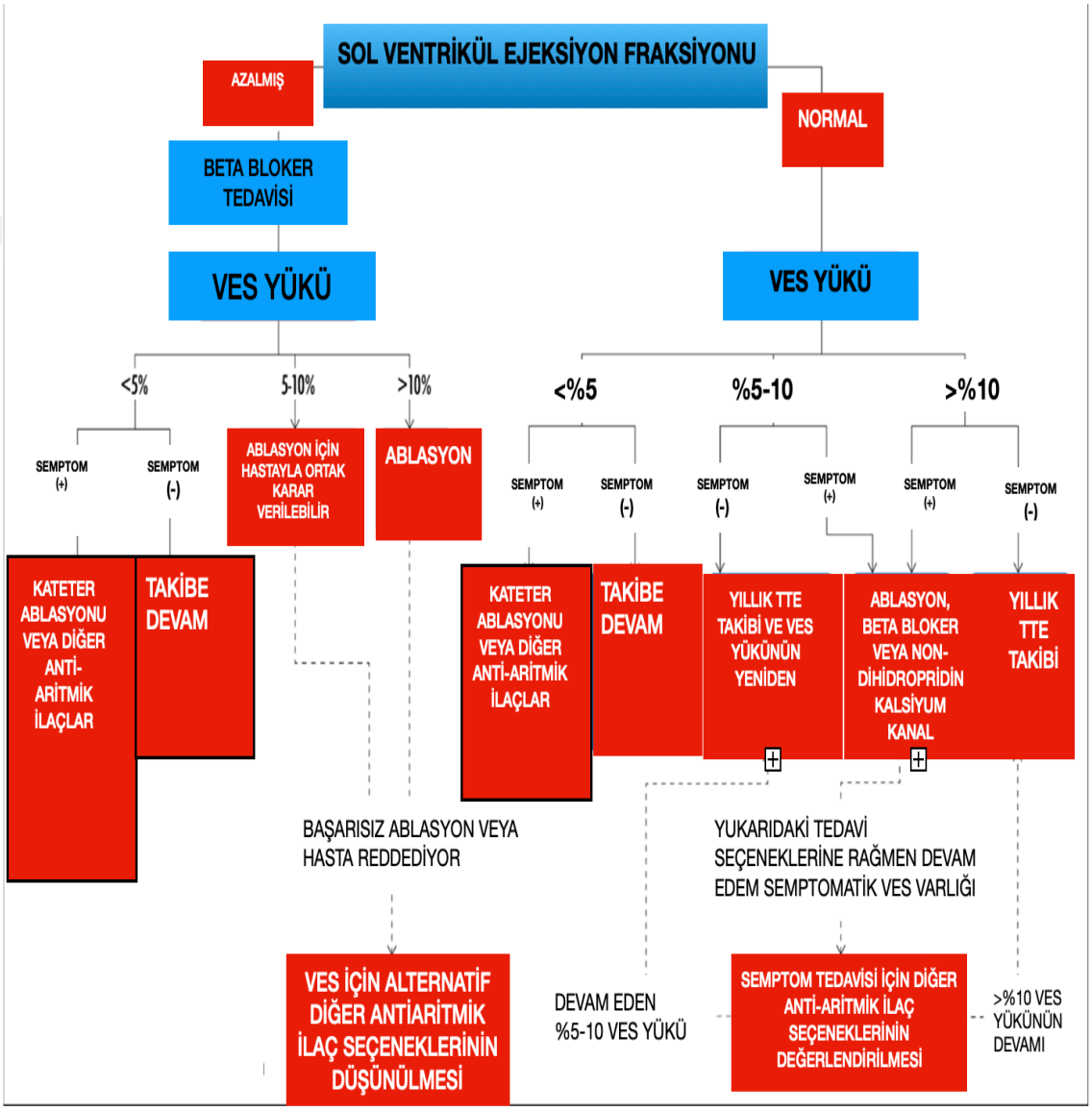
2) Ventriküler ekstrasistol yükü

3) Hastada yapısal kalp hastalığı varlığı(1).

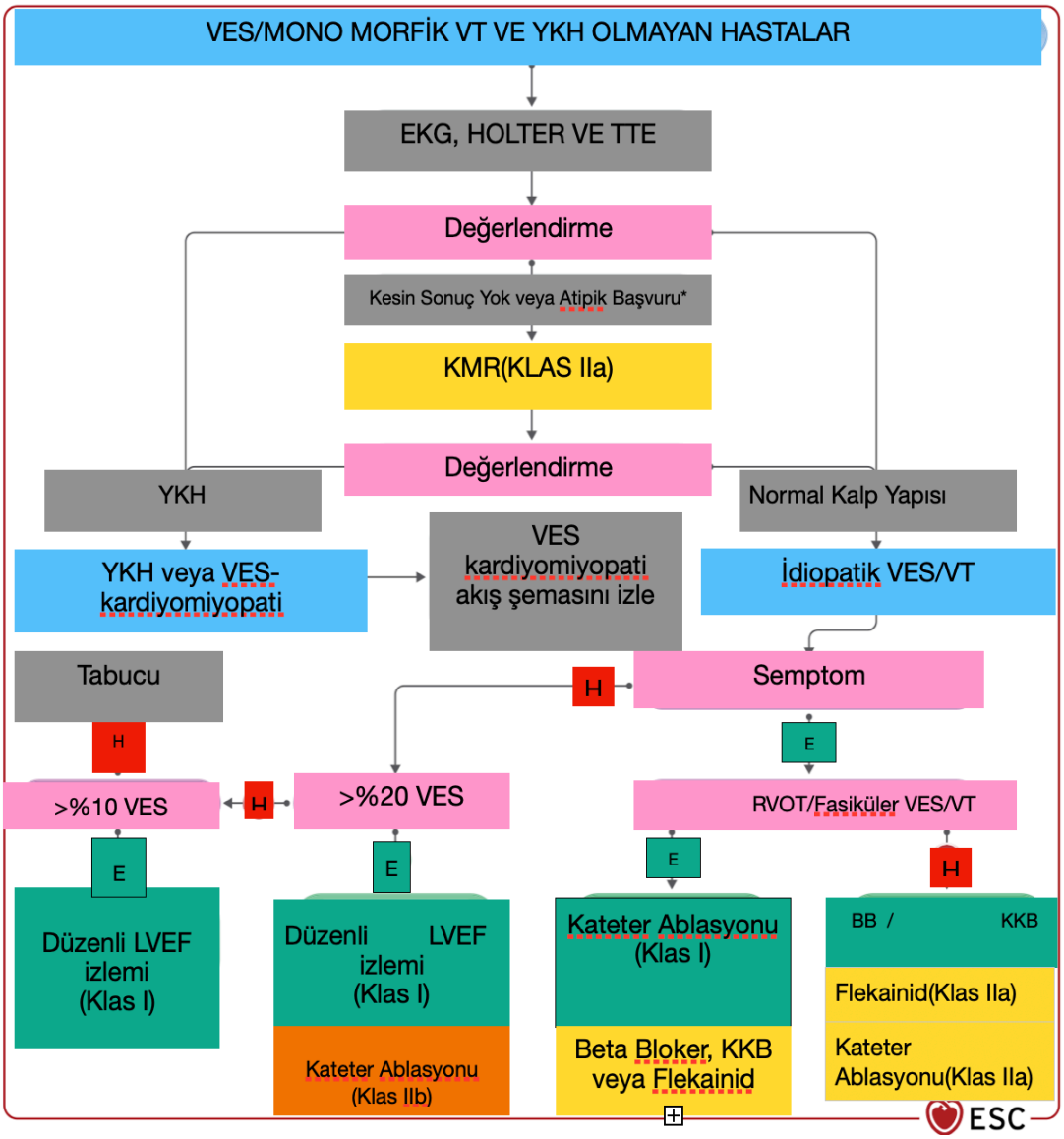
Bir hastada VES' e bağlı semptomlar varsa sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuşsa veya azalmışsa medikal tedavi ve ye kateter-ablasyon tedavisi ilk seçenek olarak düşünülebilir. Kateter ablasyon tedavisinin işleme bağlı komplikasyonları bulunmasına rağmen, medikal tedaviye göre daha etkilidir(56). Yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda temel amaç yaşam kalitesini arttırmaktır; bu yüzden hastanın tercihine göre medikal terapi veya katetee ablasyon tedavisi hasta tercihine bağlı olarak uygulanabilir(43,57). Beta blokörler ve non dihidpiridin kalsiyum kanal blokörleri(verapamil ve diltiazem) birinci seçenek medikal tedavi olarak düşünülebilir. Her iki ilaç grubunun da yapısal olarak normal kalplerde uzun bir güvenlik geçmişi vardır ve beta blokörler koroner arter hastalığı ve yapısal kalp hastalığı olan kişilerde ek fayda sağlayabilir. Beta blokörler özellikler sempatik aktiviteyle tetiklenen ve çıkış yolu orijinli VES'lerin tedavisinde etkili bulunmuştur. Non dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri de benzer şekilde çıkış yolu orijinli VES'lerde etkinlik göstermişlerdir ve özellikle fasiküler ventriküler aritmiler için yararlı oldukları düşünülmektedir(57).

Yapısal olarak normal kalpli hastalarda beta blokör tedavisi başarısız olursa bir kalsiyum kanal blokör tedavisi denemek düşünülebilir. Depresyon ve erektil disfonksiyon gibi yan etkiler günümüzde kullanılan selektif beta blokör ilaçlar sayesinde daha az görülmektedir. Dihidropirin kalsiyum kanal blokörlerini kullanan hastalarda kabızlık ve reflü gibi gastrointestinal sistem yan etkileri görülebilir(1). Eğer başlangıç ilaç tedavisi başarısız olursa kateter ablasyon tedavisi düşünülebilir. Tedavi ihtiyacı bulunan kateter ablasyonu istemeyen, kateter ablasyon tedavisi için uygun olmayan(kırılgan hastalar ve multifokal orijinli VES hastaları) veya kateter ablasyon tedavisi başarısız olan hastalarda flekainid, propofenon, sotalol ve amiodaron ek antiaritmik ilaç tedavisi olarak düşünülebilir(56). CAST çalışmasından yola çıkılarak flekainid ve propofenon genellikle koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği varlığında kontraendike kabul edilir(58). Sotalol; birçok hastada VES'leri baskılayabilir, koroner arter hastalığı olan hastalarda kullanılabilir ve QT intervalinin takip edilmesi önerilir(59,60,61). Amiodaron etkili ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında güvenle kullanılabilir bir antiaritmik ilaç olmasına rağmen uzun süreli kullanımda ortaya çıkan yan etkiler sebebiyle genç hastalarda daha az tercih edilmektedir(62). Hem Amerikan Kalp Derneği/ Kalp Ritmi Derneği hem de Avrupa Kalp Ritmi Derneği ventriküler aritmilerin kateter ablasyonuna ilişkin fikir uzlaşısında semptomatik olan ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmaya sebep olan VES'lerin tedavisinde birinci basamak tedavi olarak medikal tedaviyi ve ya kateter ablasyonunu önermektedir. Kateter ablasyon tedavisi medikal tedavinin başarısız olduğu, hasta tarafından tolere edilemediği veya hasta tarafından medikal tedavi tercih edilmediği durumlarda sınıf I endikasyonla önerilmektedir(43). Kateter ablasyon tedavisinde vakaların %0 ile %5 inde vaskuler giriş yerindeki hematom, psödoanevrizma, atroyoventriküler fistül(çoğunlukla girişim gerektirmeyen ve kendiliğinden kapanan) komplikasyonları görülmektedir. Gudelinelarda sol ventrikül çıkış yolu orijinli VES'ler kateter ablasyonu kılasIIa olarak önerilmektedir. Bunun bir nedeni, sol ventrikül çıkış yolunun daha karmaşık olması ve epikardiyal girişin daha sık gerekebilmesidir. Koroner sinüs; great kardiyak ven ve anterior interventriküler ven için ablasyon kateterlerine giriş yolu sağlamış olsa da sol ventrikül orijinli VES'lerin bazıları sol ana koroner artere yakın olması sebebiyle ablasyonu zor olabilir(1). Benzer şekilde dört kalp boşluğunun doğrudan merkezinden crukstan orijin

alan VES'lere great kardiyak ven veya subksifoid epikardiyal yaklaşım yoluyla ulaşılabilir; ancak o bölgede etkili bir ablasyon sağlamak için yeterli ısıya ulaşmak zor olabilir(63). Küçük bir vaka serisinde sol ventrikül ablasyonlarının %60'ında yeni gelişen serebral emboli oluştuğu görüldü fakat sağ ventrikül ablasyonlarında bu durum görülmedi(64).



Şekil 14: Ventriküler ekstrasistolün tedavi algoritması



Şekil 15: İdiopatik VES/VT ve Yapısal Kalp Hastalığı Olmayan Hasta Yönetimi (Kaynak 68'ten uyarlanmıştır)

Kısaltmalar: TTE: Transtorasik Ekokardiyografi, YKH: Yapısal Kalp Hastalığı, VES: Ventriküler Ekstra Sistol, VT: Ventriküler Taşikardi,LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, BB:Beta Bloker, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, RVOT: Sağ Ventrikül Out Flow Tractı, KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda görülen VES/VT idiopatik olarak tanımlanır. Klinik başvuru tablosu, EKG ve TTE sonuç vermezse yapısal kalp hastalığının tanısı güç tiplerini dışlamak için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

yapılmalıdır. Semptomatik veya kalp fonksiyonlarında bozulma olan hastalara medikal ilaç tedavisi verilmesi veya kateter ablasyonu yapılması önerilir. Kateter ablasyonu VES kardiyomiyopatilerde ilk basamak tedavi olarak önerilir. VES kardiyomiyopatiden şüphelenilen hastalarda VES yükünü azaltmak ve LVEF'yi iyileştirmek için kateter ablasyonu veya amiadoron kullanımı düşünülmelidir. RVOT orijinli ve LVEF'si normal olan hastalarda kateter ablasyonu klas I olarak önerilmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. TÜRÜ VE EVRENİ

Tez çalışmamız retrospektif olarak tasarlanmıştır. Örneklem büyüklüğü olarak 100(yüz) hasta alınması planlandı. Hipotezi desteklemek için 01.01.2018 ve 31.06.2024 tarihleri arasında idiopatik sık ventriküler ekstrasistolü saptanan ve transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan 110 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

3.2 DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde sık idiopatik ventriküler ektrasistol sebebiyle başvuran hastalar

-Transtorasik ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonu normal saptananlar

-18 yaş üstü bireyler

-Düzenli kardiyoloji poliklinik takibinin olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

-18 yaşından küçük olan hastalar

-Veri eksikliği olan hastalar

3.3 KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Hastaların sosyo-demografik verileri(cinsiyet, yaş, boy, kilo), kronik hastalık öyküleri(diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı), EPIQ CVx ve Philips Medical System cihazlarında yapılan transtorasik ekokardiyografileri ve kan tetkiklerinin sonuçları(NT-proBNP, temel biyokimya ve hemogram)verileri ve elektrofizyoloji laboratuvarında yapılan VES ablasyon raporu hastanemiz fonet sisteminden elde edilmiştir. Hastaların EKG verileri(ritmi, VES morfolojisi, QRS genişliği, VES atımının genişliği, coupling intervalleri, QTC değerleri) hastanemiz görüntüleme synapse sisteminden bakılarak analiz edilip değerlendirilmiştir.

3.4 İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmadaki nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, 1. ve 3. Çeyreklikler olarak verildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov Smiornov testi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun ortalama karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizler sonrasında anlamlı çıkan değişkenlerin etkileri çok değişkenli analizde lineer regresyon modeli ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı, hesaplamalarda SPSS (Version 28.0, Armonk, NY, IBM Corp.) paket programı kullanıldı.

3.5 ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim veAraştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 16/07/2024 tarihli ve 2024/13/857 sayılı karar olarak alınmıştır.

3.6 KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli örneklem boyutu 110 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma olup, daha geniş hasta serilerinin dahil olduğu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. BULGULAR

01.01.2018 ve 31.06.2024 tarihleri arasında idiopatik sık ventriküler ekstrasistolü saptanan ve transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan 110 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Araştırmaya katılan toplam 110 hastanın 70 (%63,6) tanesi kadınlardan 40(%36,4) tanesi erkeklerden oluşmaktadır.

Tablo 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımları

CİNSİYET		Sayı(n)	Yüzdesi(%)
	Kadın	70	63,6
	Erkek	40	36,4
	Total	110	100,0

Tablo 3: Hastaların demografik, TTE, EKG ve Laboratuvar verileri

DEĞİŞKEN	Mean(Ortalama Değer)	Medyan Değer
Yaş	50,37±14,5 [40-63]	51
Kilo(kg)	80,03±16,4 [70-90]	78
Boy(m)	1,66±0.89 [1,60-1,72]	1,65
BMI(kg/m$^{2)}$	28,8±5,3 [25,7-31,5]	28,32
EF(%)	61,15±4.75 [60-65]	60
LVEDÇ(mm)	47,44±4,06 [44-50]	46
LVESÇ(mm)	29,83±4,94 [26-32]	29
LA(mm)	36,52±5,66 [33-41]	36,5
ID-QRS(msn)	36,82±8,28 [31-42,5]	35
VESQRS(msn)	153,17±37,9 [135-164]	148
QRS(msn)	87,37±12,25 [80-93]	86
QTC	439,08±30,74 [415-459]	436
CI-MAX	506,17±83,58 [457,5-534,25]	500
CI-MİN	435,02±68,53 [392,5-462,25]	422
CI-ORT	470,6±70,83 [430-494,62]	464,75
NT-pro BNPpg/ml	293,33±448,87 [68,4-322,75]	148,50
24H Holter VES	24050,47±12013,139 [14875,00-31580,00	20683,50
24H Holter QRS	104836,23±19024,54 [92160,00-115920,00]	103845,00
24HHolter VES Burn	23,05±11,20 [14,66-30,42]	20,79

Üre	29,93±10,25 [22,6-34,8]	27,6
Kreatinin	0,76±0,17 [0,67-0,88]	0,76
WBC	7,55±1,81 [6,17-8,66]	7,12
HB	13,62±1,63 [12,67-14,52]	13,60

Kısaltmalar: BMI: Body Mass İndeksi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül End Diastolik Çap, LVESÇ:Sol Ventrikül End Sistolik Çap, LA: Sol Atriyum, ID-QRS:QRS'in İntriksoid Defleksiyonu, VESQRS: VES'in QRS Süresi, CI-MAX: Ölçülen Maksimum Coupling İnterval, CI-MİN:Ölçülen Minimum Coupling İnterval, CI-ORT: Coupling İnterval Ortalaması, WBC: Whıte Bloood Cell, HB: Hemoglobin

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi araştırmaya dahil edilen hastaların ortalama sol atriyum çapı 36,52±5,66 mm; EKG'deki normal QRS atımında ölçülen intriksoid defleksiyon süresi ortalaması 36,82±8,28 msn; ortalama QRS süresi 87,37±12,25 msn olarak saptanmıştır.

Tablo 4: Hastalara uygulanan radyofrekans işleminin başarısı

ABLASYON BAŞARISI	Sayı(n)	Yüzdesi(%)
Başarısız	8	7,3
Başarılı	102	92,7
Toplam	110	100

Yukarıdaki tabloda da gösterildiği gibi hastaların %92,7(n=102) sinde radyofrekans ablasyon işlemi başarılı olmuştur; %7,3(n=8) ünde radyofrekans ablasyon işlemi başarısız olmuştur.

Tablo 5: VES'in anatomik orijini

VES'İN ANATOMİK ORİJİNİ	Sayı(n)	Yüzdesi(%)
RVOT	35	31,8
RV	8	7,27
LVOT	31	28,18
LV	17	15,45
SUMMIT	14	12,72
MİTRAL ANULUS	5	4,54
Total	110	100,0

Kısaltmalar:RVOT: Sağ ventrikül outflow tract, RV:Sağ ventrikül, LVOT: Sol ventrikül outflow tract, LV:Sol ventrikül

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen hastalarda VES'ler anatomik olarak en fazla(n=35, %31,8) RVOT orijinli en az (n=5, %4,54) mitral anulus orijinlidir.

Tablo 6: Beta bloker ilaç kullanımı

BETA BLOKER	Sayı(n)	Yüzdesi(%)
KULLANANLAR	80	72,72
KULLANMAYANLAR	30	27,28
TOPLAM	110	100

Yukarıdaki tabloda da özetlendiği gibi çalışmaya katılan hastaların 80 tanesi(%72,72) beta bloker ilaç kullanmaktayken; 30 tanesi(%27,28) kullanmıyordu.

Tablo 7: VES'in EKG morfolojisi ve aksı

VES'in MORFOLOJİSİ VE AKSI	Sayı(n)	Yüzdesi(%)
INF NEGATİF	9	8,2
LBBB	1	0,9
INF POZİTİF	41	37,3
LBBB+INF POZİTİF	34	30,9
RBBB	3	2,7
RBBB+INF POZİTİF	9	8,2
RBBB+INF NEGATİF	11	10
LBBB+INF NEGATİF	2	1,8
TOTAL	110	100

Kısaltmalar: INF: EKG'de DII,DIII ve aVF'de QRS'in pozitif olması, LBBB:Sol dal bloğu, RBBB: Sağ dal bloğu

Yukarıdaki tabloda hastalardaki VES'in EKG'de görülen morfoloji ve aks özellikleri özetlenmiştir. Görüldüğü gibi hastaların n=41(%37,3) tanesinde EKG'de DII,DIII ve aVF'de pozitif QRS; n=34(%30,9) ünde inferior DII,DII ve aVF'de pozitif QRS ve prekordiyal derivasyonlarda LBBB paterni görülmektedir.

Tablo 8: NT-pro BNP ortalamaları bakımından gruplar arasında karşılaştırmalar

		NT-proBNP					
		Mean	Standard Deviation	Median	Percentile 25	Percentile 75	p
Cinsiyet	Kadın	326	501	186	81	355	0,116
	Erkek	236	337	116	60	238	
HT	yok	207	261	114	57	270	**<0,001**
	var	545	722	284	175	621	
DM	yok	219	252	129	65	291	0,005
	var	802	951	368	249	986	
KAH	yok	278	448	132	58	318	0,028
	var	431	456	297	177	432	
BBLOK	KULLANMIYOR	235	325	132	58	227	0,353
	KULLANIYOR	315	487	164	73	359	
SEMPTOM	yok	76	56	76	36	115	0,271
	var	297	452	153	71	325	
SDD	YOK	181	181	109	58	238	**0,008**
	SDD-1	409	595	214	99	372	
RVLV	RV	230	286	114	55	243	0,056
	LV	337	531	201	99	333	
OUTFLOW TRACT	yok	232	201	175	104	293	0,426
	var	314	506	129	58	333	
VT	yok	302	467	146	66	333	0,711
	var	197	101	186	126	285	
ABLASYON	başarısız	391	554	198	64	445	0,796
	başarılı	286	442	149	72	321	

Kısaltmalar: HT:Hipertansiyon, DM:Diyabetes Mellitus,KAH: Koroner Arter Hastalığı, BBLOK:Beta Bloker, SDD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon, RV:Sağ Ventrikül,LV: Sol Ventrikül, VT:Ventriküler Taşikardi

NT-pro BNP ortalamaları bakımından gruplar arasından karşılaştırmalar yapılmıştır tanımlayıcı istatistiksel veriler ve p değeri verilmiştir. Tablo incelendiğinde cinsiyet, ek komorbid hastalıklar(diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı),beta bloker ilaç kullanımı, semptom varlığı, VES'in anatomik orijini(RV, LV, outflow tract), VT öyküsü ve ablasyon başarısı bakımından gruplar arasında NT-pro BNP ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Hipertansiyon olan hastalarda NT-pro BNP ortalaması HT olmayanların NT-pro BNP ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu**(p<0,001).** Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olanlarda NT-pro BNP ortalaması sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olmayanlardan istatistiksel olarak daha anlamlı görüldü**(p=0,008)**.

Tablo 9: NT-pro BNP'nin korelasyon analizi

Correlations			
			NT-proBNP
	Yaş	r	0,465
		p	**<0,001**
		N	110
	BMI	Correlation Coefficient	0,173
		Sig. (2-tailed)	0,071
		N	110
	EF	Correlation Coefficient	-0,324
		Sig. (2-tailed)	**0,001**
		N	110
	LVEDÇ	Correlation Coefficient	0,209
		Sig. (2-tailed)	**0,028**
		N	110
	LVESÇ	Correlation Coefficient	0,205
		Sig. (2-tailed)	**0,032**
		N	110
	LAÇ	Correlation Coefficient	0,403
		Sig. (2-tailed)	**<0,001**

		N	110
	ID-QRS	Correlation Coefficient	0,695
		Sig. (2-tailed)	**<0,001**
		N	110
	VES-QRS	Correlation Coefficient	0,141
		Sig. (2-tailed)	0,143
		N	110
	QRS	Correlation Coefficient	0,284
		Sig. (2-tailed)	**0,003**
		N	110
	QTC	Correlation Coefficient	0,255
		Sig. (2-tailed)	**0,007**
		N	110
	CI-MAX	Correlation Coefficient	0,144
		Sig. (2-tailed)	0,134
		N	110
	CI-MIN	Correlation Coefficient	0,156
		Sig. (2-tailed)	0,104
		N	110
	CID	Correlation Coefficient	0,049
		Sig. (2-tailed)	0,608
		N	110
	CI-ORT	Correlation Coefficient	0,152
		Sig. (2-tailed)	0,113
		N	110
	Glukoz	Correlation Coefficient	0,142
		Sig. (2-tailed)	0,144
		N	108
	Kreatinin	Correlation Coefficient	0,059
		Sig. (2-tailed)	0,538
		N	110
	Na	Correlation Coefficient	-0,118

		Sig. (2-tailed)	0,225
		N	108
	Potasyum	Correlation Coefficient	0,015
		Sig. (2-tailed)	0,878
		N	107
	WBC	Correlation Coefficient	-0,005
		Sig. (2-tailed)	0,962
		N	110
	HB	Correlation Coefficient	-0,327
		Sig. (2-tailed)	0,06
		N	110
	Plt	Correlation Coefficient	-,196
		Sig. (2-tailed)	0,055
		N	110
	Neu#	Correlation Coefficient	0,079
		Sig. (2-tailed)	0,410
		N	110
	Lym#	Correlation Coefficient	-0,163
		Sig. (2-tailed)	0,089
		N	110
	Mon#	Correlation Coefficient	-0,008
		Sig. (2-tailed)	0,934
		N	110

Kısaltmalar: BMI:Body Mass İndeksi, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ: Sol Ventrikül End Diastolik Çap, LVESÇ:Sol Ventrikül End Sistolik Çap, LAÇ: Sol Atriyum Çapı, ID-QRS:QRS'in İntriksoid Defleksiyonu, VESQRS: VES'in QRS Süresi, CID:Coupling İnterval Dispersiyonu, CI-MAX: Ölçülen Maksimum Coupling İnterval, CI-MİN:Ölçülen Minimum Coupling İnterval, CI-ORT: Coupling İnterval Ortalaması, WBC: Whıte Bloood Cell, HB: Hemoglobin

Yukarıdaki tabloda NT-pro BNP nin korelasyon analizinin sonuçlarının özet tablosu görülmektedir. Yaş, sol ventrikül end diyastolik çap, sol ventrikül end sistolik çap, sol atriyum çapı, normal QRS atımının süresi ve intriksoid defleksiyonu, QTc, arttıkça

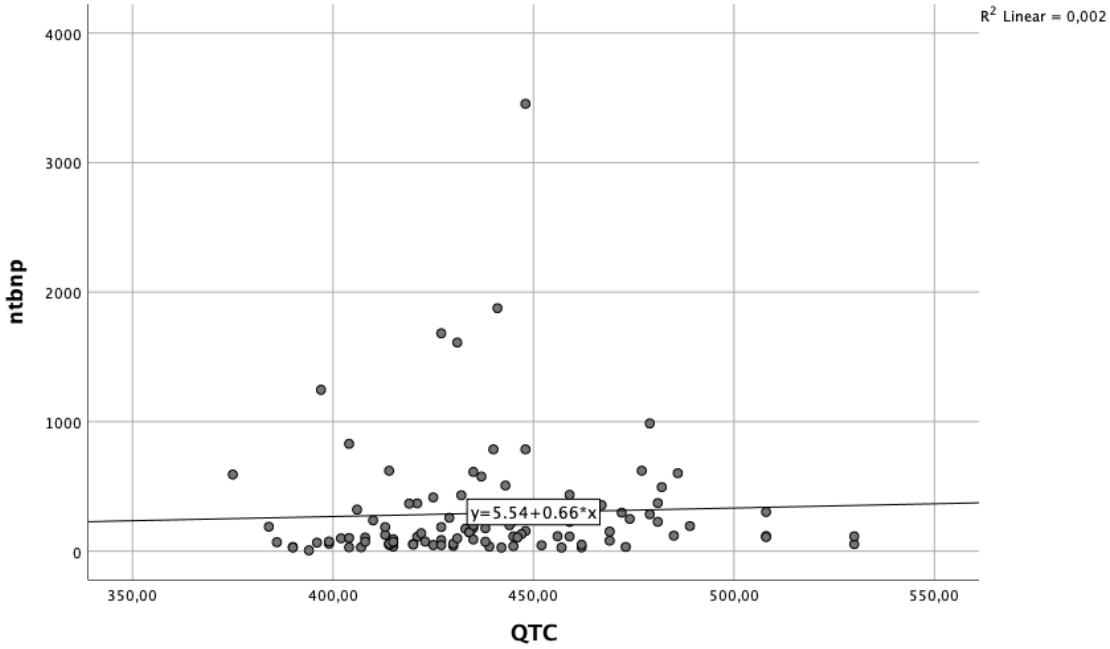
NT-pro BNP değeri de istattistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır(sırasıyla **p=<0,001, 0,028, 0,032, <0,001, <0,001, 0,03, 0,007**).

Tablo 10: NT-pro BNP nin lineer regresyon analizi sonuçlarının özet tablosu

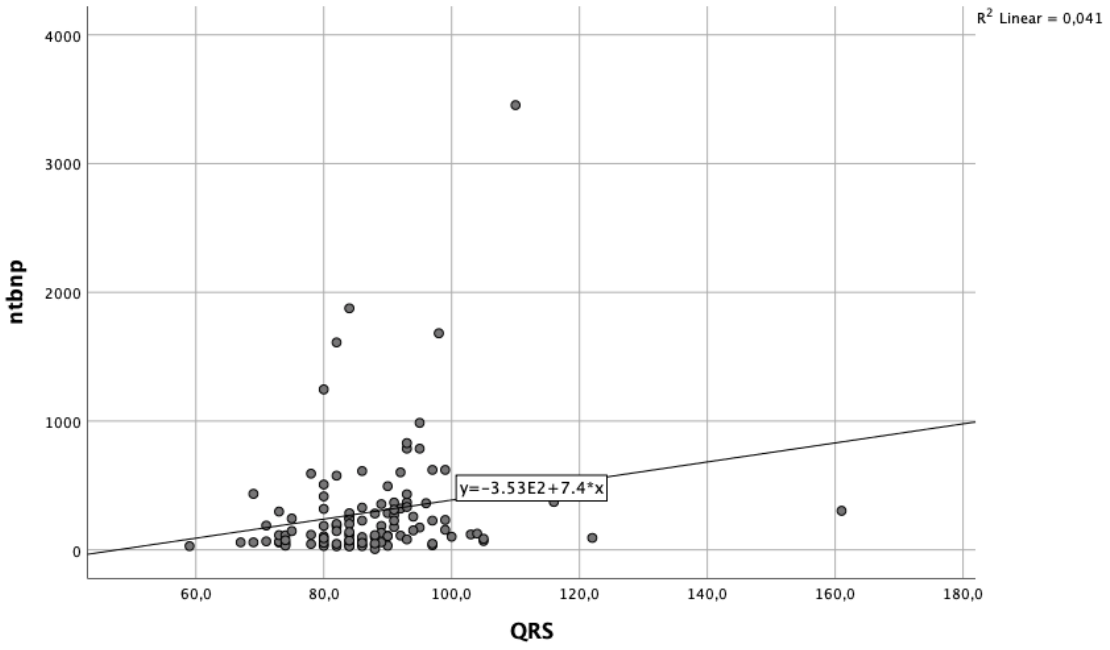
Model		Unstandardized Coefficients		p	95,0% Confidence Interval for Beta	
		Beta	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	-1105,179	949,337	0,247	-2990,109	779,752
	HT	42,137	97,934	0,668	-152,313	236,587
	KAH	-143,982	115,948	0,217	-374,200	86,236
	SDD	68,567	85,801	0,426	-101,792	238,927
	Yaş	2,948	3,371	0,384	-3,744	9,641
	EF	10,121	8,086	0,214	-5,934	26,176
	LVEDÇ	-13,779	14,914	0,358	-43,392	15,834
	LVESÇ	10,833	11,619	0,354	-12,236	33,903
	LAÇ	-1,904	7,759	0,807	-17,309	13,502
	ID-QRS	27,602	4,703	**<0,001**	18,264	36,940
	QRS	-,045	2,890	0,988	-5,782	5,693
	QTC	-,543	1,099	0,622	-2,725	1,639
	VESBURN	8,247	3,154	**0,010**	1,986	14,509

Kısaltmalar: HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, SDD: Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyon, EF:Ejeksiyon Fraksiyonu, LVEDÇ:Sol Ventrikül End Diyastolik Çap, LVESÇ:Sol Ventrikül End Sistolik Çap, LAÇ:Sol Atriyum Çapı, ID-QRS: QRS'in İntriksoid Defleksiyon Süresi

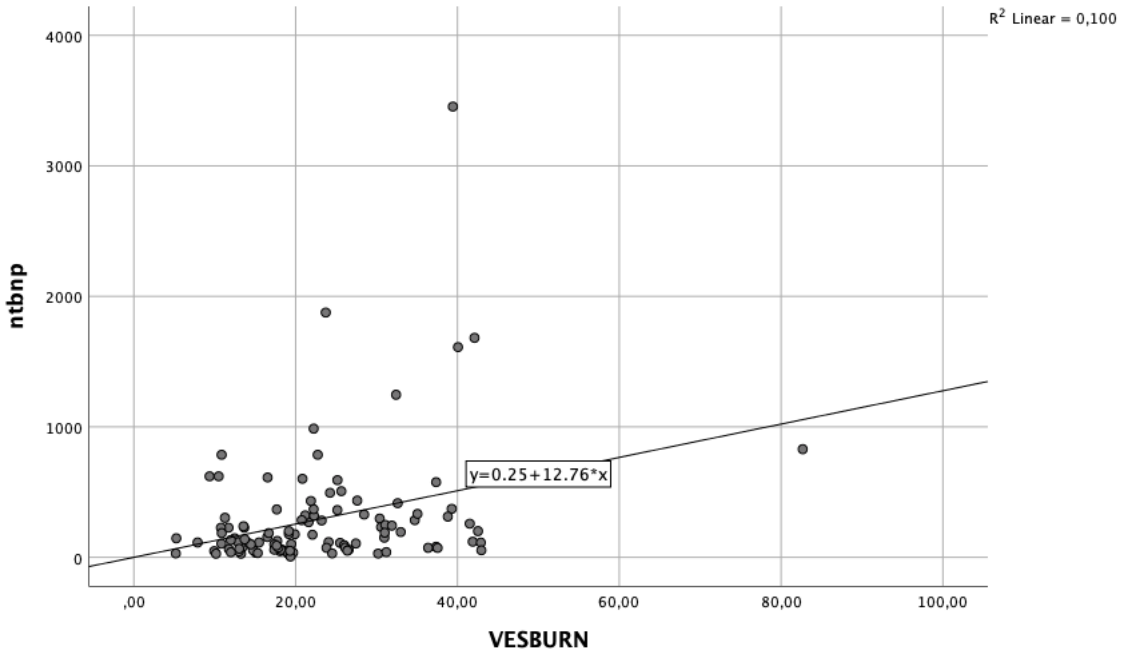
NT-pro BNP'nin korelasyon analizinde anlamlı çıkan değerlerin lineer regrasyon analizi sonuçlarına baktığımızda hastalardaki ves yüküyle QRS'in intriksoid defleksiyonu arasında istatiksel olarak anlamlılık bulunmaktadır.(sırasıyla **p= <0,001, 0,010**)



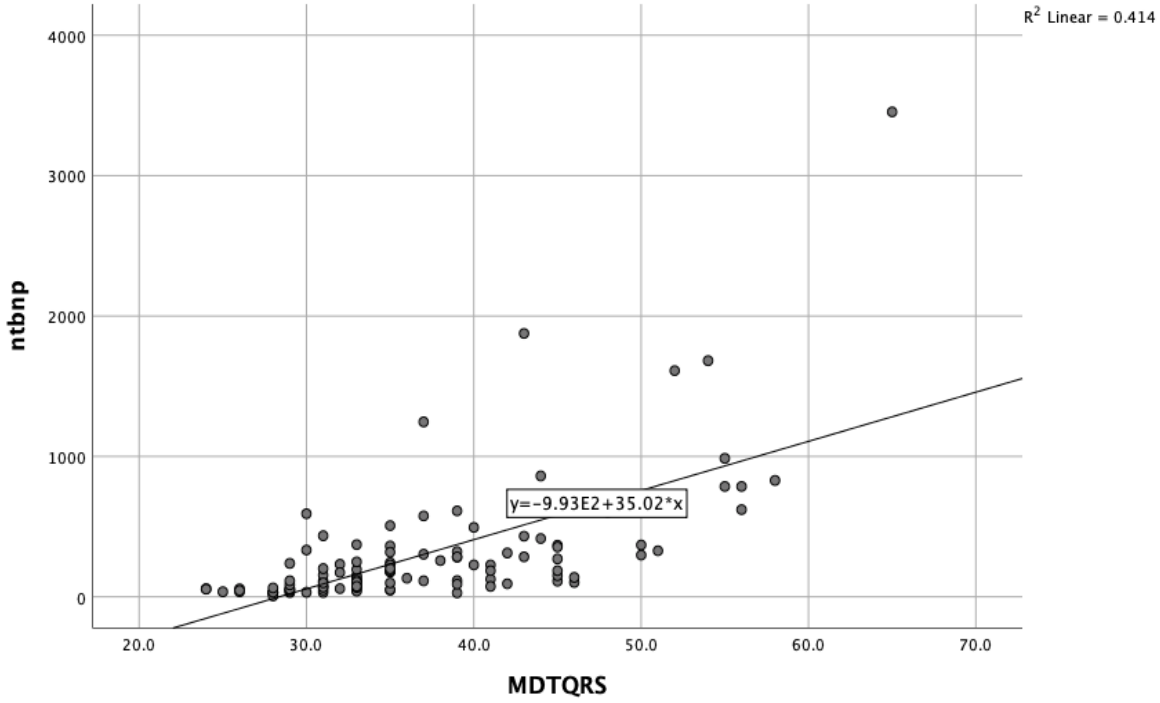
Şekil 16: NT-pro BNP ile QTc arasındaki korelasyon analizi



Şekil 17: NT-pro BNP ile QRS süresi arasındaki korelasyon analizi



Şekil 18: NT-pro BNP ile VES yükü arasındaki korelasyon analizi



Şekil 19: NT-pro BNP ile ID-QRS arasındaki korelasyon analizi

Tablo 11: NT-proBNP değerleri normal ve yüksek olan hastaların VES özelliklerinin karşılaştırılması

	NT-proBNP ≥ 125 (n: 57)	NT-proBNP < 125 (n: 44)	P değeri
Holter VES yüzdesi	25,4 ± 12,5	20,8 ± 8,8	**0,043**
RV orijin	36 (%63,2)	22 (%50,0)	0,225
OT orijin	42 (%73,7)	34 (%77,3)	0,817
VT varlığı	5 (%8,8)	2 (%4,5)	0,465
VES QRS süresi	150,4 ± 21,4	152,4 ± 28,7	0,694
Sinus QRS süresi	89,1 ± 8,6	85,2 ± 11,4	0,056
Coupling interval (ortalama)	475,6 ± 67,9	453,5 ± 67,0	0,106
Coupling interval (dispersiyon)	74,0 ± 54,0	62,8 ± 44,6	0,266
VES intrinsicoid defleksiyon	83,9 ± 16,4	82,8 ± 16,0	0,726
Sinus QRS intrinsicoid defleksiyon	41,2 ± 8,3	32,0 ± 4,9	**< 0,001**

NT-pro BNP'si yüksek olan grupta 24 saatlik holterdeki VES yükü ve sinüs ritmindeki QRS'in intriksoid defleksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur(sırasıyla **p=0,043, <0,001**).

5. TARTIŞMA

Ventriküler ekstrasistoller (VES) klinik pratikte sık görülen aritmilerdir; standart 12 derivasyonlu EKG de genel popülasyonda sıklığı %1-4 ve 24-48 saatlik Holter monitorizasyonunda sıklığı %40 ila %75 arasında değişmektedir(12). Bizim çalışmamızda da kardiyoloji kliniğinde VES sebebiyle ayaktan başvuran ve TTE ile EF'si normal olan hastalar alındı. Çalışmaya alınan hastaların 24 saatlik holterdeki ortalama VES yükü %23,05±11,20 olarak belirlendi. Juan Torrado MD,PhD ve arkadaşlarının 6529 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada >%5'in üzerinde VES yükü olan hasta sayısı erkeklerde kadınlardan istatistiksel olarak($p<0,001$) anlamlı olacak şekilde daha sık görülmüş(65). Bizim çalışmamızda ise kadınlar sayısal olarak(n=70) erkeklerden(n=40) daha fazlaydı ve arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Can Hasdemir ve arkadaşlarının 249 hasta üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada ROC analizinde VES yükü >%16 dan büyük olan hastalarda taşikardiyo-miyopati gelişme olasılığını daha yüksek bulmuşlar. Taşikardiyomiyopati gelişen hastalarla, EF'si >%50 olan hastaları karşılaştırdıklarında; EF'si düşük olan hastalarda VES yükünün daha fazla olduğu bulunmuş(66). Bizim çalışmamızda da VES yükü ile NT-pro BNP yüksekliği arasında lineer regresyon analizi yaptığımızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur($p=0,01$). Yine aynı şekilde NT-pro BNP'si düşük(<125 pg/ml) ve yüksek(>125 pg/ml) olan iki grubu karşılaştırdığımızda da NT-pro BNP'si yüksek(>125 pg/ml) olan grupta holterdeki VES yüzdesi anlamlı olarak yüksek çıkmıştır($p=0,04$).

2017 American Heart Association(Amerikan Kalp Derneği)(AHA) 2017'de Ventriküler Aritmilerin Yönetimi ve Ani Kardiyak Ölümün Önlenmesi Kılavuzu'nda semptomatik hayatı tehdit etmeyen ventriküler aritmilerin önlenmesinde beta bloker ilaç tedavisini Klas IIa olarak önermiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların 80 tanesi beta bloker ilaç kullanmakta iken 30 hasta beta bloker ilaç tedavisi kullanmıyordu. Beta bloker ilaç tedavisi kullanan ve kullanmayan hasta grupları arasında NT-pro BNP ortalamaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi($p=0,353$). VES'ler birçok hastada asemptomatik ve benign karakterde olmasına rağmen bazı hastalarda ventriküler fibrilasyon(VF)a sebep olabilir; bu tür vakalarda kateter ablasyonu birinci tedavi seçeneği olarak düşünülebilir(9). Sol

ventrikül EF'si normal olan ve VES yükü >%10 olan semptomatik hastalarda kateter ablasyonu ve ya beta bloker/non dihidropridin kalsiyum kanal bloker ilaç tedavisi uygulanabilir(1). Bizim çalışmamızdaki hastaların 2 tanesi hariç geriye kalan 108 hasta ilaç tedavisine rağmen semptomatikti ve 24 saatlik ritim holterdeki VES yükü %23,05±11,20 'ti. Hastaların tamamına kateter ablasyon tedavisi uygulandı ve hastaların 102 tanesinde(%92,7) işlem başarı ile sonuçlanmıştır ve 8 tanesinde(%7,3) işlem sırasında hasta uyumsuzluğu ve ya atriyoventriküler tam blok riski sebebiyle işlem başarısız olmuştur. Kateter ablasyon işleminin başarısı ile NT-pro BNP seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır(Tablo-9).

VES ler anatomik orijin olarak çoğunlukla out flow tract orijinlidir ve bunlarında %80'ni RVOT(sağ ventrikül out flow tract) orijinlidir(67). Bizim çalışmamıza dahil edilen hasta popülasyonunda en fazla RVOT orijinli VES bulunmaktaydı.[RVOT (n=35, %31,8), LVOT(n=31, %28,18), LV (n=17,%15,45), summit(n=14, %12,72), RV(n=8, %7,27), mitral anulus(n=5,%4,54)]. NT-pro BNP yüksekliği ve VES'in anatomik orijini arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır(Tablo-11).

Coupling interval variability kalp üzerinde repolarizasyonda değişiklik yaparak kardiyak re-modelling ve aritmojenik zemin üzerinden kardiyomiyopatiye yol açabilir. Coupling interval değişkenliği sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda bozulmaya ve ani kardiyak ölüme yol açabilir. (5). Bizim çalışmamızda coupling interval süresi, ortalaması ve dispersiyonu ile NT-pro BNP arasında ilişki saptanmadı(Tablo-11). Örneklem sayımızın az oluşu, hastaların EF değerleri >%50 olduğu için ve yüksek VES yüküne rağmen daha henüz sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozulma meyda gelmeyen hastalar çalışmaya alındığı için bizim sonuçlarımızda coupling intervali için anlamlı sonuçlar elde edilememiş olabilir.

EKG'de prekordiyal V5-6 derivasyonlarındaki QRS kompleksinin başlangıcından R dalga pikine kadar ölçülen süre intriksoid defleksiyon olarak tanımlanmış olup bunun >50 msn olması sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölümle(AKÖ) ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki hastaların EKG lerinden ölçülen intriksoid defleksiyonun, NT-pro BNP nin lineer regresyon analizi sonuçları anlamlı çıkmıştır($p<0,001$, Tablo-11). Literatürde intriksoid defleksiyon süresiyle VES arasındai ilişkiyi açıklayan yeterli veri bulunmamaktadır.

2021 ESC Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Kılavuzu'nda NT-pro BNP'nin kalp yetersizliğinin tanısında kullanılmasını önermiştir. 2022 ESC nin Ventriküler Aritmilerin Tedavisi ve Ani Kardiyak Ölümün Önlenmesi kılavuzunda LVEF si normal olan semptomatik hastalarda kateter ablasonunu klas I olarak önermektedir; fakat NT-pro BNP bakılması ile ilgii bir öneride bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da intriksoid defleksiyonun NT-pro BNP yüksekliği ile anlamlı çıkması; VES hastalarında daha henüz sol ventrikül sistolik fonksiyonunda bozulma olmadan EKG de intriksoid defleksiyon süresinin uzaması bu hastalarda ilerleyen dönemlerde kalp yetersizliğine sebep olabilir. Bu çalışma aynı zamanda yüksek VES yükü olan hastalarda TTE tetkiki yanında NT-pro BNP değerine de bakılmasının ne kadar önemli olduğunu bizlere göstermektedir. Çalışmanın kısıtlılıkları: sınırlı sayıda hasta içermesi retrospektif olmasıdır. LVEF si normal olan ve sık idiopatik VES'i olan kateter ablasyonunu kabul etmeyen ve/veya ablasyon işlemi başarısız olan hastaların ileri dönem takiplerini içeren yeni çalışmaların yapılması bize tanı anında NT-pro BNP bakmanın önemini gösterebilir. 2022 ESC nin Ventriküler Aritmilerin Tedavisi ve Ani Kardiyak Ölümün Önlenmesi kılavuzunda LVEF si normal olan asemptomatik hastalarda VES yükü >%20 olduğu durumda LVEF nin düzenli takibini klas I olarak önerirken kateter ablasyonun klas IIb olarak öneriyor. LVEF si normal olan ve sık idiopatik VES'i olan kateter ablasyonunu kabul etmeyen ve/veya ablasyon işlemi başarısız olan hastaların ileri dönem takiplerini içeren yeni çalışmaların yapılması bize tanı anında NT-pro BNP bakmanın önemini gösterebilir. İlerleyen çalışmalarla beraber hasta asemptomatik dahi olsa kateter ablasyon tedavi önerisi daha güçlü öneri düzeyi olarak yeni kılavuzlarda karşımıza çıkabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda sık idiopatik VES'i olan ve LVEF'si >%50 olan hastalarda 24 saatlik holterdeki VES yükü ve EKG de ölçülen intriksoid defleksiyon süresi arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu çalışma bize VES hastalarında daha henüz sol ventrikül sistolik işlevi bozulmadan hastalarda kateter ablasyon tedavisinin kalp yetersizliği gelişimini önlemek için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 2020 Apr 28;141(17):1404-1418. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 119.042434. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339046.
2. Muser, D.; Tritto, M.;Mariani, M.V.; Di Monaco, A.;Compagnucci, P.; Accogli, M.;De Ponti, R.; Guarracini, F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. Diagnostics 2021, 11,1840.https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840
3. LaValle, C.; Mariani, M.V.; Piro, A.; Straito, M.; Severino, P.; Della Rocca, D.;Forleo, G.B.; Romero, J.; Di Biase, L.; Fedele, F. Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. J. Interv. Card. Electrophysiol. 2019, 57, 207–218.
4. Tseng AS, Kowlgi GN, DeSimone CV. Management of Premature Ventricular Complexes in the Outpatient Setting. Mayo Clin Proc. 2023 Jul;98(7):1042-1053. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.021. PMID: 37419573.
5. Hamon D, Rajendran PS, Chui RW, Ajijola OA, Irie T, Talebi R, Salavatian S, Vaseghi M, Bradfield JS, Armour JA, Ardell JL, Shivkumar K. Premature Ventricular Contraction Coupling Interval Variability Destabilizes Cardiac Neuronal and Electrophysiological Control: Insights From Simultaneous Cardioneural Mapping. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017 Apr;10(4):e004937. doi:10.1161/CIRCEP.116.004937. PMID: 28408652; PMCID: PMC5407491.
6. Aiken AV, Goldhaber JI, Chugh SS. Delayed intrinsicoid deflection: Electrocardiographic harbinger of heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2022 May;27(3):e12940. doi: 10.1111/anec.12940. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35176188; PMCID: PMC9107081.
7. Shen X, Zhu X, Zuo L, Liu X, Qin M. Mechanisms and Risk Factors for Premature Ventricular Contraction Induced Cardiomyopathy. Rev Cardiovasc Med. 2023 Dec 15;24(12):353. doi: 10.31083/j.rcm2412353. PMID: 39077080; PMCID: PMC11272849.
8. Latchamsetty R, Bogun F. Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol. 2019 May;5(5):537-550. doi: 10.1016/j.jacep.2019.03.013. PMID: 31122375.
9. Enriquez A, Muser D, Markman TM, Garcia F. Mapping and Ablation of Premature Ventricular Complexes: State of the Art. JACC Clin Electrophysiol. 2024 Jun;10(6):1206-1222. doi: 10.1016/j.jacep.2024.02.008. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38639702.
10. Varró A, Tomek J, Nagy N, Virág L, Passini E, Rodriguez B, Baczkó I. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. Physiol Rev. 2021 Jul 1;101(3):1083-1176. doi: 10.1152 physrev.00024.2019. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33118864.
11. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1164 figure 62.2
12. Ng GA. Treating patients with ventricular ectopic beats. Heart. 2006;92:1707–12.

13. Yarlagadda RK, Iwai S, Stein KM, Markowitz SM, Shah BK, Cheung JW, Tan V, Lerman BB, Mittal S. Reversal of cardiomyopathy in patients with repetitive monomorphic ventricular ectopy originating from the right ventricular outflow tract. *Circulation*. 2005;112:1092–1097. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA. 105.546432.
14. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, et al. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. Am J Cardiol. 2013;112:1263–70.
15. Viskin S, Rosso R, Rogowski O, et al. The "short-coupled" variant of right ventricular out ow ventricular tachycardia: a not-so-benign form of benign ventricular tachycardia? J Cardiovasc Electro- physiol. 2005;16:912–6
16. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1170 figure 62.6
17. Tomaselli GF, Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, eds. Braunwald's Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
18. A companion to Braunwald's Heart Disease Clinical Arrhytmology and Electrophysiology court edition; 17 figure 2.8
19. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1171 figure 62.7
20. Enriquez A, Frankel DS, Baranchuk A. Pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias. From automaticity to reentry. Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2017;28:149–56.
21. Lerman BB. Ventricular tachycardia: mechanistic insights derived from adenosine. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8:483–91.
22. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, Baranchuk A, Burri H, Campbell KB, Chung MK, Enriquez A, Heidbuchel H, Kutyifa V, Krishnan K, Leclercq C, Ozcan EE, Patton KK, Shen W, Tisdale JE, Turagam MK, Lakkireddy D. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice :A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. J Interv Card Electrophysiol. 2020 Jan;57(1):5-26. doi: 10.1007/s10840-019-00655-3. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31828560.
23. Schlotthauer K, Bers DM. Sarcoplasmic reticulum Ca2+ release causes myo-cyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered ac-tion potentials. Circ Res. 2000;87:774–780. doi: 10.1161/01.res.87.9.774
24. Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia: evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. Circulation. 1986;74:270–280. doi:10.1161/01.cir.74.2.270
25. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1288
26. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1289 figure 67.1

27. Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2000; 11: 328–329.
28. Wang Y, Eltit JM, Kaszala K, Tan A, Jiang M, Zhang M, *etal*. Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2014; 11: 2064–2072.
29. Kim YG, Choi YY, Han KD, Min KJ, Choi HY, Shim J, *et al*. Premature ventricular contraction increases the risk of heart fail-ure and ventricular tachyarrhythmia. Scientific Reports. 2021;11: 12698.
30. Walters TE, Rahmutula D, Szilagyi J, Alhede C, Sievers R,Fang Q, *et al*. Left Ventricular Dyssynchrony Predicts the Car-diomyopathy Associated With Premature Ventricular Contractions. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72: 2870–2882.
31. Smith ML, Hamdan MH, Wasmund SL, Kneip CF, Joglar JA,Page RL. High-frequency ventricular ectopy can increase sympathetic neural activity in humans. Heart Rhythm. 2010; 7: 497–503
32. Tan AY, Elharrif K, Cardona-Guarache R, Mankad P, Ayers O, Joslyn M, *et al*. Persistent Proarrhythmic Neural Remodeling Despite Recovery From Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2020; 75: 1–13.
33. Ghannam M, Yokokawa M, Liang JJ, Cochet H, Jais P, Dabagh GS, *et al*. Clinical significance of myocardial scar in patients with frequent premature ventricular complexes undergoing catheter ablation. Heart Rhythm. 2021; 18: 20–26.
34. Cojocaru C, Penela D, Berruezo A, Vatasescu R. Mechanisms, time course and predictability of premature ventricular contractions cardiomyopathy-an update on its development and resolution. Heart Failure Reviews. 2022; 27: 1639–1651.
35. Potfay J, Kaszala K, Tan AY, Sima AP, Gorcsan J, 3rd, Ellenbogen KA, *et al*. Abnormal Left Ventricular Mechanics of Ventricular Ectopic Beats: Insights Into Origin and Coupling Interval in Premature Ventricular Contraction-Induced Cardiomyopathy. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology. 2015; 8: 1194–1200
36. Olgun H, Yokokawa M, Baman T, Kim HM, Armstrong W,Good E, *et al*. The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2011; 8: 1046–1049.
37. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi F, Jr, Alguire C, *et al*. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2012; 9: 92–95.
38. Sirichand S, Killu AM, Padmanabhan D, Hodge DO, Chamberlain AM, Brady PA, *et al*. Incidence of Idiopathic Ventricular Arrhythmias: A Population-Based Study. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology. 2017; 10: e004662
39. Sadron Blaye-Felice M, Hamon D, Sacher F, Pascale P, Rollin A, Duparc A, *et al*. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters. Heart Rhythm. 2016; 13: 103–110.

40. Jain R, Dalal D, Daly A, Tichnell C, James C, Evenson A, Jain R,Abraham T, Tan BY, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Circulation. 2009;120:477–487. doi: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.108.838821
41. Tzou WS, Zado ES, Lin D, Callans DJ, Dixit S, Cooper JM, Bala R, Garcia F, Hutchinson MD, Riley MP, et al. Sinus rhythm ECG criteria associated with basal-lateral ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:1351-1358. doi:10.1111/ j.1540-8167.2011.02129.x
42. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera JA, Farré J, Farre G, Leenhardt A, Sanders P, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Circulation. 2003;108:925–928. doi:10.1161/01.CIR. 0000088781.99943.95
43. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. Heart Rhythm. 2020;17:e2 e154.
44. Luebbert J, Auberson D, Marchlinski F. Premature ventricular complexes in apparently normal hearts. Card Electrophysiol Clin. 2016;8:503–514. doi:10.1016 j.ccep.2016.04.001
45. Chen J, Hoff PI, Rossvoll O, De Bortoli A, Solheim E, Sun L, Schuster P, Larsen T, Ohm OJ. Ventricular arrhythmias originating from the aorto-mitral continuity: an uncommon variant of left ventricular outflow tracttachycardia. Europace. 2012;14:388–395. doi:10.1093/europace/eur318
46. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1290 figure 67.2
47. Braunwald's Heart Disease a textbook of cardiovascular medicine twelfth edition 2022; 1290 figure 67.3
48. Qin F, Zhao Y, Bai F, Ma Y, Sun C, Liu N, Li B, Li Y, Liu C, Liu Q, Zhou S. Coupling interval variability: A new diagnostic method for distinguishing left from right ventricular outflow tract origin in idiopathic outflow tract premature ventricular contractions patients with precordial R/S transition at lead V3. Int J Cardiol. 2018 Oct 15;269:126-132. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.045. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30025650.
49. Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, Rajendran PS, Ajijola OA, Nakamura K, So EL, Mahajan A, Shivkumar K, Vaseghi M. Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8:174–185. doi: 10.1161 CIRCEP.114.002195.
50. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991;87:1402–1412. https://doi.org/10.1172/JCI115146
51. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for

early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2023 Nov;25(11):1891-1898. doi: 10.1002/ejhf.3036. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37712339.

52. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail2019;21:715–731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1494
53. NatriureticPeptidesStudiesCollaboration;WilleitP,KaptogeS,WelshP,ButterworthAS,ChowduryR,SpackmanSA,etal.,Natriureticpeptidesandintegrated risk assessment for cardiovascular disease: An individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2016 4(10):840–849. https://doi.org/ 10.1016/S2213-8587(16)30196-6
54. Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC, Januzzi JL, Mueller C, Anderson L, Bozkurt B, Butler J, Chioncel O, Cleland JGF, Christodorescu R, Del Prato S, Gustafsson F, Lam CSP, Moura B, Pop-Busui R, Seferovic P, Volterrani M, Vaduganathan M, Metra M, Rosano G. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2023 Nov;25(11):1891-1898. Figure:2 doi: 10.1002/ejhf.3036. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37712339.
55. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
56. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, Hodge DO, Slusser JP, Song ZY, Packer DL, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. Heart Rhythm. 2014;11:187–193. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.033
57. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2018;138:e272–e391.
58. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, et al; ACC/AHA Task Force

Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130:e199–e267.
doi:10.1161/CIR.0000000000000041

59. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, Miller RH, Keefe DL, Somberg JC, Freedman RA, Haft LR, Mason JW, Lessem JN. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. J Am Coll Cardiol. 1986;8:752–762. doi: 10.1016 s0735-1097(86)80414-4
60. Hohnloser SH, Meinertz T, Stubbs P, Crijns HJ, Blanc JJ, Rizzon P, Cheuvart B. Efficacy and safety of d-sotalol, a pure class III antiarrhythmic compound, in patients with symptomatic complex ventricular ectopy. Results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled dose-finding study. The d-Sotalol PVC Study Group. Circulation. 1995;92:1517–1525. doi: 10.1161/01.cir.92.6.1517
61. Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Pinski SL, Trohman RG, Kidwell GA, Jaeger FJ, Morant VA, Miller DP, et al. Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications. J Am Coll Cardiol. 1998;32:169–176. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00189-2
62. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med.1995;333:77–82. doi: 10.1056/NEJM199507133330201
63. Kawamura M, Gerstenfeld EP, Vedantham V, Rodrigues DM, Burkhardt JD, Kobayashi Y, Hsia HH, Marcus GM, Marchlinski FE, Scheinman MM, et al. Idiopathic ventricular arrhythmia originating from the cardiac crux or in-ferior septum: epicardial idiopathic ventricular arrhythmia. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7:1152–1158. doi: 10.1161/CIRCEP.114.001704
64. Whitman IR, Gladstone RA, Badhwar N, Hsia HH, Lee BK, Josephson SA, Meisel KM, Dillon WP Jr, Hess CP, Gerstenfeld EP, et al. Brain emboli after left ventricular endocardial ablation. Circulation. 2017;135:867–877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025546
65. Torrado J, Sima A, Comstuck C, Kaszala K, Tan A, Koneru J, Frankel DS, Marchlinski F, Kowalski M, Sharma P, Gerstenfeld EP, Vaseghi M, Shivkumar K, Malhotra R, Morillo C, Ellenbogen KA, Huizar JF. Prevalence of frequent premature ventricular contractions and left-ventricular systolic dysfunction in patients receiving Holter monitoring. J Cardiovasc Electrophysiol. 2025 Jan;36(1):54-61. doi: 10.1111/jce.16478. Epub 2024 Oct 24. PMID: 39445764; PMCID: PMC11727014.
66. Hasdemir C, Ulucan C, Yavuzgil O, Yuksel A, Kartal Y, Simsek E, Musayev O, Kayikcioglu M, Payzin S, Kultursay H, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: the incidence, clinical and electrophysiologic characteristics, and the predictors. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:663–668. doi:10.1111/j.1540-8167.2010.01986.x

67. Muser, D.; Tritto, M.; Mariani, M.V.; Di Monaco, A.; Compagnucci, P.; Accogli, M.; De Ponti, R.; Guarracini, F. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. Diagnostics 2021, 11,1840. https://doi.org/10.3390/
68. Katja Zeppenfeld, Jacob Tfelt-Hansen, Marta de Riva, Bo Gregers Winkel, Elijah R Behr, Nico A Blom, Philippe Charron, Domenico Corrado, Nikolaos Dagres, Christian de Chillou, Lars Eckardt, Tim Friede, Kristina H Haugaa, Mélèze Hocini, Pier D Lambiase, Eloi Marijon, Jose L Merino, Petr Peichl, Silvia G Priori, Tobias Reichlin, Jeanette Schulz-Menger, Christian Sticherling, Stylianos Tzeis, Axel Verstrael, Maurizio Volterrani, ESC Scientific Document Group , 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 40, 21 October 2022, Pages 3997–4126, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262