T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Murat TULMAÇ
İdari Sorumlu: Doç. Dr. Sadık AÇIKEL

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA TİKAGRELOR VEYA KLOPİDOGRELİN ATRİYUM FİBRİLASYONU GELİŞİMİNDEKİ ELEKTRO-EKOKARDİYOGRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ENGİN ALGÜL

KARDİYOLOJİ

ANKARA

2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Murat TULMAÇ
İdari Sorumlu: Doç. Dr. Sadık AÇIKEL

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA TİKAGRELOR VEYA KLOPİDOGRELİN ATRİYUM FİBRİLASYONU GELİŞİMİNDEKİ ELEKTRO-EKOKARDİYOGRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. ENGİN ALGÜL

KARDİYOLOJİ

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. HAMZA SUNMAN

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen sayın Doç. Dr. Sadık AÇIKEL'e ve Doç. Dr. Murat Tulmaç'a ; tez danışmanlığımı üstlenen ve tez çalışmamın bitirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Hamza SUNMAN'a; ve tüm asistanlığım boyunca çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın Uzm. Dr. Tolga ÇİMEN, Uzm. Dr. Mehmet ERAT, Uzm. Dr. Tolga Han EFE'ye; değerli çalışma arkadaşlarım sayın Dr. Haluk Furkan ŞAHAN, Dr. Mehmet Ali FELEKOĞLU, Dr. Ali NALLBANI, Dr. Faruk AYDINYILMAZ, Dr. İlkin GULİYEV, Dr. Haydar Başar CENGİZ'e ve diğer asistan arkadaşlarıma; tüm hayatım boyunca desteğini eksik etmeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Engin ALGÜL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

ŞEKİLLER DİZİNİ v

TABLOLAR DİZİNİ vi

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Akut Koroner Sendromlar Tanımı ve Tipleri 3

2.2. Akut Koroner Sendromlarda Antiagregan Tedavi 3

2.3. Atriyum fibrilasyonu 4

2.3.1. Atriyum fibrilasyonu Gelişmesinde Risk Faktörleri 5

2.3.2. Atriyum fibrilasyonu ve Akut Koroner Sendromlar 5

2.4. Atriyum fibrilasyonu Öngördürücüleri 7

2.4.1. Elektrokardiyografik Öngördürücüler 7

2.4.2. Ekokardiyografik Öngördürücüler 7

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 10

3.1 Araştırmanın Türü 10

3.2 Araştırmaya Dahil olma Kriterleri 10

3.3 Araştırma Dışlama Kriterleri 10

3.4 Elektrokardiyografik Ölçümler 11

3.5 Ekokardiyografik Ölçümler

3.6 İstatiksel Analiz **12**

13

4. BULGULAR **15**

5. TARTIŞMA **25**

6.SONUÇLAR **29**

ÖZET **30**

ABSTRACT **31**

KAYNAKLAR **32**

ÖZGEÇMİŞ **40**

KISALTMALAR

A	:Geç transmitral akım velositesi
AF	:Atriyum fibrilasyonu
AKS	:Akut koroner sendrom
CW	:Sürekli dalga Doppler
DAPT	:İkili antiplatelet tedavi
Diy. KB	:Diyastolik kan basıncı
DM	:Diyabetes mellitus
DSÇ	:Sol ventrikül diyastol sonu çapı
E	:Erken transmitral akım velositesi
E'	:Erken diyastolik mitral anüler velosite
EKG	:Elektrokardiyogram
EMD	:Elektromekanik disosiasyon
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HT	:Hipertansiyon
KAH	:Koroner arter hastalığı
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testleri
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KY	:Kalp yetmezliği
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LV-IVRT	:Sol ventrikül izovolumetrik relaksasyon süresi
NST-AKS	:ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom
NSTEMI	:ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü
PDD	:P dalga dispersiyonu
PW	:Nabızlı dalga Doppler
Sis. KB	:Sistolik kan basıncı
SLE	:Sistemik lupus eritematozus
STEMI	:ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVT	:Supra ventriküler taşikardi
TSH	:Tiroid uyarıcı hormon
USAP	:Kararsız anjina pektoris

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1	STEMI sonrası Medyan PA-TDI süresine göre yeni AF gelişme yüzdesini tahmin eden Kaplan-Meier eğrileri	**9**
Şekil 2	P dalgası süresinin uygun ölçümü	**12**
Şekil 3	Doku Doppler inceleme ile PA intervali ölçümü	**13**
Şekil 4	AKS tipinin antiplatelet tedavilere göre dağılımı	**15**

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1	Atriyum fibrilasyonunun akut miyokard infarktüsü hastalarında prognoza etkisi	**6**
Tablo 2	Ekokardiyografik ölçümlere göre AF riski için düzeltilmiş risk oranları	**8**
Tablo 3	Hastaların temel klinik, demografik ve laboratuvar karakteristikleri	**17**
Tablo 4	Tikagrelor ve klopidogrel gruplarının elektrokardiyografik verilerinin karşılaştırılması	**18**
Tablo 5	Tikagrelor ve klopidogrel gruplarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması	**18**
Tablo 6	AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından hastaların temel klinik, demografik ve laboratuvar karakteristikleri	**19**
Tablo 7	AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından elektrokardiyografik verilerinin karşılaştırılması	**20**
Tablo 8	AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması	**21**
Tablo 9	Antiplatelet tedavilere göre P dalga süresi ve dispersiyonu ile ilişkili demografik ve klinik bulgular	**22**
Tablo 10	Antiplatelet tedavilere göre EMD değerleri ile ilişkili demografik ve klinik bulgular	**23**
Tablo 11	Karıştırıcı faktörlerin etkileri arındırılarak antiplatelet gruplarına göre P dalga süresi, P dalga dispersiyonu ve EMD düzeylerinin karşılaştırılması	**24**

1.GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Ayrıca yüksek mortalite ve morbiditeye neden olup ve sağlık harcamalarında da büyük bir yer tutmaktadır (1,2). 2012 yılında tüm dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin % 46,2'si (17,5 milyon) kardiyovasküler hastalıklar nedeniyledir. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin 2030 yılında ise 22,2 milyon sayısına ulaşacağı tahmin edilmektedir (3). Türkiye İstatistik Kurumunun ölüm verilerine göre ülkemizde de kardiyovasküler hastalıklar ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kalp hastalıkları 1989'da yüzde 40, 1993'de yüzde 45, 2009'da yüzde 40 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (4).

Kardiyovasküler hastalıklar arasında yer alan akut koroner sendromlar (AKS) mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Mevcut kılavuzların önerileri doğrultusunda Akut Koroner Sendrom hastalarının tedavilerinde kullanılan antiagregan tedaviler asetilsalisilik asite ek olarak prasgurel, klopidogrel veya tikagrelordur (5, 6). Akut koroner sendrom tedavisinde yer alan tikagrelorun, atriyum fibrilasyonuna (AF) sebep olabileceği daha önceden gösterilmiş olan adenozinin plazma düzeyini artırdığı literatürde gösterilmiştir (7).

AF inme, kalp yetmezliği, ani ölüm ve kardiyovasküler morbiditenin dünya genelinde majör sebeplerinden biridir (8). Gelişmiş ülkelerde daha fazla insidans ve prevelans oranları izlenmekle beraber, 2010 yılında dünya genelinde 20.9 milyon erkek, 12.6 milyon kadın AF hastası olduğu tahmin edilmektedir (9,10). 2030 yılında Avrupa Birliğinde 14 ila 17 milyon arası AF hastası olacağı tahmin edilmektedir (11,12). AF yaşlılarda ve hipertansiyon (HT), kalp yetmezliği (KY), koroner arter hastalığı (KAH), kalp kapak hastalığı, obezite, diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi ek komorbiditeleri olan hastalarda daha yüksek prevelans göstermektedir (12, 13, 14). Ayrıca literatürde akut koroner sendromların da AF gelişme riskini belirgin arttırdığı gösterilmiştir (14). Ek komorbiditeler dışında adenozin gibi bazı ilaçların da AF'ye sebep olabileceği bilinmektedir (15).

Literatürde hastalarda AF gelişmeden AF'yi öngörmemize olanak sağlayan elektrokardiyografik ve ekokardiyografik bazı parametreler tanımlanmıştır. Bunlar arasında elektrokardiyografik olarak P dalgası dispersiyonu (PDD) ve ekokardiyografik olarak atriyal ileti gecikmesi sık kullanılan parametrelerdir (16, 17).

Bu çalışmada, plazma adenozin düzeylerini arttıran tikagrelorun AKS hastalarında AF öngördürücüleri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 AKUT KORONER SENDROM TANIMI VE TİPLERİ

AKS akut miyokardiyal iskemi sonucu gelişen klinik tabloları ifade eder ve ST segment elevasyonu olan (STEMI) ve olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ile kararsız anjina pektorisi (USAP) kapsar (18). Akut koroner sendrom fizyopatogenizinde çoğunlukla aterosklerotik süreç rol almakla beraber altta yatan fizyopatolojilerin farklı olması ve bu durumun hastaların tedavi ve takip planlanmasında farklılıklar oluşturması nedeniyle AKS'ler ST yükselmeli ve ST yükselmesiz olmak üzere iki değişik grupta incelenmektedir. Tipik göğüs ağrısı olup elektrokardiyogramında persistan (>20 dk) ST segment yüksekliği izlenen hastalar ST yükselmeli miyokard infarktüslü(STEMI) hastalar olarak sınıflandırılırken, tipik göğüs ağrısı olup elektrokardiyogramlarında ST segment yükselmesi izlenmeyen akut koroner sendrom hastaları(NSTE-AKS) ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina pektoris (USAP) olarak sınıflandırılır. Biyokimyasal olarak ölçülen plazma troponin değeri aracılığı ile de hastalar NSTEMI ya da USAP olarak sınıflandırılabilir.

AKS'lerde fizyopatolojik süreç genellikle ateromatöz plağın bütünlüğünün ortadan kalkması sonucu subendotelyal maddelerin açığa çıkması, trombositlerin ve koagülasyon sisteminin aktive olması ve trombüs oluşumu ile başlar. Bu da koroner arterlerde kısmi ya da tam obstrüksiyona neden olur. Obstrüksiyonun özelliklerine göre de miyokardiyal dokuda iskemiden nekroza kadar değişebilen spektrumda hasar meydana gelir. Plak dışında miyokardın kanlanmasında azalmaya yol açabilecek diğer patolojik durumlar da (örn. arteriyel emboli, spontan koroner arter diseksiyonu, vazospazm) akut olarak miyokardiyal iskemiye yol açabilir. STEMI'de neredeyse her zaman total ya da totale yakın oklüzyon izlenirken NSTEMI'de ve USAP'ta çoğunlukla oklüzyon görülmez ya da oklüzyona yol açan trombüs kısa zamanda çözülür (19).

2.2. AKUT KORONER SENDROMLARDA ANTİAGREGAN TEDAVİ

AKS'lerde gerek medikal gerek mekanik reperfüzyon tedavileri, anti-iskemik ve antikoagulasyon tedavilerinin yanında tedavinin ana temellerinden birisi ikili antiagregan tedavidir (DAPT). AKS'lerde arteriyel trombozu azaltmak ve tekrarlamasını önlemek için

kullanılan antiagregan tedaviler asetilsalisilik asite (ASA) ek olarak prasgurel, klopidogrel veya tikagrelordur (5, 6). ASA AKS'li tüm hastalarda kontraendikasyon olmaması halinde 300 mg yükleme dozu ve takiben 75-100 mg/gün dozunda sınıf I endikasyonla yaşam boyu önerilmektedir (5, 6). AKS hastalarında kontraendikasyon olmaması durumunda kılavuzlar tarafından ASA tedavisine ek olarak P2Y12 inhibitörlerinden birinin bir yıl süre ile kullanılması önerilmektedir (5, 6). Tikagrelor 180 mg yükleme sonrası idame dozu 180 mg/gün 2 doza bölünerek, prasugrel 60 mg yükleme sonrası idame dozu 10 mg/gün ve klopidogrel 300-600 mg yükleme dozu sonrası idame dozu 75 mg/gün olarak mevcut kılavuzlarda sınıf 1 endikasyon ile önerilmektedir. TRITON-TIMI 38 ve PLATO çalışmaları ışığında kontraendikasyon olmayan hastalarda tikagrelor ve prasugrel moleküllerinin etkinliğinin daha erken başlaması, prasugrelin mortaliteyi azaltmadan iskemik olaylarda azalma sağlaması ve tikagrelorun ise vasküler ölümlerde ve iskemik olaylarda azalma sağlaması bu iki molekülü AKS tedavisinde klopidogrelin bir adım önüne taşımıştır (20,21,22). Tikagrelorun, klopidogrele oranla daha fazla klinik fayda sağlaması tikagrelorun antiagregan etkileri dışında bazı pleiotropik etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu pleiotropik etkilerin ise tikagrelorun neden olduğu bilinen artmış plazma adenozin düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (23,24).

2.3. ATRİYUM FİBRİLASYONU

AF düzensiz atriyal kontraksiyon ve bunun neden oldugu atriyal mekanik fonksiyonların bozulmasıyla karakterize supraventriküler bir aritmidir. EKG de p dalgaları olmamakla beraber, düzensiz, hızlı (>300 atım/dk) ve değişken amplitüdlü osilasyonlar (fibrilasyon ya da f dalgaları) izlenir ve ventrikül yanıtı düzensizdir.

AF toplumda en sık görülen ve hastaneye yatışa en sık neden olan kardiyak aritmidir (25). Yaşlı nüfusun artması ile de AF insidans ve prevelansı giderek artış göstermektedir (26). Tüm nüfusun yaklaşık %1-2'sini etkilemektedir. Yaşlı hasta grubunda sıklığı artış göstermekle beraber; 80 yaş üzerinde prevelans %5-15'tir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (26). Aritmi nedeniyle hastaneye yatışların %33 ünden sorumlu olan AF inme riskinde yaklaşık beş kat ve tüm nedenli mortalitede iki kat artışla ilişkilidir (27).

2.3.1 ATRİYUM FİBRİLASYONU GELİŞMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Atriyal dokuyu etkileyerek, atriyumlarda volüm ve basınç yükü oluşturan, inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşturan, hormonal, metabolik ve nöral hastalıklar gibi birçok patolojik süreç AF gelişimine sebep olabilmektedir. Eşlik eden komorbiditeler AF'yi sürdüren bir substrat oluşumuna neden olarak AF'nin yerleşmesi için katkıda bulunabilir. AF ile ilişkili bu durumlar ayrıca basit nedensel faktörler olmaktan ziyade global kardiyovasküler risk ve/veya kardiyak hasar için de belirteçtirler. Hemen hemen tüm kardiyovasküler hastalıklar AF gelişme riskini artırmakla beraber AF en sık KAH ve HT ile beraberlik göstermektedir (28,29). Bunlara ek olarak kardiyovasküler hastalıklar arasından konjestif kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları da AF riskini belirgin derecede arttırmaktadır (8,29,30). Kardiyovasküler nedenler dışında AF riskini belirgin olarak artıran komorbiditelerin başında ise yaşlanma, obezite, DM ve KBY gelmektedir (8). AF'nin ailesel kökenli olabileceğine dair veriler de mevcuttur (31). Literatürde birinci derece yakınlarında AF olanlarda AF insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (32). Ayrıca kısa ve uzun QT sendromları ve Brugada sendromu gibi kanülopatilerinde AF ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33). Hastaların yaklaşık %30' unda ise herhangi bir kalp veya sistemik hastalık bulunmadan da AF gelişebilmektedir (34). AF sistemik hipoksi, hiperkapni, asidoz ve elektrolit bozuklukları gibi metabolik bozukluklarla da gelişebilir. Toksik sebeplerin arasında ise sıklıkla alkol alımı, kafein ve bazı ilaçlar gelmektedir (35). İlaçlar arasında adenozinin de vagal tonusu artırarak AF ye sebep olabileceği yönünde çalışmalar literatürde bulunmaktadır (36). Buna ek olarak literatürde plazma adenozin düzeyinde artış oluşturarak tikagrelorun AF ye sebep olabileceğini hipotez olarak ortaya koyan vaka bildirimi bulunmaktadır (37).

2.3.2. AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA ATRİYUM FİBRİLASYONU

AF, AKS'li hastalarda sıklıkla karşılaşılabilen bir supraventriküler aritmidir. Yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsünde(AMI) AF insidansının son on yılda %13.3'e kadar çıktığı gösterilmiştir (38). İleri yaş, kalp yetmezliği semptomları ve azalmış sol ventrikül fonksiyonları STEMI şartlarında AF'yi öngördürtmektedir (39). STEMI hastalarının %2,5-4,4 'nün hastaneye yatış öncesinde de AF si bulunmaktadır (40,41). Hastaneye yatışın ardından yatış sürecinde AF görülme insidansı ise %6,5 ila 7,9 oranında seyretmektedir ve bu oran sol

ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda %7,2-19'a kadar ulaşmaktadır (42). Ayrıca literatürde bu oranların gerçek insidans oranlarının altında olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İmplante edilebilir olay döngü kayıt cihazları ile hastalar takip edildiğinde normal EKG ile tespit edilebilen AF oranının iki katı (%16'ya kadar) AF insidansı saptanmıştır (43).

AF'nin mortalite üzerindeki olumsuz etkisi STEMI hastalarında da devam etmektedir. Yapılan hastane içi mortalite çalışmalarında STEMI hastalarında AF gelişmesi mortalitenin güçlü bir bağımsız öngördürücüsüdür (39). Ayrıca çalışmalarda AF'nin mortalite üzerindeki olumsuz etkisinin uzun dönem takipte de devam ettiği gösterilmiştir (Tablo 1., 39). Tablo 1. de görüldüğü üzere AF'nin AKS üzerinde olumsuz etkisini gösteren birçok çalışma literatürde mevcuttur. Bu bağlamda AKS hastalarında gelişebilecek AF'yi öngörmemizi sağlayacak klinik parametreler hastaların tanı ve tedavisinde önemli faydalar sağlayabilir.

Tablo 1. Atriyum fibrilasyonunun akut miyokard infarktüsü hastalarında prognoza etkisi (39 Nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

	OR[%95 CI]	
Çalısma/Yazar	Hastane içi mortalite	Uzun dönem mortalite
Behar/Sprint Prognosis	-	1.28 [1.12–1.46]
Madias	-	n.a.
Crenshaw/GUSTO I	1.3 [1.2–1.4]	n.a.
Eldar/Sprint	1.32 [0.92–1.87]	1.33 [1.05–1.68]
Pedersen/TRACE	1.5 [1.2–1.8]	1.3 [1.2–1.4]
Rathore10	1.21 [0.99–1.10]	1.34 [1.30–1.39]
Wong/GUSTO III	1.63 [1.31–2.02]	1.64 [1.35–2.01]
Goldberg	1.71 [1.27–2.31]	1.23 [0.99–1.52]
Kinjo/OACIS	-	1.64 [1.05–2.55]
Lehto/OPTIMAAL	3.83 [1.97–7.43]	1.82 [1.39–2.39]
Pedersen/TRACE SCD	n.a.	1.33 [1.19–1.49]
Kober/VALIANT	n.a.	1.32 [1.20–1.45]

2.4. ATRİYUM FİBRİLASYONU ÖNGÖRDÜRÜCÜLERİ

2.4.1 ELEKTROKARDİYOGRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLER

Atriyal ileti anomalileri ile paroksismal AF arasındaki korelasyon literatürde birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur. Paroksismal AF hastalarında sinüs ritminde iken intraatriyal kateterler ile alınan kayıtlarda uzamış ve fragmantasyon gösteren atriyal elektrokardiyogramlar izlenmiştir (44). Kumagai ve arkadaşları paroksismal AF hastalarında kontrol grubuna göre, sinüs ritminde iken sağ atriyumun üst tarafından bazaline olan ileti süresinin belirgin bir şekilde arttığını göstermişlerdir (45). Atriyal miyokardın yapısal ve elektrofizyolojik heterojenitesi sinüs dalgasının homojen olmayan bir şekilde ilerlemesine neden olmaktadır. Bu durumun da muhtemelen atriyal erken uyarıların tek yönlü bloğuna bağlı olarak reentrynin başlamasına sebep olabileceği düşünülmektedir (46).

PDD 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'deki farklı derivasyonlardaki en uzun ve en kısa süren P dalgaları arasındaki fark olarak tanımlanmıştır. P dalga süresinin ve PDD nin artması özellikle AF insidansı artışı ile ilişkili olan atriyum içi ve atriyumlar arası ileti süresinin uzaması ve sinüs uyarılarının atriyum içinde homojen olmayan bir şekilde yayılmasının göstergesidir (47). Literatürde artmış P dalga süresi ve PDD'nin STEMI hastalarında da AF'yi öngördürdüğü gösterilmiştir (48).

PDD ölçümü için henüz standardize bir yöntem tanımlanmamıştır. Bununla birlikte 15 dakikalık istirahat sonrası supin pozisyonda çekilen 12 derivasyonlu EKG de ölçülen en uzun P dalga süresinden, en kısa P dalga süresi çıkarılarak hesaplanır.

2.4.2 EKOKARDİYOGRAFİK ÖNGÖRDÜRÜCÜLER

Kapak patolojilerinin değerlendirilmesinde ve kapak patolojilerine sıklıkla eşlik eden AF'nin predikte edilmesinde klinikte önemli bir yer tutan ekokardiyografi kapak patolojileri olmayan hastalarda da AF prediksiyonu için önemli veriler sağlamaktadır. Framingham Kalp Çalışmasındaki hastaları içiren bir yayında romatizmal kapak hastalığı olmayan hastalarda sol atriyum çapı, sol ventrikül diyastol/sistol çapı, ventrikül duvar kalınlıkları artıkça AF için

riskin arttığı gösterilmiştir. Tablo 2. de sol atriyum ve sol ventrikül çap artışlarının AF riski için artış oranları gösterilmektedir (49).

Tablo 2. Ekokardiyografik ölçümlere göre AF riski için düzeltilmiş risk oranları (49 Nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

		Risk Oranları (%95 GA)	
Ekokardiyografik Parametre	Parametre Artışı	Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş	Yaş, cinsiyet ve risk faktörlerine göre düzeltilmiş
Sol atriyum çapı	5 mm	1.42 (1.24-1.64)§	1.31 (1.14-1.52)t
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	5mm	1.24 (1.03-1.48)*	1.13 (0.94-1.36)
Ventriküler septal duvar kalınlığı	2mm	1.40 (1.20-1.62)§	1.34 (1.14-1.57)t
Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı	2mm	1.56 (1.28-1.90)§	1.45 (1.17-1.79)t

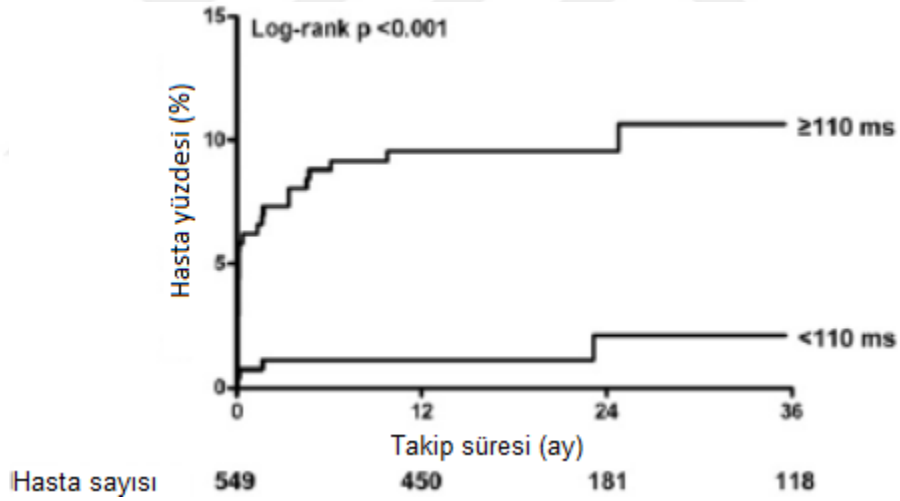
*P<0.05; tPs0.005; tP<0.0005; §P<0.0001.
Kısaltmalar: GA:güven aralığı; Risk faktörleri:Hipertansiyon, Koroner arter hastalığı,konjestif kalp yetmezliği,kalp kapak hastalığı ve diyabet;

2 boyutlu EKO ölçümleri haricinde de AF için risk öngördürebilecek diyastolik parametreler de literatürde gösterilmiştir. Li ve arkadaşları diyastolik disfonksiyon göstergesi olan E/e' nün (E erken transmitral akım velositesi, e' erken diyastolik mitral anüler velosite) AF ablasyonu sonrası AF rekürrensi için bağımsız bir öngördürücü olduğunu göstermiştir. Ablasyon öncesi E/e' nün 11.2 den büyük olması AF rekürrensi ile ilişkili çıkmıştır (50).

Göreceli olarak yeni klinik kullanıma girmeye başlayan strain ölçümlerinin de AF riskini predikte etmede kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Shaikh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada speckle sol atriyum strain ve sertlik indeksinin AF için yapılan kardiyoversiyon sonrasında hastaların sinüs ritminde kalmalarını predikte ettiği gösterilmiştir. Kardiyoversiyon sonrası longitudunal sol atriyum strain değerlerindeki değişiklikler takipte sinüs ritminde kalanlarda, rekürren AF ye girenlere oranlara anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (50).

Atriyal elektromekanik ileti gecikmesi olarak adlandırılan intra ve inter atriyal ileti sürelerinin uzaması artmış AF riski ile ilişkilidir (51). İntra ve inter atriyal ileti gecikmeleri intrakardiyak kateterler ile ölçülmekte iken ve 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'den elde edilen P dalga süresi, PDD ve başka bazı parametreler ile de atriyal ileti süresi hakkında veri oluşturulabilmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda kullandığımız yakın dönemde tarif edilmiş bir ekokardiyografik yöntemi olan PA-TDI ile de inter ve intra atriyal ileti gecikmeleri ölçülebilmektedir. Bu yöntemle D II derivasyonundaki P dalgasının başlangıcından doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik mitral anüler velositenin başlangıcına kadar olan süre ölçülmektedir. PA TDI süresinin uzaması yeni başlangıçlı AF yi, STEMI sonrası AF'yi ve kateter ablasyonu sonrası AF rekürrensini öngördürtmektedir (Şekil 1) (52,53,54).

Şekil 1.STEMI sonrası Medyan PA-TDI süresine göre yeni AF gelişme yüzdesini tahmin eden Kaplan-Meier eğrileri (53 Nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışmanın Türü

Bu çalışma Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine AKS tanısı ile yatırılan hastalarla yapılan kesitsel bir çalışmadır. Araştırma hastanemiz etik kurulu tarafından 27/02/2017 tarihli 35/17nolu karar ile onaylanmıştır.

3.2.Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurup Akut Koroner Sendrom Tanısı (STEMI, NSTE-AKS) ile yatışı yapılıp ikili antiagregan tedavi alan ve çalışma için dışlama kriteri olmayan hastalar alındı.

3.3.Araştırma Dışlama Kriterleri

- AF varlığı
- Ciddi Kalp Kapak Hastalığı
- Atriyal infarktüs
- Digoksin kullanımı
- Antiaritmik ilaç kullanımı
- Kalp pili ritmi
- Kronik böbrek yetmezliği
- Nefrotik Sendrom
- Akut böbrek yetmezliği
- Malignite
- Kronik sistemik inflamatuvar hastalıklar (SLE, RA, Sjögren, Chron Hastalığı v.b.)
- Hayatının herhangi bir döneminde SVO geçirilmesi (iskemik veya hemorajik)
- Son 15 gün içinde geçirilmiş veya akut enfeksiyon varlığı
- Karaciğer yetmezliği (hepatik ensefalopati, kcft'nin >3 kat olması)
- Gebelik, laktasyon
- Hipotiroidi ve hipertiroidi

- Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
- Pulmoner emboli
- Sepsis

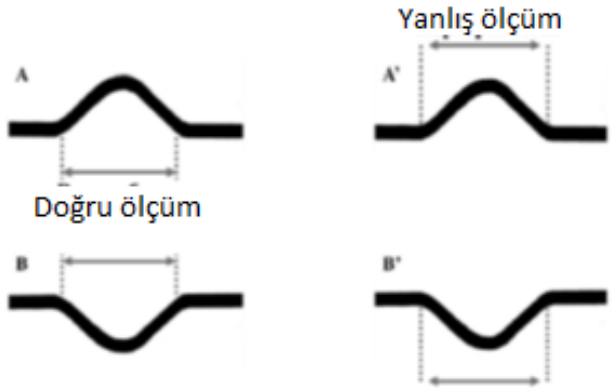
Dahil olma kriterlerini sağlayan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve özgeçmişleri gibi demografik bilgileri kayıt edildi. Hastaların glukoz, kreatinin, lipid profili, hemoglobin, beyaz küre, platelet, troponin değerleri gibi laboratuvar değerleri, fizik muayene bulguları ve hastalara uygulanan medikal tedaviler kayıt altına alındı. Hastalar güncel akut koroner sendrom tedavi kılavuzları doğrultusunda tedavi edildi ve optimal medikal tedavileri verildi. İki grup arasında beta bloker ve ACE inhibitörü kullanımı arasında farklılık saptanmadı.

3.4.Elektrokardiyografik Ölçümler

Çalışmaya alınan hastaların takipleri sırasında çekilen 12 derivasyonlu yatış ve taburculuk EKG'leri dijital ortama aktarılarak kayıt altına alındı. PDD ve P max sağ lateral dekübit yatar pozisyonda, diğer pozisyonlara göre daha kısa olduğu literatürde gösterilmiştir (55). Literatürdeki bu bilgiler ışığında ve standardizasyon sağlanması amacı ile çalışmamızda hastaların supin pozisyonda çekilen EKG'leri kullanıldı. PDD manuel veya bilgisayar destekli dijital sistemlerle de hesaplanabilir. Ancak dijital ölçüm, manuel ölçüme göre daha doğru ölçümler sağlar (16). Bu bağlamda çalışmamızda ölçümlerin doğruluğunu arttırmak için EKG'ler dijital ortamda belirli oranlarda görsel olarak büyülterek ölçümler yapıldı. Atriyal infarktüs çalışmanın dışlama kriteri arasında yer aldığı için V5 ve V6 da P-Ta segmentinde >0,5 mm elevasyonla birlikte V1, V2 de resiprokal değişik olması, D I de P-Ta segmentinde >0,5 mm elevasyon la birlikte D II, D III de depresyon olması, prekordiyal derivasyonlarda >1,5 mm P-Ta segment depresyonu olması, atriyal aritmilerle birlikte D I, D II, D III derivasyonlarında >1,2 mm P-Ta depresyonu olması kriterlerinden biri olan hastalar atriyal infarktüslü kabul edilerek çalışma dışı bırakıldı (56). P dalgası süresi ölçülürken izoelektrik hattan aşağı veya yukarı doğru saptanabilen ilk açının olduğu yer P dalgasının başlangıcı, izoelektrik hatta döndüğü yer ise P dalgasının sonu olarak kabul edildi (Şekil 2, 16). Her bir 12 derivasyonlu EKG de en uzun süren P dalgası süresi P max, en kısa süren P dalgası süresi P min olarak kayıt altına alındı. P max değerinden P min değeri çıkarılarak PDD değerine ulaşıldı. Hastaların taburculuk öncesi çekilen EKG'lerinde PDD değerleri hesaplanarak diğer

EKG verileri (kalp hızı, QRS süresi vb.) ile birlikte kayıt edildi. Ölçümler hastaların aldığı antiagregan tedaviye kör olarak yapıldı.

Şekil 2.P dalgası süresinin uygun ölçümü (16 Nolu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)



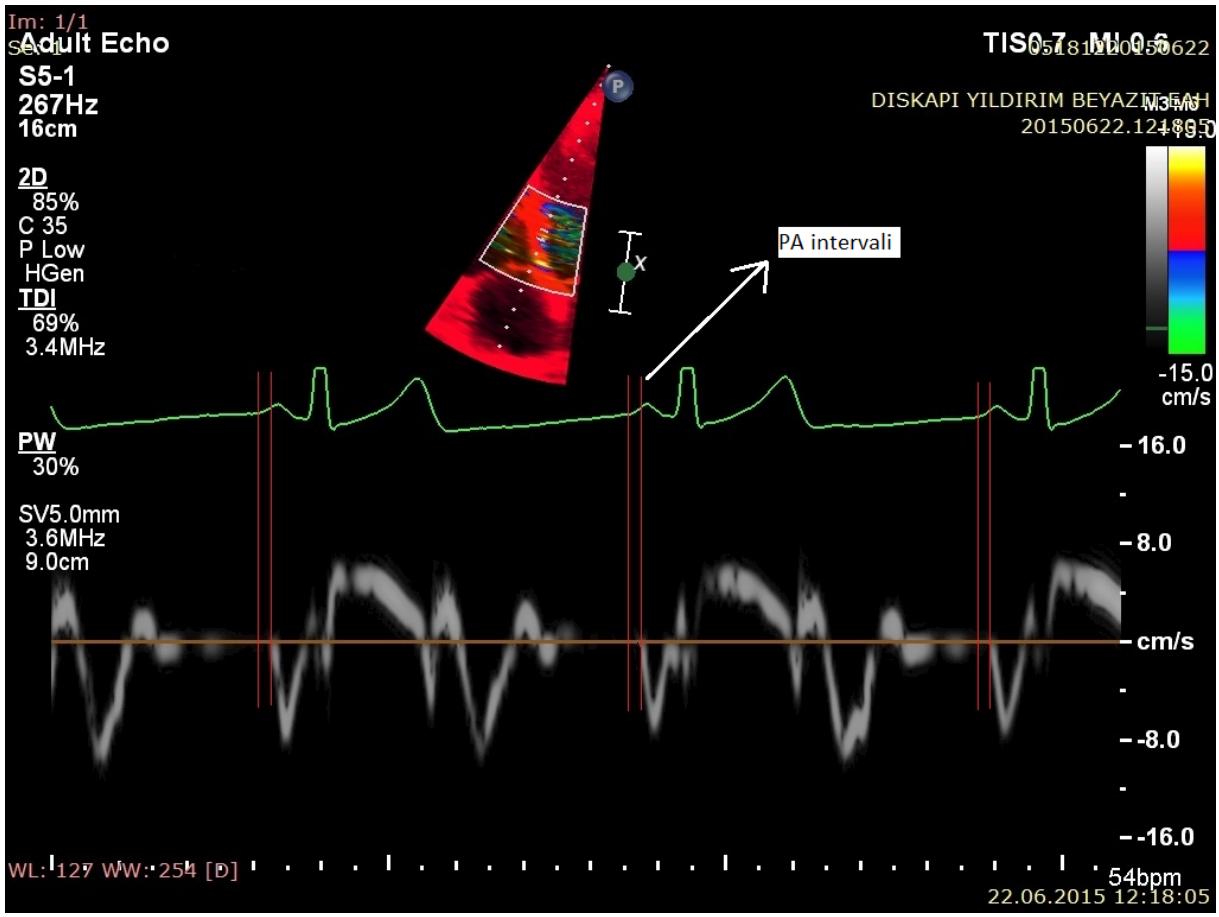
3.5.Ekokardiyografik Ölçümler

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Philips Healthcare iE33 xMATRIX Echocardiography (Philips Medical System, Andover, MA) cihazı ve S5-1 transdüseri ile yapıldı. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda yapıldı. Hastaların ekokardiyografileri taburculuk öncesi yapıldı. Tüm ölçümler tek derivasyonlu, sürekli EKG monitörizasyonu eşliğinde yapıldı. Ölçümler hastaların aldığı antiagregan tedaviye kör olarak yapıldı. Parasternal uzun eksen kesitinde sol ventrikül çapı, sol atriyum çapı ve duvar kalınlıkları gibi bazal ölçümler yapıldı. Kapaklar CW, PW ve renkli Doppler görüntüleme ile darlık ve yetmezlik açısından değerlendirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson biplane ölçüm kuralı kullanılarak, apikal 4 ve 2 boşluk görüntü pencerelerinden alınan görüntüler üzerinden ölçüldü.

Atriyumun elektromekanik özellikleri doku Doppler görüntüleme kullanılarak değerlendirildi. Nyquist limiti 15-20 cm/sn olarak ayarlandı ve miyokardiyal velositelerin spektral görüntülerini optimize etmek için monitor tarama hızı 50-100 mm/sn olarak seçildi. Doku Doppler inceleme için apikal 4 boşluk penceresi kullanıldı. PW Doppler kürsörü doku Doppler modunda apikal 4 boşluk pencereden sol ventrikül lateral, septal ve sağ ventrikül triküspid anülüse koyularak kayıtlar alındı. Her bir anülüsten miyokardiyal sistolik (S), erken diyastolik (E') ve atriyal sistolik (A) dalgalarının ölçümleri yapıldı.

Atriyal elektromekanik gecikme (PA) P dalgasının başlangıcından, doku Doppler incelemedeki A dalgasının başlangıcına kadar olan interval olarak kabul edildi. (Şekil 3) Lateral mitral, septal mitral ve triküspid anülüsden ölçülen PA intervalleri sırasıyla PA lateral, PA septal ve PA triküspid olarak adlandırıldı. Lateral ve triküspid PA intervalleri arasındaki fark interatriyal elektromekanik disosiasyon (EMD), septal ve triküspid PA intervalleri arasındaki fark sağ intraatriyal EMD, lateral ve septal PA intervalleri arasındaki fark sol intraatriyal EMD olarak kabul edildi.

Şekil 3. Doku Doppler inceleme ile PA intervali ölçümü



3.6.İstatiksel Analiz

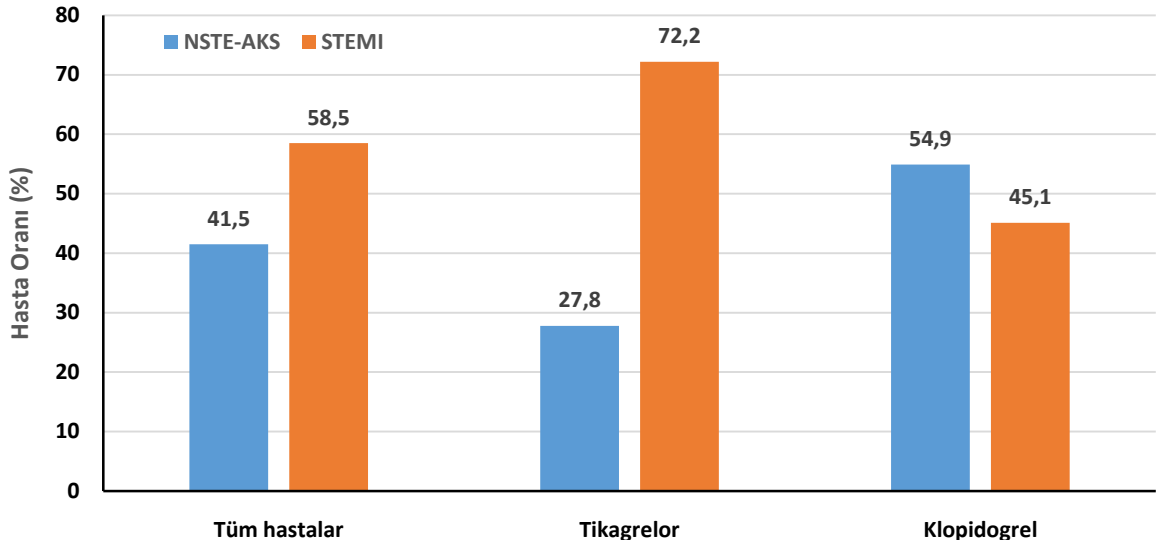
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı SPSS istatistik programı, versiyon 20 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım

gösterenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca ve en düşük değer-en yüksek değer şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler için Student t-test, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Antiplatelet grupları arasında ve AKS alt gruplarında anlamlı bulunan karıştırıcı faktörlerin (yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, KAH hikayesi, 24. saat Troponin, QTc, sol atriyum çapı, deselerasyon zamanı ve sol ventriküler IVRT) etkileri arındırılarak antiplatelet tipleri ile P dalga süresi, p dalga dispersiyonu ve EMD değerleri arasındaki ilişki ANCOVA analizi ile değerlendirildi. P dalga süresi, P dispersiyonu, interatriyal EMD, sağ intraatriyal EMD ve sol intraatriyal EMD değerleri ile sayısal olan demografik ve klinik bulgular arasındaki ilişki normal dağılım gösteren değişkenler Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma için 1036 hasta tarandı. Taranan bu hastalardan 88 hasta EKG de atriyal infarkt kriterleri, 45 hasta AF öyküsü, 21 hasta son dönem böbrek yetmezliği, 20 hasta ciddi kalp kapak hastalığı, 18 hasta mekanik ventilasyon ihtiyacı, 10 hasta serebrovasküler olay, 8 hasta tiroid fonksiyon bozukluğu, 5 hasta kalıcı pacemaker ve 4 hasta digoksin kullanımı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Araştırma popülasyonu 410 tikagrelor (%49.3) ve 421 klopidogrel (%50.6) alan hasta olmak üzere 831 hastadan oluştu. Çalışmadaki hastaların 486'sı (58.5%) STEMI, 345'i (41.5%) NST-AKS tanısı almıştı. Tikagrelor alan grupta STEMI tanılı hasta oranı klopidogrel grubuna kıyasla yüksek saptandı (%72.2 karşı %45.2; p<0.001) (Şekil 4).

Şekil 4. AKS tipinin antiplatelet tedavilere göre dağılımı



Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortalamasının 61.79±11.97, VKİ ortalamasının 27.75±4.56 kg/m² olduğu belirlendi. Hastaların 608'i (73.2%) erkekti. Hastaların %49.9'unda HT, %29.5'inde DM, %32.9'unda öncesinde KAH öyküsü, %9'nun KOAH olduğu saptandı. Hastaların %50.5'i sigara kullanmaktaydı. Hastaların yaş, VKİ ve ek komorbiditelerinde iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Hastalardaki taburculuk öncesi muhtemel ilaç tedavisine bağlı dispne sıklığı %4.7 olarak saptandı. (tikagrelor grubunda: n=25 (%6.1); klopidogrel grubunda: n=14 (%3.3), p=0.059)

Hastaların ortalama bazal serum kreatinin düzeyi 1.05±0.22 mg/dL, ortalama LDL düzeyi 128.85±35.15 mg/dL, ortanca lökosit düzeyi 10.4 10^3/µL, ortalama hemoglobin düzeyi 14.41±1.80 g/dL ve ortalama platelet düzeyi 251.57±75.59 10^3/µL olarak bulundu ve iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Tikagrelor alan grupta ortalama LDL ve HDL düzeyi klopidogrel alan gruba kıyasla yüksekti (sırasıyla, 131.33±34.39 karşı 126.37±35.75; $p=0.045$ ve 40.15±8.54 karşı 38.75±8.77; $p=0.024$). Tüm hastalarda ortanca 24. saat Troponin düzeyi 11.59 ng/mL idi ve tikagrelor alan hastalarda klopidogrel alan gruba kıyasla yüksek saptandı (14.16 karşı 9.61 ng/mL; $p=0.003$). Çalışmadaki tüm hastaların temel klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri Tablo 3'de belirtilmiştir.

Çalışmamızda hastaların elektrokardiyografik analizlerinde maksimum P dalga süresi (P maks) ve P dalga dispersiyonu (PDD) gibi AF'yi predikte eden parametrelerde tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. (P maks: 107.17±16.79 karşı 107.16±16.48, $p=0.993$, PDD: 40.98±12.94 karşı 40.06±12.55, $p=0.304$) Çalışmamızdaki diğer elektrokardiyografik ölçümler Tablo 4 de verilmiştir.

Çalışmadaki hastaların ekokardiyografilerinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) ve sol ventriküler diyastol sonu çapında (DSÇ) tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (EF: 48.33±8.98 karşı 49.27±10.26, $p=0.168$, DSÇ: 5.43±0.32 karşı 5.44±0.40, $p=0.813$). Hastaların diyastolik fonksiyonları gösteren parametrelerinde ve AF öngördürücüsü olan interatriyal-intraatriyal elektromekanik disosiasyon parametrelerinde gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ekokardiyografik ölçümler ayrıntılı olarak Tablo 5'de verilmiştir.

NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla ortalama yaş düşük saptandı (61.22±11.84 karşı 64.03±12.19; $p=0.043$), ayrıca hipertansiyon oranı (%46.5 karşı %61.0; $p=0.010$) ve KAH hikayesi (%31.6 karşı %43.7; $p=0.030$) de düşük saptandı. NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla ortalama total kolesterol değeri (200.04±40.8 karşı 186.76±49.06; $p=0.018$), ortalama LDL değeri (130.66±32.62 karşı 122.46±36.52; $p=0.047$) ve ortalama HDL değeri (40.51±8.4 karşı 38.12±9.35; $p=0.026$) yüksek saptandı. NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla ortalama kalsiyum değeri (9.27±0.43 karşı 9.06±0.63;

p<0.001) ve ortalama albümin değeri (3.92±0.36 karşı 3.79±0.52; p=0.032) yüksek saptandı (Tablo 6).

Tablo 3. Hastaların temel klinik, demografik ve laboratuvar karakteristikleri

	Tüm popülasyon n=831	Tikagrelor n=410	Klopidogrel n=421	p
Yaş (yıl)	61.79±11.97	61.04±11.26	62.51±12.59	0.076
Vücut kitle indeksi(kg/m^2)	27.75±4.56	27.79±4.69	27.70±4.44	0.764
Cinsiyet, n(%)				
Erkek	608 (73.2)	307 (74.9)	301 (71.5)	0.271
Kadın	223 (26.8)	103 (25.1)	120 (28.5)	
AKS tipi, n(%)				
NSTE-AKS	345 (41.5)	114 (27.8)	231 (54.9)	<0.001*
STEMI	486 (58.5)	296 (72.2)	190 (45.1)	
DM (n, %)	247 (29.7)	114 (27.8)	133 (31.6)	0.232
HT (n, %)	420 (50.5)	199 (48.5)	221 (52.1)	0.254
Sigara (n, %)	420 (50.5)	220 (53.7)	200 (47.5)	0.076
KAH öyküsü (n, %)	273 (32.9)	123 (30.0)	150 (35.6)	0.084
KOAH (n, %)	75 (9.0)	32 (7.8)	43 (10.2)	0.226
Glukoz (mg/dl)	122 (50-459)	126 (51-459)	118 (50-439)	0.084
Hemoglobin (g/dl)	14.41±1.80	14.5±1.74	14.31±1.85	0.139
Lökosit (10^3/uL)	10.4 (4.5-35.3)	10.7 (4.5-35.3)	10.2 (5.5-27.3)	0.059
Platelet (10^3/uL)	251.57±75.59	253.89±78.38	249.3±72.78	0.382
Kreatinin (mg/dl)	1.05±0.22	1.05±0.20	1.05±0.24	0.857
Total kolesterol (mg/dl)	191.22±45.15	193.21±44.15	189.21±46.11	0.222
LDL (mg/dl)	128.85±35.15	131.33±34.39	126.37±35.75	0.045*
HDL (mg/dl)	39.45±8.68	40.15±8.54	38.75±8.77	0.024*
Trigliserid (mg/dl)	136 (31-716)	138 (35-704)	133 (31-716)	0.741
TSH (mIU/L)	1.23 (0.01-5.96)	1.22 (0.01-5.96)	1.24 (0.01-5.91)	0.914
Potasyum (mmol/L)	4.1±0.44	4.10±0.43	4.11±0.45	0.800
Kalsiyum (mg/dL)	9.11±0.6	9.15±0.58	9.08±0.61	0.083
Albümin (g/dL)	3.84±0.5	3.87±0.39	3.81±0.58	0.158
Troponin 24. Saat (ng/mL)	11.59 (0-100)	14.16 (0-100)	9.61 (0.01-100)	0.003*
LVEF (%)	48.8±9.65	48.33±8.98	49.27±10.27	0.168
DSÇ (cm)	5.44±0.37	5.44±0.32	5.44±0.40	0.808
Kalp hızı (atım/dk)	75.6±13.68	74.91±13.8	76.26±13.55	0.159
Sis. KB (mmHg)	134.65±26.17	136.3±26.62	133.06±25.67	0.077
Diy. KB (mmHg)	79.74±13.83	80.00±14.15	79.48±13.52	0.592

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd,normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: AKS:Akut koroner sendrom; STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü; NSTE-AKS: ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom; DM: Diyabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein; TSH: tiroid uyarıcı hormon; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; Sis. KB: Sistolik kan basıncı; Diy. KB: Diyastolik kan basıncı

Tablo 4. Tikagrelor ve klopidogrel gruplarının elektrokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	Tüm popülasyon n=831	Tikagrelor n=410	Klopidogrel n=421	p
P dalga süresi maksimum(msn)	107.17±16.14	107.17±15.79	107.16±16.48	0.993
P dalga süresi minimum (msn)	66.66±14.65	66.2±13.66	67.1±15.56	0.376
QT (msn)	388.74±37.02	390.54±38.55	387.06±35.5	0.226
QTc (msn)	422.74±32.12	423.33±32.52	422.19±31.78	0.645
QRS süresi (msn)	99.89±15.48	99.54±14.1	100.22±16.7	0.571
P dalga dispersiyonu (msn)	40.51±12.75	40.98±12.94	40.06±12.56	0.304

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± sd olarak belirtilmiştir.

Tablo 5. Tikagrelor ve klopidogrel gruplarının ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	Tüm popülasyon n=831	Tikagrelor n=410	Klopidogrel n=421	p
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	48.8±9.65	48.33±8.98	49.27±10.27	0.168
Sol atriyum (mm)	3.68±0.42	3.65±0.38	3.70±0.46	0.167
Arka duvar (cm)	1.02±0.12	1.02±0.12	1.02±0.13	0.897
Septal duvar (cm)	1.08±0.14	1.09±0.14	1.08±0.15	0.721
Deselerasyon zamanı (msn)	208 (80-545)	208 (101-545)	209.5 (80-472)	0.476
E (cm/sn)	73 (38-170)	74 (38-170)	72 (38-129)	0.623
A (cm/sn)	74 (9.4-282)	73 (34-138)	75 (9.4-282)	0.243
E’ (cm/sn)	7.2 (3-151.2)	7.3 (3-151)	7.1 (3.2-151.2)	0.151
LV IVRT (msn)	101.75±25.29	102.7±26.13	100.85±24.5	0.476
PA lateral (msn)	47.44±4.92	47.49±5.58	47.38±4.20	0.820
PA septal (msn)	34.98±4.11	35.19±4.91	34.78±3.15	0.337
PA triküspid (msn)	23.15±3.96	23.39±4.83	22.92±2.89	0.259
Interatriyal EMD (msn)	24.29±3.15	24.11±3.06	24.46±3.23	0.279
Sağ intraatriyal EMD (msn)	11.83±1.36	11.81±1.39	11.86±1.33	0.693
Sol intraatriyal EMD (msn)	12.45±2.85	12.3±2.73	12.59±2.96	0.314

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd,normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.

Kısaltmalar: E: erken transmitral akım velositesi; A: geç transmitral akım velositesi; E’; erken diyastolik mitral anüler velosite; LV IVRT: sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon süresi; EMD: elektromekanik disosiasyon

NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla ortalama yaş düşük saptandı (61.22±11.84 karşı 64.03±12.19; p=0.043), ayrıca hipertansiyon oranı (%46.5 karşı %61.0; p=0.010) ve KAH hikayesi (%31.6 karşı %43.7; p=0.030) de düşük saptandı. NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla

ortalama total kolesterol değeri (200.04±40.8 karşı 186.76±49.06; p=0.018), ortalama LDL değeri (130.66±32.62 karşı 122.46±36.52; p=0.047) ve ortalama HDL değeri (40.51±8.4 karşı 38.12±9.35; p=0.026) yüksek saptandı. NSTE-AKS hastalarda tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla ortalama kalsiyum değeri (9.27±0.43 karşı 9.06±0.63; p<0.001) ve ortalama albümin değeri (3.92±0.36 karşı 3.79±0.52; p=0.032) yüksek saptandı (Tablo 6).

STEMI hastalarda ise tikagrelor alan grupta klopidogrel alan gruba kıyasla temel demografik ve laboratuvar karakteristiklerine ait değişkenlerden sadece ortalama sistolik kan basıncı sınırda anlamlılık gösterdi (134.52±26.57 karşı 129.76±24.48; p=0.050) (Tablo 6).

Tablo 6. AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından hastaların temel klinik, demografik ve laboratuvar karakteristikleri

	NSTE-AKS		p	STEMI		p
	Tikagrelor n=114	Klopidogrel n=231		Tikagrelor n=296	Klopidogrel n=190	
Yaş (yıl)	61.22±11.84	64.03±12.19	0.043*	60.97±11.05	60.67±12.86	0.785
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	28.37±5.13	27.98±4.64	0.488	27.57±4.5	27.35±4.15	0.585
Cinsiyet, n(%)						
Erkek	84 (73.7)	165 (71.4)	0.660	223 (75.3)	136 (71.6)	0.357
Kadın	30 (26.3)	66 (28.6)		73 (24.7)	54 (28.4)	
DM (n, %)	32 (28.1)	75 (32.5)	0.406	82 (27.7)	58 (30.5)	0.502
HT (n, %)	56 (49.1)	142 (61.5)	0.029*	143 (48.3)	79 (41.6)	0.146
Sigara (n, %)	53 (46.5)	104 (45.0)	0.797	167 (56.4)	96 (50.5)	0.203
KAH öyküsü (n, %)	36 (31.6)	101 (43.7)	0.030*	87 (29.4)	49 (25.8)	0.388
KOAH (n, %)	11 (9.6)	23 (10.0)	0.928	21 (7.1)	20 (10.5)	0.184
Glukoz (mg/dl)	112.5 (72-294)	112(56-439)	0.684	133.5 (51-459)	130 (50-396)	0.373
Hemoglobin (g/dl)	14.27±1.73	14.11±1.81	0.431	14.59±1.75	14.56±1.87	0.890
Lökosit (10^3/uL)	9.25 (4.5-25.4)	9.5(5.5-25.6)	0.412	11.3 (4.8-35.3)	11.2 (6.2-27.3)	0.965
Platelet (10^3/uL)	246.55±87.38	239.02±78.5	0.420	256.72±74.59	261.87±63.08	0.432
Kreatinin (mg/dl)	1.03±0.21	1.06±0.25	0.230	1.06±0.2	1.03±0.23	0.149
Total kolesterol (mg/dl)	200.04±40.8	186.76±49.06	0.018*	190.63±45.15	192.14±42.27	0.725
LDL (mg/dl)	130.66±32.62	122.46±36.52	0.047*	131.58±35.09	131.07±34.31	0.875
HDL (mg/dl)	40.51±8.4	38.12±9.35	0.026*	40.02±8.61	39.49±8	0.514
Trigliserid (mg/dl)	146.5 (61-486)	136 (31-716)	0.217	133.5 (35-704)	131 (37-701)	0.880
TSH (mIU/L)	1.42 (0.01-5.75)	1.34 (0.01-5.91)	0.493	1.18 (0.01-5.96)	1.12 (0.01-5.34)	0.576
Potasyum (mmol/L)	4.12±0.37	4.13±0.46	0.971	4.09±0.46	4.09±0.43	0.926
Kalsiyum (mg/dL)	9.27±0.43	9.06±0.63	<0.001*	9.11±0.63	9.1±0.57	0.905
Albümin (g/dL)	3.92±0.36	3.79±0.52	0.032*	3.85±0.4	3.83±0.67	0.838
Troponin 24. Saat (ng/mL)	3.05 (0-99)	1.65 (0.01-100)	0.890	26.98 (0-100)	32.75 (0.12-100)	0.118
LVEF (%)	53.65±8.66	52.47±9.88	0.283	46.22±8.22	45.33±9.35	0.281
DSÇ (cm)	5.46±0.32	5.45±0.39	0.803	5.43±0.33	5.44±0.42	0.738
Kalp hızı (atım/dk)	75.28±13.37	76.51±12.89	0.413	74.78±13.98	75.95±14.34	0.372
Sis. KB (mmHg)	140.88±26.3	135.73±26.34	0.090	134.52±26.57	129.76±24.48	0.050*
Diy. KB (mmHg)	79.76±14	80.05±13.78	0.854	80.09±14.23	78.77±13.19	0.311

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd,normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: AKS:Akut koroner sendrom; STEMI: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü; NSTE-AKS: ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom; DM: Diyabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; ; LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein; TSH: tiroid uyarıcı hormon; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; Sis. KB: Sistolik kan basıncı; Diy. KB: Diyastolik kan basıncı

NSTEMI-AKS hastalarda ve STEMI hastalarda antiplatelet tedavi grupları açısından elektrokardiyografik veriler anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7. AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından elektrokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	NSTE-AKS		p	STEMI		p
	Tikagrelor n=114	Klopidogrel n=231		Tikagrelor n=296	Klopidogrel n=190	
P dalga süresi maks.(msn)	108.62±14.48	108.22±16.67	0.820	106.62±16.26	105.86±16.2	0.617
P dalga süresi min.(msn)	67.46±13.95	67.46±15.79	0.999	65.72±13.54	66.67±15.3	0.477
QT (msn)	388.3±41.3	389.38±36.81	0.829	391.36±37.54	384.52±33.94	0.063
QTc (msn)	418.34±32.14	421.69±32.3	0.428	425.17±32.53	422.73±31.3	0.453
QRS süresi (msn)	98.6±12.26	101.93±18.91	0.086	9.89±14.73	98.34±13.69	0.289
P dalga dispersiyonu (msn)	41.16±13.8	40.76±13.55	0.799	40.9±12.62	39.19±11.18	0.132

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama ± sd olarak belirtilmiştir.

NSTE-AKS grubunda tikagrelor alan hastalarda klopidogrel alan hastalara kıyasla ortalama septal duvar kalınlığı düşüktü (1.06±0.16 karşı 1.1±0.15; p=0.044) (Tablo 10). STEMI grubunda tikagrelor alan hastalarda klopidogrel alan hastalara kıyasla ortalama septal duvar kalınlığı düşüktü (1.09±0.13 karşı 1.06±0.14; p=0.006) (Tablo 8).

Tikagrelor kullanan hastalarda maksimum P dalga süresi ile sol atriyum boyutları arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r = 0.261; p=0.009), E değeri ile de düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r = 0.256; p=0.035). P dalga süresi minimum ile sol atrium boyutları arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r = 0.263; p=0.015). P dalga dispersiyonu ile ilişki gösteren değişken saptanmadı (p>0.05) (Tablo 9).

Klopidogrel kullanan hastalarda P dalga süresi maksimum ile QRS süresi arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r = 0.322; p=0.025), PA lateral değeri ile de düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı (r = 0.273; p=0.035). P dalga süresi minimum ile deselerasyon zamanı (r = 0.279; p=0.044), (r= 0.282; p=0.012), sol ventriküler IVRT (r= 0.288; p=0.009), PA lateral (r= 0.287; p=0.010), PA septal (r= 0.297; p=0.006) değerleri arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. P dalga dispersiyonu ile ilişki gösteren değişken saptanmadı (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 8. AKS tipine göre antiplatelet kullanımı açısından ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	NSTE-AKS		p	STEMI		p
	Tikagrelor	Klopidogrel		Tikagrelor	Klopidogrel	
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	53.65±8.66	52.47±9.88	0.283	46.22±8.22	45.33±9.35	0.281
Sol atriyum (mm)	3.70±0.41	3.79±0.46	0.066	3.64±0.37	3.58±0.43	0.099
Arka duvar (cm)	1.00±0.13	1.03±0.13	0.123	1.03±0.11	1.01±0.12	0.250
Septal duvar (cm)	1.06±0.16	1.10±0.15	0.044*	1.09±0.13	1.06±0.14	0.006*
Deselerasyon zamanı (msn)	246(101-468)	248.5(105-472)	0.970	197(101-545)	193.5(80-454)	0.415
E (cm/sn)	72(44-170)	72(38-129)	0.712	74(38-125)	72.5(40-123)	0.795
A (cm/sn)	75.5(44-136)	81(33-282)	0.714	71.5(34-138)	73(9.4-140)	0.436
E' (cm/sn)	7.6(3-13.6)	7.3(3.2-13.8)	0.166	7.2(4.2-151)	7(3.4-151.2)	0.326
LV IVRT (msn)	108.47±21.81	103.37±25.17	0.275	100.96±27.13	99.44±24.11	0.631
PA lateral (msn)	49.02±6.12	48.51±4.36	0.635	47.03±5.35	46.74±3.98	0.611
PA septal (msn)	36.37±5.74	35.43±3.59	0.337	34.84±4.60	34.42±2.82	0.368
PA triküspid (msn)	24.49±5.80	23.66±3.36	0.396	23.06±4.47	22.51±2.51	0.213
Interatriyal EMD (msn)	24.53±3.74	24.86±3.33	0.644	23.98±2.82	24.23±3.16	0.493
Sağ intraatriyal EMD (msn)	11.88±1.56	11.77±1.23	0.672	11.78±1.34	11.91±1.39	0.440
Sol intraatriyal EMD (msn)	12.65±3.52	13.09±3.24	0.504	12.20±2.45	12.32±2.77	0.697

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd,normal dağılım göstermeyen parametreler median (en düşük değer-en yüksek değer) olarak ve kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak belirtilmiştir.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
Kısaltmalar: E: erken transmitral akım velositesi; A: geç transmitral akım velositesi; E'; erken diyastolik mitral anüler velosite; LV IVRT: sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon süresi; EMD: elektromekanik disosiasyon

Tikagrelor kullanan hastalarda interatriyal EMD değerleri ile vücut kitle indeksi (r = 0.254; p=0.002) ve TSH (r = 0.261; p=0.015) değerleri arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı, QT süresi ile düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı (r= -0.300; p=0.012). Sol intraatriyal EMD değerleri vücut kitle indeksi (r = 0.245; p=0.001) ve TSH (r = 0.300; p=0.008) düzeyleri arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı, QT süresi ile düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı (r= -0.276; p= 0.027) (Tablo 10).

Klopidogrel kullanan hastalarda interatriyal EMD düzeyleri ile sol ventriküler IVRT (r = 0.293; p= 0.005) değerleri arasında düşük düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Sağ intraatriyal EMD düzeyleri ile deselerasyon zamanı (r = 0.296; p=0.029), sol ventriküler IVRT (r= 0.280; p=0.020) değerleri arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Sol intraatriyal EMD düzeyleri ile deselerasyon zamanı (r = 0.299; p=0.013) arasında düşük düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 9. Antiplatelet tedavilere göre P dalga süresi ve dispersiyonu ile ilişkili demografik ve klinik bulgular

	Tikagrelor						Klopidogrel					
	P dalga süresi (maks)		P dalga süresi (min)		P dalga dispersiyonu		P dalga süresi (maks)		P dalga süresi (min)		P dalga dispersiyonu	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0.023	0.647	-0.010	0.839	0.039	0.439	-0.045	0.364	-0.123	0.102	0.093	0.097
Vücut kitle indeksi(kg/m^2)	0.073	0.142	0.002	0.963	0.087	0.083	0.065	0.194	0.067	0.174	0.001	0.986
Glukoz (mg/dl)	-0.014	0.781	-0.056	0.258	0.043	0.393	-0.056	0.258	0.008	0.867	-0.083	0.090
Hemoglobin (g/dl)	-0.053	0.289	-0.027	0.582	-0.036	0.476	0.004	0.931	0.012	0.803	-0.010	0.845
Lökosit (10^3/uL)	-0.042	0.402	-0.031	0.529	-0.018	0.720	0.130	0.088	0.136	0.065	0.003	0.958
Platelet (10^3/uL)	0.071	0.154	0.070	0.162	0.013	0.790	0.062	0.207	0.041	0.400	0.030	0.539
Kreatinin (mg/dl)	0.056	0.272	0.009	0.861	0.058	0.250	0.049	0.340	0.058	0.257	-0.008	0.869
Total kolesterol (mg/dl)	0.052	0.317	0.086	0.094	-0.028	0.582	0.039	0.458	0.066	0.200	-0.031	0.555
LDL (mg/dl)	0.000	0.999	0.037	0.462	-0.039	0.439	0.036	0.474	0.070	0.164	-0.039	0.440
HDL (mg/dl)	0.002	0.966	0.031	0.549	-0.029	0.564	0.060	0.242	0.002	0.965	0.075	0.140
Trigliserid (mg/dl)	0.024	0.635	0.037	0.477	-0.009	0.862	-0.028	0.588	-0.009	0.859	-0.025	0.626
TSH (mIU/L)	0.023	0.662	0.011	0.834	0.016	0.756	0.016	0.754	0.013	0.804	0.005	0.916
Potasyum (mmol/L)	-0.031	0.530	-0.050	0.316	0.015	0.771	0.044	0.370	0.066	0.180	-0.024	0.631
Kalsiyum (mg/dL)	-0.001	0.980	0.090	0.070	-0.097	0.077	0.095	0.064	0.146	0.103	-0.056	0.254
Albümin (g/dL)	-0.063	0.348	0.116	0.082	-0.196	0.103	0.120	0.072	0.188	0.083	-0.077	0.224
Troponin 24. Saat (ng/mL)	0.037	0.474	0.031	0.552	0.014	0.788	-0.040	0.420	-0.006	0.901	-0.045	0.365
LVEF (%)	0.000	0.995	0.051	0.314	-0.053	0.290	0.004	0.932	-0.030	0.552	0.042	0.398
DSÇ (cm)	-0.113	0.073	-0.011	0.855	-0.125	0.082	0.080	0.112	0.024	0.633	0.075	0.138
Kalp hızı (atım/dk)	-0.004	0.939	0.054	0.282	-0.061	0.219	0.036	0.459	0.025	0.613	0.017	0.729
Sis. KB (mmHg)	-0.018	0.725	0.011	0.825	-0.033	0.508	0.046	0.346	0.010	0.836	0.048	0.329
Diy. KB (mmHg)	-0.003	0.949	0.040	0.422	-0.046	0.357	0.074	0.135	-0.005	0.913	0.103	0.066
QT (msn)	-0.039	0.484	0.017	0.756	-0.066	0.234	0.040	0.457	0.056	0.301	-0.018	0.744
QT c (msn)	0.036	0.517	0.048	0.386	-0.007	0.900	0.045	0.405	0.009	0.868	0.046	0.397
QRS süresi (msn)	-0.034	0.546	0.103	0.065	-0.150	0.077	**0.322**	**0.025***	0.075	0.166	0.062	0.256
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	0.000	0.995	0.051	0.314	-0.053	0.290	0.004	0.932	-0.030	0.552	0.042	0.398
Sol atriyum (mm)	**0.261**	**0.009***	**0.263**	**0.015***	0.030	0.557	0.057	0.256	0.037	0.456	0.028	0.572
Arka duvar (cm)	0.034	0.500	0.028	0.582	0.012	0.810	-0.049	0.326	-0.114	0.082	0.076	0.126
Septal duvar (cm)	0.066	0.193	0.071	0.165	0.006	0.910	0.012	0.816	-0.094	0.060	0.131	0.088
Deselerasyon zamanı (msn)	-0.064	0.395	-0.008	0.918	-0.079	0.294	0.124	0.095	**0.279**	**0.044***	-0.025	0.736
E (cm/sn)	**0.256**	**0.035***	0.083	0.261	0.116	0.118	-0.072	0.322	-0.124	0.088	0.067	0.358
A (cm/sn)	0.094	0.209	0.050	0.508	0.071	0.344	-0.025	0.728	-0.125	0.087	0.136	0.062
E' (cm/sn)	-0.080	0.283	-0.054	0.474	-0.044	0.553	0.076	0.297	0.075	0.306	0.007	0.925
LV IVRT (msn)	0.070	0.351	0.102	0.172	-0.027	0.721	0.123	0.091	**0.282**	**0.012***	-0.075	0.304

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein; TSH: tiroid uyarıcı hormon; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; Sis. KB: Sistolik kan basıncı; Diy. KB: Diyastolik kan basıncı E: erken transmitral akım velositesi; A: geç transmitral akım velositesi; E'; erken diyastolik mitral anüler velosite; LV IVRT: sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon süresi

Tablo 10. Antiplatelet tedavilere göre EMD değerleri ile ilişkili demografik ve klinik bulgular

	Tikagrelor						Klopidogrel					
	Interatriyal EMD		Sağ intraatriyal EMD		Sol intraatriyal EMD		Interatriyal EMD		Sağ intraatriyal EMD		Sol intraatriyal EMD	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.113	0.124	-0.135	0.067	-0.059	0.428	0.008	0.914	0.078	0.279	-0.026	0.714
Vücut kitle indeksi(kg/m^2)	**0.254**	**0.002***	0.032	0.669	**0.245**	**0.001***	0.082	0.262	0.104	0.158	0.042	0.564
Glukoz (mg/dl)	0.035	0.639	-0.108	0.142	0.094	0.203	0.097	0.179	0.006	0.938	0.103	0.153
Hemoglobin (g/dl)	-0.011	0.876	0.025	0.733	-0.026	0.728	0.031	0.665	0.052	0.474	0.011	0.880
Lökosit (10^3/uL)	0.021	0.780	0.129	0.079	-0.043	0.563	-0.109	0.128	-0.009	0.904	-0.115	0.109
Platelet (10^3/uL)	-0.014	0.853	0.057	0.441	-0.044	0.548	-0.021	0.769	-0.057	0.430	0.002	0.973
Kreatinin (mg/dl)	0.115	0.121	0.066	0.371	0.095	0.200	-0.075	0.315	-0.013	0.867	-0.076	0.308
Total kolesterol (mg/dl)	0.070	0.358	0.152	0.095	-0.001	0.992	-0.016	0.832	-0.088	0.242	0.020	0.791
LDL (mg/dl)	0.128	0.085	0.156	0.085	0.064	0.394	-0.048	0.518	-0.127	0.083	0.005	0.946
HDL (mg/dl)	0.048	0.526	-0.077	0.308	0.094	0.213	0.072	0.333	0.070	0.343	0.047	0.528
Trigliserid (mg/dl)	0.001	0.987	0.173	0.123	-0.092	0.226	-0.084	0.271	-0.015	0.845	-0.086	0.256
TSH (mIU/L)	**0.261**	**0.015***	0.075	0.326	**0.300**	**0.008***	0.032	0.665	-0.015	0.843	0.042	0.573
Potasyum (mmol/L)	-0.008	0.910	-0.040	0.584	0.011	0.879	-0.063	0.387	0.081	0.266	-0.104	0.149
Kalsiyum (mg/dL)	-0.015	0.841	0.164	0.075	-0.100	0.174	0.033	0.650	0.048	0.506	0.014	0.845
Albümin (g/dL)	0.031	0.761	0.065	0.526	0.000	0.997	0.085	0.398	0.041	0.680	0.077	0.441
Troponin 24. Saat (ng/mL)	-0.056	0.450	-0.089	0.235	-0.017	0.816	-0.140	0.092	-0.103	0.151	-0.106	0.141
LVEF (%)	0.018	0.804	0.060	0.414	-0.010	0.891	0.014	0.849	-0.009	0.903	0.019	0.793
DSÇ (cm)	-0.037	0.639	0.018	0.821	-0.050	0.518	-0.012	0.868	0.021	0.768	-0.023	0.754
Kalp hızı (atım/dk)	0.140	0.069	0.014	0.850	0.149	0.084	0.007	0.926	-0.020	0.783	0.016	0.821
Sis. KB (mmHg)	0.194	0.079	0.063	0.404	0.185	0.093	0.140	0.093	0.130	0.101	0.046	0.524
Diy. KB (mmHg)	0.084	0.263	0.143	0.065	0.017	0.816	0.077	0.292	0.103	0.150	-0.010	0.887
QT (msn)	**-0.300**	**0.012***	-0.091	0.258	**-0.276**	**0.027***	-0.034	0.667	-0.002	0.976	-0.036	0.653
QT c (msn)	-0.098	0.221	-0.018	0.825	-0.099	0.215	0.045	0.573	-0.033	0.677	0.062	0.433
QRS süresi (msn)	0.093	0.247	-0.109	0.172	0.156	0.092	-0.046	0.558	0.018	0.820	-0.058	0.468
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	0.018	0.804	0.060	0.414	-0.010	0.891	0.014	0.849	-0.009	0.903	0.019	0.793
Sol atrium (mm)	0.136	0.066	0.021	0.774	0.142	0.087	0.057	0.428	0.095	0.187	0.020	0.783
Arka duvar (cm)	0.081	0.276	0.106	0.155	0.037	0.617	-0.066	0.363	0.058	0.423	-0.098	0.177
Septal duvar (cm)	0.117	0.116	0.118	0.113	0.071	0.340	-0.028	0.704	0.017	0.817	-0.037	0.606
Deselerasyon zamanı (msn)	0.028	0.709	0.042	0.576	0.009	0.901	0.146	0.097	**0.296**	**0.029***	0.088	0.234
E (cm/sn)	0.064	0.387	-0.184	0.113	0.169	0.092	-0.033	0.649	-0.049	0.501	-0.014	0.848
A (cm/sn)	0.105	0.158	-0.040	0.588	0.140	0.099	0.100	0.166	0.104	0.152	0.063	0.388
E' (cm/sn)	-0.007	0.928	-0.022	0.773	0.003	0.963	-0.128	0.076	-0.131	0.070	-0.081	0.263
LV IVRT (msn)	0.030	0.688	0.001	0.987	0.033	0.659	**0.293**	**0.005***	**0.280**	**0.020***	**0.299**	**0.013***

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

Kısaltmalar: LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein; TSH: tiroid uyarıcı hormon; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; DSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; Sis. KB: Sistolik kan basıncı; Diy. KB: Diyastolik kan basıncı E: erken transmitral akım velositesi; A: geç transmitral akım velositesi; E'; erken diyastolik mitral anüler velosite; LV IVRT: sol ventrikül izovolümetrik relaksasyon süresi

Antiplatelet grupları arasında ve AKS alt gruplarında anlamlı bulunan karıştırıcı faktörlerin (yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, KAH hikayesi, 24. saat Troponin, QT c, sol atriyum çapı, deselerasyon zamanı ve sol ventriküler IVRT) etkileri arındırılarak antiplatelet tipleri ile P dalga süreleri, p dalga dispersiyonu ve EMD değerleri arasındaki ilişki ANCOVA analizi ile değerlendirildi. Karıştırıcı faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında da antiplatelet kullanımı ile AF öngördürücüleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

Tablo 11. Karıştırıcı faktörlerin etkileri arındırılarak antiplatelet gruplarına göre P dalga süresi, P dalga dispersiyonu ve EMD düzeylerinin karşılaştırılması

	Tikagrelor n=410	Klopidogrel n=421	p
P dalga süresi maks.	107.17±15.79	107.16±16.48	0.361
P dalga süresi min.	66.2±13.66	67.1±15.56	0.604
P dalga dispersiyonu	40.98±12.94	40.06±12.56	0.533
Interatriyal EMD (msn)	24.11±3.06	24.46±3.23	0.154
Sağ intraatriyal EMD (msn)	11.81±1.39	11.86±1.33	0.421
Sol intraatriyal EMD (msn)	12.3±2.73	12.59±2.96	0.234

Normal dağılım gösteren parametreler ortalama±sd olarak belirtilmiştir.
Kısaltmalar: EMD: elektromekanik disosiasyon

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda adenozin düzeyini arttırdığı bilinen tikagrelorun klopidogrele oranla adenozin aracılığı ile AKS hastalarında daha fazla AF'ye yatkınlık oluşturabileceği hipotezi ile elektro-ekokardiyografik AF öngördürücüleri arasındaki olası ilişkiyi inceledik. Çalışmamızın sonucunda klopidogrel ve tikagrelor kullanan hasta gruplarında, AF öngördürücüleri arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, KAH hikayesi, 24. saat Troponin, sol atriyum çapı gibi gruplar arasında farklılığı gizleyebilecek faktörler düzeltildikten sonra da yapılan alt grup analizlerinde de iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi.

STEMI hastalarında, normal popülasyona göre oldukça yüksek oranda (yaklaşık %10) AF görülmektedir (57). AKS hastalarında AF gelişmesi uzun dönem artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bir çalışmada STEMI hastalarında AF gelişmesi mortalite riskini 2.5 kat arttırdığı tespit edilmiştir (58). AKS hastalarında mortalite ve morbiditedeki bu artışın mekanizması olarak hızlanmış ve aritmik hale gelmiş sol ventrikül kasılmaları sonucu EF nin düşmesi ve bu nedenle meydana gelen koroner akımdaki azalmanın olduğu düşünülmektedir. (59) Bunun yanında AF kalp yetmezliği gelişme riskini ve STEMI sonrası ventriküler taşiaritmi riskini de arttırmaktadır. (41, 60). Ayrıca AKS hastalarında yeni gelişen AF'li hastaların akut dönem olay sıklığı, öncesinde AF öyküsünün olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (61). Bu bulgular, AKS'li hastalarda AF gelişiminin nedenlerini ve risk faktörlerinin araştırılmasının önemini ortaya koymaktadır.

AKS hastalarında AF'yi öngören faktörler arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, başvuru anında artmış kalp hızı (özellikle >100 atım/dakika) bulunduğu gösterilmiştir (59). Artan yaşın da AKS hastaları için AF açısından major risk faktörü olduğu literatürde birden çok çalışmada gösterilmiştir (41, 62, 63). Farklı çalışmalarda da AF öyküsü, hipertansiyon, tip 2 diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve sol ventrikül hipertrofisinin AKS hastalarında AF için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (39). AKS hastalarında AF gelişmesi ile ilgili mekanizmalar arasında iskemi ve azalmış atriyal perfüzyon, artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı, artmış sol atriyum basıncı, diyastolik disfonksiyon ve otonomik regülasyondaki bozulmalar gösterilmiştir. Son dönemlerde inflamasyon ve nörohormonal faktörlerin de AKS hastalarında AF gelişmesi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (42). Atriyal iletinin AKS hastalarında bozulduğunu artan PDD ve P maks. değerlerini inceleyerek gösteren çalışmalar

literatürde mevcuttur. Bu anormalliklerin reperfüzyon sonrasında düzeldiği gösterilmiştir ki bu da aritmi gelişmesinde iskeminin rolünü göstermektedir (64, 65). Ayrıca AKS ile birlikte AF görülen hastalarda sinüs ve atriyoventriküler nod arterlerini de içeren infarkt geçirme yüzdeleri daha fazladır (66, 67, 68). Literatürde yer alan başka bir prospektif gözlemsel çalışmada Liu minör kriterlerine göre ECG de atriyal infarkt bulgusu olan hastalarda yeni AF gelişme riskinde %70 artış olduğu ve bu artışın kalp yetmezliği öyküsünden ve yüksek sistolik kan basıncıdan bağımsız olduğu gösterilmiştir (69). Atriyal iletinin bozulması dışında sol atriyum basınç ve hacmindeki artış, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, restriktif sol ventrikül doluş paterni gibi AKS seyrinde görülebilecek hemodinamik anormalliklerin de AKS hastalarında AF gelişmesiyle ilişkili olduğu literatürde gösterilmiştir (70, 71). Literatürde kardiyak otonomik regülasyondaki bozukluğu yansıtan anormal kalp hızı varyabilitesi ve türbülansı parametrelerinin de AKS hastalarında klinik risk değişkenlerinden bağımsız olarak AF riskini arttırdığı gösterilmiştir (72). Adenozinin de sempatik sistem üzerindeki aktivasyon etkisi ve takibinde gelişen vagal uyarıdaki artış otonomik regülasyonda bozukluğa yol açmaktadır. Adenozin dolaşımdaki katekolamin düzeyinde ve sempatik aktivitede refleks bir artış yaparak atriyal ektopilere sebep olmaktadır (36). Sık atriyal erken atımlar da uzun kısa sekanslar yaparak elverişli bir atriyumda AF ye neden olabilir. Ayrıca adenozinin direkt etkisi atriyal aksiyon potansiyelini ve refrakter periyodu kısaltır ve dalga boyundaki kısalma AF'ye predispozan bir durum oluşturur (36, 73). Kardiyak aritmilerin tedavisinde ve farmakolojik stres testlerinde kullanılan vazodilatör etkili bir endojen nükleozid olan adenozin, yapısal olarak normal kalpte bile AF gelişme riskini arttırmaktadır. Supraventriküler taşikardilerin (SVT) tedavisi için adenozin verilen hastalarda yaklaşık %3, SVT nedeniyle elektrofizyolojik çalışma yapılırken adenozin verilen hastalarda ise yaklaşık %12 oranında AF'ye sebep olduğu literatürde gösterilmiştir (36,74, 75).

Plazma adenozin düzeylerini arttırdığı iyi bilinen tikagrelorun da bazı vaka bildirimlerinde AF'ye yatkınlığı artırabileceği öne sürülmüştür (37). Tikagrelor direkt ve geri dönüşümlü bir P2Y12 reseptör antagonistidir ve PLATO çalışmasında AKS'lu hastalarda kardiyovasküler olayları azaltmada klopidogrele üstün bulunmuştur (21). Bununla beraber gerek PLATO çalışmasında gerekse bazı vaka bildirimlerinde atriyoventriküler blok, sinüs nodu duraksaması gibi bradiaritmilere sebep olduğu literatürde gösterilmiştir (21, 76, 77, 78). Tikagrelorun bradikardi yapıcı etkisinde adenozinin önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Tikagrelor ve metaboliti (AR-C124910XX), adenozinin hipoksantin veya adenozin trifosfata

dönüştürmek için eritrosit hücrelerinin içine alınmasında rolü olan plazma membran nükleozid transport enzimini inhibe etmektedir ve bu inhibisyonda plazma adenozin seviyesinde artışa neden olmaktadır (23, 79, 80). Tikagrelorun, sinüs ve atriyoventriküler nodda adenozin yüksekliğine neden olması, PLATO çalışmasında izlenen bradikardik olaylar için en olası mekanizma olarak görülmektedir.

PDD ve P maks. değerlerinin yüksekliğinin AF'yi öngördürdüğü literatürde birden fazla çalışma ile gösterilmiştir. PDD için normal değer literatürde 29±9 msn olarak tanımlanmakla beraber PDD'nin 40 msn üzerinde olması atriyal taşiaritmilere yol açacak atriyum farklı yerlerinde heterojen elektriksel aktivitenin göstergesi olarak gösterilmiştir (16, 81). Rosiak ve arkadaşları STEMI hastalarında da PDD'nin AF'yi predikte ettiğini ve değerinin 25 msn'nin üzerinde olmasının artmış AF riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (48). Bizim çalışmamızda PDD tikagrelor grubunda 40,98±12, klopidogrel grubunda 40,06±12 bulunmuş olup iki grup arasında istatiksel bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda saptanan PDD değeri literatürdeki AKS dışı hastalarda yapılan PDD değerlerine daha yüksek saptanmakla beraber hasta grubu bazı farklılıklar göstermektedir. Özellikle bizim hasta grubumuzun AKS hastalarından oluşmasının yanısıra ek komorbiditelerin yaygın olması ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olması PDD'deki yüksek değeri açıklayabilir. Nitekim Ding ve arkadaşları kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan hastalarda PPD değerlerini yüksek bulmuşlardır ve EF de düzelme izlendikçe PDD değerinin düştüğünü göstermişlerdir (82).

Atriyal ileti zamanını ölçmek ve dolayısıyla olası AF riski hakkında fikir sahibi olmak için yaygın uygulanan invaziv olmayan ölçümlerden biri de doku Doppler ile ölçülen atriyal elektromekanik gecikme süresidir. De Vos ve arkadaşları doku Doppler ile ölçülen toplam atriyal ileti süresinin artmasının AF riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (52). Antoni ve arkadaşları ise doku Doppler ile ölçülen toplam atrial ileti süresinin akut infarktlı hastalarda da sol atriyum çapı ve orta veya ileri mitral yetmezlikle beraber bir AF öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (53). Bizim çalışmamızda ayrıntılı ekokardiyografisi yapılan 381 hastalık alt grupta ise tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında interatriyal, sağ ve sol intraatriyal ileti gecikmeleri arasında istatiksel bir farklılık gözlenmemiştir.

Literatürdeki değerlere göre iki hasta grubumuz da artmış PDD değeri göstermeleri yönüyle AF gelişmesi için yüksek riskli hasta gruplarıdır. Ayrıca atriyal ileti zamanı da literatürde belirtilen değerlere göre nispeten uzun bulunmuştur. Tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında, AF öngördürücüleri açısından fark çıkmaması, çalışma popülasyonundaki hastaların hali hazırda AF gelişmesi için birden çok risk faktörlerine sahip olması ve adenozinin olası etkisinin diğer risk faktörlerinin yanında çok düşük olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda antiagregan türüne göre elektrokardiyografik ve elektrokardiyografik öngördürücülerde anlamlı bir fark saptanmamasının bir sebebi de PDD ve EMD'nin, adenozinin neden olduğu AF'yi öngördürmedeki yetersizliği olabilir. Atriyal yapısal bozuklukların bu parametreler üzerindeki etkisi adenozinin olası etkisinin önüne geçmiş olabilir. Ayrıca adenozinin AF gelişmesi üzerinde etkisinin doz arttıkça arttığı da literatürde gösterilmiştir (74). Yine bu bağlamda tikagrelorun neden olduğu adenozin artışı gruplar arasında AF öngördürücülerinde anlamlı bir fark oluşturmayacak düzeyde kalmış olabilir.

Çalışmamızın randomize olmaması ve her ne kadar alt grup analizlerinde de farklılık çıkmamasına rağmen tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında AKS tipinin farklı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Hastaların hastane içi takip olduğu dönem içerisinde yoğun bakım takiplerinde hastalar monitörize izlenmekle beraber servis takiplerinde hastaların sadece günlük rutin ve semptom gelişmesi halinde çekilen EKG'leri bulunmaktadır. Çalışmanın sadece hastane içi takip ile sınırlı olması ve taburculuk sonrası ile ilişkili verimizin bulunmaması ve uzamış PDD ve EMD değeri olan hastalarda uzun dönemde AF gelişip gelişmediğinin kayıtlarının olmaması çalışmamızın bir diğer kısıtlılığıdır. Her ne kadar yüzeyel EKG'lerinde atriyal infarkt kriterlerini taşıyan hastaları çalışma dışında tutmuş olsak da atriyal skar dokusunun olup olmadığını göstermek için MRI gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaması da çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

6.SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda akut koroner sendromlu hastalarda tikagrelor grubu ile klopidogrel grubu arasında AF öngördürücüsü olan P dalga dispersiyonu ve elektromekanik disosiasyon parametreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

ÖZET

Algül, E. Tikagrelor veya klopidogrel kullanan akut koroner sendrom hastalarında atriyum fibrilasyonunun elektro-ekokardiyografik öngördürücülerinin araştırılması, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H. Kardiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.

Atriyum fibrilasyonu(AF) akut koroner sendromlara(AKS) sıklıkla eşlik edebilen ve AKS hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bir aritmidir. Literatürde AKS de AF insidansını arttıran komorbiditeler ve klinik parametreler tanımlanmıştır. Biz bu çalışmada antiagregan tedavi tipinin elektrokardiyografik ve ekokardiyografik AF öngördürücüleri üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmaya Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde takip edilen 831 AKS'li hasta dahil edilmiştir. Hastaların bazal demografik özellikleri, laboratuvar, elektrokardiyografi(EKO) ve ekokardiyografi(EKO) verileri kaydedilmiş olup, 381 hastanın ayrıntılı EKO verilerine ulaşılmıştır. Hastalar aldıkları tedaviye göre tikagrelor(n=410) ve klopidogrel(n=421) gruplarına ayrıldı. Hastaların bazal demografik bilgi ve laboratuar değerlerinde AKS tipi ve 24. Saat Troponin değeri haricinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında P dalgası dispersiyonu (PDD) için istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.(40.98±12 msn vs. 40.06±12 msn, p=0.304) Ayrıntılı EKO kayıtları olan hastalar arasında ise interatriyal elektromekanik disosiasyon (EMD) süreleri arasında da anlamlı bir farklılık izlenmedi. (24.1±3 msn vs. 24.4±3 msn, p=0.279) Sonuç olarak çalışmamızda AKS hastalarında tikagrelor ve klopidogrel grupları arasında PDD, interatriyal ve intraatriyal EMD süreleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Atriyum fibrilasyonu, P dalga dispersiyonu, atriyal elektromekanik disosiasyon

ABSTRACT

Algül, E. Investigation of electro-echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome using ticagrelor or clopidogrel, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Dept. of Cardiology, MD thesis, Ankara, Turkey, 2017.

Atrial fibrillation (AF) is an arrhythmia could be seen with acute coronary syndromes (ACS) frequently and associated with increased morbidity and mortality in ACS patients. Comorbidities and clinical parameters that increase the incidence of AF in ACS have been described in the literature. In this study, we aimed to investigate the effects of antiplatelet therapy on electrocardiographic and echocardiographic AF predictors. The study included 831 patients with ACS who were followed up at the Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazit Training and Research Hospital Cardiology Clinic. Baseline demographic characteristics, laboratory, electrocardiography (ECG) and echocardiography (ECHO) data of the patients were recorded and detailed ECHO data of 381 patients were obtained. Patients were divided into ticagrelor (n = 410) and clopidogrel (n = 421) groups according to the treatment they received. There was no significant difference between the groups in terms of baseline demographic information and laboratory values except for ACS type and 24th hour troponin value. There was no statistically significant difference in P wave dispersion (PDD) between ticagrelor and clopidogrel groups. (40.98±12 ms vs. 40.06±12 ms, p=0.304) There was no significant difference in interatrial electromechanical dissociation (EMD) durations among patients with detailed ECHO records. (24.1±3 ms vs. 24.4±3 ms, p=0.279) In conclusion, our study did not show a statistically significant difference between PDD, interatrial and intraatrial EMD durations between the groups of ticagrelor and clopidogrel in patients with ACS.

Keywords: Atrial fibrillation, P wave dispersion, atrial electromechanical dissociation

KAYNAKLAR

1. American Heart Association. (2009). AHA Heart Disease & Stroke Statistics.2009. Erişim Tarihi; 26 Kasım 2016, http://circ.ahajournals.org/content/119/3/e21.full

2. European Heart Network and European Society of Cardiology. (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition. Erişim Tarihi; 26 Kasım 2016, https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf

3. WHO. (2014). Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Erişim Tarihi;26Kasım2016,http://apps.who.int/iris/10665/148114/1/978924156485_eng.pdf?ua=1

4. Ünal, B., G. Ergör, and G. Horasan, Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2013.

5. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P,Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H,Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R,Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C,Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF,Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology.. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29. PubMed PMID: 26320110.

6. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)., Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24. PubMed PMID: 22922416.

7. Boiko VV, Soboleva GN. [Nonplatelet Effects of Ticagrelor]. Kardiologiia. 2016 Jul;56(7):100-104. Russian. PubMed PMID: 28290914.

8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M,Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G,

Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016 Oct 7;37(38):2893-2962. Epub 2016 Aug 27. PubMed PMID: 27567408.

9. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation:a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation 2014;129:837–847.

10. Colilla S, Crow A, PetkunW, 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;112:1142–1147.

11. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J 2013;34: 2746–2751.

12. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation:

European perspective. Clin Epidemiol 2014;6:213–220.

13. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. Circulation 2012;126:e143–146.

14. Kannel WB,Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998;82:2N–9N.

15. Li N, Csepe TA, Hansen BJ, Sul LV, Kalyanasundaram A, Zakharkin SO, Zhao J, Guha A, Van Wagoner DR, Kilic A, Mohler PJ, Janssen PM, Biesiadecki BJ, Hummel JD, Weiss R, Fedorov VV. Adenosine-Induced Atrial Fibrillation: Localized Reentrant Drivers in Lateral Right Atria due to Heterogeneous Expression of Adenosine A1 Receptors and GIRK4 Subunits in the Human Heart. Circulation. 2016 Aug 9;134(6):486-98.doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA .115.021165. Epub 2016 Jul 26. PubMed PMID: 27462069; PubMed Central PMCID: PMC4980184.

16. 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.doi:10.1016/j.ipej.2016.10.002. Epub 2016 Oct 20.Review. PubMed PMID: 27924760; PubMed Central PMCID: PMC5197451

17. Cui QQ, Zhang W, Wang H, Sun X, Wang R, Yang HY, Meng XQ, Zhang Y, Wang H. Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic

paroxysmal atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2008 Feb;31(2):74-8. doi: 10.1002/clc.20162. PubMed PMID: 18257022.

18. Kumar, A. and C.P. Cannon, Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc, 2009. 84 (10): p. 917-38.

19. Fuster, V., et al., The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med, 1992. 326 (5): p. 310-8.

20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators.. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2001-15. Epub 2007 Nov 4. PubMed PMID: 17982182.

21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators., Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PubMed PMID: 19717846.

22. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. Circulation 2009;120: 2577–2585.

23. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, Gariboldi V, Condo J, Thuny F, Frere C, Camoin-Jau L, Paganelli F, Dignat-George F, Guieu R. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2014 Mar 11;63(9):872-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.067. Epub 2013 Nov 27. PubMed PMID: 24291273.

24. Birnbaum Y, Birnbaum GD, Birnbaum I, Nylander S, Ye Y. Ticagrelor and Rosuvastatin Have Additive Cardioprotective Effects via Adenosine. Cardiovasc Drugs Ther. 2016 Dec;30(6):539-550. PubMed PMID: 27830382.

25. Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., ... & Heidbuchel, H. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 31(19), 2369-429.

26. Ball, J., Carrington, M. J., McMurray, J. J., & Stewart, S. (2013). Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. International journal of cardiology, 167(5), 1807-1824.

27. Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., Flegal, K., ... & Haase, N. (2009). Heart disease and stroke statistics—2009 update a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation, 119(3), e21-e181

28. Valentin F, Wayne RA, Rober A. Atrial fibrillation , the Heart, 2007

29. Crijns HJ, Tjeedsma G, De kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure . Eur Heart J 2000;21:1238-45

30. Prytowssky EN, Katz AM,. Atrial fibrillation . In : Textbook of cardiovascular Medicine. Philedelphia: Lippincott-Raven, 1998:1661.

31. Oberti C, Wang L, Li L, Dong J, Rao S, Du W, et al. Genome-wide linkage scan identifies a novel genetic locus on chromosome 5p13 for neonatal atrial fibrillation associated with sudden death and variable cardiomyopathy. Circulation. 2004;110(25):3753-9.

32. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, Sr., Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. Jama. 2004;291(23):2851-5.

33. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. European heart journal. 2009; 30(24):2969-77c. Epub 2009/06/19.

34. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol. Aug 15 2006;48(4):854-906.

35. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2004 Dec 7;44(11):2117-24. Review. PubMed PMID: 15582307.

36. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Knight BP, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. Annals of internal medicine. 1997;127(6):417-22.

37. Zhang N, Chen KY, Zhao J, Xu G, Li G, Liu T. Another side effect of ticagrelor: Atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2016 Jun 1;212:242-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.091. Epub 2016 Mar 23. PubMed PMID: 27045879.

38. Saczynski JS , McManus D , Zhou Z , et al. Trends in atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 104: 169-74.

39. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. European heart journal. 2009; 30(9):1038-45. Epub 2008/12/26.

40. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 406-13.

41. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Prognostic significance of atrial fibrillation/ atrial flutter in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2003; 92:1150-4

42. Gorenek B, Kudaiberdieva G. Atrial Fibrillation in Acute St-Elevation Myocardial Infarction: Clinical and Prognostic Features. Current Cardiology Reviews. 2012;8(4):281-289. doi:10.2174/157340312803760857.

43. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, et al; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy. Heart Rhythm 2011; 8: 342-8.

44. Tanigawa M, Fukatani M, Konoe A, et al. Prolonged and fractionated right atrial electrograms during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sick sinus node syndrome. J Am Coll Cardiol 1991;17:403-408.

45. Kumagai K, Akimitsou S, Kawahira K, et al. Electrophysiological properties in chronic lone atrial fibrillation. Circulation 1991;84: 1662- 1668

46. Allessie MA, Bonke FIM, Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. 11: The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block as studied with multiple microelectrodes. Circ Res 1976;39: 168 - 177.

47. Geng HH, Li R, Su YM, Pan HY, Pan M, Ji XP. A functional single-nucleotide polymorphism in interleukin-6 promoter is associated with p wave dispersion in hypertensive subjects with atrial fibrillation. Int J Clin Exp Med 2014;7(11):4434e40.

48. Rosiak M, Bolinska H, Ruta J. P wave dispersion and P wave duration on SAECG in predicting atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2002 Oct;7(4):363-8. PubMed PMID: 12431315.

49. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994 Feb;89(2):724-30. PubMed PMID: 8313561.

50. Li C, Ding X, Zhang J, Zhou C, Chen Y, Rao L. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? Echocardiography 2010; 27: 630-636 [PMID: 20412266 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.01123]

51. Pytkowski M, Jankowska A, Maciag A, et al: Paroxysmal atrial fibrillation is associated with increased intra-atrial conduction delay. Europace 2008;10:1415–1420.

52. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, Prins MH, Pisters R, Nieuwlaat R, Tieleman RG. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. Heart. 2009 May;95(10):835-40. Epub 2008 Dec 15.

53. Antoni ML, Bertini M, Atary JZ, Delgado V, ten Brinke EA, Boersma E, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ, van de Veire NR. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2010 Jul 15;106(2):198-203.

54. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. Europace. 2011 Jun 28. [Epub ahead of print]

55. Oylumlu M, Dogan A, Ozer O, Yuce M, Ercan S, Davutoglu V. Effects of lying position on P-wave dispersion in patients with heart failure. Med Princ Pract 2014;23(6):556e60.

56. LIU CK, GREENSPAN G, PICCIRILLO RT. Atrial infarction of the heart. Circulation. 1961 Mar;23:331-8. PubMed PMID: 13762787.

57. Rubenstein JC, Cinquegrani MP, Wright J. Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndrome. Journal of Atrial Fibrillation. 2012;5(1):551. doi:10.4022/jafib.551.

58. Alasady M, Brooks A, Proctor S, et al. Impact of Coronary Artery Disease Intervention on the Incidence and Prognosis of Atrial Fibrillation after Acute Myocardial infarction: A Systematic Review. Heart, lung & circulation 2011;20:S95-S96.

59. Stamboul K, Fauchier L, Gudjoncik A, Buffet P, Garnier F, Lorgis L, Beer JC, Touzery C, Cottin Y. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. Arch Cardiovasc Dis. 2015 Nov;108(11):598-605. doi: 10.1016/j.acvd.2015.06.009. Epub 2015 Oct 29. Review. PubMed PMID: 26525569.

60. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. Heart 2001;86:527-532.

61. Lau DH, Huynh LT, Chew DP, Astley CM, Soman A, Sanders P. Prognostic Impact of Types of Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes. The American journal of cardiology 2009;104:1317-1323.

62. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clin-ical practice and in research studies to determine left atrialsize. Am J Cardiol 1999;84:829—32.

63. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, et al. Acute myocar-dial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly:prevalence and outcomes. Circulation 2000;101:969—74.

64. Akdemir R, Ozhan H, Gunduz H, et al. Effect of reperfusion on Pwave duration and P-wave dispersion in acute myocardial infarction: primary angioplasty versus thrombolytic therapy. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2005; 10: 35–40.

65. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Effects of primary percutaneous coronary intervention on P wave dispersion. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10: 342–7.

66. Hod H, Lew AS, Keltai M, et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. Circulation 1987; 75: 146–50.

67. Kyriakidis M, Barbetseas J, Antonopoulos A, Skouros C, Tentolouris C, Toutouzas P. Early atrial arrhythmias in acute myocardial infarction. Role of the sinus node artery. Chest 1992; 101: 944–7

68. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Kim DH, Burton JR, Lindholm L, Armstrong PW; CAPTORS II Investigators. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction. J Electrocardiol 2005; 38: 271–8.

69. van Diepen S, Siha H, Fu Y, et al; APEX AMI Investigators. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. J Electrocardiol 2010; 43: 351-8.

70. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 602-7.

71. Aronson D , Mutlak D , Bahouth F., et al. Restrictive left ventricular filling pattern and risk of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2011; 107: 1738-43.

72. Jons C, Raatikainen P, Gang UJ, Huikuri HV, Joergensen RM, Johannesen A, Dixen U, Messier M, McNitt S, Thomsen PE; Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification after Acute Myocardial Infarction (CARISMA) Study Group.. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial

infarction: a CARISMA substudy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Sep;21(9):983-90. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01795.x. PubMed PMID: 20487120

73. Tebbenjohanns J, Schumacher B, Pfeiffer D, Jung W, Luderitz B. Dose and rate-dependent effects of adenosine on atrial action potential duration in humans. J Interv Card Electrophysiol 1997;1:33–7.

74. A.J. McLellan, S. Kumar, C. Smith, J.B. Morton, J.M. Kalman, P.M. Kistler. The role of adenosine following pulmonary vein isolation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: a systematic review. J Cardiovasc Electrophysiol. 24

75. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 2002;105:2753–9.

76. A. Goldberg, I. Rosenfeld, I. Nordkin, M. Halabi. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. Int J Cardiol. 182 (2015) 379-380.

77. M. Nicol, J. Deblaise, R. Choussat, O. Dubourg, N. Mansencal. Side effects of ticagrelor: Sinus node dysfunction with ventricular pause. Int J Cardiol. 191 (2015) 56-57.

78. B.M. Scirica, C.P. Cannon, H. Emanuelsson, E.L. Michelson, R.A. Harrington, S. Husted, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. J Am Coll Cardiol. 57 (2011) 1908-1916.

79. N. Zhang, Z. Zhang, Y. Yang, Y. Xu, G. Li, T. Liu. Ticagrelor-related gout: An underestimated side effect. Int J Cardiol. 192 (2015) 11-13.

80. M. Cattaneo, R. Schulz, S. Nylander. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 63 (2014) 2503-2509

81. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2000;23(7):1109e12.

82. Ding L, Hua W, Zhang S, Chu J, Chen K, Wang F, Chen X. Improvement of P wave dispersion after cardiac resynchronization therapy for heart failure. J Electrocardiol. 2009 Jul-Aug;42(4):334-8. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2009.02.005. PubMed PMID: 19539810.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Engin ALGÜL
Doğum Tarihi / Yeri	**:** 09.05.1987 / İKİZDERE-RİZE
Medeni Durumu	**:** Bekar
E-Posta Adresi	**:** algulengin@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi -(2011)
Görev Yerleri	**:** İshakoğlu Çayeli Devlet Hastanesi - 2012 (Pratisyen tabip) Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi - 2012 (Asistan)
-Yabancı Diller	**:** İngilizce