T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

HASTANEMİZDE ICD (IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILATOR) İMPLANTE EDİLEN HASTALARIN, EKG PARAMETRELERİ İLE UZUN DÖNEM SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Levent Pay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

HASTANEMİZDE ICD (IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILATOR) İMPLANTE EDİLEN HASTALARIN, EKG PARAMETRELERİ İLE UZUN DÖNEM SONUÇLAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

Dr. Levent Pay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2022

TEŞEKKÜR

Yurdumuzun kurtarıcısı, cumhuriyetimizin kurucusu, fikirleri ve ilkeleriyle daima en büyük yol göstericimiz olan ulu önderimiz *Gazi Mustafa Kemal Atatürk*'ü saygıyla anıyorum.

Ülkemizde göğüs, kalp ve damar cerrahisinin kurulmasında ve gelişmesinde büyük emeği olan hastanemizin kurucusu merhum *Prof. Dr. Siyami Ersek'i* saygıyla anıyorum.

Başta değerli hocam *Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu* olmak üzere Covid-19 pandemisinde hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarını saygı ve rahmetle anıyorum.

Hastane yöneticimiz Prof. Dr. *Cevdet Uğur Koçoğulları'na,*

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman bilgi ve tecrübelerini aktaran, çok değerli zamanını ayırıp bana faydalı olmak için elinden geleni yapan, güler yüzünü ve samimiyetini esirgemeyen, tezimin her aşamasında yanımda olan, değerli tez danışmanım ve saygıdeğer hocam *Doç. Dr. Ahmet İlker Tekkeşin'e* teşekkürlerimi borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Tezimin fikir, istatistik ve yazım aşamalarında değerli vaktini bana ayıran, yol gösteren; çalışkanlığını, işine olan tutkusunu, enerjisini ve hastalara yaklaşımını kendime örnek aldığım; asistanlığım boyunca bana güvenini hep hissettiğim, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım *Doç. Dr. Mert İlker Hayıroğlu'na,*

Asistanlığımın başından bu yana birlikte keyifle çalıştığım, bana aritmiyi sevdiren, bilgisi ve tecrübesinden çok yararlandığım, vizyonumu genişleten, her daim her konuda bana desteklerini esirgemeyen, bana her alanda güvenen, tezimin fikir ve tasarım kısımlarında yanımda olan *Doç. Dr. Göksel Çinier'e,*

Bilgisiyle, tecrübesiyle, biz asistanlara olan yaklaşımlarıyla desteğini her zaman hissettiğim kardiyoloji eğitim ve idari sorumlumuz *Prof. Dr. Sait Terzi*'ye,

Asistanlık eğitimim süresince ilk günden son güne kadar kendilerinden bilgi, beceri ve tecrübeler edindiğim ve üzerimde çok büyük emeği olan hocalarım; *Prof. Dr. Kadir Gürkan Prof. Dr. Ömer Kozan, Prof. Dr. Osman Bolca, Prof. Dr. Kemal Yeşilçimen, Prof. Dr. Can Yücel Karabay, Prof. Dr. Neşe Çam, Prof. Dr. Şennur Ünal Dayı, Prof. Dr. Ayşe Emre, Prof. Dr. Barış Güngör, Prof. Dr. Özlem*

Yıldırımtürk, Prof. Dr. Nazmiye Özbilgin, Prof. Dr. Ahmet Taha Alper, Doç. Dr. Kazım Serhan Özcan, Doç. Dr. Barış Yaylak, Doç. Dr. Tolga Onuk, Doç. Dr. Ali Nazmi Çalık, Doç. Dr. Şükrü Akyüz, Doç. Dr. Mehmet Baran Karataş, Doç. Dr. Yiğit Çanga, Doç. Dr. Gündüz Durmuş, Doç. Dr. Emrah Bozbeyoğlu, Doç. Dr. Mehmet Eren, Doç. Dr. Selçuk Yazıcı, Doç. Dr. Göktürk İpek, Doç. Dr. Yalçın Velibey, Doç. Dr. Nurşen Keleş, Doç. Dr. Ufuk Gürkan, Doç. Dr. Nizamettin Selçuk Yelgeç, Doç. Dr. Hale Yaka Yılmaz başta olmak üzere her koşulda tüm samimiyeti ile bana elinden gelen yardımı esirgemeyen *Uz. Dr. Osman Uzman, Uz. Dr. Mehmet Erdinç Arıkan, Uz. Dr. İlker Avcı, Uz. Dr. Mehmet Fatih Yılmaz, Uz. Dr. Ahmet Zengin, Uz. Dr. Mustafa Azmi Sungur, Uz.Dr. Koray Kalenderoğlu, Uz. Dr. Gönül Zeren, Uz. Dr. Sena Sert Şekerci, Uz. Dr. Aycan Esen Zincirci, Uz. Dr. Lale Dinç Asarcıklı, Uz. Dr. Özge Güzelburç, Uz. Dr. Fatma Can, Uz. Dr. Ufuk Sadık Ceylan, Uz. Dr. Göktuğ Savaş, Uz. Dr. Altuğ Ösken, Uz. Dr. Ceyhan Türkkan, Uz. Dr. Aysel Yağmur, Uz. Dr. Yusuf Sinan Aydın, Uz. Dr. Barış Şimşek, Uz. Dr. Kıvılcım Özden, Uz. Dr. Erkan Kahraman, Uz. Dr. Can Baba Arın, Uz. Dr. Aysun Erdem Yaman, Uz. Dr. Esra Poyraz, Uz. Dr. Dilaver Öz, Uz. Dr. Sevim Türkday Derebey* ve tüm kardiyoloji eğitim görevlisi ve uzmanlarına,

Rahmetli hocamız *Uzm. Dr. Hasan Refi Sunay'a*,

Uz. Dr. Şahin Yılmaz başta olmak üzere tüm Anesteziyoloji, Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Çocuk Kardiyolojisi ve Radyoloji öğretim üyeleri, uzman ve asistanlarına,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum hastanemiz göğüs hastalıkları uzmanı *Uz. Dr. Sami İlhan'a,* Göğüs Hastalıkları uzmanı *Uz. Dr. Canan Öneş'e*, İç Hastalıkları uzmanları *Uz. Dr. Sevinç Yardımcı* ve *Uz. Dr. Selcan Tülü Çolak'a*, Nöroloji uzmanı *Uz. Dr. Zeynep Yıldız'a*, Nefroloji uzmanı *Uz. Dr. Dilek Kutsal Aslan'a*, Enfeksiyon Hastalıkları uzmanları *Uz. Dr. Şeyda Öcalmaz, Uz. Dr. Ayfer Şensoy, Uz. Dr. Denef Deniz'e* ve *Uz. Dr. Semra Batı Kutlu'ya*, Yoğun Bakım uzmanları *Uz.Dr. Melek Süzer Aslan* ve *Uz. Dr. Özgür Kılıç'a*,

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, tüm sevinç ve üzüntülerimde bana destek olan değerli eşkıdemlerim *Uz. Dr. Kemal Emrecan Parsova* ve *Uz. Dr. Furkan Durak'a,*

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, hastaneyi benim için aile ortamına dönüştüren, değerli meslektaşlarım *Dr. Semih Eren, Dr. Ahmet Çağdaş Yumurtaş, Dr. Ozan Tezen* ve *Dr.Tuğba Çetin'e,*

Kendilerinden mesleki ve hayat tecrübesi olarak çok şey öğrendiğim başta *Uz. Dr. Duygu İnan, Uz. Dr. Duygu Genç, Uz. Dr. Ufuk Yıldız* ve *Uz. Dr. Emir Renda* olmak üzere tüm kıdemlilerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber vakit geçirme ve çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve işlerini özveriyle yapan birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sağlık çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde ilk günden bugüne kadar üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Hekimliği sadece bir meslek olarak değil bir sanat olarak bizlere aktaran, hayatım boyunca üyesi olmaktan onur duyacağım İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm hocalarına,

TUS tercih sürecinden, asistanlık eğitimimin neredeyse tamamında iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, desteğiyle bana moral ve enerji veren *Ezgi Öztürk'e*,

Tüm hayatım boyunca, her alanda bana destek olan, her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde haklarını asla ödeyemeyeceğim değerli annem *Pakizer Pay* ve babam *Ziya Pay'a*,

Yine tüm hayatım boyunca birlikte sevinip, birlikte üzüldüğüm, uzak kaldığımız zamanlarda eksikliğini çok hissettiğim, her kararımda yanımda destek olan kardeşim *Mert Pay'a,*

Tüm samimiyetimle teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Dr. Levent Pay

İstanbul - 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
TABLO DİZİNİ vi
ŞEKİL DİZİNİ vii
KISALTMALAR viii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İmplante Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatörler (Icd) 2
2.1.1 Primer Koruma 3
2.1.2. Sekonder Koruma 4
2.1.3. Subkutanöz Icd 4
2.1.4. Icd İmplantasyonu İçin American College Of Cardiology (Acc) Kılavuz Önerileri 5
2.2. Kalp Yetmezliği 8
2.2.1.Tanı 8
2.2.2. Terminoloji 8
2.2.3. Epidemiyoloji 9
2.2.4. Medikal Tedavi 9
2.2.5. Kalp Yetmezliğinde Icd Tedavisi 11
2.2.6. Kalp Yetmezliği Hastalarında Icd Tedavisi İçin Avrupa Kardiyoloji Derneği (Esc) Kılavuz Önerileri 11
2.3. Atriyal Fibrilasyon 12
2.3.1.Tanım 12
2.3.2. Epidemiyoloji 12
2.4. Af Tanısını Öngörme 13
2.5. Morphology – Voltage – P – Wave Duration (Mvp) Ekg Risk Skoru 14
2.5.1. Mvp Ekg Risk Skorunun Parametrelerinin İncelenmesi 15
3. MATERYAL – METOD 19
3.1. İstatistiksel Yöntem 21

4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 28
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları 33
6. SONUÇ 34
7. KAYNAKÇA 35

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: New York Kalp Derneği, semptomların şiddetine ve fiziksel aktiviteye dayalı fonksiyonel sınıflandırma. 9

Tablo 2: Morfoloji-Voltaj-P dalga süresi (MVP) elektrokardiyografi (EKG) risk skorunun özetlenmiş hali. 18

Tablo 3: Morfoloji-Voltaj-P dalga süresi (MVP) elektrokardiyografi (EKG) risk skoruna göre tüm hastaların temel klinik özellikleri ve ekokardiyografik bulguları 23

Tablo 4: Morfoloji-Voltaj-P dalga süresi (MVP) elektrokardiyografi (EKG) risk skoruna göre tüm hastaların laboratuvar değişkenleri ve elektrokardiyografi bulguları. 25

Tablo 5: Başvuru demografik ve klinik özelliklerine, laboratuvar parametrelerine, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi değişkenlerine göre uzun vadeli atriyal fibrilasyon tahmini için tek değişkenli analiz ve çok değişkenli model 26

Tablo 6: Morfoloji-Voltaj-P dalga süresi (MVP) elektrokardiyografi (EKG) risk skoruna göre uzun süreli atriyal fibrilasyon insidansı için Cox-regresyon modelleri. 27

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: 1980 yılında takılan ilk ICD. 2

Şekil 2: Randomize ICD çalışmalarının 2 yıllık takipte mortalitedeki azalma oranları (%). Açık ve koyu histogramlar sırasıyla kontrol grupları ve ICD grupları için 2 yıllık toplam mortaliteyi göstermektedir. Çalışmaların üstündeki dairelerdeki sayılar ölüm oranındaki azalmayı göstermektedir. 4

Şekil 3: Atriyumların fizyolojik, parsiyel interatriyal blokta ve ileri interatriyal blokta ileti yayılımları. 15

Şekil 4: İnteratriyal blokun komplikasyonları. 16

Şekil 5: Örnek EKG üzerinden P dalgasının değerlendirilmesi. P dalgası voltajı D1 derivasyonundan ölçülür. PWD; D2,D3 ve aVF derivasyonlarından ölçülür. 17

KISALTMALAR

ACC : American College of Cardiology

ACE-I : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AF : Atriyal Fibrilasyon

AHRE : Atriyal Yüksek Hız Epizotları

ARNI : Anjiyotensin Reseptör–Neprilisin İnhibitorü

ARVD : Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

AVID : Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Trial

CHA2DS2-VASc : Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥75 (2 puan), diabetes mellitus, inme/geçici iskemik atak/tromboembolism (2 puan), vasküler hastalık, yaş 65-74 arası ve cinsiyet parametrelerinden oluşan atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskini ölçen skorlama sistemi.

CI : Güven Aralığı

DANISH : Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure

DAPA-HF : Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

DEFINITE : Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy

DINAMIT : The Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial

EKG : Elektrokardiografi

EMPEROR-Reduced: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

IAB : Interatriyal Blok

ICD : İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör (Implantable Cardioverter Defibrillator)

LAVI : Sol Atriyum Volüm İndeksi

LV : Sol Ventrikül

LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MI	**:** Miyokart Enfarktüsü
MRA	**:** Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MVP	**:** Morfoloji – Voltaj – P – Dalga Süresi (Morphology – Voltage – P – Wave duration)
NYHA	**:** New York Kalp Cemiyeti
PARADIGM-HF	**:** Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure
PtfV1	**:** V1 derivasyonunda P dalga sonu kuvveti **(**P-terminal force in V1)
PVI	**:** Pulmoner Ven İzolasyonu
PWD	**:** P-dalga süresi **(**P Wave Duration)
PWPT	**:** P-dalga pik süresi (P Wave Peak Time)
RAAS	**:** Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SCD-HeFT	**:** Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure
S-ICD	**:** Subkutanöz ICD
SGLT-2	**:** Sodyum-Glukoz Co-Transporter 2
VF	**:** Ventriküler Fibrilasyon
VT	**:** Ventriküler Taşikardi

ÖZET

Amaç: İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisinin mortaliteyi azalttığına dair çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Her ne kadar mortaliteyi azalttığı gösterilse de, ICD implante edilen kalp yetmezliği hastaları kardiyovasküler olay yaşama oranı açısından yüksek riskli bir gruptur. Bu yüksek riskli hastalarda, atriyal fibrilasyon (AF) tanınmasının basit bir klinik tetkik olan EKG ile önceden belirlemek, klinik açıdan oldukça kullanışlı olacaktır. Morfoloji – Voltaj – P – Dalga süresi (MVP) EKG risk skoru, AF öngörmede yeni kullanılmaya başlanan bir skorlama sistemidir. Bu çalışma ile ICD implante edilmiş kalp yetmezliği hastalarında, uzun dönemde AF gelişiminin, klinikte yaygın kullanılan EKG üzerinden öngörülebilirliği değerlendirilecektir.

Materyal – Metod: Çalışma tek merkezli, kesitsel ve retrospektif olarak tasarlanmıştır. Hasta popülasyonu Ocak 2010 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ICD implantasyonu işlemi uygulanan, kalp yetmezliği tanısı bulunan ve hastane sağlık veri sisteminde değerlendirilebilen EKG'leri bulunan 328 olgunun taranması ile oluşturulmuştur. Hastalar, MVP EKG risk skorlarına göre düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına ayrılmıştır. Bu üç grupta uzun dönemde atriyal fibrilasyon gelişimi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 328 hasta dahil edilmiştir. Düşük risk grubunda 191, orta risk grubunda 114 ve yüksek risk grubunda 23 hasta bulunmaktadır. ICD'ler 133 hastaya primer koruma için takılırken, 195 hastaya sekonder koruma için uygulanmıştır. Uzun dönem AF gelişme oranı MVP EKG risk skoru düşük grupta %12, orta riskli grupta %21,9 ve yüksek riskli grupta %78,3 olarak ölçülmüştür. Buna göre yüksek riskli hasta grubundaki hastaların, düşük riskli hastalara oranla uzun dönem AF gelişme riski 5,2 kat fazla olduğu görülmüştür. Uzun dönem AF tanısını koymada; yaş, sol atriyum anterior - posterior çapı ve MVP EKG risk skoru bağımsız öngördürücü olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yüksek riskli grubun ve orta riskli grubun düşük riskli gruba göre AF prediksiyonu değerlendirilirken yapılan MVP EKG risk skor modellemesine, bu bağımsız öngördürücüler katılmıştır.

Sonuç: Ucuz, basit ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan EKG üzerinden hesaplanan MVP EKG risk skoru, ICD takılmış kalp yetmezliği hastalarında, uzun dönemde AF gelişimini bağımsız bir öngördürücü olduğu bulunmuştur. Bu risk skoru, AF açısından yakın takip gerektiren hastaları belirlemede kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ICD, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, MVP EKG risk skoru, AF prediksiyonu.

ABSTRACT

Background: Various randomized controlled trials have shown that implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy reduces mortality. Although it reduced mortality, heart failure patients undergoing ICD are a high-risk group in terms of cardiovascular events. In these high-risk patients, it will be clinically useful to pre-determine the diagnosis of atrial fibrillation (AF) with an ECG. Morphology – Voltage – P – Wave duration (MVP) ECG risk score is a scoring system that has recently been used in AF prediction. In this study, the predictability of AF development in long-term follow-up, in heart failure patients with ICD implanted will be evaluated based on the ECG that is widely used in the clinic.

Methods: The study was designed as a single-center, cross- sectional and retrospective. The population was formed by scanning 328 patients who underwent ICD implantation in our hospital between January 2010 and April 2021, diagnosed with heart failure and had ECG's that could be evaluated in the hospital health data system. The patients were divided into low, medium and high risk categories according to the MVP ECG risk scores. The long-term development of atrial fibrillation was evaluated in these three groups.

Results: A total of 328 patients were included in the study. There were 191 patients in the low-risk group, 114 patients in the intermediate – risk group, and 23 patients in the high – risk group. ICDs were applied to 133 patients for primary prevention, while 195 patients were applied for secondary prevention. The long – term AF development rate was 12% in the low risk group, 21,9 % in the medium risk group, and 78,3 % in the high – risk group. Accordingly, patients in the high – risk group were found to be 5.2 times more likely to develop long – term AF compared to low risk patients. In making the diagnosis of long-term AF; age, left atrial anterior-posterior diameter, and MVP ECG risk score were found to be independent predictors. These independent predictors were included in the MVP ECG risk score modeling when evaluating the prediction of AF between the groups in the high-risk group and the intermediate-risk group compared to the low-risk group.

Conclusion: The MVP ECG risk score calculated from the ECG, which is an inexpensive, simple and easily accessible test, was found to be significant in

predicting the development of AF in the long – term in heart failure patients with ICD implanted. This risk score can be used to identify patients who require close follow – up for development of AF.

Keywords: ICD, heart failure, atrial fibrillation, MVP ECG risk score, AF prediction.

1. GİRİŞ

Günümüzde implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD) yaklaşık 40 yıldır klinik uygulamada kullanılmaktadır (1). Ani kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmadaki etkinlikleri çok sayıda prospektif ve randomize çalışma ile gösterilmiştir (2,3). Mortalitedeki bu azalmanın yanında ICD takılan hastaların, kardiyovasküler olay yaşama riski yüksek popülasyondan oluşmasının bir sonucu olarak, uzun vadede hastaneye yatışlar, aritmiler ve ICD şokları gibi klinik durumlarla sıklıkla karşılaşılmaktadır. Tüm bu durumların oluşmasında sorumlu olan temel hastalıklardan biri atriyal fibrilasyondur (AF). Yeni geliştirilen Morfoloji – Voltaj – P – Dalga süresi (MVP) EKG risk skorunun yeni başlangıçlı AF öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir(4,5). Literatürde MVP EKG risk skorunun ICD hastalarında ve kalp yetmezliği hastalarında AF'yi öngörmesi açısından çalışma bulunmamaktadır. ICD takılmış hastaların komorbiditelerinin fazla olması, AF gelişmesi için bir yatkınlık oluşturmaktadır. Bu yüksek riskli hasta grubunda AF'nin erken tanınması klinik açıdan oldukça önemlidir.

Çalışmamızın amacı, hastanemizde ICD takılan kalp yetmezliği hastalarında uzun dönem takipte AF gelişimini öngörebilecek EKG parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İMPLANTE EDİLEBİLİR KARDİYOVERTER-DEFİBRİL ATÖRLER (ICD)

ICD'ler, seçilmiş hasta grubunda ani kardiyak ölümün önlenmesi için önemli bir araç olarak ortaya çıkmıştır. Ani kardiyak ölüm sıklıkla devamlı hızlı ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyona (VF) dejenere olan VT sebebiyle oluşur(6). İlk ICD implantasyonu tıp camiasında oldukça şüpheye yol açmasına rağmen 1980 yılında Johns Hopkins' Hastanesi'nde yapılmıştır (1). O dönem torakotomi ile takılan 289 g, 150 cc ve 22 mm kalınlığında olan bu cihaz, programlanamamakta ve pacing işlevi bulunmamaktaydı (Şekil 1).



Şekil 1: 1980 yılında takılan ilk ICD.

Son yıllarda terapötik faydasını artırmak ve hasta konforunu artırmak için ICD tasarımları ve programlanmasında ilerlemeler kaydedilmiştir (7). Günümüzde ani kardiyak ölümde primer ve sekonder korumada standart tedavi ICD tedavisidir (8,9).

Çeşitli çok merkezli, prospektif, randomize, kontrollü çalışma ICD tedavisinin, ani ölümün primer önlenmesinde etkili olduğunu ve daha önce kalp durması veya ventriküler taşikardi geçirmemiş seçilmiş hasta gruplarında toplam sağkalımı iyileştirdiğini ortaya koymuştur(10,11). Yine çok sayıda klinik çalışma, ICD tedavisinin, ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesinde antiaritmik ajanlara oranla daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12,13). SCD-HeFT çalışmasında, iskemik veya iskemik olmayan kalp yetmezliği bulunan (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%35) ve New York Kalp Cemiyeti (NYHA)

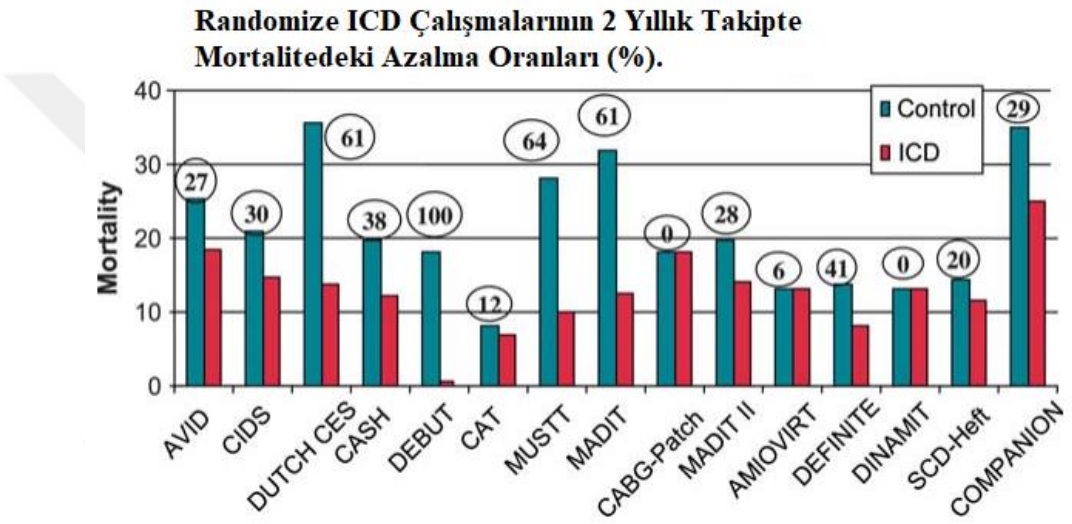
fonksiyonel kapasite sınıf II veya III olan 2521 hasta ICD tedavisi, amiodaron veya plasebo şeklinde randomize edilmiştir (11). Amiodaron ve plasebo arasında mortalite açısından bir fark gösterilememiş olmasına rağmen, ICD kolunda mortalitede %23 rölatif risk azalması gözlenmiştir. İskemik veya iskemik olmayan hastalar arasında fark izlenmemiştir (11). Bunun yanında iskemik olmayan kalp yetmezliği bulunan, NYHA fonksiyonel kapasite sınıf I-III arası olan ve devamlı olmayan VT'si bulunan hastaların değerlendirildiği DEFINITE çalışmasında, optimal medikal tedavinin ICD tedavisi ile birlikte veya ICD tedavisiz sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuçta tüm sebeplere bağlı ölümde istatistiksel anlamlı bir veri elde edilememiştir (14). DANISH çalışmasında iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalarda ICD tedavisinin ani ölümde sayısal olarak azalma sağladığı gösterilse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (15). Bununla birlikte yapılan bir alt grup analizinde 70 yaş ve altı hastalarda ICD tedavisinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (16).

2.1.1 Primer Koruma

Ani kardiyak ölümün primer koruması, risk altında olan ancak henüz devamlı VT, VF veya resüsite edilmiş bir kalp durması öyküsü yaşamamış bireylerde ICD kullanımını ifade etmektedir (8). Yapılan iki meta-analiz, koroner arter hastalığı olan yüksek riskli hastalarda primer koruma amacıyla ICD tedavisi toplam mortalite için %20 ile %30 arasında net risk azalması ile sonuçlandığını göstermiştir (3,17). Ancak bu iki meta-analiz, hastalarda cerrahi revaskülarizasyonu sırasında veya akut MI sonrası ilk 40 gün içinde ICD tedavisi uygulamasının sağkalımda iyileşme sağlamadığını göstermiştir (3,17). Ayrıca yakın zamanda MI geçiren (6 ile 40 gün arası), düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalar üzerinde yapılan DINAMIT çalışmasında ICD tedavisi uygulanması ile uygulanmaması kıyaslanmıştır. Sonuçta ICD tedavisi uygulanmış hastalarda sayısal olarak ölüm azalmış olsa da, toplam mortalitede istatistiksel olarak fark görülmemiştir (% 18,7 vs. % 17,0; p=0.66) (18). ICD implantasyonu, minimum 3 aylık optimal medikal tedavi, LVEF'nin %35'in üstüne çıkarmada başarısız olduğunda önerilir. Burada optimal medikal tedavi ile kastedilen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği önerilen sınıf I endikasyonlu ilaçlardır (9). Bunun yanında LVEF %35'ten fazla olan hastalara ICD implantasyonunun mortaliteyi azaltmadaki etkisi bilinmemektedir (9).

2.1.2. Sekonder Koruma

Sekonder koruma, ani kalp durması veya sürekli ventriküler taşikardi atağı geçiren hastaların ani kardiyak ölümü önlenmesidir (19). ICD tedavisinin, sınıf 3 antiaritmik ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı AVID çalışmasında, ICD tedavisi ile sağkalımın arttığı gösterilmiştir (20). Büyük bir meta-analizde ICD tedavisinin aritmik ölümde %50 rölatif risk azalması, tüm sebeplere bağlı mortalitede ise %25 rölatif risk azalması sağladığı gösterilmiştir (12). Yapılan randomize ICD çalışmalarının mortalite üzerine etkilerini gösteren şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: Randomize ICD çalışmalarının 2 yıllık takipte mortalitedeki azalma oranları (%). Açık ve koyu histogramlar sırasıyla kontrol grupları ve ICD grupları için 2 yıllık toplam mortaliteyi göstermektedir. Çalışmaların üstündeki dairelerdeki sayılar ölüm oranındaki azalmayı göstermektedir(21).

2.1.3. Subkutanöz ICD

Subkutanöz ICD (S-ICD) implantasyonu, geleneksel transvenöz ICD'lerle benzer komplikasyon oranlarına sahip olup onlar kadar etkili görünmektedirler (9). Zor venöz erişimi olan ve enfeksiyon sebebiyle ICD ekstraksiyonu gereken hastalarda alternatif seçenek olabilirler. Bunun yanında, S-ICD'ler bradikardiyi tedavi edemediği, antitaşikardik pacing ve resenkronizasyon sağlayamayacağı için hasta seçiminde dikkatli olunmalıdır.

2.1.4. ICD İmplantasyonu İçin American College Of Cardiology (ACC) Kılavuz Önerileri

2012 American College of Cardiology (ACC) kardiyak ritim anormalliklerinin cihaz tabanlı tedavisi için sunulan güncelleme kılavuzunda ICD implantasyonu için yapılan öneriler aşağıda sunulmuştur (8);

Sınıf I Endikasyonlar

1. ICD tedavisi, VF veya hemodinamik olarak stabil olmayan devamlı VT sebebiyle kalp durmasından sağ kalan hastalarda, tamamen geri döndürülebilir nedenleri dışladıktan sonra endikedir (Kanıt Düzeyi A).
2. ICD tedavisi, spontan devamlı VT'si olan ve hemodinamik olarak stabil veya stabil olmayan, yapısal kalp hastalığı bulunan hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi B).
3. ICD tedavisi, elektrofizyolojik çalışmada indüklenen klinik olarak ve hemodinamik olarak anlamlı devamlı VT veya VF ile kaynağı belirlenemeyen senkoplu hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi B).
4. ICD tedavisi, MI sonrası en az 40 gün geçmiş olan ve NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf II veya III olan, geçirilmiş MI nedeniyle LVEF %35 veya daha az olan hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi B).
5. ICD tedavisi, LVEF %35 veya daha az olan ve NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf - II veya III olan, iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi B).
6. ICD tedavisi, geçirilmiş MI nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonu olan, MI sonrası en az 40 gün geçmiş olan, LVEF %30 veya daha az olan ve NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf – I olan hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi A).
7. ICD tedavisi, geçirilmiş MI nedeniyle devamlı olmayan VT'si, LVEF %40'a eşit veya daha az olan ve elektrofizyolojik çalışmada indüklenebilir VF veya devamlı VT'si olan hastalarda endikedir (Kanıt Düzeyi B).

Sınıf IIa Endikasyonlar

1. Açıklanamayan senkop, belirgin sol ventrikül disfonksiyonu ve iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalarda ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
2. Devamlı VT'si olan ve normal veya normale yakın ventriküler fonksiyonu olan hastalar için ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
3. Ani kardiyak ölüm için bir veya daha fazla majör risk faktörüne sahip hipertrofik kardiyomiyopatili hastalar için ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
4. Ani kardiyak ölüm için bir veya daha fazla risk faktörüne sahip aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) tanısı bulunan hastalarda ani kardiyak ölümün önlenmesi için ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
5. ICD tedavisi, beta bloker tedavisi altında, senkop ve/veya VT hikayesi olan uzun QT sendromlu hastalarda ani kardiyak ölümü azaltmak için mantıklıdır (Kanıt Düzeyi B).
6. Hastanede yatmayan ve kalp nakli bekleyen hastalar için ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
7. Senkop hikayesi bulunan Brugada sendromlu hastalarda ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
8. Kalp durmasına sebep olmamış dökümente VT'si bulunan Brugada sendromlu hastalarda ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
9. Beta bloker kullanırken, senkop ve/veya dökümente devamlı VT öyküsü bulunan katekolaminerjik polimorfik VT'li hastalarda ICD implantasyonu mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).
10. Kardiyak sarkoidoz, büyük hücreli miyokardit veya Chagas hastalığı bulunan hastalarda ICD tedavisi mantıklıdır (Kanıt Düzeyi C).

Class IIb

1. LVEF %35'e eşit veya düşük, iskemik olmayan kalp hastalığı bulunan ve NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf - I olan hastalarda ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi C).
2. Ani kardiyak ölüm için risk faktörleri bulunan uzun QT sendromlu hastalarda ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi B).

3. Senkop ve ileri yapısal kalp hastalığı bulunan ancak invaziv ve noninvaziv araştırmalarda sebebi bulunamayan hastalarda ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi C).
4. Ailesel kardiyomiyopatiye bağlı ani ölüm hikayesi bulunan hastalarda ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi C).
5. Sol ventrikül non-compaction tanısı bulunan hastalarda ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi C).

Sınıf III

1. En az 1 yıllık süreyle sağkalım beklentisi bulunmayan hastalarda diğer endikasyonları karşılıyor olsa bile ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
2. Sürekli VT veya VF'si bulunan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
3. Cihaz implantasyonu ile ağırlaşabilecek veya takibi engelleyebilecek önemli psikiyatrik hastalıkları olan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
4. Kalp nakli veya CRT-D için aday olmayan ilaca dirençli konjestif kalp yetmezliği bulunan NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf - IV hastalarda ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
5. İndüklenebilir VT'si olmayan ve yapısal kalp hastalığı bulunmayan nedeni belirlenemeyen senkop yaşayan hastalarda ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
6. Katater ablasyonuna uygun olan VT/VF'si bulunan hastalarda (Wolf-Parkinson White sendromuna bağlı atriyal taşikardiler, sol ventrikül veya sağ ventrikül çıkış yoluna bağlı VT, idiyopatik VT ve yapısal kalp hastalığı yokluğunda fasiküler VT) ICD tedavisi endike değildir (Kanıt Düzeyi C).
7. Yapısal kalp hastalığı bulunmayan ve tamamen geri dönüşümlü patolojiye bağlı ventriküler aritmisi bulunan hastalarda ICD endike değildir (Kanıt Düzeyi B).

2.2. KALP YETMEZLİĞİ

2.2.1. Tanı

Kalp yetmezliği tek bir patolojik tanı olmayıp, yüksek juguler ven basıncı, pulmoner raller ve periferik ödem gibi belirtilerin eşlik edebileceği ve nefes darlığı, ayak bileğinde şişkinlik, yorgunluk gibi kardinal semptomlardan oluşan klinik bir sendromdur. Dinlenme ve/veya egzersiz sırasında, intrakardiyak basınçların yükselmesi ve/veya yetersiz kardiyak debiyle sonuçlanan kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliğinden kaynaklanır. Sıklıkla sistolik, diyastolik veya her ikisinin de bulunduğu miyokart disfonksiyonuna bağlı oluşsa da, kapak patolojileri, perikart ve endokart hastalıkları ile kalp ritim bozuklukları ile de meydana gelebilir(9).

2.2.2. Terminoloji

Geleneksel olarak kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümüne bağlı olarak sınıflandırılmıştır (9):

- Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, LVEF %40 ve daha düşük olan hastaları tanımlar.
- Hafif derecede azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, LVEF %41 ile %49 arasında olan hastaları tanımlar.
- Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, LVEF %50'den fazla olan, kalp yetmezliği semptomları olan, yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormallikleri ve/veya yükselmiş natriüretik peptitleri bulunan hastaları tanımlar.

Hastaların semptom ve fiziksel aktivitelerini temel alan bir başka kalp yetmezliği sınıflaması da pratikte sıklıkla kullanılan NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasıdır (Tablo 1). Sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalarda kalp yetmezliği şiddetini değerlendirmek için klinik pratikte NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasının kullanılması önerilir.

Tablo 1: New York Kalp Derneği, semptomların şiddetine ve fiziksel aktiviteye dayalı fonksiyonel sınıflandırma.

Sınıf I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yoktur. Sıradan fiziksel aktivite nefes darlığı, yorgunluk veya çarpıntıya sebep olmaz.
Sınıf II	Fiziksel aktivite hafif sınırlanmıştır. Dinlenirken rahattır, ancak olağan fiziksel aktivitede aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya sebep olur.
Sınıf III	Fiziksel aktivite belirgin şekilde sınırlanmıştır. Dinlenirken rahattır, ancak olağandan daha az fiziksel aktivitede aşırı nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya sebep olur.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktiviteyi sürdüremez. Dinlenme sırasında semptomlar görülebilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa, rahatsızlık artar.

2.2.3. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde, yaşa göre ayarlanmış kalp yetmezliği insidansı kardiyovasküler hastalıkların daha iyi yönetilmesinin bir sonucu olarak azalıyor olsa da, yaşlanmanın artması sebebiyle genel insidansta artış gözlenmektedir (22–24). Avrupa'da kalp yetmezliği insidansı tüm popülasyonda yılda 1000'de 3, erişkinlerde yılda 1000'de 5'tir (25,26). 55 yaş altı popülasyonda prevalans %1 iken, 70 yaş ve üzerinde %10'dan fazladır (27–30). Batı ülkelerinde ve gelişmiş ülkelerde en sık nedenler koroner arter hastalığı ve hipertansiyondur (31). Nüfus artışı, yaşlanma ve artan komorbidite sıklığı sebebiyle, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarının önümüzdeki 25 yıl içinde %50'ye yakın artması beklenmektedir(32,33).

2.2.4. Medikal Tedavi

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tedavisinin üç temel hedefi vardır (9);

1. Mortaliteyi azaltmak,
2. Kalp yetmezliğine bağlı tekrarlayan hastane yatışlarını önlemek,
3. Klinik durumu, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini iyileştirmek.

Renin-anjiotensin-aldosteron (RAAS) ve sempatik sinir sistemlerinin modülasyonu sağkalımı iyileştirdiği, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışı

azalttığı ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda semptomları azalttığı gösterilmiştir (9).

Anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I), düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilen birinci sınıf ilaçlardır (34). Kontrendike olmadığı ve tolere edilebildiği sürece tüm hastalara, tolere edilen maksimum dozda verilmelidirler (9).

Beta blokerlerin, ACE-I ve diüretik tedavisine ek olarak, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (35,36). ACE-I ve beta blokerlerin semptomatik düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı konur konmaz birlikte başlanabileceği konusunda fikir birliği mevcuttur (9).

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), ACE-I ve beta blokerlere ek olarak, düşük ejeksiyon fraksiyonlu tüm hastalara mortalite ve hastane yatış riskini azaltmak amacıyla verilmelidir (37).

PARADIGM-HF çalışması, bir anjiyotensin reseptör – neprilisin inhibitörü (ARNI) olan sakubitril/valsartan'ın, efeksiyon fraksiyonu %40'tan az olan (çalışma sırasında %35 ile değiştirilmiştir) kalp yetmezliği hastalarında, kardiyovasküler mortaliteyi, kalp yetmezliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışları ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmada enalapril'den üstün olduğunu göstermiştir (38). Bu nedenle özetlenen optimal medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden kalp yetmezliği hastalarında ACE-I veya ARB'nin sakubitril/valsartan ile değiştirilmesi önerilir (9).

DAPA-HF ve EMPEROR Reduced çalışmalarında; ACE-I/ARNI/beta bloker/MRA ile beraber tedaviye eklenen sodyum-glukoz co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, dapaglifozin ve empaglifozinin, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği bulunan hastalarda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesi riskini azalttığı gösterilmiştir (39,40). Kontrendikasyon olmadıkça ve diyabet tanısı olsun ya da olmasın, halihazırda ACE-I/ARNI, beta bloker ve bir MRA ile tedavi edilen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarına SGLT-2 inhibitörleri başlanması önerilmektedir (9).

2.2.5. Kalp Yetmezliğinde ICD Tedavisi

Kalp yetmezliği bulunan hastalarda, özellikle hafif semptomları olanlarda, ölümlerin büyük bir oranı aniden ve beklenmedik bir şekilde meydana gelmektedir. Bunların çoğu, ventriküler aritmiler, bradikardi veya asistol gibi çeşitli elektriksel bozuklukların bir sonucu olarak görülür (9). Kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini azaltan veya geciktiren medikal tedavilerin, yıllık ölüm oranını azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, aritmik olaylar üzerine etkisi kısıtlıdır (41). Bazı antiaritmik ilaçlar ani ölüm ve taşikardi hızını azaltmalarına rağmen toplam mortaliteyi azaltmaz hatta artırabilirler (42). ICD tedavisi ölümcül ventriküler aritmileri düzeltmede etkili olmasının yanında, gerektiğinde bradikardi oluşmasını da engeller (9).

2.2.6. Kalp Yetmezliği Hastalarında ICD Tedavisi İçin Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kılavuz Önerileri

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2021 Akut Ve Kronik Kalp Yetmezliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu'na göre kalp yetmezliği hastalarına, ICD tedavisi için öneriler şu şekildedir (9):

Sınıf I

1. Hemodinamik instabiliteye sebep olan ventriküler aritmiden iyileşen (geri döndürülebilir nedenlerin yokluğunda ve MI'dan sonraki ilk 48 saat içinde meydana gelmedikçe) 1 yıldan fazla yaşam beklentisi olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm riskini azaltmak için ICD tedavisi önerilir (Kanıt Düzeyi A).
2. İskemik kalp yetmezliği bulunan (önceki 40 gün içerisinde MI geçirmemişler ise), semptomatik kalp yetmezliği bulunan (NYHA fonksiyonel kapasite sınıf II-III) ve en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen LVEF ≤%35 olan hastalarda, yaşam beklentisi 1 yıldan fazla ise ICD tedavisi önerilir (Kanıt Düzeyi A).

Sınıf IIa

1. İskemik olmayan kalp yetmezliği bulunan (önceki 40 gün içerisinde MI geçirmemişler ise), semptomatik kalp yetmezliği bulunan (NYHA fonksiyonel kapasite sınıf II-III) ve en az 3 ay optimal medikal tedaviye

rağmen LVEF ≤%35 olan hastalarda, yaşam beklentisi 1 yıldan fazla ise ICD tedavisi düşünülmelidir (Kanıt Düzeyi A).

2. Yönetim hedefleri, hastanın ihtiyaçları ve klinik durum değişmiş olabileceğinden, jeneratör değişimi öncesinde hastalar deneyimli bir kardiyolog tarafından değerlendirilmelidir (Kanıt Düzeyi B).

Sınıf IIb

1. Belirli bir süre için veya implante edilebilir cihaza kadar köprü tedavisi olarak ani kardiyak ölüm riski yüksek olan kalp yetmezliği hastalarında giyilebilir ICD tedavisi düşünülebilir (Kanıt Düzeyi B).

Sınıf III

1. MI'dan sonraki ilk 40 gün içerisinde prognozu iyileştirmediği için ICD implantasyonu önerilmez (Kanıt Düzeyi A).
2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, ventriküler asist device tedavisi veya kalp nakil adayı olmadıkça; farmakolojik tedaviye dirençli ve şiddetli semptomları olan NYHA fonksiyonel kapasite sınıf - IV hastalara ICD tedavisi önerilmez (Kanıt Düzeyi C).

2.3. ATRİYAL FİBRİLASYON

2.3.1. Tanım

Standart 12 derivasyonlu EKG kaydı veya 30 saniyeden uzun tek derivasyonlu EKG kaydında, fark edilebilir tekrarlayan P dalgalarının olmaması ve düzensiz RR aralıkları (atrioventriküler iletimdeki bozulmadan dolayı) görülmesi klinik atriyal fibrilasyon (AF) için tanı koydurucudur (43).

2.3.2. Epidemiyoloji

Atriyal Fibrilasyon, dünya çapında yetişkinlerde en sık görülen sürekli kardiyak aritmidir (28). AF önemli bir mortalite ve morbidite ile ilişkili olmasının yanında hastalara toplum sağlığına ve ekonomiye önemli bir yük getirmektedir (44). Günümüzde erişkinlerde tahmini AF prevalansı %2-4 arasındadır (28). Genel popülasyonda yaşam süresinin artması ve gelişen teknoloji ile tanı konmamış AF

hastalarının tespitindeki artış sebebiyle yakın gelecekte 2-3 katlık bir artış beklenmektedir (44–46). İlerleyen yaşın yanında, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve obstrüktif uyku apne gibi komorbiditeler AF progresyonu için ciddi risk faktörleridir (47–49).

Hastaneye yatış, hastalığın yönetiminde birincil maliyet faktörü olduğundan, AF'nin sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükünün artmaya devam etmesi muhtemeldir. İnme ve hastaların üretkenlik kayıpları da bu artışa neden olmaktadır (50). AF medikal olarak tedavi edilebilse de uygun hastalara ablasyon uygulanabilir. AF en yaygın önlenebilir inme sebebidir. Genel olarak inme riskini beş kat artırır ancak spesifik inme riski faktörlerinin varlığına bağlı olarak bu risk homojen değildir (43). Akut inmelerin yüzde 20'sinden AF sorumludur (51,52). AF, embolik olayların riskinde ciddi bir artışa sebep olmasının yanında, kalp yetmezliği ve ölüm riskini de artırır(43). Günümüzde AF tespiti için çeşitli izleme cihazları kullanılmasına rağmen bu cihazların aritmi tespitinde halen kısıtlılıkları vardır. AF riski yüksek hastaları belirleyebilmek ve bu grup hastaları AF açısından sıkı takip edebilmek oldukça yararlı olacaktır.

2.4. AF TANISINI ÖNGÖRME

Toplumda AF gelişme riski daha yüksek olan bireylerin belirlenmesi, inme geçirmiş hastalar gibi yüksek riskli alt gruplarda erken AF tespiti için önleyici müdahalelerin ve tarama programlarının hedeflenmesini kolaylaştırabilir. Yaygın olarak kullanılan AF tarama türleri ve stratejileri, belirli bir yaşın üzerindeki (genellikle >65 yaş) veya inme riskinin arttığını düşündüren diğer özelliklere sahip bireylerin taranması şeklindedir (53–55). Aralıklı EKG kaydı yeni tanı AF tespitini dört kat artırmıştır (56). Yine yapılan bir başka çalışmada, 12 ay boyunca haftada iki kez akıllı telefon/tablet üzerinden tek elektrotlu EKG sistemi kullanılmış ve rutin uygulamalara kıyasla 65 yaş üzeri hastalarda AF tespitinde 3,9 kat artış görülmüştür (57).

Atriyal fibrilasyon öngörmede klinik skorlama sistemleri kritik bir ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Çeşitli skorlama sistemleri, yeni başlangıçlı AF öngörmede kullanılmış olmasına rağmen henüz hiçbiri klinik pratikte yaygın bir

şekilde kullanılmamaktadır (43). Bu skorlama sistemleri genel olarak yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, kilo/beden kitle indeksi, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı, sigara kullanımı, kalp yetmezliği varlığı gibi değişkenleri içermektedir (58–60).

Ayrıca ablasyon sonrası AF rekürrensini tahmin etmek için de çeşitli skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar sol atriyum boyutları, hastaların işlem sırasındaki yaşları, kadın cinsiyet gibi klinik değişkenleri içermektedir (61,62). Daha önce APPLE ve CAAP-AF gibi kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabet ve ileri yaş parametrelerini kullanan AF ablasyonu sonrası rekürrens gelişmesini tahmin eden risk skorları sunulmuştur (63,64). Ancak bu skorlama sistemlerinde atriyal fonksiyonları değerlendiren değişkenler bulunmamaktadır.

Atriyal fibrilasyon tahmininde ekokardiyografik ve elektrokardiyografik çeşitli belirteçler kullanılmıştır. Sol atriyum volüm indeksi (LAVI) ve diyastolik doppler velositesi akut inme sonrası AF tespitinde kullanılan ekokardiyografik belirteçlerdendir (65,66). P-dalga pik süresi (PWPT), P-dalga dispersiyonu ve V1 derivasyonundaki P dalga sonu kuvveti parametreleri (PtfV1) de uzun dönemde AF için öngördürücü değere sahip olduğu öne sürülmüştür (67). P-dalga süresi (PWD), P-dalga dispersiyonu, P-dalga morfolojisi, interatriyal blok ve V1 derivasyonunda P dalga sonu kuvveti parametrelerinin sol atriyal remodeling ve disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69).

Alexander ve arkadaşlarının 2019'da yaptıkları bir çalışmada bazı P dalgası değişkenlerinin incelendiği Morfoloji – Voltaj – P – Dalga süresi (MVP) EKG risk skorunun yeni başlangıçlı AF öngörmede faydalı olduğu gösterilmiştir (4).

2.5. MORPHOLOGY – VOLTAGE – P – WAVE DURATİON (MVP) EKG RİSK SKORU

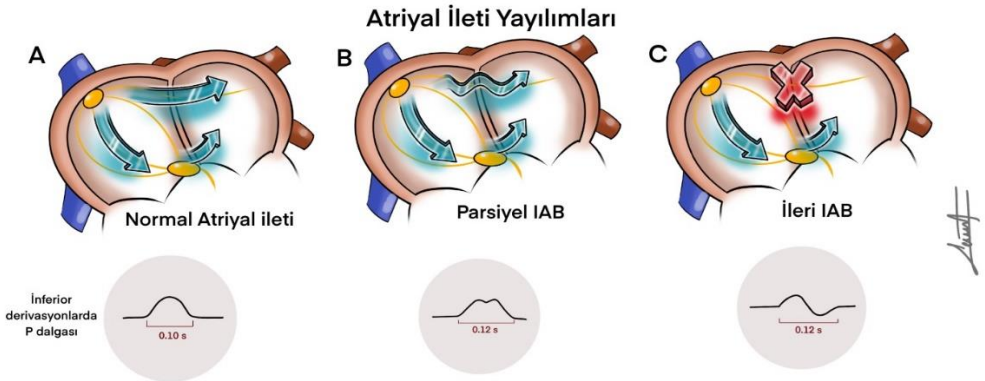
MVP EKG risk skoru; P dalgasının inferior derivasyonlardaki morfolojisi, D1 derivasyonunda P dalga voltajı ve P dalga süresinden oluşan ve her birinin 0-2 arası puan üzerinden değerlendirildiği bir skorlama sistemidir (4). Bu sistemin değişkenleri ve puan dağılımı, mevcut literatürün değerlendirilmesi ve AF öngörmede EKG endekslerinin prevalans ve prediktif değerlerine dayanmaktadır (70,71). Skorlama sonucuna göre 0-2 arası hastaları düşük AF olasılığını, 3-4 orta AF olasılığını ve 5-6 yüksek AF olasılığını gösterir.

MVP EKG risk skoruna göre yüksek veya orta riskli hasta grupları, düşük riskli gruplara göre yüksek AF gelişme riski taşımaktadırlar (70). AF gelişme olasılığı, yüksek riskli grupta 2,4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca yüksek riskli gruplar AF'ye daha kısa ortalama zamanda girmektedir(4).

2.5.1. MVP EKG Risk Skorunun Parametrelerinin İncelenmesi

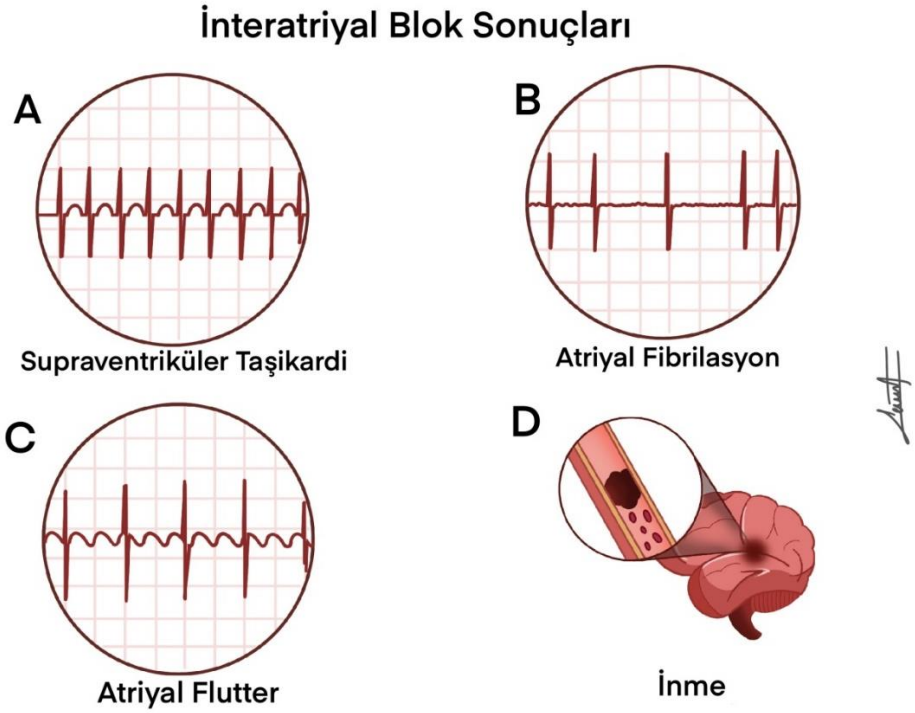
2.5.1.1. Morfoloji:

İnteratriyal blok (IAB) tanımı, ilk olarak 1979'da Dr. Bayés de Luna tarafından yapılmıştır(72). IAB standart 12 derivasyonlu EKG'de uzamış P dalgası süresi (≥ 120 msn) ile kendini gösteren, atriyumlar arasındaki iletimde bir gecikme olarak tanımlanır (73). *Parsiyel interatriyal blok*, inferior derivasyonlarda normal veya çentikli P dalga morfolojisi ile 120 msn'den uzun P dalgası şeklinde tanımlanır. Uzamış P dalgasının yanında inferior derivasyonlarda bifazik P dalgası varlığı ise *ileri interatriyal blok* tanımına girer. İnteratriyal blok' un interatriyal ileti yollarındaki özellikle Bachman bölgesindeki fibrozisi yansıttığı düşünülmektedir (4). 1988 yılında yapılan bir çalışmada IAB varlığının paroksismal supraventriküler taşikardi sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74). Parsiyel interatriyal blok, elektriksel iletinin kısmi bloğu sebebiyle normal ileti yollarından ancak yavaş olarak iletildiği durumdur (4). İleri interatriyal blokta ise, normal interatriyal iletimin tam bloke olması ile oluşur. Bu durumda atriyum kaudokraniyal yönde aktive olur ki bu da inferior derivasyonlarda bifazik bir P dalgası oluşmasına neden olur (4). Şekil 3 atriyum uyarılmasının fizyolojik olarak, parsiyel IAB durumunda ve ileri IAB'deki iletimini göstermektedir.



Şekil 3: Atriyumların fizyolojik, parsiyel interatriyal blokta ve ileri interatriyal blokta ileti yayılımları.

Hem parsiyel hem ileri interatriyal blok'un, AF'yi öngörmede etkili oldukları gösterilmiştir (75). Ayrıca ileri interatriyal blok daha güçlü prediktif değerlere sahiptir (73,75). İleri IAB'li hastalarda atriyal taşiaritmi insidansını saptamak için yapılan bir çalışmada, 30 aylık takipte atriyal flutter/fibrilasyon insidansı ileri IAB'li hastalarda (15/16, 93.7 %), parsiyel IAB'li gruba göre (6/22, 27.7 %) daha yüksek saptanmıştır ($p < 0,0001$) (74). P dalga morfolojisinin AF öngörmedeki yeri interatriyal blok bağlamında birçok çalışmanın konusu olmuştur (70,76,77). Bunun yanında, ileri düzeyde IAB varlığı PVI sonrası AF rekürrensi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (76). IAB, atriyal aritmilerle güçlü bir şekilde ilişkilidir ve kardiyoembolik inmenin bir göstergesi kabul edilebilir(78). Şekil 4'te IAB'nin ilişkili olduğu komplikasyonlar gösterilmiştir. MVP EKG risk skorunda, parsiyel interatriyal blok için bir puan ve ileri interatriyal blok için iki puan tayin edilmektedir (4).



Şekil 4 : İnteratriyal blokun ilişkili olduğu komplikasyonlar.

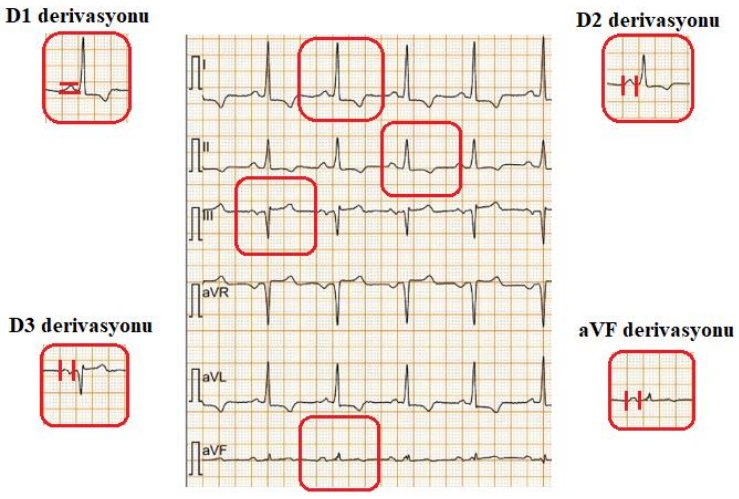
2.5.1.2. P-Dalga Voltajı:

P-dalga voltajı değerlendirilen EKG derivasyonunun aksına, elektriksel yayılımına, miyokart kütlesine ve ileti özelliklerine bağlıdır. Düşük P-dalga

voltajının interatriyal blokta da görülen değişmiş atriyal iletiyi yansıttığı düşünülmektedir. Düşük P-dalga voltajı görülen hastalarda yapılan sol atriyal voltaj aktivasyon haritası değerlendirmesinde, Bachmann bölgesindeki elektrik iletisinin yer değiştirdiği gösterilmiştir (4). Ayrıca Park ve arkadaşları, D1 derivasyonunda düşük P-voltajının PVI yapılmış hastaların PAF rekürrensi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (79). MVP EKG risk skorunda, D1 derivasyonunda P-dalga voltajının 0.20-0.10 mV arasında olması 1 puan, <0.10 mV olması ise 2 puan olarak değerlendirilmektedir (4).

2.5.1.3. P-dalga Süresi:

P-dalga süresi (PWD) atriyumların elektriksel iletisini yansıtmaktadır. 120 msn üzerinde P-dalga süresinin birçok hasta grubunda AF'nin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (71,80). Ablasyon öncesinde çekilen EKG'de uzamış PWD olan sinüs ritmindeki hastaların sol atriyal skar ile ilişkili olduğu ve buna bağlı olarak da yüksek AF rekürrensi gösterebileceği gösterilmiştir (81–83). MVP EKG risk skorunda P-dalga süresinin 120-140 msn arasında olması bir puan iken 140 msn'den fazla olması iki puan olarak değerlendirilmektedir (4). Şekil 4'te örnek bir EKG'de P dalga ölçümlerinin alım teknikleri gösterilmiştir. Tablo 2'de ise MVP EKG risk skoru özetlenmiştir.



Şekil 5: Örnek EKG üzerinden P dalgasının değerlendirilmesi. P dalgası voltajı D1 derivasyonundan ölçülür. PWD; D2,D3 ve aVF derivasyonlarından ölçülür.

Tablo 2: Morphology-Voltage-P-wave duration (MVP) ECG risk skorlaması.

MVP	Değişken	Değer	Skor
M	İnferior derivasyonlardaki morfoloji	Non-bifazik (<120 ms)	0
		Non-bifazik (≥120 ms)	1
		Bifazik	2
V	D1 derivasyonundaki voltaj	>0.20 mV	0
		0.10–0.20 mV	1
		<0.10 mV	2
P	P-dalga süresi	<120 ms	0
		120–140 ms	1
		>140 ms	2

3. MATERYAL – METOD

Çalışma tek merkezli, kesitsel ve retrospektif olarak tasarlandı. Çalışma için Hastane Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Komisyonu'ndan ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numene Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Sayı: HNEAH-KAEK 2021/262-3487, karar no: HNEAH – KAEK 2022/29). Çalışma grubu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2010 ile Nisan 2021 tarihleri arasında ICD implantasyonu işlemi uygulanan kalp yetmezliği tanısı bulunan ve hastane sağlık kayıt sisteminde değerlendirilebilen EKG'leri bulunan 328 olgunun retrospektif taranması ile oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Hastalara, hastanemizde ICD takılmış olması.
- ICD'lerin kalp yetmezliği sebebiyle takılmış olması
- Hastane sağlık veri sisteminde değerlendirilebilir EKG kaydının olması.
- Hastaların AF tanılarının olmaması ve değerlendirilen EKG'nin sinüs ritminde olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük hastalar.
- Pacemaker takılmış hastalar.
- Kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanmış hastalar.
- ICD'lerin kalp yetmezliği dışındaki bir patoloji sebebiyle (hipertrofik kardiyomiyopati, Brugada sendromu, uzun QT sendromu gibi) implante edilmiş olduğu hastalar.
- AF'ye neden olabilecek ileri seviye kapak hastalıkları bulunan hastalar.
- Hastane sağlık veri sisteminde EKG kayıtları bulunmayan hastalar.
- Hastaların daha önce AF tanısı almış olması.
- Hastaların değerlendirilen yatış EKG'lerinde AF saptanması.

Hastanemizde ICD takılmış hastaların işlem yapılan indeks yatışta çekilen EKG'leri hastane sağlık kayıt sisteminden elde edilmiştir. Hastaların standart 12 derivasyonlu EKG'leri (150 Hz filtreli, 25mm/s, 10 mm/mV) 8 kat büyütülerek EP

Caliper uygulaması ile değerlendirilmiştir. Her EKG, iki farklı kardiyolog tarafından kör bir şekilde değerlendirilmiştir. Hastalar MVP EKG risk skorlarına göre üç gruba ayrılmıştır. P dalgası başlangıcı, izoelektrik hattan ilk yukarı veya aşağı yöndeki sapması olarak tanımlanırken, bitişi dalga formunun izoelektrik hatta dönüşü olarak tanımlanmıştır (84).

MVP EKG risk skoru hesaplanırken, parsiyel IAB P-dalgasında 120 msn ve üzerinde ölçülmesi şeklinde tanımlanırken, ileri IAB ise bu uzamanın yanında inferior derivasyonlarda bifazik (+-) morfoloji olması şeklinde tanımlanmıştır. Morfoloji değerlendirmesinde parsiyel IAB saptanan hastalara 1 puan, ileri IAB saptanan hastalara 2 puan verilmiştir. Voltaj için puanlama yapılırken, D1 derivasyonunda P-dalga voltajının 0.20-0.10 mV arasında olmasına 1 puan, 0.10 mV'tan daha az olmasına 2 puan verilmiştir. P-dalga voltajı, P dalgasının en yüksek ile izoelektrik hat arasındaki farkın D1 derivasyonundan ölçülmesi ile hesaplanmıştır (4). PWD 12 derivasyonlu EKG'lerin D2, D3 ve aVF'den ölçülmüştür. Her EKG'den en az 5 ardışık atımların ortalaması alınmıştır. PWD 120 msn'den uzun ölçülmesi P dalgasında uzama şeklinde düşünülmüştür. P-dalga süresi 120-140 msn arasında olmasına 1 puan, 140 msn'den fazla olmasına 2 puan verilmiştir. Toplam puanları 0-2 arası olanlar düşük risk grubuna, 3-4 arası olanlar orta risk grubuna ve 5-6 arası olanlar ise yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. Uzun dönem AF gelişimlerinin risk gruplarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, laboratuvar tetkik sonuçları, tedavi verileri, hastane yatışında ve taburculuk sonrası takip bilgileri ile sonlanımla ilişkili klinik veriler; hasta dosyaları, hastane elektronik sağlık veri tabanı ve hasta/hasta yakınlarına telefonla ulaşılarak elde edilmiştir.

Hastaların tam kan sayımı, kreatinin, üre, TSH, albümin, glukoz gibi laboratuvar sonuçları, başvurudaki ilk kan örneklerinden değerlendirilmiştir. Tam kan sayımı için otomasyonlu kan hücre sayıcısı kullanılırken (MIND-RAY BC-6800, Çin), biyokimya parametreleri için ise (ARCHITECT PLUS CI-4100, ABD) kullanılmıştır.

Hastaların ekokardiyografik değerleri, index hastane yatışında acil, yoğun bakım veya servis sürecinde elde edilen veriler üzerinden değerlendirilmiştir.

Hastaların uzun dönem sonuçlarına ilişkin veriler, hastane elektronik sağlık veri tabanı, hastane başvuruları ve hasta veya hasta yakınlarına telefonla ulaşılarak elde edilmiştir. Hastane sistemimizdeki tüm kayıtlar, holter ve EKG görüntüleri uzun dönem AF açısından değerlendirilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma popülasyonu, başvuru sırasında hesaplanan MVP EKG risk puanları temel alınarak gruplandırılmıştır. Temel özellikler, ekokardiyografik parametreler, laboratuvar değişkenleri ve elektrokardiyografik parametreler oluşturulan gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Dağılım paterninin değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Nicel değişkenler medyan (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Tüm sürekli değişkenler çarpık dağılım gösterdi ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel farkı ortaya çıkarmak için Tukey post hoc testi yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin analizleri Pearson’s ki-kare testi ile yapıldı. Hastane içi AF tanısının bağımsız öngördürücülerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. Uzun süreli AF tanısının bağımsız öngördürücülerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox-regresyon analizleri yapıldı. AF'nin öngördürücüsü olabilecek ve Tablo 1 ve 2'de anlamlı p değeri olan değişkenler tek değişkenli analize girildi. Tek değişkenli regresyonda P değeri <0.05 olan değişkenler, çok değişkenli lojistik ve Cox-regresyon analizine dahil edildi. Regresyon analizinin sonuçları, %95 güven aralığı (CI) ile olasılık oranları (OR) ile tehlike oranları (HR) olarak sunuldu. Oluşturulan düşük, orta ve yüksek riskli üç grup arasında daha fazla karşılaştırma, çok değişkenli modeller kullanılarak sunuldu. Tahmini karıştırıcı faktörleri değerlendirmek için çok değişkenli analiz için hiyerarşik lojistik regresyon analizi yapıldı. OR, MVP EKG risk skoru 0-2 ile karşılaştırıldığında hastane içi AF tanısının göreceli riskini sunmaktadır. Hastalar ortalama 38 ± 10 aylık süreyle takip edildi. Gruplar arasındaki farkları ölçmek için log-rank testi kullanıldı. MVP EKG skoru 0-2 ile karşılaştırıldığında uzun vadeli AF tanısını sunmak için ileri bir cox-regresyon analizi yapıldı. HR, MVP EKG risk skoru 0-2 ile karşılaştırıldığında hastaların uzun vadeli AF tanısının göreceli riskini ortaya koymaktadır. MVP EKG risk skoru ile

hastane içi ve uzun süreli AF tanısı arasındaki ilişkide olası faktörlerin kafa karıştırıcı etkisini değerlendirmek için iki model oluşturulmuştur. Modeller; ayarlanmamış model ile yaş, diyabetes mellitus, serebrovasküler olay, sol atriyum ön-arka çapı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu için ayarlanmış model şeklindedir. En yüksek duyarlılık ve özgüllük ile MVP EKG risk puanı ve hastane içi ve uzun dönem AF tanısının eşik değerleri, parametrik olmayan alıcı işletim özellikleri (ROC) eğrisi analizi ile hesaplanmıştır. Veriler, Statistical Package for Social Science yazılımının 20.0 sürümü (SPSS; IBM, Armonk, New York, ABD) kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ocak 2010 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ICD takılan kalp yetmezliği hastalarının retrospektif değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Çalışmaya 328 hasta dahil edilmiştir. Hastalar MVP risk skorlarına göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Düşük risk grubunda 191, orta risk grubunda 114 ve yüksek risk grubunda 23 hasta bulunmaktadır. ICD'ler 133 hastaya primer koruma için takılırken, 195 hastaya sekonder koruma amacıyla implante edilmiştir.

Hastaların, MVP EKG risk skorlarına göre, tüm temel klinik karakterleri ve ekokardiyografik bulguları tablo – 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: MVP EKG risk skoruna göre, tüm hastaların temel klinik karakterleri ve ekokardiyografik bulguları.

Temel Karakterler	**MVP ECG risk skoru**			
	MVP ECG risk skoru 0-2, n=191	*MVP ECG risk skoru 3-4, n=114*	*MVP ECG risk skoru 5-6, n=23*	P değeri
Yaş, Yıl	60 (49 – 70)	62 (54 – 70)	67 (58 – 74)	0.067
Cinsiyet, Erkek, n (%)	154 (80.6)	97 (85.1)	17 (73.9)	0.384
Hipertansiyon, n (%)	102 (53.4)	73 (64.0)	18 (78.3)	0.028
Diabetes Mellitus, n (%)	52 (27.2)	45 (39.5)	17 (73.9)	<0.001
Hiperlipidemi, n (%)	60 (31.4)	47 (41.2)	7 (30.4)	0.198
Sigara Kullanımı, n (%)	76 (39.8)	57 (50.0)	10 (43.5)	0.220
Kronik Böbrek Yetmezliği, n (%)	30 (15.7)	19 (16.7)	5 (21.7)	0.773
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, n (%)	19 (10.0)	14 (12.3)	2 (8.7)	0.783
Koroner Arter Hastalığı, n(%)	135 (70.7)	82 (71.9)	15 (65.2)	0.812
Perkütan Koroner Girişim	81 (42.4)	48 (42.1)	9 (39.1)	0.956
Koroner Arter Bypass Greft	36 (18.8)	27 (23.7)	2 (8.7)	0.192
Serebrovaskülar Olay, n (%)	7 (3.7)	6 (5.3)	6 (26.1)	<0.001

NYHA >2	47 (24.6)	29 (25.4)	9 (39.1)	0.320
ICD Endikasyonu				
Primer Koruma	76 (39.8)	49 (43.0)	8 (34.8)	0.725
Sekonder Koruma	115 (60.2)	65 (57.0)	15 (65.2)	0.725
Cihaz tipleri				
VVI-ICD	167 (87.4)	102 (89.5)	20 (87.0)	0.852
DDD-ICD	24 (12.6)	12 (10.5)	3 (13.0)	0.852
Ekokardiyografik Parametreler				
Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, %	28 (25 – 35)	27 (20 – 35)	24 (23 – 26)	0.043
Sol ventrikül diyastol sonu çapı, (mm)	56 (51 – 64)	57 (52 – 65)	58 (51 – 65)	0.901
Sol ventrikül sistol sonu çapı, (mm)	43 (32 – 54)	44 (35 – 54)	45 (37 – 53)	0.893
Sol atriyal antero-posterior çapı (mm)	37 (35 – 40)	37 (35 – 40)	41 (40 – 44)	<0.001
Hastane Dışı İlaç Kullanımı				
Asetilsalisilik asit	78 (40.8)	60 (52.6)	10 (43.5)	0.133
Beta-blocker'ler	127 (66.5)	83 (72.8)	14 (60.9)	0.378
Statin'ler	52 (27.2)	32 (28.1)	5 (21.7)	0.823
ACEI or ARB'ler	91 (47.6)	61 (53.5)	9 (39.1)	0.375
Spironolakton	64 (33.5)	45 (39.5)	5 (21.7)	0.227
Uzun Dönem Atriyal Fibrilasyon, %	23 (12.0)	25 (21.9)	18 (78.3)	<0.001
Takip Süresi, Ay	39 (31 – 47)	36 (29 – 45)	32 (29 – 34)	

Yüksek risk grubundaki hastaların sol atriyumlarının daha dilate olduğu görülmüştür (p<0.001). Yine yüksek riskli gruptaki hastaların ejeksiyon fraksiyonlarının diğer gruplara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (p=0.043).

MVP EKG risk skoruna göre sınıflandırılan hastaların laboratuvar sonuçları ve elektrokardiyografik ölçüm sonuçları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: MVP EKG risk skoruna göre, tüm hastaların laboratuvar değişkenleri ve elektrokardiyografik bulguları.

Laboratuvar Değişkenleri	**MVP ECG risk skoru**			
	MVP ECG risk skoru 0-2, n=191	*MVP ECG risk skoru 3-4, n=114*	*MVP ECG risk skoru 5-6, n=23*	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	13.2 (11.6 – 14.6)	13.1 (12.1 – 14.5)	12.9 (11.4 – 14.7)	0.906
Lenfosit (%)	2.1 (1.4 – 2.7)	2.1 (1.4 – 2.6)	2.2 (1.4 – 2.7)	0.703
Beyaz Kan Hücresi (cells/µL)	9.4 (6.8 –11.0)	8.9 (6.6 – 10.3)	9.9 (7.2 – 10.9)	0.242
Trombosit Sayısı (/mm^3)	234 (184 – 268)	246 (198 – 295)	219 (182 – 257)	0.214
Kreatinin (mg/dL)	1.2 (0.8 – 1.2)	1.0 (0.8 – 1.1)	1.4 (1.0 – 1.6)	0.141
Üre (mg/dL)	22 (15 – 27)	21 (15 – 25)	40 (26 – 52)	<0.001
TSH (mIU/L)	1.6 (0.8 – 2.1)	1.7 (0.7 – 2.0)	2.2 (0.9 – 2.8)	0.144
Albümin (mg/dl)	3.9 (3.6 – 4.2)	3.9 (3.7 – 4.2)	4.0 (3.8 – 4.4)	0.163
Glukoz (mg/dl)	136 (93 – 140)	133 (93 – 146)	137 (99 – 147)	0.842
Elektrokardiyografik Parametreler				
İnferior Derivasyonlarda Morfoloji				
Non-bifazik (<120ms)	185 (96.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	<0.001
Non-bifazik (>120ms)	4 (2.1)	91 (79.8)	0 (0.0)	<0.001
Bifazik	2 (1.0)	23 (20.2)	23 (100.0)	<0.001
DI Derivasyonunda Voltaj, mV	1.30 (1.11 – 1.43)	1.30(1.16 – 1.48)	0.96 (0.92 – 1.16)	<0.001
P-dalga süresi, ms	108 (102 – 115)	130 (125 – 134)	138 (128 – 144)	<0.001
MVP ECG risk skoru	1.0 (1.0 – 1.0)	3.0 (3.0 – 4.0)	5.0 (5.0 – 5.0)	<0.001

Uzun dönem AF öngörmede, hastaların demografik ve klinik özelliklerine, laboratuvar parametreleri, ekokardiyografik ölçüm ve elektrokardiyografik

değerlerine göre tek değişkenli ve çok değişkenli analiz modeli tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5: Başvuru demografik ve klinik özelliklere, laboratuvar parametrelerine, ekokardiyografi ve elektrokardiyografik değişkenlere göre uzun dönem AF tahmini için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz modeli.

Tek Değişkenli Analiz	**P değeri**	**HR (95% CI)**
Yaş	0.007	1.027 (1.007 – 1.048)
Diabetes Mellitus	0.028	1.718 (1.059 – 2.788)
Serebrovasküler Olay	<0.001	4.227 (2.150 – 8.312)
Sol Atriyum Antero-Posterior Çapı	<0.001	1.151 (1.099 – 1.207)
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	0.042	0.966 (0.935 – 0.999)
MVP ECG risk skoru	<0.001	1.733 (1.459 – 2.057)
Çok Değişkenli Analiz	**P değeri**	**HR (95% CI)**
Yaş	0.006	1.031 (1.009 – 1.053)
Diabetes Mellitus	0.762	0.923 (0.547 – 1.556)
Serebrovasküler Olay	0.043	2.177 (1.025 – 4.626)
Sol Atriyum Antero-Posterior Çapı	<0.001	1.146 (1.084 – 1.211)
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu	0.156	0.976 (0.944 – 1.009)
MVP ECG risk skoru	<0.001	1.442 (1.209 – 1.719)

(Klinik olarak ilgili tüm parametreler modele dahil edildi. HR, Tehlike Oranı; CI, Güven aralığı)

Uzun dönem AF gelişme oranı MVP EKG risk skoru düşük grupta %12, orta riskli grupta %21,9 ve yüksek riskli grupta %78,3 olarak ölçülmüştür. Buna göre

yüksek riskli hasta grubundaki hastaların, düşük riskli hastalara oranla uzun dönem AF gelişme riski 5,5 kat fazla olduğu görülmüştür. Yine yüksek riskli hasta grubundaki hastaların, orta riskli hastalara oranla uzun dönem AF gelişme riski 1,6 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Yüksek risk grubundaki hastaların takipte serebrovasküler olay yaşama riski %26,1 iken; bu oran orta risk grubunda %5,3; düşük risk grubunda %3,7olarak ölçülmüştür.

MVP EKG risk skorunun uzun dönem AF insidansı için yapılan Cox-regresyon modelleri tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: MVP EKG risk skoru ile uzun dönem atriyal fibrilasyon insidansı için Cox-regresyon modelleri.

	MVP ECG risk skoru		
	MVP ECG risk skoru 0-2, n=191	*MVP ECG risk skoru 3-4, n=114*	*MVP ECG risk skoru 5-6, n=23*
Uzun dönem atriyal fibrilasyon			
Hasta Sayısı	23	25	18
Vaka Oranı, %	12.0	21.9	78.3
Uzun Dönem Atriyal fibrilasyon, HR (95% CI)			
Model 1: ayarlanmamış	1[Referans]	2.2 (1.4 – 6.2)	6.6 (4.3 – 24.2)
Model 2: tüm değişkenler için ayarlanmış[a]	1[Referans]	1.6 (1.1 – 4.1)	5.2 (2.3 - 14.1)

Kısaltmalar: CI, güven aralığı; OR, olasılık oranı; HR, tehlike oranı.

[a:]Yalnızca çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşan parametreler; yaş, diabetes mellitus, serebrovasküler olay, sol atriyum ön-arka çapı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

5. TARTIŞMA

MVP EKG risk skoru, ICD takılmış kalp yetmezliği hastalarında uzun dönem AF gelişimini gösteren bağımsız bir öngördürücü olarak saptanmıştır.

MVP EKG risk skorunun, AF'nin klinik öneminin yüksek olduğu koroner hastalığı, kalp yetmezliği, iskemik inme, periferik arter hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon hasta gruplarında AF'yi öngördürücü değerinin önemi anlamlı olarak gözükmektedir. Bu nedenle çalışmamızda AF komplikasyonlarını yaşama olasılığı yüksek kalp yetmezliği mevcut olan ICD takılmış hastalar alınmıştır.

ICD implante edilen hastaların sıklığı gün geçtikçe artmaktadır(85). Kardiyovasküler açıdan yüksek riskli bu hassas gruptan, yakın takip edilecek hastaların belirlenmesi, hayati önem taşımaktadır. EKG değişkenlerinin değerlendirilmesi ile yapılacak risk tahmini, ICD takılmış kalp yetmezliği hasta popülasyonunda klinik gidişatı belirlemede pratik bir yöntem olabilir. Yakın zamanda, çeşitli EKG parametrelerinin değerlendirildiği ve AF gelişme riski yüksek hastaları tespit etmeye yardımcı olan MVP EKG risk skorlama sistemi geliştirilmiştir (4).

MVP EKG risk skoru, atriyal disfonksiyonun derecesini kapsamlı bir şekilde değerlendirmektedir. Bunun sebebi ise bu skorun elektriksel remodeling, elektriksel uyarının atriyal homojen olmayan yayılımı, atriyal skar varlığı hakkında fikir vermektedir(5). MVP EKG risk skoru, P dalgasının çeşitli derivasyonlarda ölçülen morfoloji, voltaj ve P dalga süresi gibi farklı parametrelerinin ölçümü ile hesaplanır. EKG'deki P dalgası atriyal depolarizasyonun yayılımını göstermektedir. Morfoloji skorlamasında hastaların inferior derivasyonlardaki P dalga morfolojisi ve P dalga süresi değerlendirilmektedir. Bir başka deyişle IAB varlığı ve derecesi değerlendirmektedir. Yapılan bir meta-analizde IAB saptanan hastaların 2,4 kat fazla AF gelişme riski olduğu gösterilmiştir(71). IAB'nin interatriyal ileti sistemindeki fibrozis sebebiyle olduğu ve atriyal kardiyomiyopatinin dolaylı yoldan göstergesi olduğu düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, IAB, Bachmann ileti bölgesinin fibrozunun bir sonucu olarak normal interatriyal iletimin engellenmesini temsil eder. Bunun sonucu olarak da ileti, koroner sinüs ve fossa ovalisteki alt yolları kullanarak sağdan sol atriyuma geçmeye zorlanır(86) (Şekil – 3). Elektriksel iletideki bu

gecikme; atriyal basınçların artmasına, atriyal fibrozise ve atriyal dilatasyona yol açarak AF gelişimine zemin hazırlar(87,88).

MVP EKG risk skorlamasında yer alan bir başka parametre ise P-dalga voltajıdır. P-dalga voltajının da IAB'de olduğu gibi atriyal fibrozisi yansıttığı düşünülmektedir. D1 derivasyonunda düşük voltaj atriyumun ileri derecede fibrozisi ile ilişkilidir(89). Skorda değerlendirilen üç değişkenin toplamı, atriyal remodeling sürecinde olan ve atriyal kardiyomiyopatisi olan, bu nedenle de AF gelişmesi için mevcut anatomik-elektriksel zemine sahip hastaları belirleyebilir.

MVP EKG risk skorunda kullanılan parametrelerin yanında daha önce üzerinde çalışılmış P-dalga indeksleri mevcuttur. V1 derivasyonundaki P dalga sonu kuvveti (PtfV1), V1 derivasyonunda 40 msn'den uzun distal bileşeni olan bifazik bir P dalgasını ifade eder. Ancak bu parametre sol atriyal genişleme ile ilişkilidir(90). Bu nedenle MVP EKG skoruna, sol atriyal genişlemeden etkilenmeyen ve değişen iletiyi ayırt edebilecek diğer parametreler seçilmiştir(4). P-dalga dispersiyonunun da AF ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak bu parametre de EKG elektrotlarının konumlarına göre ve değerlendiren kişiler arasında fazla değişkenlik göstermesi sebebiyle skora dâhil edilmemiştir(91).

MVP EKG risk skorlaması az sayıda çalışmanın konusu olmuş ve farklı hasta popülasyonlarında araştırılması gereken bir konudur.

Bugüne kadar bu skorlama; koroner arter hastalığı bulunan hastalarda, akut inme geçirmiş hastalarda, kriptojenik inme geçirmiş hastalarda, pulmoner ven izolasyonu yapılmış paroksismal AF hastalarında ve hipertansiyon hasta gruplarında kullanılmıştır (4,92,93,5,94)

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, pulmoner ven izolasyonu (PVI) yapılan paroksismal AF hastalarının ritim sonlanımlarını tahmin etmede MVP EKG risk skorunun yararlı bir yöntem olup olmadığı değerlendirilmiştir(5). Çalışmaya PVI uygulanan 207 paroksismal AF hastası dâhil edilmiş ve sonuçta MVP skorunun PVI sonrası PAF rekürrensini tahmin etmede kullanışlı olduğu bulunmuştur(5). Bu çalışmada MVP skoru 3'ten büyük olan hastaların PVI sonrası AF rekürrensini öngörmede etkili olduğu görülmüştür(5). Sonuçta MVP EKG risk skoru, PVI işlemi düşünülen hastalardan kimlerin daha fazla fayda göreceğinin seçiminde kullanılabilir. Örneğin yüksek MVP skoru bulunan hastaların tedavilerinin

kişiselleştirilmesi ve bu hastalara daha ileri ablasyon tekniklerinin uygulanması düşünülebilir. MVP EKG risk skoru, PVI sonrası hangi hastaların AF rekürrens riskinin fazla olduğunu öngörmemizde kullanılabilir.

Yapılan bir başka çalışmada, MVP risk skorunun akut inme geçiren hastalarda hastane içi ve uzun dönem AF'yi öngörme yeteneği değerlendirilmiştir ve yüksek prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir(92). Akut inme geçirmiş hastaların ne kadar izlenmesi gerektiği konusunda tartışmalar mevcuttur. MVP skorunun bu boşluğu doldurmada hasta seçimi konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

89 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, MVP EKG risk skorunun hipertansif hastalarda, LA disfonksiyonunu erken tespit etmede yeni bir yaklaşım olabileceği araştırılmıştır(94).

MVP skorunun klinik kullanımdaki farklı bir yönü de, asemptomatik hastaların monitorizasyonunu artırabilmesi ve subklinik AF vakalarını tespit edebilmesidir. Subklinik AF, bilinen bir aritmi öyküsü olmayan hastalarda, monitorizasyon teknikleriyle tesadüfen ortaya çıkan asemptomatik AF'yi ifade eder(95). Ancak bu asemptomatik hastaların da semptomatik hastalar gibi tedavi edilip edilmeyeceğine dair bir uzlaşma henüz bulunmamaktadır. Yine de bazı klinik çalışmalar subklinik AF'nin artmış inme riskinin bulunduğunu göstermişlerdir(96).

Leon ve arkadaşlarının, kriptojenik inme veya geçici iskemik atak geçiren hastaları değerlendirdikleri tek merkezli çalışmada yüksek MVP EKG risk skorunun AF gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(93).

Mevcut çalışmada, ICD takılmış kalp yetmezliği bulunan hasta grubunda henüz değerlendirilmemiş olan bu risk skorunu değerlendirmeyi amaçladık. Hastanemizde ICD takılan hasta popülasyonunun çoğunluğu kalp yetmezliğinden oluşsa da; uzun QT sendromu, Brugada sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, ARVD ve fasiküler VT sebebiyle de implante edilmiştir. Daha homojen bir hasta popülasyonu elde etmek için sadece kalp yetmezliği hasta grubunu çalışmaya dahil ettik. Brugada, hipertrofik kardiyomiyopati ve ARVD gibi hasta popülasyonlarında aritmi gelişme riskinin çok farklı değişkenden etkilenebileceği düşünülerek bu hasta popülasyonları çalışmadan çıkarılmıştır.

SCD-HeFT çalışmasında, kalp yetmezliği hastalarının %33'ü ICD şoku almıştır. Uygun olmayan ICD şoku almış hastalarda mortalitenin yaklaşık 2 kat arttığı görülmüştür(42,97,98). Uygunsuz ICD şokunun 2 yıllık takipteki insidansı, yapılan büyük çalışmalarda yaklaşık %10 olarak rapor edilmiştir (20,98) . Uygun olmayan ICD şokunun en yaygın nedeni %15-18'lik insidans ile AF veya hızlı ventrikül yanıtlı supraventriküler taşikardidir (98,99). AF'nin kalp yetmezliği hastalarında daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca yeni AF tespit edilen kalp yetmezliği hastalarının mortalitesi daha fazladır(100–102). Sonuçta AF'ye bağlı uygunsuz ICD şoklarının kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ile ilişkili olacağı düşünülebilir. ICD takılmış kalp yetmezliği hasta grubunu belirlememizin bir diğer nedeni de, AF gelişimi açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve yakın takibinin sağlanmasıdır. Bunun bir sonucu olarak AF'ye bağlı uygunsuz ICD şoklarını azaltabilmek ve yüksek riskli hastaların yakın takibini sağlayabilmek mümkün olacaktır.

CASTLE-AF çalışması, kalp yetmezliği olan hastalarda AF ablasyonunun, tıbbi tedaviye oranla tüm nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetmezliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışları azalttığını göstermiştir(103). Bu bağlamda, girişim planlanması gereken kalp yetmezliği hastalarının erken belirlenmesi, MVP-EKG risk skoruyla sağlanabilir. Skora göre yüksek riskli grupta bulunan hastaların yakın takibi ve AF'nin erken tanısı ablasyon tedavisinin başarısını da artırabilir.

ICD takılan hastalar en az 6 aylık periyotlar halinde takip edildikleri için, EKG, holter ve klinik olay yaşadıklarında geri dönüşleri daha hızlı olmakta ve AF tanısının konmasındaki kısıtlılıklar en aza inmektedir. Daha yakın takip edilen bu hasta grubunun, MVP EKG risk skorunun AF öngörmesindeki yerinin araştırılmasında uygun hasta popülasyonu olduğu düşünülmüştür.

Bu yeni bulunan MVP EKG risk skorlamasının kalp yetmezliği hasta grubunda daha önce yapılmış çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda yüksek riskli grupta bulunan hastaların uzun dönem AF gelişme riskinin önceki çalışmalarla uyumlu olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun dışında serebrovasküler olay sıklığının yüksek riskli grupta düşük riskli gruba göre 7 kat daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Daha önce akut iskemik inme hastalarında MVP EKG risk skorunun AF öngörmesini değerlendiren çalışmada bu oran 5,2 olarak görülmüştür.

Hastalarda AF tanısı konduktan sonra medikal tedavi verilmesinde hastaların iskemik inme açısından riski önem taşımaktadır. Bu konuda tüm dünyaca kabul görmüş CHA_2DS_2-VASc skorudur. Bu skorlama sistemi, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş ≥75 (2 puan), diabetes mellitus, inme/geçici iskemik atak/tromboembolism (2 puan), vasküler hastalık, yaş (65-74), kadın cinsiyet değişkenlerine göre hesaplanmaktadır(104). CHA_2DS_2-VASc skoru yüksekliği hastanın inme açısından yüksek riskli olmasını ve antikoagülan tedavinin gerekliliğini göstermektedir. Bu sebeple AF'yi öngördürücü MVP EKG risk skoru benzeri parametrelerin dışında antikoagulan tedavi gerektirecek yüksek riskli hasta gruplarının belirlenmesi önem taşımaktadır. Çalışmamız bu kriterleri değerlendirmek amacıyla CHA_2DS_2-VASc skoru yüksek hasta grubuyla yapılmıştır. Daha önce çeşitli hasta gruplarında prognostik değeri gösterilmiş olan MVP EKG risk skoru, iskemik kalp yetmezliği bulunan ICD implante edilmiş hastalarda da prognozu öngörmede kullanılabilir.

Klinik uygulamada hangi hasta gruplarının uzun süreli kardiyak ritim monitorizasyonu yapılması gerektiğini belirlemek zor olabilmektedir. AF gelişme riski yüksek hastaları tespit edebilmek için, basit, noninvaziv ve kolay ulaşılabilir olan EKG'den elde edilen değişkenlerin kullanıldığı bir skorlama sistemi, hastaları daha yakından takip etme ve sınıflandırma açısından değerli olacaktır. MVP EKG risk skoru, klinisyenlerin, AF saptamak için hangi hastaların daha fazla izlenmesi gerektiğine karar vermelerine yardımcı olabilir. Uzun süreli izleme ile uygun hastaların antiplatelet ve antikoagulan tedavi düzenlemesi noktasında faydalı olabilecekken, diğer taraftan gereksiz iş yüküne, maliyet ve zaman kaybına neden olabilir.

Yakın gelecekte teknolojinin gelişmesi ile MVP skorunun otomatik olarak yazılım aracılığı ile hesaplanması mümkün olacaktır. Daha büyük hasta popülasyonlarında yapılacak randomize, kontrollü çalışmaların artmasıyla, AF'si bulunmayan ve MVP skoruna göre yüksek riskli hastalarda antikoagulan tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması düşünülebilir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız tek merkezli ve gözlemseldir. Retrospektif bir çalışma olması sebebiyle geçmiş kayıtlara sağlıklı ulaşılamamış olması göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip kısıtlılığı aşmak için belirtilen tarihler arasında ICD takılan tüm hastalar sırası ile alınmıştır. Daha önce belgelenmiş AF epizotları bulunan hastalar çalışmadan çıkarılmış olsalar bile, önceden belgelenmemiş epizotları olan hastaların dahil edilmesi olasıdır. Yine takipte, sonlanım noktamız olan AF tanısının yalnızca hastane başvuruları, EKG ve holter sonuçlarıyla değerlendirildiği göz önüne alındığında sessiz AF epizotlarının da bildirilmemiş olması mümkündür. Ayrıca çalışmamızda hastaların atriyal yüksek hız epizotları (AHRE) değerlendirilmemiştir.

6. SONUÇ

Basit ve kolay ulaşılabilir bir tetkik olan 12 derivasyonlu yüzey EKG'si üzerinden hesaplanan MVP EKG risk skorunun, ICD implante edilmiş kalp yetmezliği hastalarında, uzun dönem AF gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. Bu risk skoru, yakın takip gerektiren hastaları belirlemede kullanılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med. 1980 Aug 7;303(6):322-4.
2. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004 Dec 15;292(23):2874-9.
3. Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of 10 primary prevention trials. J Am Coll Cardiol. 2004 Dec 7;44(11):2166-72.
4. Alexander B, Milden J, Hazim B, Haseeb S, Bayes-Genis A, Elosua R et al. New electrocardiographic score for the prediction of atrial fibrillation: The MVP ECG risk score (morphology-voltage-P-wave duration). Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019 Nov;24(6):e12669.
5. Yang N, Yan N, Cong G, Yang Z, Wang M, Jia S. Usefulness of Morphology-Voltage-P-wave duration (MVP) score as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020 Nov;25(6):e12773.
6. Miller JD, Yousuf O, Berger RD. The implantable cardioverter-defibrillator: An update. Trends Cardiovasc Med. 2015 Oct;25(7):606-11.
7. Hauser RG. Development and Industrialization of the Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Personal and Historical Perspective. Card Electrophysiol Clin. 2009 Dec;1(1):117-127.
8. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Heart Rhythm Society. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 22;61(3):e6-75.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
10. Zwanziger J, Hall WJ, Dick AW, Zhao H, Mushlin AI, Hahn RM et al. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol. 2006 Jun 6;47(11):2310-8.

11. Mark DB, Nelson CL, Anstrom KJ, Al-Khatib SM, Tsiatis AA, Cowper PA et al. SCD-HeFT Investigators. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure: results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). Circulation. 2006 Jul 11;114(2):135-42.
12. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000 Dec;21(24):2071-8.
13. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000 Aug 15;102(7):748-54.
14. Schaechter A, Kadish AH; DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation. DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE). Card Electrophysiol Rev. 2003 Dec;7(4):457-62.
15. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2016 Sep 29;375(13):1221-30.
16. Elming MB, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, Signorovitch J et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. Circulation. 2017 Nov 7;136(19):1772-1780.
17. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med. 2003 Mar 18;138(6):445-52.
18. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2481-8.
19. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines 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 and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol. 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
20. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997 Nov 27;337(22):1576-83.

21. Nisam S, Breithardt G. Lessons learned from neutral ICD trials. Europace. 2006 Jun;8(6):393-7.
22. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep. 2014 Dec;11(4):404-15.
23. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1333-41.
24. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet. 2018 Feb 10;391(10120):572-580.
25. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT et al. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol. 2015 Apr;104(4):342-50.
26. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J. 2013 May;34(19):1424-31.
27. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail. 2016 Mar;18(3):242-52.
28. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492.
29. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. N Engl J Med. 2009 Mar 19;360(12):1179-90.
30. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):531-9.
31. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858.
32. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017 Apr;3(1):7-11.
33. Al-Mohammad A, Mant J, Laramee P, Swain S. Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2010 Aug 25;341:c4130.

34. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991 Aug 1;325(5):293-302.
35. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 May 31;344(22):1651-8.
36. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-25.
37. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
38. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004.
39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
41. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, Claggett BL, Barlera S, Cleland JGF et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. N Engl J Med. 2017 Jul 6;377(1):41-51.
42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37.
43. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
44. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. 2014 Feb 25;129(8):837-47.

45. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. Am J Cardiol. 2013 Oct 15;112(8):1142-7.
46. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. Circ Res. 2017 Apr 28;120(9):1501-1517.
47. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Diabetes Complications. 2018 May;32(5):501-511.
48. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, Deharo JC, Ferro C, Israel CW et al. Document reviewers. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. Europace. 2015 Aug;17(8):1169-96.
49. Cadby G, McArdle N, Briffa T, Hillman DR, Simpson L, Knuiman M et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort. Chest. 2015 Oct;148(4):945-952.
50. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011 May;4(3):313-20.
51. Gabet A, Guenancia C, Duloquin G, Olié V, Béjot Y. Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Characteristics and Time Trends 2006 to 2017 in the Dijon Stroke Registry. Stroke. 2021 Jun;52(6):2077-2085.
52. Han SW, Nam HS, Kim SH, Lee JY, Lee KY, Heo JH. Frequency and significance of cardiac sources of embolism in the TOAST classification. Cerebrovasc Dis. 2007;24(5):463-8.
53. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J et al. ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). Europace. 2017 Oct 1;19(10):1589-1623.
54. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J et al. AF-Screen Collaborators. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. Circulation. 2017 May 9;135(19):1851-1867.
55. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2010 Feb 23;55(8):725-31.
56. Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, Friberg L, Frykman V, Rosenqvist M. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015 Jun 23;131(25):2176-84.

57. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, Gravenor MB. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. Circulation. 2017 Nov 7;136(19):1784-1794.
58. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):739-45.
59. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. J Am Heart Assoc. 2013 Mar 18;2(2):e000102.
60. Everett BM, Cook NR, Conen D, Chasman DI, Ridker PM, Albert CM. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction. Eur Heart J. 2013 Aug;34(29):2243-51.
61. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. Am Heart J. 2011 Jul;162(1):193-200.
62. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. Heart Rhythm. 2009 Oct;6(10):1403-12.
63. Kornej J, Hindricks G, Shoemaker MB, Husser D, Arya A, Sommer P et al. The APPLE score: a novel and simple score for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation. Clin Res Cardiol. 2015 Oct;104(10):871-6.
64. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. Heart Rhythm. 2016 Nov;13(11):2119-2125.
65. Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, Lahno R, Seegers J, Weber-Krüger M et al. Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. Stroke. 2011 Dec;42(12):3643-5.
66. Kass-Hout O, Kass-Hout T, Parikh A, Hoskins M, Clements SD Jr, Rangaraju S et al. Atrial Fibrillation Predictors on Mobile Cardiac Telemetry in Cryptogenic Ischemic Stroke. Neurohospitalist. 2018 Jan;8(1):7-11.
67. Alexander B, Tse G, Martinez-Selles M, Baranchuk A. Atrial Conduction Disorders. Curr Cardiol Rev. 2021;17(1):68-73.
68. Aizawa Y, Sato T, Akazawa K. Prevalence, significance and reversal of abnormal P-wave indices in hypertension: A review and meta-analysis. J Electrocardiol. 2019 Mar-Apr;53:13-17.
69. Ahmad MI, Mujtaba M, Anees MA, Li Y, Soliman EZ. Interrelation Between Electrocardiographic Left Atrial Abnormality, Left Ventricular Hypertrophy, and Mortality in Participants With Hypertension. Am J Cardiol. 2019 Sep 15;124(6):886-891.

70. Alexander B, MacHaalany J, Lam B, van Rooy H, Haseeb S, Kuchtaruk A et al. Comparison of the Extent of Coronary Artery Disease in Patients With Versus Without Interatrial Block and Implications for New-Onset Atrial Fibrillation. Am J Cardiol. 2017 Apr 15;119(8):1162-1165.
71. Tse G, Wong CW, Gong M, Wong WT, Bazoukis G, Wong SH et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. Predictive value of inter-atrial block for new onset or recurrent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2018 Jan 1;250:152-156.
72. Bayes de Luna AJ. Bloqueo a nivel auricular [Block at the auricular level]. Rev Esp Cardiol. 1979;32(1):5-10.
73. de Luna AB, Massó-van Roessel A, Robledo LAE. The Diagnosis and Clinical Implications of Interatrial Block. Eur Cardiol. 2015 Jul;10(1):54-59.
74. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. Eur Heart J. 1988 Oct;9(10):1112-8.
75. Baranchuk A, Bayés de Luna A. The P-wave morphology: what does it tell us? Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2015 Sep;26(3):192-9.
76. Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. Cardiovasc Ther. 2014 Apr;32(2):52-6.
77. Alexander B, Rodriguez C, de la Isla LP, Islas F, Quevedo PJ, Nombela-Franco L et al. The impact of advanced Interatrial block on new-onset atrial fibrillation following TAVR procedure. Int J Cardiol. 2016 Nov 15;223:672-673.
78. Conde D, Baranchuk A. Bloqueo interauricular como sustrato anatómico-eléctrico de arritmias supraventriculares: síndrome de Bayés [Interatrial block as anatomical-electrical substrate for supraventricular arrhythmias: Bayés syndrome]. Arch Cardiol Mex. 2014 Jan-Mar;84(1):32-40. Spanish.
79. Park JK, Park J, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Low P-wave amplitude (<0.1 mV) in lead I is associated with displaced inter-atrial conduction and clinical recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. Europace. 2016 Mar;18(3):384-91.
80. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, Ashley EA, Al-Ahmad AA, Wang PJ et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. Am Heart J. 2009 Oct;158(4):622-8.
81. Chen Q, Mohanty S, Trivedi C, Gianni C, Della Rocca DG, Canpolat U et al. Association between prolonged P wave duration and left atrial scarring in patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019 Oct;30(10):1811-1818.
82. Pranata R, Yonas E, Vania R. Prolonged P-wave duration in sinus rhythm pre-ablation is associated with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation-A systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019 Sep;24(5):e12653.

83. Mugnai G, Chierchia GB, de Asmundis C, Juliá J, Conte G, Sieira-Moret J et al. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation in normal left atrial size. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 Mar;17(3):194-200.
84. Kizilirmak F, Demir GG, Gokdeniz T, Gunes HM, Cakal B, Guler E et al. Changes in Electrocardiographic P Wave Parameters after Cryoballoon Ablation and Their Association with Atrial Fibrillation Recurrence. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016 Nov;21(6):580-587.
85. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorni MG et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Jun 1;41(21):2012-2032.
86. Tse G, Lai ET, Yeo JM, Yan BP. Electrophysiological Mechanisms of Bayés Syndrome: Insights from Clinical and Mouse Studies. Front Physiol. 2016 May 31;7:188.
87. Murariu E, Frigy A. Bayés' Syndrome-A Comprehensive Short Review. Medicina (Kaunas). 2020 Aug 13;56(8):410.
88. Conde D, Seoane L, Gysel M, Mitrione S, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Bayés' syndrome: the association between interatrial block and supraventricular arrhythmias. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015 May;13(5):541-50.
89. Alexander B, Haseeb S, van Rooy H, Tse G, Hopman W, Martinez-Selles M et al. Reduced P-wave Voltage in Lead I is Associated with Development of Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease. J Atr Fibrillation. 2017 Dec 31;10(4):1657.
90. Batra MK, Khan A, Farooq F, Masood T, Karim M. Assessment of electrocardiographic criteria of left atrial enlargement. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2018 May;26(4):273-276.
91. Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Grindler J, Fernandes-Cardoso A, Baranchuk A. P-wave dispersion: an update. Indian Pacing Electrophysiol J. 2016 Jul-Aug;16(4):126-133.
92. Hayıroğlu Mİ, Çınar T, Selçuk M, Çinier G, Alexander B, Doğan S et al. The significance of the morphology-voltage-P-wave duration (MVP) ECG score for prediction of in-hospital and long-term atrial fibrillation in ischemic stroke. J Electrocardiol. 2021 Nov-Dec;69:44-50.
93. de Leon A, Neira V, Alhammad N, Hopman W, Hansom S, Chacko S et al. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. Pacing Clin Electrophysiol. 2021 Dec 4.
94. Kahyaoglu M, Gecmen C, Candan O, Celik M, Yilmaz Y, Bayam E et al. The usefulness of morphology-voltage-P wave duration ECG score for predicting early left atrial dysfunction in hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2021 Aug 18;43(6):572-578.

95. Gold MR. Treatment of Subclinical Atrial Fibrillation: Does One Plus One Always Equal Two? Circulation. 2018 Jan 16;137(3):217-218.
96. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 Oct;2(5):474-80.
97. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008 Sep 4;359(10):1009-17.
98. Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, McNitt S, Rosero SZ, Wang P et al. MADIT II Investigators. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. J Am Coll Cardiol. 2008 Apr 8;51(14):1357-65.
99. Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, Beckman KJ, Coromilas J, Wyse DG et al. AVID Investigators. Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 Sep;14(9):940-8.
100. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. 1998 Sep 8;98(10):946-52.
101. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003 Jun 17;107(23):2920-5.
102. Bunch TJ, Day JD, Olshansky B, Stolen KQ, Mullin CM. INTRINSIC RV Study Investigators. Newly detected atrial fibrillation in patients with an implantable cardioverter-defibrillator is a strong risk marker of increased mortality. Heart Rhythm. 2009 Jan;6(1):2-8.
103. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):417-427.
104. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019 Jul 9;140(2):e125-e151.