



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMATUAR İNDEKS (Sii) İLE 24 SAATLİK HOLTER
KAYDINDA PREMATÜR VENTRİKÜLER KOMPLEKS SIKLIĞI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Mustafa YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ataç ÇELİK

TOKAT

2024

TEŞEKKÜRLER

Kardiyoloji asistanlığı eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileri ile çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kıymetli Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Tez Danışmanım Prof. Dr. Ataç Çelik'e, Doç. Dr. Kayıhan KARAMAN, Doç. Dr. Arif ARISOY, Dr. Öğr. Üy. Metin KARAYAKALI, Doç. Dr. Mehmet EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üy. Çağrı ZORLU, Dr. Öğr. Üy. Sefa Erdi ÖMÜR ve Dr. Öğr. Üy. Gülşen GENÇ TAPAR hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Kayıhan KARAMAN, Doç. Dr. Mehmet EYÜBOĞLU, Dr. Öğr. Üy. Çağrı ZORLU, Dr. Öğr. Üy. Sefa Erdi ÖMÜR ve Dr. Öğr. Üy. Osman DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzun, yorucu ve bir o kadar da zevkli geçen asistanlığım boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım kardeşlerim Dr. Abdullah Emre BEKTAŞ, Dr. Barış AÇIKEL, Dr. Fuat BİCE, Dr. Samet YILMAZ, Dr. Gökhan CABRİ, Dr. Berkant ÖZTÜRK, Dr. Ahmet ŞİMŞEK, Dr. Davut ERDEM, Dr. Veli AKIN, Dr. Volkan YILMAZ ve Dr. Yağmur DEMİREZEN'e teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım hemşire arkadaşlarıma, anjiyografi teknikerlerimize ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımda her mutluluğu birlikte yaşadığım eşime, gelişi ile dünyamızı aydınlatan oğluma, tüm eğitim hayatım boyunca her türlü fedakarlığı yapan annem, babam ve kız kardeşlerime, tüm eğitim hayatım boyunca tanıdığım hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Prematür ventriküler kompleks (PVK) erişkin yaş grubunda Holter ve 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında sıklıkla karşılaşılan artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bir ritim bozukluğudur. PVK'sı olan hastalar tamamen asemptomatik olabildikleri gibi bazı hastalarda PVK ile indüklenen kardiyomiyopati (PİK) gelişebilir. PİK gelişiminde en önemli risk faktörü PVK yüküdür. Holter monitörizasyonu klinikte aritmi tespiti, sıklığı, süresi ve semptomları değerlendirmede yararlı bir yöntemdir. PVK'sı olan hastalarda risk değerlendirilmesinde ve tedavi monitörizasyonu için holter monitörizasyonu yapılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar ile PVK sıklığı ve inflamasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Sistemik immün inflamatuvar indeks (Sİİ) son yıllarda daha çok araştırılan tam kan sayımı (TKS) sonucunda hesaplanan (nötrofil x platelet / lenfosit) çeşitli malignite, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi hastalıklarda ile ilişkisi ortaya konmuş sistemik inflamatuvar cevap belirtecidir. Çalışmamızın amacı, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde aritmi ön tanısı ile değerlendirilen ve 24 saat Holter monitörizasyonu yapılan hastalarda Sİİ ve PVK yükü arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışma Planı: Çalışmamıza 1 Ocak 2022–1 Ocak 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine aritmi ön tanısı konularak 24 saat holter monitörizasyonu planlanan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre 195 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezleri, fizik muayene bulguları ve demografik bilgileri hastane sistemine eksiksiz olarak kaydedilmiştir. Çalışmamıza daha önce herhangi bir kronik hastalığı, kronik ilaç kullanım öyküsü, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, orta veya ciddi Covid-19 pnömonisi öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara merkezimizde mevcut olan 3 kanalda holter kaydı yapabilen cihazlar ile 24 saat holter monitörizasyonu yapılmıştır. 24 saatlik monitörizasyonda 1.000 vuru/gün altında PVK'sı olan hastalar grup 1, 1.000-10.000 vuru/gün olan hastalar grup 2, 10.000 ve üzeri vuru/gün olan hastalar grup 3 olarak gruplandırılmıştır. Hastaların TKS sonucu hastanemiz veri depolama sistemi üzerinden edinilmiştir. Diğer çalışmalarda önerildiği şekliyle

Sİİ: $\frac{\text{nötrofil sayısı} \times \text{platelet sayısı}}{\text{lenfosit sayısı}}$ olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak p değerleri

0.05'den küçük ise anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hasta grupları arasında Sİİ değeri grup 3 de grup 1 ve grup 2 ye göre daha yüksek saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($P: <0.001$). Grup 1 ve grup 2 arasında ise Sİİ değeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca gruplandırma olmadan yapılan ikili korelasyonlarda günlük PVK sayısı ile Sİİ değeri arasında zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r:0,327$, $P<0.001$). Yine ikili korelasyonlarda PVK sayısı ile yaş ($r:0,219$, $P:0,002$), sol atriyum çapı ($r:0,218$, $P:0,002$), aort çapı ($r:0,210$, $P:0,003$) ve pulmoner arter sistolik basıncı ($r:0,221$, $P:0,002$) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile PVK arasında ise negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir ($r:-0,362$, $P:<0.001$). Biyokimyasal parametrelerin Holter bulguları ile ikili korelasyonunda PVK sayısı ile C-reaktif protein ($r:0,044$, $P:0,545$), tiroid stimulan hormon ($r:-0,188$, $P:0,008$) ve soluble tiroksin 4 ($r:-0,022$, $P:0,757$) düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız bir subklinik inflamasyon göstergesi olan Sİİ değeri ile PVK sayısının arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre PVK sayısının 10.000 atım ve üzerinde olduğu hasta gruplarında Sİİ değeri daha yüksektir ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. Günlük PVK sayısı ile Sİİ değeri arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit ettik ve bunun nedeninin PVK sayısı ile Sİİ arasındaki korelasyonun yüksek PVK sayılarında (günlük 10.000 atım ve üzeri) ortaya çıktığını gösterdik. Önceki çalışmalarda tespit edildiği gibi nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) ile PVK yükü arasında korelasyon olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak çalışmamızda Sİİ ile PVK sıklığı arasındaki ilişki olduğunu ve bu ilişkinin yüksek PVK yüklerinde ortaya çıktığını gösterdik. Sİİ değerinin PVK sıklığının bir ön gördürücüsü olduğunu tespit ettik. Sİİ değeri PVK yükü fazla olan hastalarda tanı ve takipte kullanılabilecek bir parametre olabilir.

Anahtar sözcükler: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks, Prematür Ventriküler kompleks, Holter, İnflamasyon

ABSTRACT

Objectives: Premature ventricular complex is a rhythm disorder associated with increased cardiovascular mortality and morbidity that is frequently encountered in Holter and 12-lead electrocardiography recordings in the adult age group. While patients with premature ventricular complex may be completely asymptomatic, some patients may develop premature ventricular complex induced cardiomyopathy. The most important risk factor in the development of premature ventricular complex induced cardiomyopathy is premature ventricular complex load. Holter monitoring is a useful method in the clinic to detect arrhythmia, evaluate its frequency, duration and symptoms. Holter monitoring is performed for risk assessment and treatment monitoring in patients with premature ventricular complex. Previous studies have shown that there is a relationship between premature ventricular complex frequency and inflammation. Systemic immune inflammatory index is a systemic inflammatory response marker calculated as a result of complete blood count (neutrophil x platelet / lymphocyte), which has been researched more in recent years and has been shown to be associated with diseases such as various malignancies, coronary artery disease and hypertension. The aim of our study is to investigate the relationship between systemic immune inflammatory index and premature ventricular complex burden in patients evaluated with a preliminary diagnosis of arrhythmia and 24-hour Holter monitoring at the Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Department of Cardiology outpatient clinic.

Methods: In our study, 195 patients who were diagnosed with arrhythmia and planned to undergo 24-hour Holter monitoring at the Cardiology Department of Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2022 and January 1, 2023, were included according to the inclusion and exclusion criteria. The anamnesis, physical examination findings and demographic information of the patients included in the study were completely recorded in the hospital system. Patients who had no previous chronic disease, no history of chronic drug use, no signs of active infection, and no history of moderate or severe Covid-19 pneumonia were included in our study. Patients were monitored 24 hours a day with devices capable of recording holter on 3 channels available in our center. Patients with premature ventricular complex below 1,000 bpm in 24-hour monitoring were grouped as group 1, patients with 1,000-10,000 bpm/day were grouped as group 2, and patients with 10,000 or more bpm/day were grouped as group 3. The patients' complete blood count results were obtained through our hospital's data storage system. Systemic immune inflammatory index as suggested in other studies; It was calculated as:
$$\frac{\text{the number of neutrophils} \times \text{the number of platelets}}{\text{the number of lymphocytes}}$$
. It was considered statistically significant if P values were less than 0.05.

Results: Among the patient groups, systemic immune inflammatory index was found to be higher in group 3 than in groups 1 and group 2, and this difference was found to be statistically significant (P: <0.001). A statistically significant difference was found between group 1 and group 2 in terms of systemic immune inflammatory index. In our study, a weak correlation was detected between the daily premature ventricular complex count and systemic immune inflammatory index in binary correlations made without grouping (r:0.327, P<0.001). Again, in binary correlations, premature ventricular complex number and age (r:0.219,

P:0.002), left atrium diameter (r:0.218, P:0.002), aortic diameter (r:0.210, P:0.003) and pulmonary artery systolic pressure (r:0.221, P:0.002) a weak positive correlation was detected. A negative correlation was detected between left ventricular ejection fraction and premature ventricular complex (r:-0.362, P<0.001). In the bilateral correlation of biochemical parameters with Holter findings, no significant correlation was detected between premature ventricular complex count and C-reactive protein (r:0,044, P:0,545), thyroid stimulating hormone (r:-0,188, P:0,008) and soluble thyroxine 4 (r:-0,022, P:0,757) levels.

Conclusion: Our study is the first to examine the relationship between the systemic immune inflammatory index, an indicator of subclinical inflammation, and the number of premature ventricular complex. According to our findings, systemic immune inflammatory index is higher in patient groups with premature ventricular complex count of 10,000 beats and above, and this height is statistically significant. We detected a weak correlation between the daily number of premature ventricular complex and the systemic immune inflammatory index, and we showed that the reason for this was that the correlation between the number of premature ventricular complex and systemic immune inflammatory index occurred at high premature ventricular complex counts (10,000 beats per day and above). We found that neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio were also correlated with premature ventricular complex load, as found in previous studies. In conclusion, in our study, we showed that there is a relationship between systemic immune inflammatory index and premature ventricular complex frequency and that this relationship occurs at high premature ventricular complex loads. We found that systemic immune inflammatory index is a predictor of premature ventricular complex frequency. Systemic immune inflammatory index value may be a parameter that can be used in diagnosis and follow-up in patients with high premature ventricular complex burden.

Keywords: Systemic Immune Inflammatory Index, Premature Ventricular Complex, Holter, Inflammation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	İ
ÖZET	İİ
ABSTRACT	İV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	İX
ŞEKİLLER	Xİ
TABLolar	Xİİ
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Prematür Ventriküler Kompleks	3
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2 Risk Faktörleri	5
2.1.3 Aksiyon Potansiyeli Fizyolojisi	6
2.1.4 PVK Patofizyolojisi	9
2.1.5 PVK Semptom ve Komplikasyonları	11
2.1.6 PVK'sı Olan Hastaların Değerlendirilmesi ve PVK Yükünün Belirlenmesi	13
2.1.7 PVK'nın Orijin Aldığı Anatomik Bölgesinin Değerlendirilmesi	14
2.1.7.1 Ventrikül Çıkış Yolu Orijinli PVK'ların EKG Özellikleri	16
2.1.7.2 SVÇY ve Pulmoner Arter Orijinli PVK'ların EKG bulguları	17

2.1.7.3 LVOT Orijinli PVK'ların EKG bulguları	19
2.1.7.4 Ventrikül Çıkış Yolu Dışındaki PVK'ların EKG Özellikleri	20
2.1.7.4.1 Tepe ve İntramural LVOT Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	20
2.1.7.4.2 Parahissian Bölge Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	21
2.1.7.4.3 Mitral Anulus Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	21
2.1.7.4.4 Triküspit Anulus Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	22
2.1.7.4.5 Fasiküller ve Papiller Kas Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	23
2.1.7.4.6 Crux ve Moderatör Bant Orijinli PVK'ların EKG Bulguları	24
2.1.8 PVK'sı Olan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı	24
2.1.8.1 Farmakolojik Tedavi	28
2.1.8.1.1 Vaughan Williams Sınıflaması	28
2.1.8.1.2 PVK'larda Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı	31
2.1.8.2 Katater Ablasyonu	32
2.1.8.3 Hayat Tarzı Değişikliği	34
2.2 Prematür Atriyal Kompleks.....	34
2.3 İnflamasyon ve Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks	36
2.3.1 PVK Oluşumu ve İnflamasyon Arasındaki İlişki	38
3.GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1 Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama	40
3.2 Holter Monitörizasyonu.....	43

3.3 Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks'in hesaplanması.....	43
3.4 İstatiksel Analiz	44
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	57
6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI	64
7. SONUÇ	65
KAYNAKÇA	66

KISALTMALAR

AAÇ: Asendan Aort Çapı

AMB: Aorta-Mitral Bileşke

BB: Beta-Blokör

BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri

BKH: Beyaz Kan Hücresi

CRP: C-reaktif Protein

EAD: Erken Ard-Depolarizasyon

EFÇ: Elektrofizyolojik Çalışma

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

GAD: Geç Ard-Depolarizasyon

HGB: Hemogloblin

KKB: Kalsiyum Kanal Blokör

KR: Kreatinin

KÜA: Kan Üre Azotu

KY: Kalp Yetersizliği

LS: Lenfosit Sayısı

MA: Mitral Anulus

MS: Monosit Sayısı

MSİ: Maksimum Sapma İndeksi

NKK: Non Koroner Küspis

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

NS: Nötrofil Sayısı

NSVT: Non-sustain Ventriküler Taşikardi

PAF: Paroksizmal Atrial Fibrilasyon

PAK: Prematür Atrial Kompleks

PİK: Prematür Ventriküler Kompleks ile İndüklenen Kardiyomiyopati

PLO: Platelet Lenfosit Oranı

PLT: Platelet Sayısı

PVK: Prematür Ventriküler Kompleks

SAÇ: Sol Atriyum Çapı

SaDB: Sağ Dal Bloğu

SaKK: Sağ Koroner Küspis

SDB: Sol Dal Bloğu

SIİ: Sistemik İmmün İnflamatuar İndeks

SKK: Sol Koroner Küspis

sPAB: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı

st4: Soluble Tiroksin 4

SVCY: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu

SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

TA: Triküspit Anulus

TKS: Tam Kan Sayımı

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VT: Ventriküler Taşikardi

yd-CRP: Yüksek Duyarlılıklı C-reaktif Protein

ŞEKİLLER

Şekil 1: Normal sinüs ritmi sırasında oluşan bir PVK'nın görünümü

Şekil 2: İnterpolasyonlu PVK örneği

Şekil 3: Sinoatriyal nod aksiyon potansiyeli

Şekil 4: Kontraktil miyokardiyum aksiyon potansiyeli

Şekil 5: Mutlak refrakter periyot ve rölatif refrakter periyot, R on T fenomeni

Şekil 6: Aksiyon potansiyeli sırasında EAD ve GAD oluşumu

Şekil 7: Aksiyon potansiyeli sırasında EAD ve GAD oluşumu

Şekil 8: SVÇY orijinli PVK örneği

Şekil 9: V1 de rsR paterninde QRS süresi 130 msn alında olan fasiküler PVK örneği

Şekil 10A: PVK'sı olan hastalarda tedavi algoritması

Şekil 10B: Yapısal kalp hastalığı olan veya PİK gelişen hastalarda tedavi algoritması

Şekil 11: Vaughan Williams sınıflandırması

Şekil 12: Antiaritmik ilaçlarının aksiyon potansiyelinde etki ettikleri fazlar

Şekil 13: Prematür atriyal kompleks örneği

Şekil 14: Hematopoez'in şematik gösterimi

TABLÖLAR

Tablo 1: Araştırmaya Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri

Tablo 2: Hastaların Çalışmaya Alınma Şeması

Tablo 3: Hastaların Gruplara ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 4: Gruplar Arasında Holter 'de NSVT ve PAF Tespit Edilen Hastaların Dağılımı

Tablo 5: Hastaların Holter, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Özellikleri

Tablo 6: Hastaların Gruplara göre Yaş Dağılımı

Tablo 7: Hastaların Gruplara göre Holter Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 8: Hastaların Gruplara göre Ekokardiyografik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 9: Hastaların Gruplara göre Laboratuvar Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 10: Holter bulguları ile Hemogram, Sİİ, NLO ve PLO parametrelerinin ikili korelasyonu

Tablo 11: Holter bulguları ile Yaş ve Ekokardiyografi parametrelerinin ikili korelasyonu

Tablo 12: Holter bulguları ve Yaş ile Biyokimyasal parametrelerin ikili korelasyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematür ventriküler kompleks (PVK) erişkin yaş grubunda Holter ve 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında sıklıkla karşılaşılan artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bir ritim bozukluğudur [1]. Ventriküler erken vuru, ventriküler ekstrasistol veya prematür ventriküler kontraksiyon olarak da isimlendirilebilir. Beklenen sinüs vurusundan önce gelen, geniş QRS kompleksli (≥ 120 ms), sıklıkla retrograd P dalgalarının QRS kompleksi içerisinde kaldığı, QRS ve T dalgalarının zıt yönde olduğu, his demeti bifurkasyonunun altından (ventriküler ektopik odak) köken alan vurulardır. PVK sonrası sıklıkla kompensatuar bir duraksama izlenir. 3 veya daha fazla PVK'nın art arda gelmesi ve dakika kalp hızının 100'ün üzerine çıkması ventriküler taşikardi (VT) olarak tanımlanır. PVK'nın toplumun 1-2%'ini etkilediği düşünülmektedir [2]. PVK görülme sıklığı ileri yaş, uzun boy, yüksek kan basıncı, kardiyak hastalık öyküsü, düşük fiziksel aktivite ve sigara içiciliği ile artmaktadır [3].

PVK'sı olan hastalar tamamen asemptomatik olabildikleri gibi çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, düzensiz kalp atımı, göğüste rahatsızlık hissi, halsizlik, presenkop gibi semptomlar ile başvurabilirler. Bazı hastalarda PVK ile indüklenen kardiyomiyopati (PİK) gelişebilir, yapılan çalışmalarda PVK ablasyonu uygulanan kardiyomiyopati gelişmiş hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) ablasyon sonrası iyileştiği gösterilmiştir [4]. PİK gelişiminde en önemli risk faktörü PVK yüküdür. Yapılan bir çalışmada PVK yükü $\geq 10,000/24$ saat olan kişilerde sol ventrikül disfonksiyonunun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [5]. Bir seride ise PİK gelişim riskinde PVK yükü için önerilen cut-off değeri %24 dür [6]. Günlük PVK yükü $\leq 1,000/24$ saat olan kişilerde PİK gelişme riski oldukça düşüktür[5].

Holter monitörizasyonu klinikte aritmi tespiti, sıklığı, süresi ve semptomları değerlendirmede yararlı bir yöntemdir. Aritmilerde tanısal amaçlı risk değerlendirilmesinde ve tedavi monitörizasyonu için kullanılmaktadır. Günlük pratikte kullanılan Holter cihazları

genellikle 3 derivasyonda kayıt yapmaktadır. Yaygın olmasa da 12 derivasyonda kayıt yapan cihazlarda bulunmaktadır. Genellikle kayıtlar 24 veya 72 saat yapılır, daha uzun kayıt süreleri için loop-recorder'lar kullanılmaktadır. Hastalarda tedavi başlanmadan önce semptom, PVK yükü, PVK'un köken aldığı orijin değerlendirilmeli, yapısal kalp hastalığının ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Daha önce yapılan çalışmalar ile PVK sıklığı ve inflamasyon arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (yd-CRP) ile PVK arasındaki ilişki ortaya konmuştur [7]. Başka bir çalışmada ise nötrofil lenfosit oranı (NLO) ile PVK sıklığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [8].

Sistemik immün inflamatuvar indeks (Sİİ) son yıllarda daha çok araştırılan tam kan sayımı (TKS) sonucunda hesaplanan (nötrofil x platelet / lenfosit) çeşitli malignite, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi hastalıklarda ile ilişkisi ortaya konmuş sistemik inflamatuvar cevap belirteçidir [9-11].

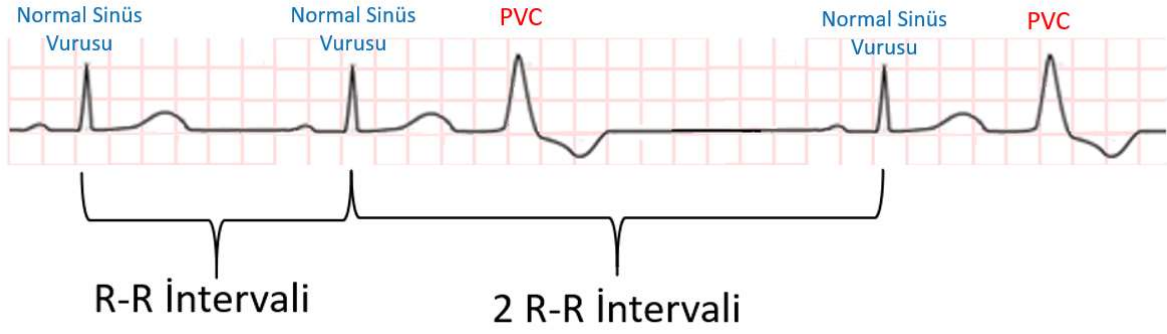
Çalışmamızda, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde aritmi ön tanısı ile değerlendirilen ve 24 saat Holter monitörizasyonu yapılan hastalarda dahil edilmiştir. Sİİ ve PVK yükü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

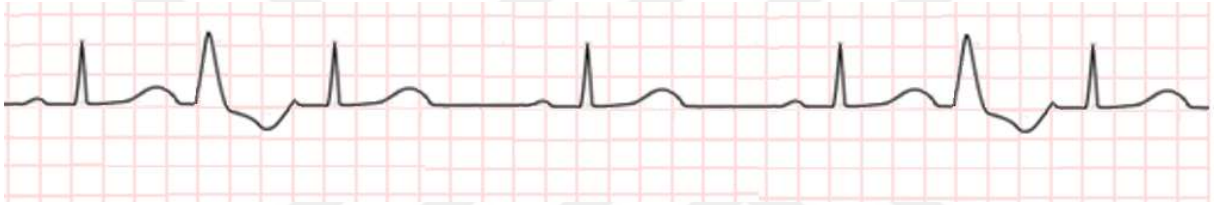
2.1 Prematür Ventriküler Kompleks

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Prematür ventriküler kontraksiyon; sinüs vurusundan erken gelen, QRS süresinin 120 msn'nin üzerinde olan, QRS kompleksi ve T dalgasının zıt yönlü olduğu vurulardır. His demeti bifurkasyonunun altından ventriküllerin herhangi bir bölgesinden (ventriküler ektopik odak) köken alabilirler. Genellikle bu ventriküler ektopik uyarım ventrikülleri depolarize ederken normal ileti yolağını takip etmez ve ventriküller farklı zamanlarda uyarılır. Bu nedenle EKG de QRS morfolojisi normalden geniş izlenir. Ventriküllerden çıkan uyarı genellikle atriyoventriküler nod üzerinde atriumlara yayılır. Atriyum depolarizasyonu ile ortaya çıkan retrograd P dalgaları genellikle QRS kompleksi içerisinde kaldığı için EKG kayıtlarında görülmez fakat Elektrofizyolojik çalışmalarda (EFÇ) tespit edilebilir. Sıklıkla PVK sonrası bir kompensatuar duraksama olur. Bu kompanzatuvar duraksamanın PVK'nın retrograd olarak sinüs nodunu resetlemesi sonucunda olduğu düşünülmektedir. Genellikle bir PVK ile kesintiye uğrayan sinüs ritminde kompensatuar süre ve PVK süresinin toplam süresi sinüs ritmi RR intervalı'nın 2 katıdır (Şekil 1). Nadir görülen bir durum olan retrograd atriyal aktivasyonda sinoatriyal nod spontan depolarize olduğu sırada retrograd uyarım sinoatriyal noda ulaşır ve sinoatriyal nod olması gerektiği zamanda resetlenir. Bunun sonucunda kompensatuar duraksama olmaz ya da çok kısa süreli olur. Diğer bir nadir durum interpolasyonlu PVK'dır. Normal bir sinüs atımından sonra erken bir PVK oluşursa atriyoventriküler ileti sistemi PVK sonrası normal sinüs vurusu geldiği sırada repolarizasyonunu tamamlamış olabilir. Bu durum EKG de sinüs atımları arasında sıkışmış bir PVK görüntüsü oluşturur, kompensatuar duraksama izlenmez (Şekil 2). Ventriküler eko ise oluşan PVK uyarısının atriyoventriküler nod üzerinden tekrar repolarize olan ventriküllere yayılması ile oluşan başka nadir bir durumdur. EKG kayıtlarında kısa kompensatuar duraklaması olan coupletlar olarak izlenir.



Şekil 1- Normal sinüs ritmi sırasında oluşan bir PVK'nın görünümü. PVK'nın QRS süresi ≥ 120 msn, RR intervalleri arasındaki katların daha iyi anlaşılması için kayıt hızı 50 mm/sn seçilmiştir.



Şekil 2- İnterpolasyonlu PVK örneği, RR intervalleri arasındaki katların daha iyi anlaşılması için kayıt hızı 50 mm/sn seçilmiştir.

Yapısal kalp hastalığı olmadan izlenen PVK ve VT'ler idiopatik olarak adlandırılır [12]. PVK'lar genellikle izole olarak izlenmektedir. Gruplaşma eğiliminde olan PVK'lar kendilerinden önce ve sonra gelen PVK'larla ilişkisine göre bigemine, trigemine, quadrigemine, couplet ve triplet olarak adlandırılabilir. Bigemine PVK'da ardışık PVK vuruları arasında 1 adet normal sinüs vurusu, atriyal ektopik vuru veya ventriküler pacing izlenir. Bu sayı trigemine PVK'da 2, quadrigemine PVK'larda 3 dür. 2 adet PVK'nın başka bir atım olmadan gelmesi couplet olarak, 3 adet PVK'nın arada başka bir atım olmadan gelmesi triplet olarak adlandırılır [13]. Normal bir atriyal uyarı bir VPC ile yaklaşık olarak aynı anda iletilirse ventriküller bu iki uyarı ile depolarize olabilir. Bu durumda QRS morfolojisi iki uyarının birleşimi şeklinde izlenir ve füzyon vurusu olarak adlandırılır. EKG ve Holter kayıtlarında PVK'lar tek bir QRS morfolojisinde izleniyorsa monomorfik, farklı QRS morfolojilerinde

izleniyorsa ise multifokal, multiform veya polimorfik PVK olarak adlandırılır. 3 veya daha fazla PVK'nın art arda gelmesi ve dakika kalp hızının 100'ün üzerine çıkması VT olarak tanımlanır. 3 atımdan 30 saniyeye kadar devam eden ardışık ventriküler atım akışı süreksiz ventriküler taşikardi olarak adlandırılırken 30 saniyeden uzun süren veya sonlandırmak için tıbbi müdahale gereken ventriküler atım akışı sürekli ventriküler taşikardi olarak adlandırılır. Ventriküler taşikardinin QRS morfolojisi benzer ise monomorfik VT, farklı morfolojilerde ise polimorfik VT olarak adlandırılır. İki farklı QRS morfolojisindeki PVK'nın birbirini takip ettiği ventriküler taşikardiler bidirectional VT olarak adlandırılır. Bidirectional VT katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, digoksin toksitesi, Andersen Tawil sendromu ve miyokardit gibi durumlarda görülür. QT uzaması olan kişilerde QRS in izoelektrik hat etrafında sinüzoidal olarak döndüğü polimorfik ventriküler taşikardi ise Torsades de Pointes olarak adlandırılır [12].

12 derivasyonlu EKG kayıtlarındaki bulgular ile PVK ve VT'lerin köken aldığı bölgelerin tayin edilmesi için algoritmalar mevcuttur [14]. PVK'nın köken aldığı yerin tedavi ve prognoz üzerine etkileri mevcuttur [12, 15]. İzole PVK'lar yapısal kalp hastalığı bulunmayan kişilerde, özellikle sağ ventrikül çıkış yolu (SVÇY) kaynaklı olanlar, genellikle benign kabul edilir [16]. İdiopatik vakaların çoğunda PVK'lar SVÇY'den köken almaktadır [3]. PVK'nın toplumun 1-2%'ini etkilediği düşünülmektedir, yapılan bir çalışmada yapısal kalp hastalığı olmayan insanların 4%'ü kadarında 48 saatlik holter kayıtlarında 60'dan fazla PVK izlenmiştir [2, 17].

2.1.2 Risk Faktörleri

PVK yükü ve toplumdaki sıklığını belirlemeye yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların çoğu kesitseldir. Bu çalışmaların çoğunda tespit edilen değiştirilebilir risk faktörleri açısından hastalar takip edilmemiş ve bu risk faktörlerinin düzeltilmesinin ne gibi faydaları olduğu gösterilememiştir.

15,792 hasta ile yapılan bir çalışmada katılımcılardan 2 dakikalık EKG kaydı alınmış ve kayıtlarda PVK varlığı araştırılmıştır. Araştırma sonucuna göre ileri yaş, erkek cinsiyet, siyahi ırk, hipertansiyon öyküsü, başka kalp hastalığı bulguları (koroner arter hastalığı, digoksin veya diğer anti-aritmik ilaçların kullanımı), yüksek kalp hızı, düşük eğitim başarısı ve hipomagnezemi'si olan kişilerde PVK daha sık tespit edilmiştir [18].

Yapılan başka bir çalışmada ise ileri yaş, uzun boy ve düşük SVEF'nin artmış PVK yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada yüksek kan basıncı, düşük fiziksel aktivite ve sigara içiciliği artmış PVK ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan 5 yıllık takipte miyokard enfarktüs öyküsü, düşük SVEF, artmış diastolik kan basıncı ve sigara içiciliğinin PVK gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [19].

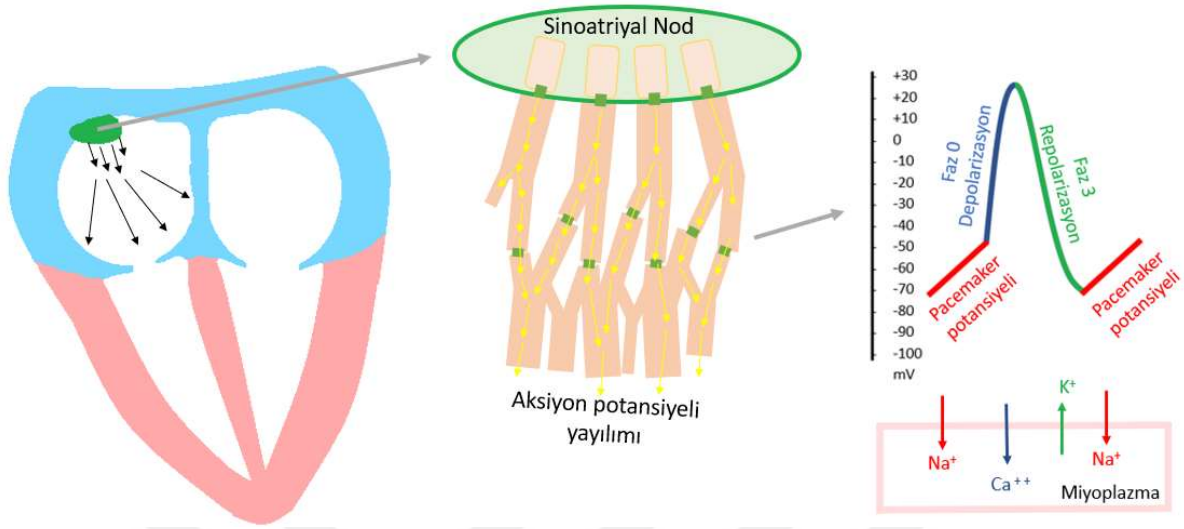
2048 genç ve sağlıklı birey üzerinde yapılan bir holter çalışmasında ise ileri yaş, uzun boy, düşük eğitim düzeyi, sigara içiciliği, düşük fiziksel aktivite ve artmış bel kalça oranının artmış PVK yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [20]. Ayrıca literatürde PVK sıklığının kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi sendromunda daha sık gözlemlendiği bildiren çalışmalar da mevcuttur [21, 22].

2.1.3 Aksiyon Potansiyeli Fizyolojisi

Aksiyon Potansiyeli tüm kardiyak hücrelerde meydana gelir ancak görünümü hücre tipine göre değişkenlik gösterir. Depolarizasyon ve repolarizasyon sırasında iyonlar (Na^+ [sodyum], K^+ [potasyum] ve Ca^{2+} [kalsiyum]) hücre zarı boyunca içeri ve dışarı akar. İyonlar yüklü olduğundan, hareketleri bir elektrik akımı oluşturur.

Sinoatriyal düğüm hücreleri dinlenim durumunda hücreye Funny kanalları (Tuhaf kanal) üzerinden sodyum (Na^+) sızdırır. Sodyum hücre içine sızdıkça, hücre zarı giderek daha pozitif hale gelir. -40mV 'de voltaj kapılı kalsiyum (Ca^{2+}) kanalları açılır ve depolarizasyona neden olur. Daha sonra dışı doğru potasyum (K^+) kanalları açılarak hücrenin repolarizasyonu

gerçekleşir. Döngü daha sonra kendini tekrar eder. Dinlenim durumunda oluşan sodyum sızıntısına Pacemaker potansiyeli denir (Şekil 3).

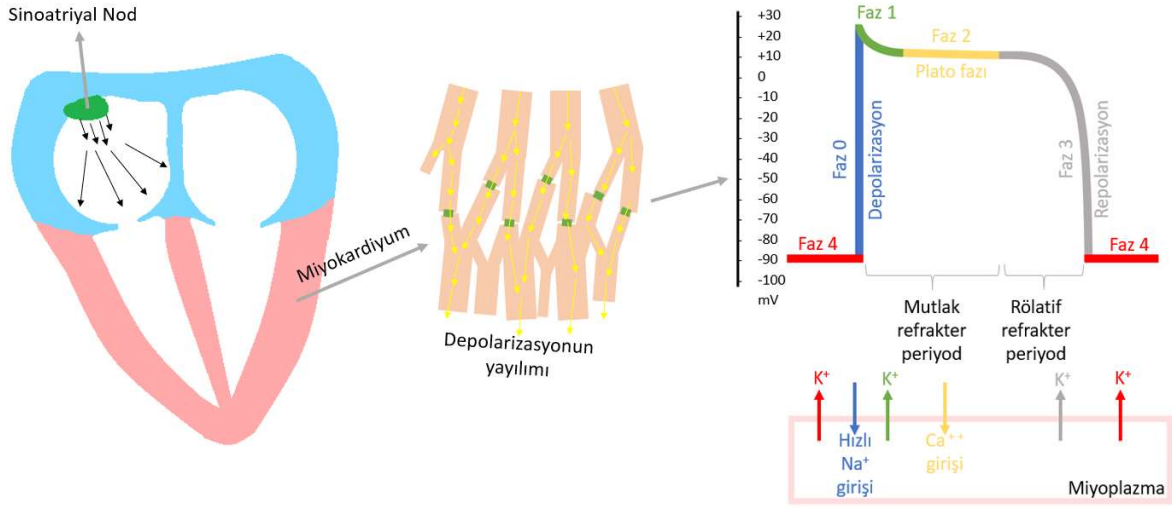


Şekil 3 Sinoatriyal nod aksiyon potansiyeli

Depolarizasyon dalgası sinoatriyal düğümünden atriyal ve ventriküler miyokardiyuma yayılır. GAP junctionlar ve diğer hücresel bağlantılar aksiyon potansiyelinin hücreden hücreye yayılması mümkün kılar. Purkinje sistemi içerisinde hücresel bağlantı yoğunluğu çok yüksektir, bu durum purkinje sistemindeki hızlı impuls iletimini açıklar. Atriyoventriküler düğüm hücrelerinde ise hücresel bağlantı sayısı çok düşüktür bu da atriyoventriküler düğüm boyunca yavaş impuls iletimini açıklamaktadır. Miyokardiyum hücrelerinde de benzer şekilde hücresel bağlantı sayısının azlığı nedeniyle impuls iletimi yavaştır.

Miyokard hücreleri, sinoatriyal nod hücrelerinden farklı olarak, -90 mV civarında bir dinlenim potansiyeline sahiptir. Depolarizasyon dalgası miyokard hücrelerine ulaştığında sodyum (Na^+) kanalları açılır ve miyoplazmaya hızlı bir sodyum akışı başlar böylece hücre depolarize olur. Miyokard hücreleri depolarizasyon başladıktan birkaç milisaniye sonra kasılmaya, repolarizasyon tamamlandıktan birkaç milisaniye sonra gevşemeye başlar. Aksiyon potansiyeli

atriyal miyokardiyumda yaklaşık 0,20 saniye, ventriküler miyokardiyumda yaklaşık 0,30 saniye sürer (Şekil 4).



Şekil 4 Kontraktıl miyokardiyum aksiyon potansiyeli

Miyokard hücresi uyarılma fazları aşağıdaki gibidir;

Faz 4 (Dinlenim durumu): Dinlenim durumunda yalnızca potasyum (K⁺) kanalları açıktır. Potasyumun hücre dışına akışı negatif dinlenim membran potansiyeli oluşturur (yaklaşık -90 mV).

Faz 0 (Depolarizasyon): Uyarı miyokard hücresine ulaştınca hücre içine voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinde hızlı sodyum (Na⁺) akışı meydana gelir ve depolarizasyon oluşur. Hücre pozitif yüklü hale gelir (yaklaşık +20 mV).

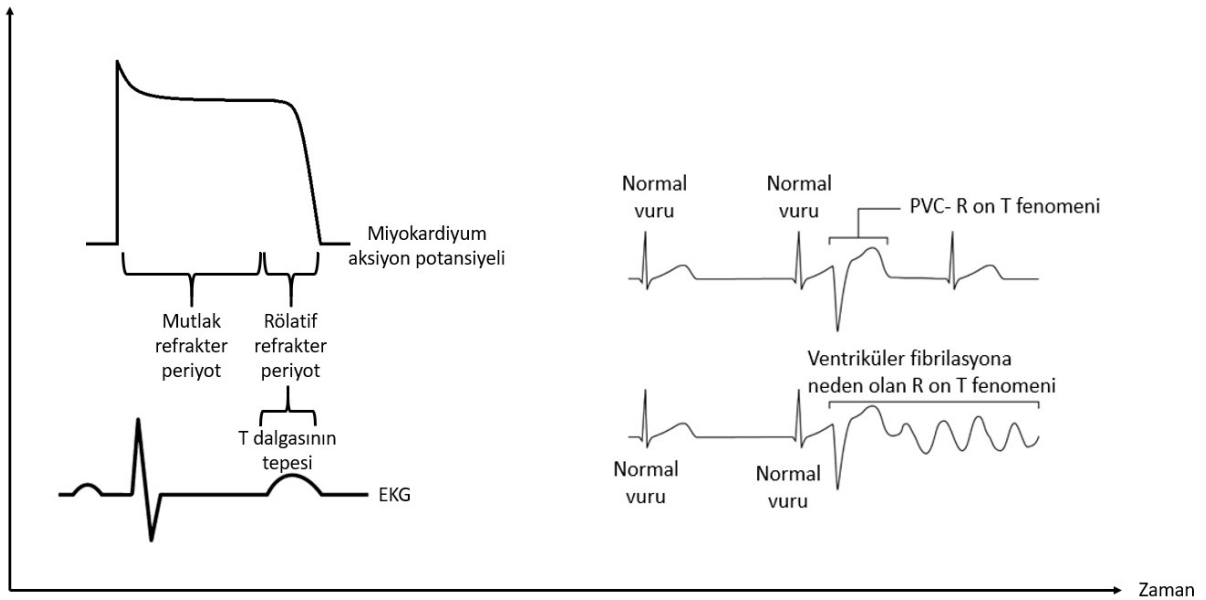
Faz 1 (Erken repolarizasyon): Bu faz sırasında voltaj bağımlı potasyum (K⁺) kanalları açılır ve hücre dışına kısa bir potasyum akışı meydana gelir. Bu faz repolarizasyonun başlangıcını oluşturur.

Faz 2 (Plato fazı): Faz 1'de açılan potasyum kanalları kapanır neredeyse eş zamanlı olarak L-tipi kalsiyum kanallar açılır. Uzun süre sabit hızda kalsiyum (Ca²⁺) akışı plato fazını oluşturur.

Faz 2 tüm miyokardın yaklaşık olarak eş zamanlı kasılmasını sağlar.

Faz 3 (Repolarizasyon): Kalsiyum (Ca²⁺) kanalları kapanır ve geç potasyum (K⁺) kanalları açılır. Potasyumun hücre dışına akışı hücreyi yeniden polarize eder.

Miyokardiyum aksiyon potansiyelinin uzun bir kısmı ikinci bir aksiyon potansiyeli oluşumu için uyarılara cevapsızdır. Bu dönemde herhangi bir elektriksel uyarım aksiyon potansiyeli oluşturamaz ve mutlak refrakter periyot olarak adlandırılır fakat aksiyon potansiyelinin son kısmı rölatif olarak refrakterdir. Yani membran istirahat potansiyelindeyken uyarı oluşturabilecek uyarılar yeni bir aksiyon potansiyelini oluşturamaz fakat daha güçlü bir uyarı ile aksiyon potansiyeli oluşabilir, bu dönem rölatif refrakter periyot olarak adlandırılır. Miyokardiyum'un rölatif refrakter periyodunda meydana gelen elektriksel uyarılar (PVK veya uygunsuz pacing) potansiyel olarak ölümcül ritim bozukluklarına neden olabilir. Bu durum R on T fenomeni olarak adlandırılır. (Şekil-5)



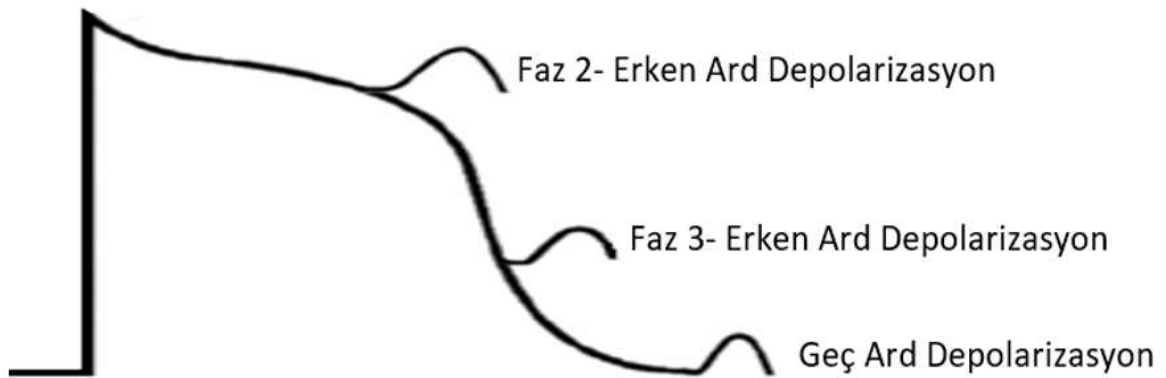
Şekil 5 Mutlak refrakter periyot ve rölatif refrakter periyot, R on T fenomeni

Rölatif refrakter periyot T dalgasının tepesi ile örtüşmektedir.

2.1.4 PVK Patofizyolojisi

PVK'ların oluşum mekanizması kesin olarak belirlenememiş olsa da diğer ventriküler aritmilere benzer şekilde iki ana mekanizma ile oluştukları düşünülmektedir. Bunlar uyarı oluşum bozuklukları ve uyarı ileti bozukluklarıdır. Uyarı oluşum bozuklukları içerisinde

otomasite ve tetiklenmiş aktivite yer alırken, uyarı ileti bozuklukları içerisinde re-enteriler yer alır. Bu modeller içerisinde en çok üzerinde durulan ve kabul gören model tetiklenmiş aktivitedir. Tetiklenmiş aktivite’de temel patofizyoloji miyoplazma ve sarkoplazmik retikulumda anormal olarak artan kalsiyum düzeyinin aksiyon potansiyeli tamamlanmadan meydana getirdiği ard-depolarizasyondur. Her ard-depolarizasyon eşik potansiyeline ulaşamayabilir. Ard-depolarizasyon aksiyon potansiyelinin faz-2 veya faz-3’ünde oluşuyorsa erken ard-depolarizasyon (EAD), faz-4 de oluşuyorsa geç ard-depolarizasyon (GAD) olarak adlandırılır (Şekil 6). EAD’ler düşük kalp hızlarında ve duraksamalardan sonra oluşma eğilimindedir. Faz-2 EAD’ler -10 ile -30 mV arasındaki potansiyellerde ortaya çıkarken Faz-3 EAD’ler -60 mV civarında ortaya çıkarlar [23]. Hipokalemi, sınıf Ia ve III anti-aritmikler EAD oluşumuna katkıda sağlarlar. GAD ise görece daha yüksek kalp hızlarında ortaya çıkar; uzun aksiyon potansiyeli, adrenerjik uyarı ve digoksin ile oluşumu tetiklenebilir. Otomasisiteden kaynaklandığı düşünülen PVK’lar parasistol sergiler. Parasistol sinoatriyal nodun yanı sıra ikinci bir odaktan daha yavaş hızda düzenli uyarı yayılmasıyla oluşan anormal kalp ritmi olarak tanımlanır (Şekil 7). Otomasisiteden kaynaklanan PVK vuruları arasındaki süre sabittir veya bu sürenin katları şeklindedir. Re-enteri modelleri daha çok sürekli ritim bozukluklarında kabul görse de PVK oluşumunda da rol oynadığı düşünülmektedir [3].



Şekil 6 Aksiyon potansiyeli sırasında EAD ve GAD oluşumu



Şekil 7 Ventriküler parasistol örneği, bu örnekte parasistol ve normal sinüs atımının eş zamanlı oluşumu ile meydana gelen füzyon atımı da izlenmektedir.

2.1.5 PVK Semptom ve Komplikasyonları

PVK'lar çocuk veya ileri yaş gruplarında görülebildiği gibi tamamen sağlıklı kişilerden ağır komorbiditeleri olan kişilere kadar geniş bir yelpazede görülebilir. PVK'sı olan hastalar tamamen asemptomatik olabildikleri gibi çarpıntı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, düzensiz kalp atımı, göğüste rahatsızlık hissi, halsizlik, presenkop gibi semptomlar ile başvurabilirler. Hastalar genellikle PVK'yı değil sonrasında gelen sinüs atımını çarpıntı olarak hissederler. Bunun nedeni PVK sırasında anlık olarak düşen kan basıncı ile bir sonraki sinüs vurusunda anlık olarak artan kan basıncı arasındaki farkın fazla oluşu ile ilişkilidir. Asemptomatik hastalar genellikle başka bir nedenle muayene edilirken tesadüfi bir bulgu olarak saptanır. Toplumdaki asemptomatik kişiler nedeniyle PVK'sı olan kişilerin ne sıklıkta semptom verdiği tam olarak bilinmemektedir. Nefes darlığı, halsizlik, baygınlık, senkop ve presenkop PİK'e bağlı gelişen düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KY) bulguları olabilir.

PVK'nın neden olduğu kardiyomiyopatinin geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir, yapılan çalışmalarda PVK ablasyonu uygulanan kardiyomiyopati gelişmiş hastalarda ejeksiyon fraksiyonunun ablasyon sonrası iyileştiği gösterilmiştir [4]. PİK gelişiminde 3 farklı mekanizmanın olduğu düşünülmekte. Bunlar interventriküler dissenkroni, interventriküler torsiyonel değişiklikler ve artmış kalp hızıdır [24, 25]. Yapılan hayvan deneylerinde bigeminal paternde pacemaker uygulanmasının birkaç hafta içerisinde kalp yetmezliğine neden olduğu

gösterilmiştir. Bu yapılan köpek ve domuz deneylerinde moleküler düzeyde fibrozis, bazı iyon kanallarında değişiklikler, kalsiyum homeostazında bozulma ve reseptör düzeyinde değişiklikler saptanmıştır. Fakat bu moleküler düzeyde ki değişiklikler PİK dışında diğer kardiyomiyopatilerde de izlenebilir [26, 27]. PİK gelişiminde en önemli risk faktörü PVK yüküdür. Yapılan bir çalışmada PVK yükü $\geq 10,000/24$ saat olan kişilerde sol ventrikül disfonksiyonunun daha fazla olduğu gözlemlenmiştir [5]. Bir seride ise PİK gelişim riskinde PVK yükü için önerilen cut-off değeri %24 dür [6]. Günlük PVK yükü $\leq 1,000/24$ saat olan kişilerde PİK gelişme riski oldukça düşüktür [5]. PVK yükü $>1000/24$ saat olan hastaların çok az bir kısmında 5 yıllık takipte PİK gelişmiştir [28]. PVK yükü fazla olan her hastada PİK gelişmemesi PVK yükü dışında da risk faktörlerinin olduğunu göstermektedir. PVK'ya maruz kalınma süresi ve asemptomatik sürenin de PİK gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [29]. Yapılan başka bir çalışmadan QRS süresi ile PİK gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiş, PİK gelişen grupta QRS süresi belirgin olarak daha yüksek tespit edilmiştir (özellikle QRS süresinin >150 msn olması PİK gelişimi için risk faktörü kabul edilir). QRS süresindeki uzama artmış sol ventrikül dissenkroni ile ilişkilendirilmiştir[30]. Benzer şekilde PVK'nın köken aldığı yerinde PİK gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Özellikle epikardiyal yerleşimli PVK'larda QRS belirgin olarak daha geniş izlenmiş ve artmış disenkroni ile ilişkilendirilmiştir [30, 31]. Başka bir çalışmada da yaş, erkek cinsiyet, PVK yükü, SVÇY dışı PVK orijini, PVK süresi ve PVK minimum coupling intervalı (normal sinüs vurusuna ait QRS kompleksinin başlangıcı ile PVK'nın başlangıcı arasındaki süre) PİK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [32]. İnterpolasyonlu PVK'larda PVK yükü daha yüksektir ve PİK gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilir [33]. Sık PVK faklı kardiyak hastalıklara bağlı kardiyomiyopati gelişmiş kişilerde de görülebilir. Bu hasta grubunda ise sık PVK'nın kardiyomiyopatiyi şiddetlendirdiği gösterilmiştir [31, 34]. PVK'nın neden olduğu kardiyomiyopati veya PVK'nın şiddetlendirdiği kardiyomiyopati tanısı PVK'ların baskılanmasını takiben SVEF düzeldiğinin

gösterilmesi veya PVK ile SVEF'nin %15 azaldığının gösterilmesi ile doğrulanabilir [12]. Yapılan başka çalışmalarda PVK yükünün yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon[1] ve iskemik inme riski arasındaki[35] ilişki ortaya konmuştur.

2.1.6 PVK'sı Olan Hastaların Değerlendirilmesi ve PVK Yükünün Belirlenmesi

PVK tespit edilen hastalarda detaylı anamnez alınmalı, medikasyon, kardiyak hastalık, geçirilmiş cerrahi işlemler mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayene çoğunlukla doğaldır. Oskültasyonda düzensiz kalp ritmi, nabız muayenesinde PVK sonrası kuvvetli atım palpe edilebilir. PİK gelişmiş hastalarda kalp yetmezliği bulguları saptanabilir. 12 derivasyonlu EKG de PVK tespit edilebilir. EKG bulguları ile PVK'nın orijin aldığı kalp bölgesi tayin edilebilir [14]. Özellikle PVK'ların efor ile arttığı düşünülüyorsa treadmill efor testi yapılmalıdır. Yapısal kalp hastalığının tanısını koymak için ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. EKG ve EKO ile yapısal kalp hastalığı dışlanamayan hastalarda klinik şüphe halinde kardiyak MRI yapılmalıdır[12]. Geç godolinyum tutulumu kardiyak fibrozis göstergesi olarak kullanılabilir [36]. Yapısal kalp hastalığı saptanan kişilerde hasta profili ve semptomlara göre koroner arter hastalığı dışlanmalıdır [12].

Holter monitörizasyonu klinikte aritmi tespiti, sıklığı, süresi ve semptomları değerlendirmede yararlı bir yöntemdir. Aritmilerde tanısal amaçlı risk değerlendirilmesinde ve tedavi monitörizasyonu için kullanılmaktadır. Günlük pratikte kullanılan holter cihazları genellikle 3 derivasyonda kayıt yapmaktadır. Bu nedenle PVK orijini hakkında kesin bir değerlendirme yapılamaz. Fakat ritim holter kayıtlarında birden farklı morfolojide PVK bulunması orijin aldıkları kalp bölgesinin farklı olduğunu düşündürür. Yaygın olmasa da 12 derivasyonda kayıt yapan cihazlarda bulunmaktadır. Genellikle kayıtlar 24 veya 72 saat yapılır, daha uzun kayıt süreleri için loop-recorder'lar kullanılmaktadır. Holter okuma programları ortalama kalp hız, kalp hızı değişkenliği, PVK sayısı ve yüzdesi, supraventriküler atımların

sayısı ve yüzdesi gibi parametreleri otomatik olarak hesaplamaktadır. 12 derivasyonlu EKG de PVK izlenen semptomatik hastalarda, sık PVK'sı olduğundan şüphe edilen hastalarda ve aritmik senkop düşünülen hastalarda PVK varlığını ve yükünü tayin etmek için en az 24 saat holter monitörizasyonu yapılmalıdır. Holter kayıtları deneyimli uzmanlarca dikkatle değerlendirilmeli, günlük PVK sayısı, yüzdesi, morfolojik benzerlikleri, eşlik eden diğer ventriküler, supraventriküler aritmiler, blok ve duraksamalar mutlaka belirtilmelidir. Geniş QRS morfolojisine neden olabilecek blok, aberran iletili supraventriküler atımlar ve intermitant dal blokları gibi durumlardan ayrımı yapılmalıdır. Ayrım yapılamayan hastalarda 12 derivasyonlu holter monitörizasyonu veya EFÇ yapılabilir. Başka bir neden ile holter monitörizasyonu yapılan ve sık PVK tespit edilen hastalarda semptomlar dikkatlice değerlendirilmelidir.

2.1.7 PVK'nın Orijin Aldığı Anatomik Bölgesinin Değerlendirilmesi

PVK'ların orijin aldıkları anatomik bölgenin tespiti 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'de tespit edilen QRS morfolojisine dayanmaktadır. Yapılan değerlendirme yapısal olarak normal ve bazal EKG de dal bloğu olmayan hasta grubu için uygundur. Bu hasta grubunda EKG yüksek doğrulukla anatomik orijin bölgesini tahmin ettirebilir [14]. Hem risk değerlendirilmesi hem de verilecek tedavi protokolünü değiştirdiğinden PVK'sı olan hastalarda orijin değerlendirilmelidir. Özellikle SVÇY veya fasikül dışı bir bölgeden köken alan PVK'nın ablasyon güç olduğundan katater ablasyonu öncesi mutlaka değerlendirilmelidir. Haritalandırma için kullanılan teknik ve ekipmanlar PVK'nın anatomik bölgesine göre farklılık gösterebilir. Katater ablasyonu öncesi EKG ile lokalizasyon yapılması işlem süresini ve dolayısı komplikasyon riskini düşürecektir [37]. Anatomik bölge lokalizasyonu yapılırken dikkat edilecek noktalar aşağıda listelenmiştir.

- PVK orijini değerlendirilirken öncelikle PVK'nın dal bloğu paternine bakılmalıdır. Sağ ventrikül veya interventriküler septum kaynaklı bir PVK sol dal bloğu (SDB) paterni gösterirler, sol ventrikül kaynaklı bir PVK sağ dal bloğu (SaDB) gösterecektir.
- PVK'nın sahip olduğu aks değerlendirilmelidir. Superior aks ventrikül bazalinden köken alan bir PVK'yi düşündürürken, inferior aks (ek olarak inferior derivasyonlarda baskın olarak R dalgası) mevcutsa PVK'nın ventrikülün üst kısımlarından köken aldığı düşünülür.
- V6 da QS paterni mevcutsa apikal bölgeden kaynaklanan bir PVK olduğunu düşündürür. R dalgası hakimse ventrikül bazali ve çıkış yolu kaynaklı bir PVK olduğunu düşündürür.
- V6 da R/S oranı 1'in üstünde ise çıkış yolu veya anulus kökenli bir PVK düşündürür. R/S oranı 1'in altında ise papiller kas ve fasikül kaynaklı (kalbin mid bölgesini) düşündürür.
- V1 derivasyonunda R dalgasının amplitüdü PVK'nın orijin bölgesi SVÇY ön yüzünden arkaya doğru (SVÇY arka yüz, sol ventrikül çıkış yolu [LVOT], mitral anulus, triküspit anulus) ilerledikçe artar.
- Prekordiyal geçiş zonu prekordiyal derivasyonlarda QRS vektörünün sıfır olduğu yer olarak tariflenir. LV tabanından orijin alan bir PVK'da geçiş zonu LV apeksinden köken alan bir PVK ya göre daha geç oluşur. Septumdan köken alan bir PVK'nın geçiş zonu RV serbest duvarından köken alan bir PVK'ya göre geçiş zonu daha erken oluşur.
- Septumdan köken alan bir PVK ventrikülleri aynı anda uyarırken serbest duvar kaynaklı bir PVK ventrikülleri eş zamanlı olarak uyaramaz. Bu nedenle septum kaynaklı PVK'larda serbest duvar kaynaklı PVK'lara göre daha dar bir QRS kompleksi izlenir. Septum kaynaklı PVK'larda QRS kompleksinin orta ve geç fazında çentiklenme

oluşmazken serbest duvar kaynaklı PVK'larda orta veya geç dönemde çentiklenme görülür.

- D1 derivasyonunda negatif QRS kompleksi LV kaynaklı bir PVK olduğunu düşündürür.
- Epikardiyal orijinli PVK'larda oluşan uyarının subendokarda (purkinje sistemine) ilerlemesi yavaş olacağından QRS kompleksinin başlangıcı daha uzun sürer ve geniş bir psödo-delta dalgası oluşturur. PVK'da izlenen psödo-delta dalgası (slurred upstroke) eğer >34 msn ise epikardiyal orijin düşünülür. Yine epikardiyal PVK'larda QRS süresinin >200 msn olması beklenir. 85 msn den daha uzun gecikmeli intrinsikoid defleksiyon, RS kompleks süresinin 121 msn üzerinde olması, maksimum defleksiyon indeksinin (prekordiyal derivasyonlarda QRS başlangıcından maksimum defleksiyon oluşumuna kadar geçen sürenin toplam QRS süresine oranı) 0.54 msn üzerinde olması orijinin epikardiyal olduğunu düşündürür. D1 veya aVF de QS paterni bulunması LV serbest duvarı veya ventrikül arka duvarında epikardiyal bir orijin olduğunu düşündürür.
- D1 derivasyonunda qs mevcutsa ve QRS başlangıcı ile R piki arasındaki süre total QRS süresinin %55 inden fazlaysa epikardiyal orijinli bir PVK'yı düşündürür.

2.1.7.1 Ventrikül Çıkış Yolu Orijinli PVK'ların EKG Özellikleri

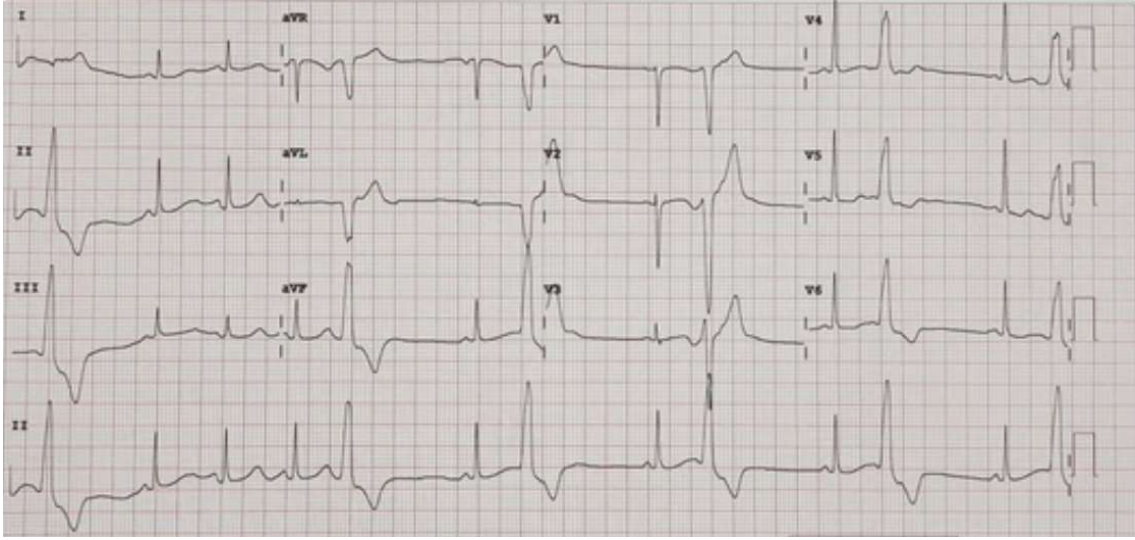
İdiopatik PVK'ların büyük bir kısmı ventriküllerin çıkış bölgelerinden orijin almaktadır [14]. SVÇY ve LVOT anatomik olarak birbirlerine yakın olmaları nedeniyle bu bölgeden köken alan PVK'lar benzer EKG bulguları sergileyebilir. Bu bölgenin kompleks anatomisi uygulanacak algoritmaları sınırlandırabilir. Ventriküler çıkış yolu kaynaklı PVK'ların karakteristik EKG bulgusu inferior derivasyonlarda belirgin R dalgası ile birlikte aVR ve aVL de derin S dalgası (çoğunlukla QS) bulunmasıdır. PVK'nın ventrikül çıkış yolu kaynaklı olduğuna karar verildikten sonra yapılması gerekenler aşağıda sıralandığı gibidir.

- PVK'nın SaDB paterninde olması LVOT (veya sol ventrikülo-atriyal bileşke) kaynaklı olduğunu düşündürür.
- Fakat LVOT'un anatomik olarak SVÇY'nin posteriorunda yer alması nedeniyle SDB paternindeki bir PVK'nın LVOT veya SVÇY kökenli olduğu kesin olarak söylenemez.
- SDB paternindeki bir PVK'da prekordiyal transizyon zonu değerlendirilmelidir. V4 veya daha geç bir transizyon zonu SVÇY kaynaklı PVK'yı düşündürürken V2 ve öncesinde bir transizyon zonu LVOT kaynaklı PVK'yı düşündürür.
- V1 ve V2 de daha geniş ve büyük R dalgası olması da PVK'nın LVOT kökenli olduğunu düşündürür.
- Prekordiyal transizyon zonunun V3 olması durumunda PVK'nın SVÇY veya LVOT kökenli olduğunu belirlemek daha zordur. Bu durumda V1 ve V2 de; R dalgası zaman indeksi ile birlikte R/S amplitüd indeksi değerlendirilmelidir. R dalgası zaman indeksinin (V1 veya V2 deki en uzun R süresi/QRS süresi) 0,5'den küçük olması ve R/S amplitüd indeksinin (V1 veya V2 deki R dalgası amplitüdü/S dalgası amplitüdü, hangi derivasyonda daha büyük ise o alınmalı) 0,3'den küçük olması PVK'nın SVÇY kaynaklı olduğunun güçlü bir kanıtıdır. V2S/V3R oranı ise V2 deki S dalgası amplitüdünün V3 deki R dalgası amplitüdüne oranıdır. Oranın 1,5'den büyük olması SVÇY lehine iken 1,5'den küçük olması LVOT lehinedir.

2.1.7.2 SVÇY ve Pulmoner Arter Orijinli PVK'ların EKG bulguları

Pulmoner arterlere uzanım gösteren miyokardiyal doku nedeniyle PVK'ların pulmoner arterden de köken alabilmektedir. Anatomik olarak yakın komşulukları nedeniyle EKG bulguları ile SVÇY veya pulmoner arter orijinli PVK ayrımı yapılamaz. Fakat EKG bulguları ile SVÇY içerisinde PVK'nın nereden köken aldığı tahmin edilebilir (Şekil 8).

- D1 de QS paterni bulunması PVK'nın SVÇY anterior duvarından köken aldığını düşündürürken belirgin bir R dalgası bulunuşu SVÇY posterior duvardan köken aldığını düşündürür [38].
- SVÇY serbest duvarından köken alan PVK'larda uyarının serbest duvardan sol ventriküle ilerlemesi QRS kompleksinin mid kısmında bir çentiklenme oluşturur. QRS kompleksinin mid kısmındaki bu çentiklenme PVK'nın SVÇY serbest duvardan orijin aldığını gösterir. Yine D1 ve inferior derivasyonlarda 20 msn'den uzun RR' görünümünün (çentik görünümü) olması PVK'nın serbest duvardan orijin aldığını düşündürür [39].
- SVÇY septumundan orijin alan PVK'larda oluşan uyarı serbest duvardan oluşan PVK'lara kıyasla ventrikülleri daha erken ve nispeten eş zamanlı uyarır. Bunun sonucu olarak da septum kaynaklı PVK'larda inferior derivasyonlarda QRS süresi daha kısa, R dalga amplitüdü daha yüksektir.
- SVÇY serbest duvarından köken alan PVK'larda prekordiyal geçiş zonu V4 ve sonrasında oluşur.
- SVÇY serbest duvarından kaynaklanan PVK'larda V1-V3 derivasyonlarındaki S dalgası SVÇY septumu kaynaklı olan PVK'lara kıyasla daha derindir.



Şekil 8 SVÇY orijinli PVK örneği. PVK İnferior aks'a sahip ve V6 da R dalgası mevcut. SDB paterninde ve geçiş zonunun V3-V4 arasında olduğuna dikkat ediniz. R dalgası zaman indeksinin 0,5'den, R/S amplitüd indeksinin 0,3'den küçük. D1 de qs paterni mevcut olması nedeniyle SVÇY anterior duvar orijinli bir PVK olduğunu düşündürür.

2.1.7.3 LVOT Orijinli PVK'ların EKG bulguları

Anatomik olarak LVOT ve Aorta-mitral bileşke (AMB)'nin birleşiminin LV osteumunu oluşturduğu düşünülür. AMB aort ve mitral anulus arasındaki anatomik bölge olarak tariflenir. AMB, aort kapağın altında endokardiyal yerleşimlidir ve sol anterior fasiküle komşudur. Bu komşuluk nedeniyle AMB orijinli PVK'lar sinüs valsalva kaynaklı PVK'lara göre inferior derivasyonlarda daha kısa R dalgası ve daha dar bir QRS kompleksi oluşturur.

- AMB kaynaklı PVK'lar genellikle bir SaDB paternindedir. Nadiren erken prekordiyal transizyon zonlu (V3 öncesi) SDB paterni oluşturabilirler.
- AMB orijinli PVK'larda SDB paterni varsa D1'de rS paterni ve V1'de qR paterni oluştururlar. V2 de negatif, V1 ve V3 de pozitif QRS paterni varsa anterior interventriküler sulkusa yakın ve proksimal koroner arterlere komşu bir PVK orijini düşünülür.

- MSİ (Maksimum Sapma İndeksi; prekordiyal derivasyonlarda QRS başlangıcından maksimum defleksiyon oluşumuna kadar geçen en kısa sürenin toplam QRS süresine oranı) 0,55'den büyükse PVK'nın orijininin AMB olma olasılığı oldukça düşüktür.
- Sinüs valsavdan köken alan PVK'larda komşu LVOT bölgelerine göre daha erken bir prekordiyal geçiş zonuna ve daha uzun R dalga süresine sahiptir. Anatomik olarak PVK orijini sırası ile NKK (non koroner küspis), SaKK (sağ koroner küspis) ve SKK (sol koroner küspis) ye doğru gittikçe D1 QRS kompleksi negatifleşir, inferior derivasyonlarda R dalga amplitüdü artar ve prekordiyal geçiş zonu daha erken gerçekleşir. SaKK kökenli PVK'lar SDB paterni gösterir, nadiren SaDB paterni sergileyebilirler. NKK kökenli PVK'lar ise sadece SDB paterni sergiler. D3 derivasyonundaki R dalgasının, D2 derivasyonundaki R dalgasına oranı SKK orijini ile SaKK orijini ayırımında faydalıdır. Oran 0,9'dan büyükse PVK orijini SKK'dır.

2.1.7.4 Ventrikül Çıkış Yolu Dışındaki PVK'ların EKG Özellikleri

2.1.7.4.1 LV Tepe ve İntramural LVOT Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

Bu bölgeden orijin alan PVK'ların EKG özelliklerini belirlemek aort köküne, sol anterior desendan artere ve kalın epikardiyal yağ dokusuna olan anatomik yakın komşuluk nedeniyle zordur.

- LV tepesinden orijin alan PVK'larda sağ inferior aks izlenirken, endokardiyal ve intramural LVOT orijinli PVK'larda sol inferior aks da izlenebilir. Endokardiyal ve intramural LVOT'dan kaynaklanan PVK'larda D1 de rS paterni ve Q dalgaları çoğunlukla izlenir. LV tepe orijinli PVK'larda rS paterni ve Q dalgaları vakaların ancak yarısında tespit edilebilir.

- D3/D2 R dalga amplitüd oranı, aVL/aVR S dalga amplitüd oranı ve MSİ; LV tepe orijinli PVK'larda endokardiyal LVOT orijinli PVK'lara göre önemli ölçüde daha yüksektir.

2.1.7.4.2 Parahissian Bölge Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

Parahissian bölgede, RV membranöz septumun altı, sağ sinüs valsalva, Non-koroner Sinüs valsalva ve LV septumunun His demeti bölgesini içerir. Bu anatomik yapılar birbirine yakın olduğundan EKG bulguları birbirine benzerdir.

- Parahissian PVK'larda genellikle DI derivasyonunda yüksek amplitüdlü R dalgası ve D3/D2 R dalga amplitüd oranının 1'in altında olduğu izlenir. Tipik olarak QRS de çentiklenme olmaz ve V1 derivasyonunda bir QS paterni izlenir. Parahissian PVK'larda, aVL 'de QRS polaritesi çoğunlukla pozitifdir. Nadiren negatif olabilir. Bu durumda aVL 'deki S dalgası amplitüdü aVR'deki S dalga amplitüdünden küçüktür.
- Prekordiyal geçiş zonu sağ taraftan kaynaklanan PVK'larda sol taraftan kaynaklanan PVK'lara göre daha geç oluşur.
- DIII' de negatif QRS polaritesi sağ sinüs valsalva kaynaklı PVK'larda oluşmaz.

2.1.7.4.3 Mitral Anulus Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

- Mitral Anulus (MA)'dan orijin alan PVK'lar SaDB paterni gösterir ve V2 ile V6 derivasyonlarında monofazik R veya Rs şeklinde QRS kompleksleri izlenir.
- MA orijinli PVK'larda erken prekordiyal geçiş zonu izlenir ve V2 ve V4 derivasyonlarında pozitif QRS morfolojisi oluştururlar.
- İnferior ve lateral derivasyonlardaki QRS kompleksinin polaritesi anterolateral MA kaynaklı PVK'larda sırası ile pozitif ve negatif iken posterior ve posteroseptal MA kaynaklı PVK'larda sırasıyla negatif ve pozitifdir.

- MA serbest duvarından kaynaklanan PVK'lar psödo-delta dalgaları ile daha uzun bir QRS süresi oluşturabilir. İnferior derivasyonlarda R veya Q dalgasının geç fazında çentiklenme izlenebilir. Bu özellikler posteroseptal, anterior ve anteromedial MA dan orijin alan PVK'larda gözlenmez.
- Posterior MA orijinli PVK'larda V1'de baskın R dalgası izlenir ve prekordiyal geçiş zonu V1'den önce oluşur.
- Posteroseptal MA kaynaklı PVK'lar V1 derivasyonunda QRS polaritesi negatiftir. D3/D2 S (veya Q) dalga amplitüd oranı posteroseptal MA orijinli PVK'larda posterior MA orijinli PVK'lara göre daha yüksektir.

2.1.7.4.4 Triküspit Anulus Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

- Triküspit Anulus (TA)'tan orijin alan PVK'lar SDB paternine sahiptir. D1, V5 ve V6 derivasyonlarında pozitif QRS morfolojisi izlenir.
- D1 R dalga amplitüdü TA orijinli PVK'larda SVÇY orijinli PVK'lara göre daha uzundur.
- İnferior derivasyonlarda pozitif QRS polaritesi TA orijinli PVK'larda nadirdir fakat SVÇY kaynaklı PVK'larda sıklıkla izlenir.
- TA kaynaklı PVK'larda aVL 'de QS (veya rS) paterni nadirdir. Yine aVL 'deki QRS polaritesi TA kaynaklı PVK'ların çoğunda pozitifdir. SVÇY orijinli PVK'larda pozitif veya negatif olabilir.
- TA' un serbest duvarından orijin alan PVK'larda V1-V3 derivasyonlarının QRS süresi, Q veya S dalga amplitüdü TA 'un septal duvarından orijin alan PVK'lara göre daha büyüktür.
- Septal TA 'tan orijin alan PVK'larda; erken prekordiyal geçiş, görece daha da QRS süresi, V1 de QS paterni ve inferior derivasyonlarda çentiklenme olmaması ile karakterize iken, serbest duvar orijinli PVK'larda V3 sonrası prekordiyal geçiş zonu,

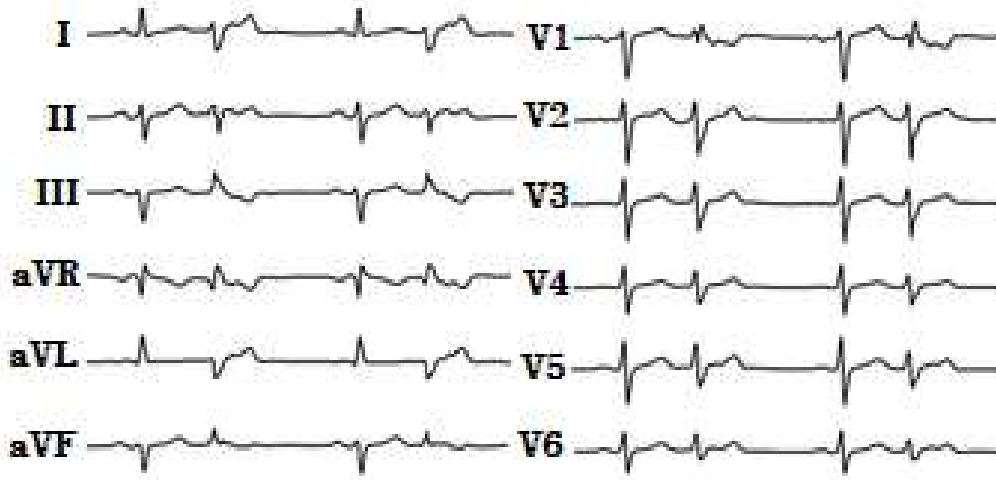
görece daha uzun QRS süresi, V1 derivasyonunda Q dalgasının yokluğu ve inferior derivasyonlarda çentiklenmenin varlığı ile karakterizedir.

- İnferior derivasyonlardaki negatif QRS polaritesi TA' un posterior orijinlerini düşündürürken pozitif QRS polaritesi TA 'un orta ve anterior bölgelerini düşündürür.

2.1.7.4.5 Fasiküller ve Papiller Kas Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

LV kavite içi yapılarından orijin alan PVK'ların EKG ile lokalizasyonu ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bunun nedeni daha nadir görülmeleri ve katater çalışmaları ile analiz güç olmasıdır.

- Fasiküllerin His-Purkinje sistemine olan anatomik yakınlığı nedeniyle bu bölgeden orijin alan PVK'ların tipik olarak QRS süresi 130 ms'nin altındadır. V1'de rsR' paterni olan tipik SaDB morfolojisi görülür. Sol posterior fasikülden orijin alan PVK'larda SaDB ve sol anterior hemiblok morfolojisi tipik iken, sol anterior fasikül bölgesinden orijin alan PVK'larda SaDB morfolojisi ve sağ anterior hemiblok görünümü tipiktir (Şekil 9).
- Geniş QRS kompleksine sahip fasiküler PVK'ları papiller kas kaynaklı PVK'lara oldukça fazla benzerlik gösterirler
- Posteromedial papiller kas orijinli PVK'lar V4'ten önce oluşan prekordiyal geçiş zone ve superior aksa sahip atipik SaDB morfolojisine sergilerler. Anterolateral papiller kas kaynaklı PVK'lar ise V4'ten daha geç prekordiyal geçiş zoneuna sahiptir.
- Moderatör Band'dan orijin alan PVK'larda süperior aks, SDB morfolojisi ve geniş QRS tipiktir.



Şekil 9 V1 de rsR paterninde QRS süresi 130 msn altında olan fasiküler PVK örneği. SaDB paterni ve sol anterior hemiblok yapısı izlenmesi nedeniyle posterior fasikülden kaynaklandığı düşündürmektedir.

2.1.7.4.6 Crux ve Moderatör Bant Orijinli PVK'ların EKG Bulguları

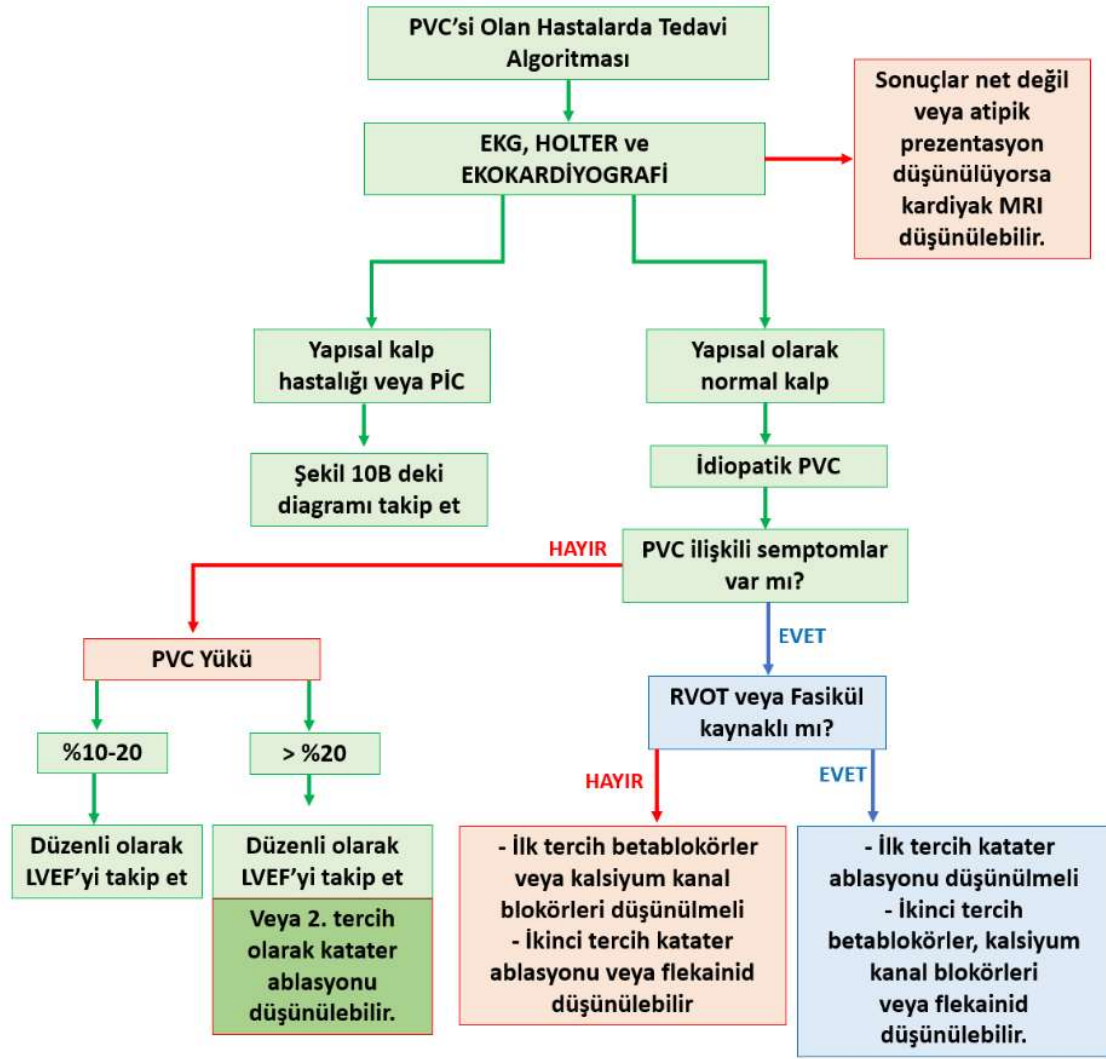
- Moderatör bant'dan orijin alan PVK'lar V1 de QS veya rS görünümü mevcuttur ve aşırı geniş SDB paternine sahiptir.
- Crux bölgesinden kaynaklanan PVK'larda;
 - Inferior derivasyonlarda derin negatif deltoid dalgalara (QS paterni)
 - Erken prekordiyal geçiş zonuna (V2'de belirgin bir R dalgası)
 - Sol superior aks morfolojisine sahiptir.
- Crux kökenli PVK'lar LV tabanından çıkmasına rağmen V6 da QS veya büyük S dalgası görülebilir. MSİ 0,55.'den büyüktür.

2.1.8 PVK'sı Olan Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

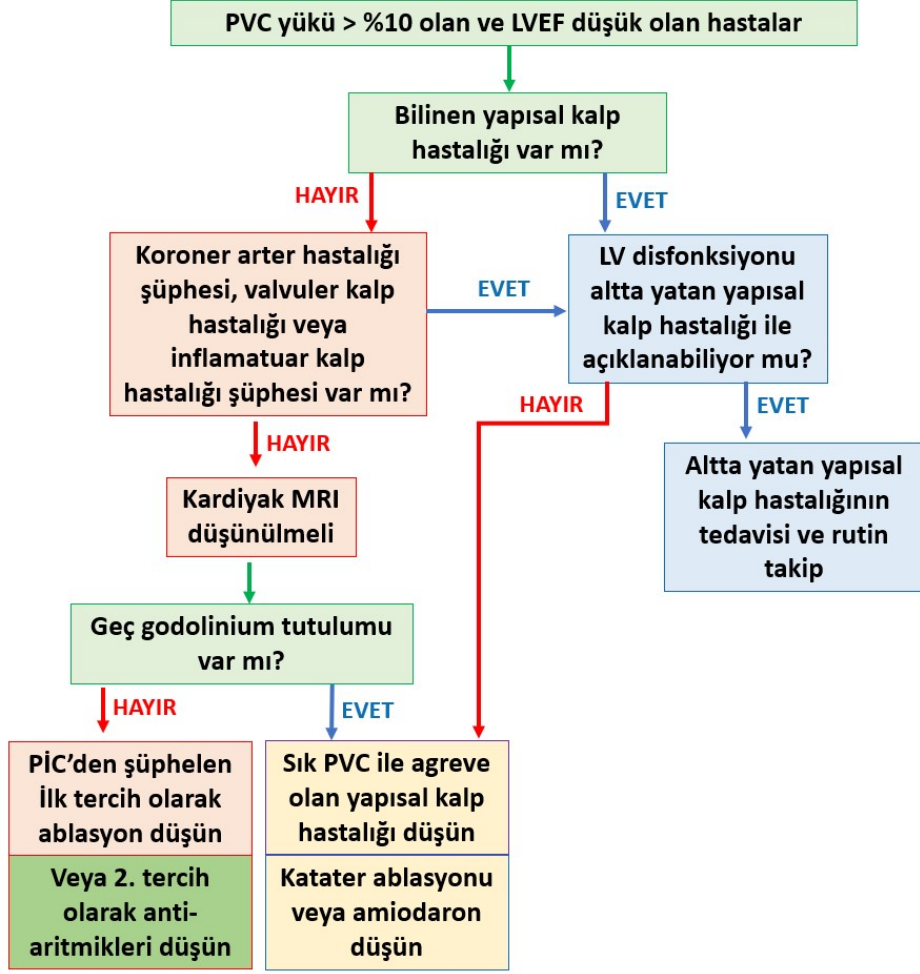
Hastalarda tedavi başlanmadan önce semptom, PVK yükü, PVK'nın köken aldığı orijin değerlendirilmeli, yapısal kalp hastalığının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Semptomatik PVK'sı

olan hastalar veya kardiyak fonksiyonlarında bozulma olan hastalar tedavi edilmelidir. Tedaviye başlanılmadan önce hasta bilgilendirilmeli seçilecek olan medikal veya girişimsel işlemlerden beklenen fayda ve olası komplikasyonlar anlatılmalıdır. Hastanın tedavi sürecinde tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır.

2022 ESC ventriküler aritmili hastaların yönetimi ve ani kardiyak ölümün önlenmesi kılavuzu; yapısal kalp hastalığı olmayan asemptomatik hastalarda PVK yükü $>10\%$ olsa dahi takip önerirken semptomatik hastalarda SVÇY ve fasikül kaynaklı PVK’larda ilk planda PVK ablasyonunu önermektedir. Kılavuz semptomatik hastalarda SVÇY ve fasikül dışı odaklardan kaynaklanan PVK’larda ilk planda anti-aritmik ilaçlar ile tedavi önermektedir (Şekil 10a). Yine aynı kılavuzda PİK düşünülen hastalarda ablasyonu ön planda önerirken, altta yatan yapısal kalp hastalığının PVK ile kötüleştiği düşünülüyorsa ablasyon veya anti-aritmik ilaç kullanımını eşit düzeyde önermektedir. Ablasyonun başarısız olması veya hastanın ablasyon istememesi durumlarında anti-aritmik ilaçlar önerilmektedir [12] (Şekil 10B).



Şekil 10A PVK'sı olan hastalarda tedavi algoritması, algoritma hazırlanırken 2022 ESC ventriküler aritmili hastaların tedavisi ve ani kardiyak ölümün önlenmesi kılavuzundan yararlanılmıştır.



Şekil 10B Yapısal kalp hastalığı olan veya PİK gelişen hastalarda tedavi algoritması, algoritma hazırlanırken 2022 ESC ventriküler aritmili hastaların tedavisi ve ani kardiyak ölümün önlenmesi kılavuzundan yararlanılmıştır.

2.1.8.1 Farmakolojik Tedavi

2.1.8.1.1 Vaughan Williams Sınıflaması

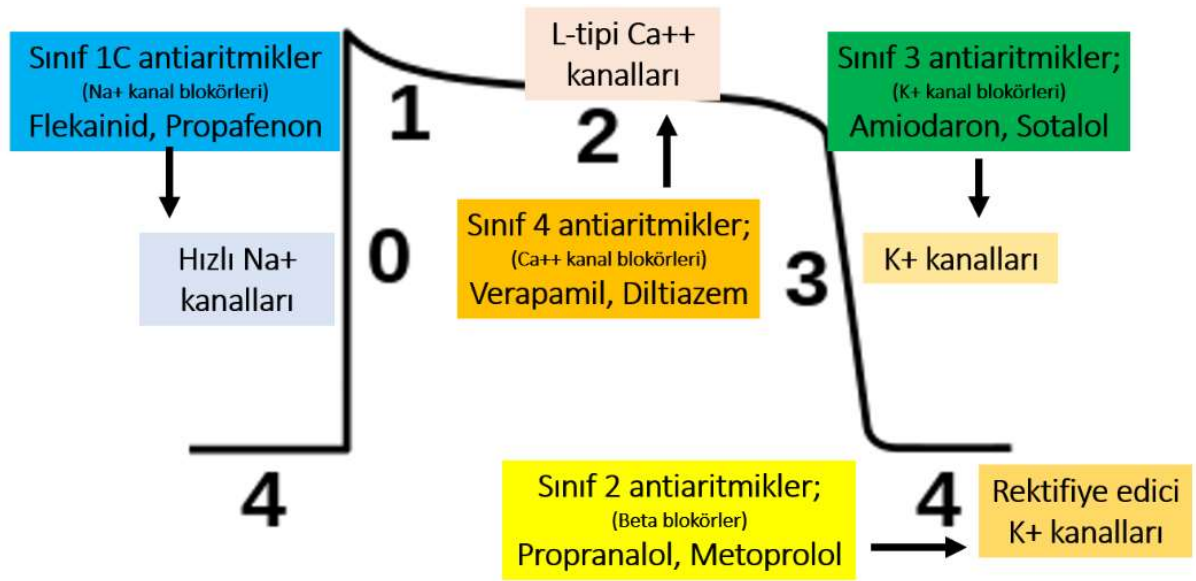
Sınıf Ia (Na ⁺ kanal blokörü)	Kinidin, Prokainamid, Disopiramid
Sınıf Ib (Na ⁺ kanal blokörü)	Lidokain, Mekseletin, Tokainid
Sınıf Ic (Na ⁺ kanal blokörü)	Flekianid, Profanenon, Morikizin
Sınıf II (β blokörler)	Propanolol, Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol
Sınıf III (K ⁺ kanal blokörü)	Amiodarone, Dofetilid, Sotalol
Sınıf IV (Ca ⁺⁺ kanal blokörleri)	Verapamil, Diltiazem

Şekil 11 Vaughan Williams sınıflandırması

Farmakolojik tedavide Vaughan Williams sınıflamasındaki grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'deki ilaçlar kullanılabilir (Şekil 11). Grup 1 de yer alan ilaçlar hızlı Na⁺ kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazına (faz 0) etki ederler (Şekil 12). Faz 0 da depolarizasyonu belirgin olarak deprese ederler. Aksiyon potansiyeli süresine etkileri minimaldir. EKG de QRS süresinde genişlemeye ve QT süresinde kısalmaya neden olurlar. Ek olarak pacing eşiğini artırır. Grup 1a antiaritmiklerden disopramid PVK oluşumunu inhibe etmek için kullanılabilir. Sinüs nodu frekansını artırır. EKG de PR mesafesini, QRS süresini ve QT mesafesini artırır. Negatif inotropi ve atriyoventriküler bloklara neden olabilir. Proaritmik etki ile nadiren torsades de pointes'e neden olabilir. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda sol ventrikül çıkış yolu darlığını ve semptomları azaltır. Ciddi sinüs nod disfonksiyonu, ciddi atriyoventriküler ileti defekti veya ciddi intraventriküler ileti defekti olanlarda disopramid kullanılmamalıdır. Miyokard infarktüs öyküsü olan ve belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalarda da disopramid kontraendikedir. Grup 1b ilaçlardan meksiletin PVK inhibisyonu için kullanılan diğer bir antiaritmik ilaçtır. EKG üzerine belirgin bir etkisi yoktur. Sinüs bradikardisi, sinüs nod disfonksiyonu, hipotansiyon, gastrointestinal yan etkiler ve santral sinir

sistemi yan etkileri (disartri, sersemlik, tremor) oluşturabilir. Sinüs nod disfonksiyonu, atriyoventriküler ileti defekti veya kalp yetmezliği olan hastalarda meksiletin kontraendikedir. Grup 1c ilaçlar içerisinde PVK tedavisinde en sık flekainid kullanılmaktadır. EKG de PR mesafesini, QRS süresini ve QT mesafesini artırır. Proaritmik etki ile torsades de pointes'e neden olabilir. Sinüs bradikardisi, atriyoventriküler bloklar ve santral sinir sistemi yan etkilerine (diplopi, baş ağrısı, sersemlik) neden olabilir. Atrial flutter sırasında bire bir atriyoventriküler geçişe neden olabilir. Ciddi sinüs nod disfonksiyonu, atriyoventriküler veya intraventriküler ileti defekti olanlarda kullanılmamalıdır. Miyokard infarktüs öyküsü, belirgin yapısal kalp hastalığı, Brugada Sendromu ve uzun QT sendromlarında kontraendikedir. Glomerüler filtrasyon hızı $35 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'nin altında olanlarda kullanılmamalıdır. Kullanımı sırasında QRS süresinde %25 artış olması veya dal bloğu gelişmesi durumunda flekainid kesilmelidir. Diğer bir grup 1c antiaritmik olan propafenon flekainid ile benzer etkilere, yan etkilere ve kontraendikasyonlara sahiptir. Grup 2 içerisinde betablokörler yer almakta olup aksiyon potansiyeli faz 4 de rektifiye edici K^+ kanalları üzerinden etki ederek membran stabilizasyonu sağlarlar (Şekil 12). Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını inhibe ederler. Kalp üzerinde negatif inotropik ve negatif kronotropik etki oluştururlar. Ek olarak membran stabilizasyonu sağlayarak artmış otomasiteye bağlı oluşan PVK'ların oluşumunu inhibe eder. EKG de sinüs hızında yavaşlamaya, PR mesafesinde uzamaya ve QT mesafesinde kısaltmaya neden olurlar. Grup 2 içerisinde tedavide en sık kullanılan ilaçlar propranolol ve metoprolol'dür. Beta adrenerjik reseptörler üzerinden etki ederek hücre içi cAMP düzeyini artırır. Ayrıca faz 4 de rektefiye edici K^+ kanallarını inhibe ederek membran stabilizasyonu sağlar. Ciddi sinüs nod disfonksiyonu, ciddi atriyoventriküler ileti defekti, dekompanse kalp yetersizliği, ciddi astım, koroner vazospazm ve Brugada Sendromu'nda kontraendikedir. Grup 3 antiaritmikler içerisinde K^+ kanal blokörleri yer alır. Aksiyon potansiyeli faz 3 üzerinden etki ederler (Şekil 12). Repolarizasyon ve aksiyon potansiyeli

süresini uzatırlar. Na⁺ kanalları üzerine etkileri olmadığından depolarizasyonu etkilemedikleri veya minimal etkiledikleri kabul edilir. Kalpte ileti hızını değiştirmeden aksiyon potansiyeli süresini uzatırlar bu sayede refrakterliği artırır. Düşük kalp hızlarında EAD oluşumunu artırabilirler, bu nedenle düşük kalp hızlarında proaritmik özellik gösterebilirler. Grup 3 de PVK tedavisinde amiodaron ve sotalol kullanılan ilaçlardır. Amiodaron toksite riski ve QT uzamasına neden olabileceğinden diğer antiaritmik tedavilere yanıt vermeyen veya kalp yetmezliği olan hasta grubunda kullanılmaktadırlar. Sinüs nod disfonksiyonu, atriyoventriküler ileti defekti ve hipertiroidide kontraendikedir. Statinler ile birlikte kullanıldığında miyopati riskini artırmaktadır. Sotalol grup 3'deki diğer ilaçlar gibi birden fazla mekanizmayla antiaritmik etki gösteren antiaritmik ilaçtır. Sotalol'un D ve L formu aynı preparat içinde mevcuttur. D-sotalol K kanalı blokörü olarak etki ederken L-sotalol beta blokör olarak etkinlik gösterir. Sotalol PVK supresyonunda oldukça etkindir [40]. Sotalol'un en korkulan yan etkisi QT uzamasıdır. Tedavi başladıktan sonra aralıklı EKG görülmelidir. QT uzaması dışında hipotansiyon, bradikardi, kalp yetmezliği olan kişilerde dekompasasyon, yorgunluk, senkop, dispne ve depresyon görülebilir. Grup 4 de yer alan non-dihidropiridin kanal blokörleri olan diltiazem ve verapamil yer almaktadır. Diltiazem benzodiazepin türevi iken verapamil fenilalkilamin türevidir. Aksiyon potansiyeli faz 2 de görev alan L-tipi Ca⁺⁺ kanal blokajı üzerinden etki etmektedirler (Şekil 12). Atriyoventriküler nodda iletiyi yavaşlatır. Sinüs hızının düşmesine ve PR mesafesinin uzamasına neden olurlar. QRS ve QT mesafesi üzerine etkileri yoktur. Amiodarona benzer şekilde Verapamilin statinler ile birlikte kullanılması miyopati riskinde artışa neden olur.



Şekil 12 Antiaritmik ilaçlarının aksiyon potansiyelinde etki ettikleri fazlar

2.1.8.1.2 PVK'larda Farmakolojik Tedavi Yaklaşımı

PVK'sı olan hastalar semptomatikse veya kardiyak fonksiyonlarda bozulma ile ilişkilendirilmişse mutlaka tedavi edilmelidir. PVK'ları tedavi etmek için farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Beta-blokör'ler (BB) ve kalsiyum kanal blokör (KKB)'leri literatürde en çok araştırılan ilaçlardır ve ikisi de aritmi baskılamada etkindir. BB'ler ve KKB'ler yan etki profili bakımından yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda güvenlidir ve farmakolojik tedavide seçilecek ilk sıra ilaçlardır. Diğer anti-aritmik ilaçlar için çalışmalar daha azdır.

BB'ler beta adrenerejik reseptörler üzerinden etki ederek yüksek kalp hızı veya egzersiz ile artan PVK'sı olan hastalarda PVK supresyonu sağlar, bu durumlar dışında KKB'leri ve flekainid ile daha başarılı PVK supresyonu sağlanabilir. BB'ler görece daha düşük kalp hızlarında ortaya çıkan erken ard-depolarizasyonları artırabileceğinden düşük kalp hızı olan kişilerde PVK oluşumunu indükleyebilir [41].

Non-dihidropridin KKB'leri Ca^{++} kanallarını inhibe ederek SA ve AV nod refrakter periyodunu uzatırlar. Fasikül kaynaklı PVK'larda seçilecek ilaç KKB'leri olmalıdır. BB'lere göre daha başarılı PVK supresyonu ile ilişkili olmasına rağmen düşük SVEF'si olan hastaları dekompanse edebileceğinden kullanılmamalıdır. En önemli yan etkileri hipotansiyondur. Hipotansiyon riskinden dolayı 1 yaşından önce (özellikle verapamil) kullanımları önerilmez [42]. Bradikardi, AV blok, kabızlık, hazımsızlık, baş ağrısı diğer yan etkileridir.

Tetiklenmiş aktiviteden şüphe edilen hastalarda BB'ler daha etkinen fasikül orijinli PVK'larda KKB'leri daha etkindir. Flekainid ve propafenon PVK baskılamadaki etkinlikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [43]. SVÇY ve fasikül dışı bir odaktan köken alan PVK'larda proaritmik etkilerinden dolayı, yapısal kalp hastalığı ve iskemik kalp hastalığı olan kişilerde ise mortaliteyi artırdığından dolayı flekainid kullanılmamalıdır [12]. Amiodaron sistemik toksisite, hipertiroidi, akciğer tutulumu, QT uzaması gibi yan etkiler ile ilişkili olduğundan katater ablasyonu başarısız olan , katater ablasyonunu istemeyen veya diğer anti-aritmik ilaçların başarısız olduğu dar bir hasta grubunda kullanılmalıdır [12]. Hasta profili, eşlik eden komorbiditeler ve hastanın beklentisine göre verilecek antiaritmik tedavi hasta ile tartışılarak bireyselleştirilmelidir.

2.1.8.2 Katater Ablasyonu

Katater ablasyonu ucunda bir elektrot bulunan bir katatere radyofrekans dalgaları verilerek kataterin elektrot bölgesinde ısı enerjisi oluşturmaya ve bu bölgede doku hasarı oluşturmaya prensibine dayanır. Bazen kriyoablasyon denilen bir yöntem ile kataterin uç kısmı soğutularak da doku hasarı sağlanabilir.

Sağ kalp boşlukları için femoral ven'den girişim yapılabilirken, sol kalp boşlukları için femoral arter ile retrograd yaklaşım kullanılabilir. Septostomi ile inter-atriyal septum üzerinden sol kalp boşluklarına girişim uygulanabilir. Haritalandırma, ablasyon ve pacing için farklı

kataterler gerektiğinden birden fazla ponksiyon gerekebilir. Özelleşmiş katater ve cihazlar aracılığı ile kalbin elektro-fizyolojik haritalandırması yapılabilir. Bu sayede ablasyon uygulanacak bölgeler tayin edilebilir.

PVK katater ablasyonu semptomatik SVÇY ve fasikül orijinli PVK'sı olan hastalarda, medikal tedaviyi istemeyen SVÇY ve fasikül dışı bölgelerden orijin alan semptomatik hastalarda, PVK yükü %20'nin üzerinde olan asemptomatik hastalarda, PVK ile indüklenen ventriküler taşikardisi olan hastalarda, PİK gelişmiş hastalarda ve sık PVK nedeniyle şiddetlenen kalp yetmezliği olan hastalarda endikedir. PVK ile indüklenen ventriküler taşikardisi olan ICD'lü hastalarda şoklama sıklığını azaltmak için de katater ablasyonu uygulanabilir.

SVÇY ve fasiküllerden orijin alan PVK'larda kateter ablasyonun başarı oranı yüksek, komplikasyonların düşük olduğunu gösterilmiştir [4]. Yapılan başka bir çalışmada ise SVÇY orijinli PVK'sı olan hastalar PVK supresyonunda katater ablasyonu medikal tedaviden üstün olduğu tespit edilmişti [44]. Bu nedenle 2022 ESC kılavuzunda SVÇY ve fasiküler orijinli PVK'larda farmakolojik tedaviden önce katater ablasyonu önermektedir.

Diğer idiopatik PVK orijinlerinde katater ablasyonunun daha düşük başarı oranı ve daha yüksek nüks oranı mevcuttur. Teknik olarak bu bölgelerin haritalandırılması ve başarılı bir ablasyon uygulaması güçtür [45]. Kılavuzlarda SVÇY veya fasikül dışındaki bölgelerden orijin alan PVK'larda katater ablasyonunun öneri düzeyi düşük tutulmuştur.

Literatürde SVEF korunmuş olan asemptomatik hastalarda aritmi tedavisinin faydasını gösteren bir veri bulunmamaktadır. Takip edilmek istemeyen asemptomatik seçilmiş hastalarda katater ablasyonu düşünülebilir.

2.1.8.3 Hayat Tarzı Değişikliği

PVK tespit edilen semptomatik hastalarda tedavinin temelini medikal ve girişimsel işlemler oluşturmaktadır. Fakat bazı hayat tarzı değişiklikleri ile hastanın hayat kalitesini artırmak mümkün görülmektedir. Yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite, hemoglobin ve glukagon-like peptid düzeyleri daha düşük PVK sıklığı ile ilişkilendirilmiştir [20]. Başka bir çalışmada ise uyku apnesi ile PVK sıklığı arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur [46]. Kafein alımının teorik olarak PVK sıklığını artırdığı düşünülmese de PVK sıklığı ile arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta analizde PVK sıklığı ile arasında anlamlı bir ilişki ortaya konulamamıştır [47]. Sağlıklı bireylerde sigara kullanımı ile günlük PVK sayısı arasındaki ilişkiyi inceleyen küçük bir çalışmada ise sigara kullanımının 24 saatlik Holter kaydında daha az PVK ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [48]. Çalışmanın küçük bir hasta grubunda yapılması ve koroner arter hastalığı gibi daha ciddi hastalıklarla sigara arasındaki ilişki göz önünde bulundurulduğunda sigaranın bırakılmasının akılcı bir yaklaşım olduğu düşünülebilir. Fiziksel aktivitenin artırılması, kalori alımının azaltılması ve aneminin tedavisi PVK sıklığı ve yaşam kalitesini düzeltebilir. PVK sıklığını artırdığı düşünülen eşlik eden komorbiteler mevcutsa tedavi edilmelidir.

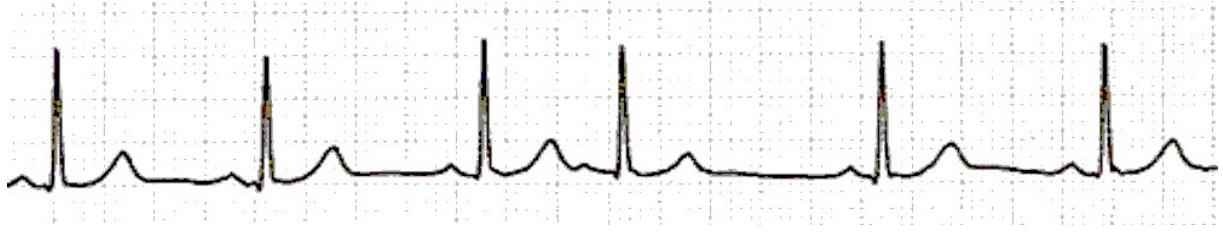
2.2 Prematür Atriyal Kompleks

Prematür atriyal kompleks (PAK) sinüs nod dışındaki atrium miyokardiyumundan kaynaklanan vurulardır (Şekil 13). Sinüs uyarısından erken oluşarak sinoatriyal nodun pacemaker süresini sıfırlarlar. EKG kaydından normal bir sinüs verusundan erken gelen ve sonrasında kompensatuar bir duraksama oluşan vurular olarak izlenirler. Oluşan uyarı atriyumların normal ileti sistemini çoğunlukla takip etmez bu nedenle uyarının atriyumlara yayılması normal bir sinüs uyarısından uzun sürer. EKG kaydında her zaman belirgin bir P dalgası izlenemeyebilir veya bir önceki sinüs verusunun T dalgasının terminal kısmında silik olarak izlenebilir. P dalga morfolojisi çoğunlukla normal bir sinüs P morfolojisine benzemez. PR mesafesi PAK'nin

köken aldığı atriyum bölgesine göre uzun veya kısa olabilir. İnferior derivasyonlarda negatif P dalgası aşağı yerleşimli bir atriyal odağı düşündürürken DI ve aVL de negatif P dalgası sol atriyum kaynaklı bir odağı düşündürür. Genellikle normal ileti sistemini takip ederek ventrikülleri uyardığından QRS süresinde belirgin bir uzamaya neden olmaz [49]. Oluşan PAK aberran bir ileti sistemini takip etmesi durumunda geniş QRS'li vurular izlenebilir. PAK'da altta yatan mekanizmanın atriyal miyositlerde artmış otomasite olduğu düşünülmektedir. Yapısal kalp hastalığı veya altta yatan tetikleyici bir durum olmadığı genç hastalarda; pulmoner ven orijinli PAK'ların iyi huylu olduğu düşünülür. Fakat yapılan çalışmalarda pulmoner venlerden orijin alan PAK'ın atriyal fibrilasyonu tetikleyebileceği gösterilmiştir [50, 51]. Başka bir çalışmada ise sık PAK'ın daha zayıf bilişsel işlevlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [52]. Çoğu hasta asemptomatiktir ve genellikle başka bir nedenle çekilen EKG'de rastlantısal olarak saptanırlar. Semptomatik hastalarda en yaygın semptomlar çarpıntı ve kalpte sıçrama hissidir. Fizik muayene genellikle normaldir. Sık PAK tespit edilen hastaların ekokardiografik incelemesinde sol atriyum hacminde artış saptanabilir [53]. Yine ekokardiyografi ile altta yatan kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati, kalp yetersizliği ve konjenital kalp hastalıklarına ait bulgular saptanabilir. Akut miyokard infarktüsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği ve ilaçlar (digoksin, trisiklik antidepresanlar ve proaritmik etkileri bulunan antiaritmikler) sık PAK ile ilişkilidir [54-57]. Cinsiyet, vücut kütle indeksi ve hipertansiyon ile sık PAK arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır [58]. Yapılan bir çalışmada sık PAK için 720 atım/24 saat cut-off olarak önerilirken, 3000 atım/24 saat üzerin PAK'ın yeni gelişen atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [59]. PİK'e benzer şekilde sık PAK'a bağlı olarak da kardiyomiyopati gelişebilir [60].

Semptomatik PAK'ları olan hastalarda betablokörler kullanılabilir [61]. Medikal tedaviye rağmen semptomu olan hastalarda, sık PAK'a bağlı kardiyomiyopati geliştiği düşünülen hastalarda ve PAK'a bağlı atriyal aritmi geliştiği düşünülen hastalarda invaziv tedavi

seçenekleri düşünülebilir. Başka bir nedenle kardiyak cerrahi planlanan hastalarda sık PAK veya semptomatik PAK mevcutsa Maze prosedürü ile pulmoner ven izolasyonu dnlebilir.



şekil 13 Prematür atriyal kompleks rneęi

2.3 İnfiamasyon ve Sistemik İmmün İnfiamatuar İndeks

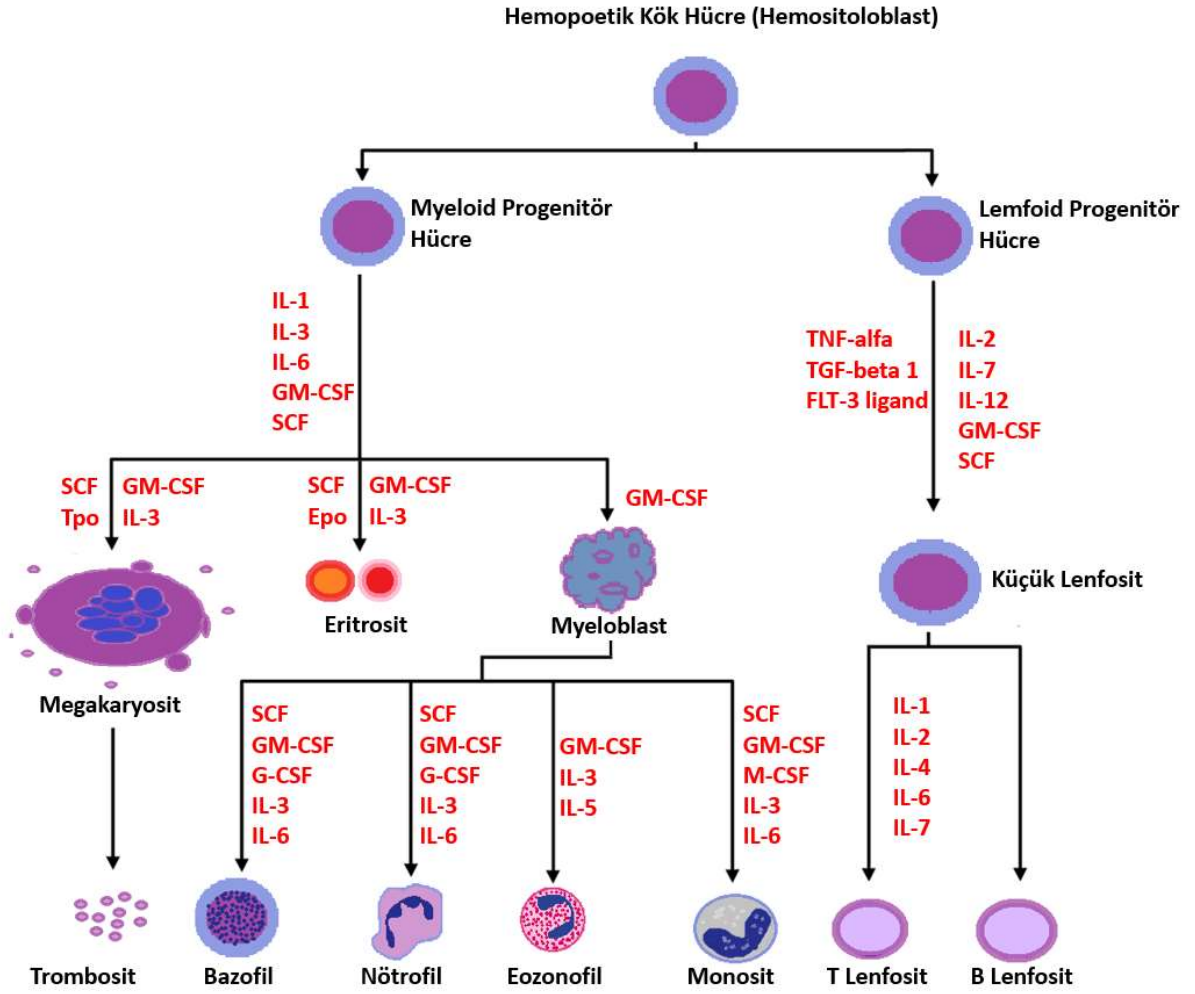
İnfiamasyon kelime anlamı olarak yangı anlamına gelmekte olup tarihte ilk defa Hipokrat tarafından kullanılmıştır. İnfiamasyon temel olarak dokunun canlı veya cansız uyaranlara (patojenlere) karşı verdiği hücresel, humoral ve vasküler reaksiyondur. Hücresel yanıtta doğal bağışıklık yanıtı olup temel olarak lenfositler, makrofajlar ve kompleman sistemini içerir. Humoral yanıt ise T ve B lenfositleri ile oluşturulan kazanılmış immün yanıtı temsil eder. Vasküler reaksiyon ise yangı bölgesinden salgılanan mediyatörler aracılığı ile meydana gelen vazodilatasyonu temsil eder. Genel olarak bakteri ve mantarların hücresel immün yanıtı uyardığı kabul edilir daha sonrasında antijen sunumu gerçekleşince humoral immün yanıt da devreye girer. Virüs ve oto-immün kaynaklı uyaranların ise humoral immün yanıtı uyardığı kabul edilir. Fakat iki durumda da istisnai patojenler vardır. Klasik anlamda infiamasyonu 5 kardinal bulgusu vardır. Bunlar kızarıklık, ısı artışı, şişlik, ağrı ve etkilenen dokuda disfonksiyondur [62]. Fakat bu tariflenen 5 bulgu kronik ve subklinik infiamasyon durumlarından tespit edilemeyebilir.

Humoral immün yanıtın temel hücreleri olan T ve B lenfositleri kemik iliği pluripotent kök hücrelerinden köken alırlar. Genel olarak primer lenfoid dokular olan timus ve kemik iliğinde olgunlaşıp dalak, lenf nodu, tonsiller ve malt gibi sekonder lenfoid dokulara yerleşirler.

Hücresel immün yanıtın temel hücreleri olan nötrofil ve makrofajlar kemik iliği myeloid kök hücrelerinden köken alırlar. Olgunlaşmaları için antijen sunumuna gerek yoktur. Plateletler esas olarak hemostazdaki rolleri ile bilinmelerine rağmen inflamasyonda görev aldıklarını gösteren kanıtlar artmaktadır [63]. Kemik iliği myeloid seriden köken alan megakaryositlerden oluşurlar.

Pluripotent kemik iliği kök hücreleri çeşitli faktörler ile uyarılarak myeloid veya lenfoid progeniter hücrelere farklılaşırlar. Miyeloid ve lenfoid seri hücreleri koloni sitümüle edici hormonlar, interlökinler ve kök hücre faktörü gibi uyarılar ile trombosit, eritrosit, granülosit ve lenfositlere farklılaşırlar. Farklı sinyaller ile farklı ürünler oluşurken bu sinyaller sayesinde organizmanın ihtiyaç duyduğu kan hücreleri üretilmiş olur (Şekil 14).

Sİİ immün yanıtın göstergesi olarak kullanılan bir belirteçtir. Son yıllarda sıkça araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar ile çeşitli malignitelerde, romatolojik hastalıklarda, koroner arter hastalığı gibi pek çok hastalıkta prognostik değeri araştırılmıştır [64-67]. COVID-19 tanısında ve prognozundaki rolü yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [68-70]. Sİİ; platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO) gibi hemogram sonucundan hesaplanmaktadır. Formülü:
$$\frac{\text{nötrofil sayısı} \times \text{platelet sayısı}}{\text{lenfosit sayısı}}$$
 şeklindedir. İnflamasyon ve immün yanıt arasındaki dengeyi yansıttığı düşünülmektedir. PLO ve NLO ye göre hematopoezdeki 3 farklı son ürün yolağını yansıtmamasından dolayı NLO ve PLO'ya göre daha değerli olduğu düşünülmektedir [71].



Şekil 14 Hematopoez'in şematik gösterimi

SCF: Kök Hücre Faktörü, Tpo: Trombopoetin, IL: İnterlökin, GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Sitümüle Edici Faktör, Epo: Eritropoetin, M-CSF: Makofaj Koloni Sitümüle Edici Faktör, G-CSF: Granülosit Koloni Sitümüle Edici Faktör, SDF-1= Stromal hücre Faktörü-1, FLT-3 ligand= FMS-benzeri Tirozin kinaz 3 ligandı, TNF-alfa = Tümör Nekrozis Faktör-alfa; TGF-beta 1: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta 1

2.3.1 PVK Oluşumu ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

İnflamasyon ile aritmiler arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Aritmilerin patofizyolojisinde inflamasyonun da rol aldığı kabul edilmektedir [72]. Bu rol sempatik aktivasyon ile artmış otomasite nedeniyle olabileceği gibi nötrofillerin ve doku

makrofajlarının miyositlerle etkileşimi sonucu da olabilir. Ek olarak miyositlerde oluşan kronik inflamasyonun fibrozise neden olabileceği düşünülmektedir. Fibrozis sonucunda da re-entery oluşumuna imkân sağlayan substrat oluşabilir.

Nötrofiller patojenlere karşı doku savunmasının ilk hücreleridir. Nötrofiller aynı zamanda inflamasyonun neden olduğu doku hasarından da sorumludurlar [73]. Kalpteki granülositlerin sayısı popülasyonu yaşla artar [74]. Granülositlerden salgılanan miyeloperoksidaz enzimi ise atriyal fibrozisi artırarak atriyal fibrilasyona yatkınlık oluşturur [75]. Bu durum atriyal fibrilasyon sıklığının yaş ile artmasını açıklayan durumlardan biri olabilir. Benzer bir inflamatuvar süreç ventriküler fibrozis ve ventriküllerde disfonksiyona neden olabilir [76]. Meydana gelen ventriküler fibrozis ve disfonksiyon ventriküler aritmilerin oluşumunu indüklediği düşünülmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada yd-CRP düzeyi ile PVK sayısı arasında ki ilişki incelenmiş ve yd-CRP düzeyi özellikle erkek hasta grubunda PVK sayısı ile ilişkili bulunmuştur [7]. Yine yapılan başka bir çalışmada PVK yükü NLO ile korele bulunmuştur [8]. COVID-19 pnömonisi’nin de neden olduğu sistemik inflamasyonun miyosit hasarına neden olarak ventriküler aritmilere neden olduğu düşünülmektedir [77, 78]. Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel kalp yetmezliği modellerinde ise IL-17 inhibisyonu’nun kardiyak fibrozis ve apoptozisi azalttığı, ventriküler aritmileri ise baskıladığı gösterilmiştir [79].

Literatürde hücresel düzeyde inflamasyon ve PVK sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar olmasa da mevcut kanıtlar PVK oluşumunda inflamasyonun da etkili olduğunu düşündürmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Çalışma Popülasyonu ve Veri Toplama

Çalışmamıza 1 Ocak 2022–1 Ocak 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine aritmi ön tanısı konularak 24 saat holter monitörizasyonu planlanmış hastalar çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyacak şekilde çalışmaya alınmıştır (Tablo 1).

Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üniversitesi Etik Kurulu Komisyonu tarafından 17.03.2022 tarihinde 22-KAEK-056 kayıt numarası ile onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nin gerekliliklerine uygun olarak yapıldı. Tüm çalışma katılımcılarından ayrıntılı bir bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma gideri olan kırtasiye giderleri çalışma yürütücüleri tarafından karşılanmış olup herhangi bir kurum, kuruluş, özel veya tüzel kişilikten destek alınmamıştır.

Bu hastalardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 195 (101 kadın yaş ortalaması: 49.75 yıl ve 94 erkek yaş ortalaması: 56.35 yıl) hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 3). Anabilim dalı polikliniğine başvuran ve aritmi ön tanısı konulan hastalardan detaylı anamnez alındı. Fizik muayeneleri yapılarak hastane sistemine kaydedildi. Muayene edilen hastaların demografik bilgilerinin yanında kullandıkları ilaçlar ve daha önceki hastalıkları dikkatlice sorgulandı. Hastaların öz geçmişinin değerlendirilmesi amacıyla hasta bilgisi dahilinde elektronik sistem üzerinden hasta bilgileri tarandı.

Kalp yetersizliği bulguları olan hastalar 2021 ESC kalp yetersizliği kılavuzuna uygun olarak değerlendirilmiştir [80]. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara olası yapısal kalp hastalığını dışlamak için detaylı ekokardiyografik inceleme yapılmıştır. Anjinal semptomları olan ve koroner arter hastalığı yönünde risk faktörleri bulunan hastalar 2019 ESC kronik koronerler kılavuzuna uygun olarak değerlendirilmiştir [81]. Yapılan en az 3 ölçümde 140/90

mmHg üzerinde kan basıncı olan hastalar ile ambulator kan basıncı monitörizasyonu yapılan ve ortalama kan basıncı 135/85 mmHg üzerinde olan hastalar ile anti hipertansif ilaç kullanan normotansif hastalar hipertansiyon olarak değerlendirilmiştir. Hemoglobin A1c düzeyi $\geq 6,5\%$ olan hastalar, açlık kan glukozu en az iki ölçümde ≥ 126 mg/dl olan hastalar ve tokluk kan glukozu ≥ 200 mg/dl olan hastalar ile anti diabetikler ile kan şekeri normal sınırlarda olan hastalar diyabetes mellitus olarak değerlendirilmiştir. Aktif enfeksiyon bulguları dikkatlice değerlendirilmiştir. Covid-19 öyküsü sorgulanmış ve aktif Covid-19 enfeksiyonu bulgusu olan hastalardan en az 2 ardışık PCR testi toraks BT görüntülemesi istenmiştir. Nefes darlığı şikâyeti bulunan hastalarda solunum fonksiyon testi uygulanmıştır. Kronik böbrek hastalığını değerlendirmek için böbrek fonksiyon testleri (BFT) değerlendirilmiş ve The Modification of Diet in Renal Disease formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı hesaplanmıştır. Hastaların tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerlendirilmiştir. Total kolesterol düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan ve halihazırda anti hiperlipidemik ilaç kullanan hastalar hiperlipidemi olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan bu değerlendirmelerden sonra kalp yetersizliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, aktif enfeksiyon bulgusu veya Covid-19 pnömonisi, akciğer hastalığı, kronik veya akut böbrek hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kronik ilaç kullanımı, oto-inflamatuvar hastalığı, malignite ve romatolojik hastalığı olan hastalar da çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamıza daha önce herhangi bir kronik hastalığı, kronik ilaç kullanım öyküsü, aktif enfeksiyon bulgusu olmayan, orta veya ciddi Covid-19 pnömonisi öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1 Araştırmaya Dahil Edilme ve Dahil Edilmeme Kriterleri

Araştırmaya dahil edilme kriterleri
18 yaşından büyük olması
Kronik hastalık öyküsü olmaması

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri
Bilinen kardiyak hastalık
Kronik ilaç kullanımı
Koroner arter hastalığı
Anjinal semptom veya koroner arter hastalığı açısından yüksek risk faktörlerinin olması
Koroner anjiyografi planlanması
Kalp yetersizliği
Orta ve ortanın üzerinde kapak hastalığı
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Hiperlipidemi
Akut ve kronik böbrek hastalığı
Pulmoner emboli öyküsü
Kronik akciğer hastalığı
Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk
Maligniteler
Oto-inflamatuar hastalıklar
Romatolojik hastalıklar
Aktif enfeksiyon bulgusu bulunan hastalar
Aktif Covid-19 enfeksiyonu
Orta veya ciddi covid-19 pnömonisi geçirmiş hastalar
Pulmoner hastalıklar

3.2 Holter Monitörizasyonu

Hastalara merkezimizde mevcut olan 3 kanalda holter kaydı yapabilen BI 9800TL+Series Recorder (Biomedical Instruments Corp., Shenzhen, China) ve BTL-08 H100 (BTL Corp., Hertfordshire, UK) Holter cihazları uygun elektrotlarla uygun bölgelere bağlandı. 24 saat sonunda holter cihazından veriler bilgisayar sistemine yüklenerek uygun programlarla veriler uzman kardiyologlar tarafından değerlendirildi. Verilerin uygun olmadığı (parazitli ve kayıt süresinin 18 saatin altında olduğu kayıtlarda) durumlarda hastalara tekrar holter monitörizasyonu yapıldı. Sinüs vuruları, atriyal ve ventriküler vurular görsel olarak doğrulandı ve dikkatlice değerlendirildi. PVK ve PAK uygun şekilde sınıflandırıldı. PVK'lar single, couplet, triplet, bigemine olarak sınıflandırıldı. Dakika kalp atım hızının 100'ün üzerinde olduğu 3 ve üzeri ardışık PVK atımları VT olarak değerlendirildi. 30 saniye ve üzerinde devam eden R-R aralıkları düzensiz, p dalgalarının olmadığı ritimler atriyal fibrilasyon olarak değerlendirildi. 30 sn. altındaki ardışık ritimler supraventriküler run olarak değerlendirildi. Ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızları programlar sayesinde otomatik olarak hesaplandı. Hastalar 3 gruba ayrıldı. 24 saatlik monitörizasyonda 1.000 vuru/gün altında PVK'sı olan hastalar grup 1, 1.000-10.000 vuru/gün olan hastalar grup 2, 10.000 ve üzeri vuru/gün olan hastalar grup 3 olarak gruplara ayrıldı. Hastalar gruplara uygun olarak demografik bilgileri, ekokardiyografi bulguları, laboratuvar sonuçları ve hesaplanan Sİİ değeri hazır istatistik programına kaydedildi.

3.3 Sistemik İmmün İnflamatuvar İndeks'in hesaplanması

Çalışmaya alınan tüm hastalardan poliklinik muayenesi sırasında değerlendirilme amacı ile alınan tam kan sayımı sonucu hastanemiz veri depolama sistemi üzerinden edinildi. Merkezimizde tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Sysmex Corp., Kobe, Japan) cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı. Cihazdan gelen sonuçlar hastane sistemine yüklenmeden önce uzman mikrobiyologlar tarafından değerlendirildi ve cihaz kalibrasyonu belirli aralıklarla

mikrobiyoloji uzmanları gözetiminde yapıldı. Elde edilen veriler sayesinde diğer çalışmalarda önerildiği şekliyle Sİİ; Nötrofil sayısı x Platelet sayısı / Lenfosit sayısı olarak hesaplandı. Çalışmada kullanılan diğer kan tahlilleri hastanenin veri depolama sistemi üzerinden edinilerek hesaplanan Sİİ değeri ile birlikte kaydedildi.

3.4 İstatiksel Analiz

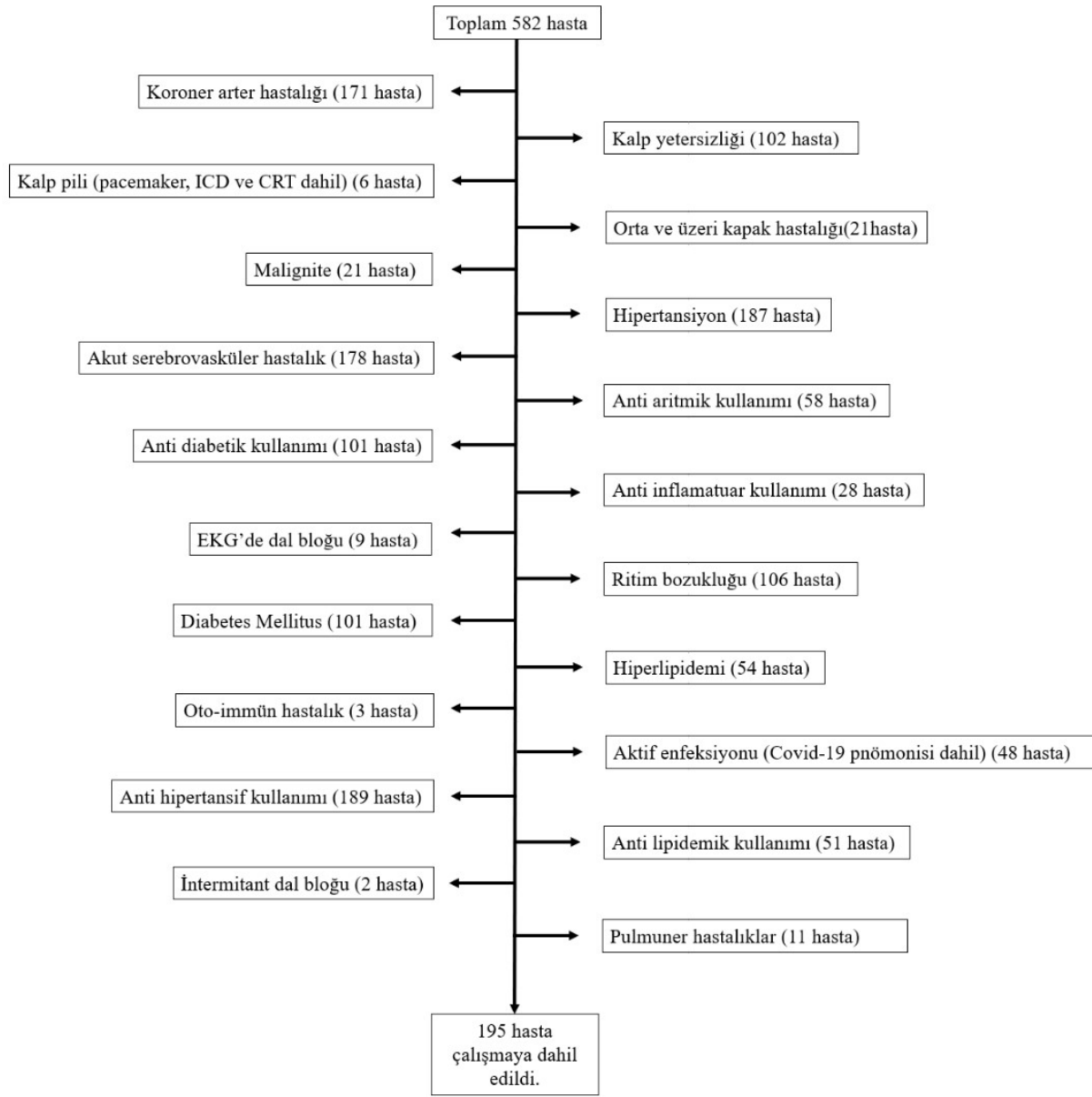
Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA). Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma ya da ortanca ve çeyrekler şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise sayı ve yüzde (%) şeklinde verildi. Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's Testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Normal dağılan nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizinden yararlanıldı. Normal dağılmayan nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testinden yararlanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare Testlerinden yararlanıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişki için normal olmayan veri için Spearman korelasyon katsayısından yararlanıldı. Hesaplanan P değerleri 0.05'den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2023 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde aritmi ön tanısı ile 24 saatlik Holter monitörizasyonu yapılan 101 (%51,8) kadın, 94 (%48,2) erkek olmak üzere toplam 195 hasta dahil edildi. Hastalar günlük PVK sayısına göre 3 gruba ayrıldı. 24 saatlik PVK sayısı 1000'in altında olanlar grup 1, 24 saatlik PVK sayısı günlük 1000-9999 arasında olanlar grup 2 ve 24 saatlik PVK sayısı 10000 ve üzeri olanlar grup 3 olarak gruplandırıldı.

Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, orta ve üzeri kapak hastalığı, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü, bilinen ritim bozukluğu(ventriküler ve supraventriküler ritim bozuklukları dahil) ve kalp pili olan (pacemaker ve implantable cardioverter-defibrillatorü olanlar dahil) diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, malignite, oto-immün hastalık, akut serebrovasküler hastalığı ve aktif enfeksiyonu olan (Covid-19 pnömonisi dahil) hastalar ile anti aritmik, anti hipertansif, anti diabetik, anti lipidemik ve anti inflamatuvar ilaç kullanımı olan 387 hasta çalışmaya alınmadı. Holter kaydında dal bloğu izlenen 1 hasta ve poliklinik muayenesi EKG kaydında dal bloğu saptanan 8 hasta da çalışma dışı bırakıldı. Çalışma akut veya kronik herhangi bir hastalık öyküsü olmayan sinüs ritmindeki gönüllüler üzerinde yapıldı. Bütün hastalarda ekokardiyografik inceleme yapılarak yapısal kalp hastalığı tespit edilen 24 hasta çalışma dışı bırakıldı (tablo 2).

Tablo 2 Hastaların Çalışmaya Alınma Şeması



*Birden fazla dışlama kriteri olan hastalar mevcuttur.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 52,93 ($\pm 17,76$), ortancası 53, birinci ve üçüncü çeyrekleri sırasıyla 38 ve 68 idi. Ortalama PVK sayısı 5691,3 ($\pm 8245,34$) ortancası 1854 birinci ve üçüncü çeyrekleri sırasıyla 25 ve 5062 idi (Tablo 5). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ise grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 47,39 ($\pm 18,66$), grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 57,4 ($\pm 16,15$), grup 3'deki hastaların yaş ortalaması 54,4 ($\pm 16,67$) idi. İstatiksel olarak değerlendirildiğinde grup 3'deki hastaların yaş ortalaması ile grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu. Fakat grup 1 ve grup 2'deki hastaların yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0,002) (Tablo 6). Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı ise istatistiksel olarak anlamsızdı (P:0.700) (Tablo 3). Hastaların gruplara göre cinsiyet ve hasta dağılımı Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3 Hastaların Gruplara ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Değişkenler		Gruplar			χ^2	p
		Grup 1 n(%) (75 Hasta)	Grup 2 n(%) (80 Hasta)	Grup 3 n(%) (40 Hasta)		
Cinsiyet	Kadın (n:101, %51,8)	37(49,3)	41(51,2)	23(57,5)	0,713	0,700
	Erkek (n:94, %48,2)	38(50,7)	39(48,8)	17(42,5)		

Çalışmamızda PVK sayısına göre yapılan gruplandırma ile NSVT varlığı arasında korelasyon saptanmıştır (tablo 4).

Tablo 4 Gruplar Arasında Holter 'de NSVT ve PAF Tespit Edilen Hastaların Dağılımı

Değişkenler	Gruplar			χ^2	p
	Grup 1 n(%)	Grup 2 n(%)	Grup 3 n(%)		
NSVT	0(0) a	10(12,5) b	20(50) c	50,966	<0,001 *
PAF	3(4)	3(3,8)	0(0)	1,606	0,448

NSVT: non-sustain ventriküler taşikardi, PAF: paroksizmal atriyal fibrilasyon

Pearson ki-kare testi kullanıldı.

**: Her bir grup birbiriyle karşılaştırıldığında NSVT varlığı açısından birbirinden istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklıydı.*

Hastaların Holter, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte Tablo 5 de verilmiştir. Gruplara göre Yaş, Holter, Laboratuvar ve Ekokardiyografi bulguları Tablo 6, Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9 da verilmiştir.

Tablo 5 Hastaların Holter, Laboratuvar ve Ekokardiyografik Özellikleri

Parametreler	n	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	195	52,93±17,76	53[38-68]	19	88
PVK (atım/24sa.)	195	5691,3±8245,3 4	1854[25-8062]	0	39365
PVK Yüzdesi (%)	195	5,41±8	2[0-7,2]	0	41
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk.)	195	76,86±10,47	75[70-83]	51	109
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk.)	195	132,04±21,94	130[117-148]	12	183
Total Kalp Vurusu (atım/24sa.)	195	109713,26±155 42,31	107079[99898- 119528]	73315	167024
Ventriküler Couplet (atım/24sa.)	195	73,78±384,09	0[0-13]	0	4535
Ventriküler Triplet (atım/24sa.)	195	2,3±13,78	0[0-0]	0	150
PAK (atım/24sa.)	195	852,68±3188,5 4	40[5-276]	0	30951
PAK Yüzdesi (%)	195	0,01±0,03	0[0-0]	0	0,31
Sİİ	195	694,54±407,52	592,41[420,81- 886,38]	149,45	2959,62
Nötrofil Lenfosit Oranı	195	2,55±1,48	2,18[1,58-2,96]	0,5	10,26
Platelet Lenfosit Oranı	195	142,95±60,25	127,89[98,17- 175,59]	51,37	385,71
SVEF (%)	195	59,82±3,14	60[60-60]	55	70
Sol Atriyum Çapı (mm)	195	37,59±4,82	37[34-41]	27	58
Asendan Aort Çapı (mm)	195	35,15±3,98	35[32-38]	25	48
sPAB (mmHg)	195	26,53±7,05	25[20-30]	15	60
BKH (10 ³ /ml)	195	7,89±2,15	7,67[6,46-9,07]	2,1	14,69
Hemoglobin (g/dl)	195	13,58±1,88	13,7[12,1-15]	8,9	18
Platelet (10 ³ /µl)	195	277,05±74,05	264[227-317]	132	697
Nötrofil (10 ³ /µl)	195	4,85±1,67	4,58[3,6-5,83]	1,74	10,27
Lenfosit (10 ³ /µl)	195	2,2±0,85	2,1[1,58-2,69]	0,7	5,49
Monosit (10 ³ /µl)	195	0,65±0,5	0,59[0,48-0,71]	0,19	6,9
C-reaktif protein (mg/L)	195	5,01±8,69	3,01[1,39-5,14]	0,19	73,72
KR (mg/dl)	195	0,79±0,21	0,74[0,65-0,89]	0,38	1,63
KÜA (mg/dl)	195	15,39±5,81	14,4[11,2-18]	5,3	41
TSH (mU/L)	195	1,78±1	1,54[1,06-2,29]	0,26	5,5
sT4 (ng/dL)	195	1,3±0,29	1,27[1,14-1,43]	0,86	4,29

PVK: prematür ventriküler kompleks, PAK: prematür atriyal kompleks, Sİİ: sistemik immün inflamatuvar indeks, SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, BKH: beyaz kan hücresi, KR: kreatinin, KÜA: kan üre azotu, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: soluble tiroksin 4

Grupların yaş dağılımları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde grup 3 (günlük 10.000 ve üzerinde PVK'sı olanlar) deki hastaların yaş dağılımı grup 1 (günlük 1000'den az PVK'sı olanlar) ve grup 2'deki (günlük 1000 ile 10000 aralığında PVK'sı olanlar) hastalar ile benzerdi. Grup 1'deki hastalar grup 2'ye göre anlamlı olarak daha gençti (P:0.002). (Tablo 6)

Tablo 6 Hastaların Gruplara göre Yaş Dağılımı

	Gruplar						χ^2 ya da F	p
	Grup 1 n(%)		Grup 2 n(%)		Grup 3 n(%)			
	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca [Ç1-Ç3]		
Yaş (yıl)	47,39±18 ,66 (a)	49[28-63]	57,4±16, 15 (b)	59[45,5- 72]	54,4±16, 67 (ab)	53[41- 66]	6,695	0,002*

*: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diğerleri için Tek Yönlü Varyans analizi kullanıldı. (abc): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

Ortalama kalp hızı (atım/dk.) ve total kalp vurusu (atım/24sa.) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamsızken maksimum kalp hızı (atım/dk.) grup 1 de daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlıydı (P:0.002). Ventriküler couplet ve triplet sayısı grup 3 de fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (P: <0,001). PAK sayısı grup 2 de diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (P:0.001). (Tablo 7)

Tablo 7 Hastaların Gruplara göre Holter Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Gruplar						χ^2 ya da F	p
	Grup 1		Grup 2		Grup 3			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
PVK (atım/24sa.)	94,31±202,75	3[0-76]	3879,95±2336,91	3578,5[1816-4673,5]	19808,38±7461,18	17810,5[14144-24784]	168,526	<0,001
PVK Yüzdesi (%)	0±0	0[0-0]	4,1±4,64	3,15[2-4,8]	18,18±6,9	16,25[13,05-22,35]	167,228	<0,001
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk.)	77,32±10,13	76[71-85]	76,55±11,38	74,57[68,5-84,08]	76,6±9,37	74,5[70-83]	0,118	0,889*
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk.)	139,35±20,32 (a)	138[124-156]	127,99±23,27 (b)	126,5[115,5-144,5]	126,43±18,61 (b)	124[112-139]	7,274	0,001*
Total Kalp Vurusu (atım/24sa.)	111336,28±14535,36	109493[102263-122474]	108087,61±16548,06	105800,5[97939,36-115289]	109921,43±15346,3	106823,5[100662-117352]	0,849	0,430*
Ventriküler Couplet (atım/24sa.)	0±0	0[0-0] (a)	20,88±60,63	1,5[0-15] (b)	317,95±805,63	70,5[6-191] (c)	90,907	<0,001*
Ventriküler Triplet (atım/24sa.)	0±0	0[0-0] (a)	1,34±7,51	0[0-0] (a)	8,55±27,89	0[0-1] (b)	44,858	<0,001*
PAK (atım/24sa.)	248,25±827,69	18[3-93] (a)	1772,96±4778,98	99,5[12-619] (b)	145,4±239,95	41,5[6,5-144] (ab)	13,306	0,001*

*: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diğerleri için Tek Yönlü Varyans analizi kullanıldı. (abc): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

PVK: prematür ventriküler kompleks, PAK: prematür atriyal kompleks

Hasta gruplarının SVEF birbirlerine benzer olmasına rağmen grup 1 de SVEF diğer iki gruba göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (P: <0,001). Sol atriyum çapı grup 2’de grup 1’e göre daha yüksek saptanmıştır (P:0,002). Grup 3 sol atriyum çapı

grup 1 ve grup 2 ye benzer saptanmıştır. Asendan aort çapı grup 3’de grup 1’e göre daha yüksek saptanmıştır(P:0,031). Grup 2 asendan aort çapı diğer iki gruba benzer saptanmıştır. Sistolik pulmoner arter basıncı gruplar arasında benzer saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8 Hastaların Gruplara göre Ekokardiyografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Gruplar						χ^2 ya da F	p
	Grup 1		Grup 2		Grup 3			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
SVEF (%)	60,93±2,93 (a)	60[60-60]	59,56±3,19 (b)	60[60-60]	58,25±2,9 (b)	60[55-60]	10,976	<0,001
Sol Atriyum Çapı (mm)	36,08±4,66 (a)	36[32-39]	38,75±4,66 (b)	38,5[36-41,5]	38,1±4,8 (ab)	37,5[34,5-42]	6,569	0,002
Asendan Aort Çapı (mm)	34,23±4,21 (a)	34[31-37]	35,58±3,6 (ab)	36[33-38]	36,03±4,04 (b)	36[33-38,5]	3,524	0,031
sPAB (mmHg)	25,27±8,09	20[20-30]	27,6±6,43	25[25-30]	26,75±5,83	25[20-30]	2,169	0,117

*: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diğerleri için Tek Yönlü Varyans analizi kullanıldı. (abc):Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı

Hasta grupları arasında CRP, kreatinin, kan üre azotu, TSH ve sT4 düzeylerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşabilen bir fark saptanmamıştır. Aynı şekilde hemoglobin düzeyi, beyaz kan hücresi (BKH), nötrofil sayısı, monosit sayısı ve platelet sayısı düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat lenfosit sayısı grup 3 de grup 1 ve grup 2 ye göre daha düşük saptanmıştır (P: <0,001). Nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı ve sistemik immün inflamatuvar indeks grup 3 de grup 1 ve grup 2 ye göre daha yüksek saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (P: <0,001). Grup 1 ve grup 2 arasında NLO, PLO ve Sİİ değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 9).

Tablo 9 Hastaların Gruplara göre Laboratuvar Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Gruplar						χ^2 ya da F	p
	Grup 1		Grup 2		Grup 3			
	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]	Ort±SS	Ortanca[Ç1-Ç3]		
CRP (mg/L)	5,97±12,25	3[0,95-5,74]	4,78±5,3	3,4[1,67-5,38]	3,68±5,5	2,43[1,15-4,24]	4,195	0,123
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,17	0,72[0,62-0,88]	0,82±0,24	0,77[0,67-0,98]	0,82±0,21	0,76[0,67-0,89]	2,331	0,100
KÜA (mg/dl)	14,12±4,84	13,5[11,1-16,8]	16,29±6,88	14,6[11,15-20,64]	15,96±4,74	16,2[12,54-19,83]	3,005	0,052
TSH (mU/L)	1,9±0,95	1,72[1,16-2,49]	1,75±1,03	1,51[0,98-2,13]	1,64±1,01	1,26[1,04-2]	1,019	0,363
sT4 (ng/dL)	1,29±0,22	1,29[1,12-1,44]	1,27±0,17	1,27[1,14-1,4]	1,35±0,51	1,26[1,13-1,46]	1,088	0,339

BKH (10 ³ /ml)	8,09±2,41	7,67[6,49-9,25]	7,84±2,2	7,92[6,1-9,02]	7,61±1,45	7,38[6,59-8,64]	0,704	0,496
Hemoglobin (g/dl)	13,79±1,82	13,9[12,2-15]	13,4±1,95	13,55[11,95-14,9]	13,54±1,87	13,3[12,05-14,6]	0,827	0,439
Platelet (10 ³ /μl)	276,87±68,27	266[227-325]	267,29±85,12	248,5[220,5-296,5]	296,93±56,15	291,5[256,5-325,5]	2,162	0,118
Nötrofil (10 ³ /μl)	4,74±1,77	4,45[3,5-5,66]	4,87±1,69	4,76[3,6-5,96]	5±1,43	4,71[3,99-5,89]	0,322	0,725
Lenfosit (10 ³ /μl)	2,5±0,93 (a)	2,42[1,93-2,97]	2,22±0,77 (a)	2,21[1,6-2,77]	1,58±0,42 (b)	1,62[1,23-1,94]	17,768	<0,001*
Monosit (10 ³ /μl)	0,63±0,24	0,58[0,48-0,71]	0,69±0,73	0,59[0,47-0,72]	0,6±0,14	0,59[0,51-0,69]	0,047	0,977
Siİ	570,07±275,99	485,64[380,7-709,83] (a)	650,73±385,19	573,46[397,15-796,08] (a)	1015,54±491,53	952,95[678,12-1233,91] (b)	34,598	<0,001*
NLO	2,12±1,1 (a)	1,83[1,39-2,39]	2,49±1,45 (a)	2,11[1,6-2,87]	3,49±1,75 (b)	2,94[2,33-4,2]	12,745	<0,001*
PLO	122,65±44,37 (a)	108,78[90,14-158,33]	132,87±53,35 (a)	117,93[91,78-167,2]	201,18±63,87 (b)	180,9[158,48-242,51]	31,655	<0,001*

*: Kruskal Wallis testi kullanıldı. Diğerleri için Tek Yönlü Varyans analizi kullanıldı. (abc): Satır olarak ortak harf istatistiksel önemsizliği ifade etmektedir.

CRP: c-reaktif protein, KÜA: kan üre azotu, TSH: tiroid stimulan hormon, sT4: soluble tiroksin 4, BKH: beyaz kan hücresi, NLO: nötrofil/lenfosit oranı, PLO: platelet/lenfosit oran

Çalışmamızda günlük PVK sayısı ve yüzdesi ile lenfosit sayısı, Sİİ, NLO ve PLO düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Ventriküler couplet sayısı ile lenfosit sayısı, Sİİ, NLO ve PLO düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Ventriküler triplet sayısı ile lenfosit sayısı, NLO ve PLO düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. Sİİ düzeyi ile ventriküler triplet arasında belirgin bir korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10 Holter bulguları ile Hemogram, Sİİ, NLO ve PLO parametrelerinin ikili korelasyonu

Spearman's rho		BKH	HGB	NS	LS	MS	PLT	Sİİ	NLO	PLO
PVK (atım/24sa.)	r	-0,047	-0,059	0,072	-0,356**	-0,012	0,034	0,327**	0,330**	0,362**
	p	0,515	0,413	0,320	<0,001	0,865	0,636	<0,001	<0,001	<0,001
PVK Yüzdesi (%)	r	-0,074	-0,062	0,058	-0,365**	-0,022	0,023	0,319**	0,331**	0,363**
	p	0,307	0,389	0,420	<0,001	0,764	0,754	<0,001	<0,001	<0,001
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk.)	r	0,180*	-0,147*	0,142*	0,076	0,033	0,13	0,096	0,034	0,018
	p	0,012	0,041	0,048	0,291	0,645	0,071	0,181	0,637	0,805
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk.)	r	0,057	-0,033	-0,011	0,135	-0,029	0,14	-0,064	-0,122	-0,060
	p	0,427	0,650	0,875	0,060	0,685	0,051	0,371	0,090	0,408
Total Kalp Vurusu (atım/24sa.)	r	0,176*	-0,106	0,112	0,100	0,037	0,125	0,056	-0,008	-0,017
	p	0,014	0,139	0,118	0,166	0,612	0,081	0,437	0,911	0,819
Ventriküler Couplet (atım/24sa.)	r	-0,031	-0,080	0,056	-0,300**	0,035	-0,011	0,253**	0,262**	0,297**
	p	0,670	0,267	0,435	<0,001	0,631	0,877	<0,001	<0,001	<0,001
Ventriküler Triplet (atım/24sa.)	r	-0,033	-0,017	0,062	-0,237**	-0,021	-0,04	0,175*	0,197**	0,203**
	p	0,646	0,818	0,389	0,001	0,769	0,582	0,014	0,006	0,004
PAK (atım/24sa.)	r	0,059	-0,030	0,103	-0,003	0,149*	-0,023	0,068	0,060	0,026
	p	0,414	0,678	0,151	0,972	0,037	0,754	0,343	0,401	0,714

***. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır, **. Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.** BKH: beyaz kan hücresi ($10^3/\text{ml}$), HGB: hemoglobin (g/dl), NS: nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{l}$), LS: lenfosit sayısı ($10^3/\mu\text{l}$), MS: monosit sayısı ($10^3/\mu\text{l}$), PLT: platelet sayısı ($10^3/\mu\text{l}$), Sİİ: sistemik immün inflamatuvar indeks, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, PAK: prematür atriyal kompleks

Bilgilendirme;

<i>r</i>	Nitelendirme
0,00-0,19	İlişki yok ya da önemsenecek düzeyde düşük ilişki
0,20-0,39	Zayıf ilişki
0,40-0,69	Orta düzeyde ilişki
0,70-0,89	Kuvvetli ilişki
0,90-1,00	Çok kuvvetli ilişki

Yaptığımız ikili korelasyonlarda PVK sayısı ile yaş, sol atriyum çapı, asendan aort çapı ve pulmoner arter sistolik basıncı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile PVK, ventriküler couplet ve ventriküler triplet arasında negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. Yaş ile maksimum kalp hızı, ortalama kalp hızı ve total kalp vurusu arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. PAK sayısı ile yaş, sol atriyum çapı, asendan aort çapı ve pulmoner arter sistolik basıncı arasında pozitif yönlü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11 Holter bulguları ile Yaş ve Ekokardiyografi parametrelerinin ikili korelasyonu

Spearman's rho		Yaş	SVEF	SAÇ	AAÇ	sPAB
PVK (atım/24sa.)	r	0,219**	-0,362**	0,218**	0,210**	0,221**
	p	0,002	<0,001	0,002	0,003	0,002
PVK Yüzdesi (%)	r	0,238**	-0,367**	0,232**	0,214**	0,227**
	p	0,001	<0,001	0,001	0,003	0,001
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk.)	r	-0,271**	0,203**	-0,281**	-0,236**	-0,299**
	p	<0,001	0,004	<0,001	0,001	<0,001
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk.)	r	-0,655**	0,370**	-0,375**	-0,418**	-0,307**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Total Kalp Vurusu (atım/24sa.)	r	-0,317**	0,214**	-0,309**	-0,237**	-0,268**
	p	<0,001	0,003	<0,001	0,001	<0,001
Ventriküler Couplet (atım/24sa.)	r	0,210**	-0,381**	0,237**	0,213**	0,157*
	p	0,003	<0,001	0,001	0,003	0,028
Ventriküler Triplet (atım/24sa.)	r	0,128	-0,205**	0,065	0,135	-0,014
	p	0,074	0,004	0,363	0,059	0,850
PAK (atım/24sa.)	r	0,453**	-0,373**	0,371**	0,368**	0,271**
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Yaş (yıl)	r	1,000	-,429**	,519**	,585**	,347**
	p		,000	,000	,000	,000

** . Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır, * . Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%), SAÇ: sol atriyum çapı (mm), AAÇ: asendan aort çapı (mm), sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı (mmHg)

Biyokimyasal parametrelerin Holter bulguları ile ikili korelasyonunda PVK sayısı ile C-reaktif protein, tiroid stimulan hormon ve soluble tiroksin 4 düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır. BFT (kreatinin ve kan üre azotu) ile ortalama kalp hızı, maksimum kalp hızı ve total kalp vurusu arasında negatif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. PAK sayısı ile C-reaktif pretein ve BFT (kreatinin ve kan üre azotu) arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12 Holter bulguları ve Yaş ile Biyokimyasal parametrelerin ikili korelasyonu

Spearman's rho		CRP	KR	KÜA	TSH	T4
PVK (atım/24sa.)	r	0,044	0,109	0,178*	-0,188**	-0,022
	p	0,545	0,129	0,013	0,008	0,757
PVK Yüzdesi (%)	r	0,050	0,108	0,184**	-0,174*	-0,032
	p	0,491	0,133	0,010	0,015	0,658
Ortalama Kalp Hızı (atım/dk.)	r	-0,017	-0,203**	-0,146*	0,018	0,051
	p	0,816	0,004	0,042	0,806	0,483
Maksimum Kalp Hızı (atım/dk.)	r	-0,090	-0,287**	-0,478**	0,112	0,034
	p	0,211	<0,001	<0,001	0,118	0,639
Total Kalp Vurusu (atım/24sa.)	r	-0,076	-0,200**	-0,176*	0,059	0,063
	p	0,290	0,005	0,014	0,412	0,382
Ventriküler Couplet (atım/24sa.)	r	-0,046	0,109	0,138	-0,161*	-0,034
	p	0,520	0,128	0,054	0,024	0,635
Ventriküler Triplet (atım/24sa.)	r	-0,047	0,138	0,045	-0,143*	0,102
	p	0,513	0,054	0,535	0,046	0,157
PAK (atım/24sa.)	r	0,215**	0,273**	0,232**	-0,017	-0,075
	p	0,003	<0,001	0,001	0,809	0,296
Yaş (yıl)	r	0,195**	0,346**	0,535**	-0,156*	-0,071
	p	0,006	<0,001	<0,001	0,029	0,326

***. Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır, **. Korelasyon 0,05 seviyesinde anlamlıdır.

CRP: c-reaktif protein (mg/L), KR: kreatinin (mg/dl), KÜA: kan üre azotu (mg/dl), TSH: tiroid stimulan hormon (mU/L), sT4: soluble tiroksin 4 (ng/dL)

5.TARTIŞMA

Prematür ventriküler kompleks önlenabilir bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastalarda tedavi veya takip yaklaşımları dikkatle değerlendirilmeli, ablasyon veya medikal tedavi seçenekleri hasta bazlı düşünülmeli ve hangi hastada hangi tedavi protokolünün uygun olduğuna hasta ile tartışılarak karar verilmelidir. Tedavi yaklaşımını önemli ölçüde değiştireceğinden PVK yükü Holter monitörizasyonu yapılarak belirlenmelidir. Hastalarda PVK yükünün fazla olması kardiyak fonksiyonlarda bozulma (PİK gelişimi), kalp yetersizliği bulunan kişilerde kardiyak fonksiyonlarda kötüleşme ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir [31, 34, 82].

Yapılan farklı çalışmalar ile inflamasyon ve PVK sıklığı arasındaki ilişki ortaya konmuş, çeşitli inflamasyon belirteçleri ile PVK sıklığı arasında ilişki irdelenmiştir. Yapılan çalışmalar PVK yükü ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi göstermenin yanında PİK gelişiminde de inflamasyonun rolünün olduğunu göstermiştir. [8, 83, 84]. Fakat literatürü incelediğimizde Sİİ ile PVK yükü arasındaki ilişkiyi inceleyen yeterli bir veri mevcut değildir. Sİİ diğer inflamasyon belirteçlerine kıyasla ucuz ve erişimi kolay olan bir belirteçtir. Sİİ'nin tanı, takip ve tedavide yol gösterici olup olamayacağı belirlemek, sık PVK'sı olan hastalarda ileride araştırılabilecek anti-inflamatuvar tedavi yaklaşımlarına literatür katkısı sağlamak amacı ile Sİİ ve PVK yükü arasındaki ilişkiyi bu çalışmada değerlendirdik.

Günümüzde kalp merkezlerinin hemen hepsinde holter monitörizasyonu yapılmakta olup çoğu merkezde olduğu gibi çalışmamızda 3 kanalda kayıt yapan cihazlar kullanılmıştır. 3 kanalda kayıt yapan cihazların kullanılmasının sebebi hem ulaşılabilirliğin hem de yorumlamanın kolay olmasıdır. Çalışmamızda tüm hastalarda 24 saat monitörizasyon yapılmıştır. Kullandığımız holter programları maksimum, minimum ve ortalama kalp hızını, kalp hızı değişkenliğini, PVK, PAK, ventriküler triplet ve couplet sayısını, ventriküler ve supraventriküler ritimleri ve sürelerini, bu atım ve ritimlerin tüm atımlar içindeki yüzdesini

sağlamaktadır. Sİİ değerini hastanın poliklinik muayenesinde istenen tam kan sayımından hesapladık, diğer kan parametreleri de yine poliklinik muayenesinde istenen tahlillerden elde ettik. Merkezimizde holter monitörizasyonu poliklinik muayenesinden 1 hafta içerisinde yapılması nedeniyle hastalardan tekrar kan tahlili istemedik.

Çalışmamızda beklenileceği üzere NSVT varlığı ve ventriküler couplet sıklığı istatistiksel anlamlı olarak grup 3 de en yüksek, grup 2 de ise grup 1'den daha yüksek tespit ettik. Yine ventriküler triplet yükünü grup 3 de diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel anlamlı bir farkın bulunmadığını tespit ettik. Bu beklediğimiz bir bulgu olup önceki çalışmalar ile uyumludur [85]. PVK nedeniyle oluşan R on T fenomeni ve ventriküler eko bulgularımızın sebebi gibi görünmektedir. Ventriküler taşikardi ve PVK'ların benzer mekanizmalar ile oluşması da bu bulgumuzu açıklamaktadır [86]. İkili korelasyonlarda ventriküler couplet ve triplet ile SVEF arasındaki negatif korelasyonun nedeni ventriküler couplet ve triplet oluşumunun sık PVK'sı olan gönüllülerde daha fazla olması ve bu görece yüksek PVK yükü nedeniyle sol ventrikül sistolik fonksiyonlarda azalma meydana gelmesi olabilir. Literatürde yeterli veri olmamakla birlikte PVK yükünden bağımsız olarak ventriküler couplet ve triplet yükü PİK gelişimi için bir risk faktörü olabilir. Teorik olarak interventriküler dissenkroni ve interventriküler torsiyonel değişiklikler ile yüksek kalp hızları single PVK'lara göre ventriküler couplet ve triplet'de daha fazla meydana gelebilir. Ayrıca hastalarda tanı almamış koroner arter hastalığı gibi yapısal kalp hastalıkları ventriküler couplet ve triplet oluşumunu indüklüyor olabilir. Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarında biri dışlama kriterleri açısından ileri incelemelerin yapılmamış olmasıdır. Örneğin koroner arter hastalığı bulunan fakat belirgin bir segmenter hareket kusuru izlenmeyen ve $SVEF \geq \%55$ olan asemptomatik hastalar ile PİK gelişiminin erken evrelerinde olup $SVEF \geq \%55$ olan asemptomatik hastalar çalışmadan dışlanamamış olabilir. Bu iki örnek ventriküler couplet ve triplet ile SVEF arasındaki negatif korelasyonun nedeni olabilir.

Paroksizmal atriyal fibrilasyon varlığına bakıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Grup 2 de grup 1'e göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık PAK tespit ettik, grup 3'ü ise iki grup ile benzer tespit ettik. Gruplar arasında sol atriyum çapında da benzer bir ilişki vardır. Grup 2 de grup 1 göre daha geniş sol atriyum çapı olması grup 2 de daha fazla PAK tespit edilmesinin nedeni olabilir. Bu bulgumuz literatür ile uyumlu görünmektedir [87]. PAK sayısı ile CRP, kreatinin ve KÜA düzeylerinin ikili korelasyonunda ilişki olduğunu tespit ettik. CRP düzeyi ile PAK sıklığı arasındaki bu korelasyon daha önce obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda yapılan bir çalışma ile uyumlu görülmektedir [88]. Çalışmamızda tespit ettiğimiz kreatinin ve KÜA düzeyi ile PAK sayısı arasındaki korelasyonun sebebi artan yaş ile birlikte KÜA, kreatinin ve PAK sayısının artışı olabilir. KÜA, kreatinin ve PAK sayısının yaş ile korele olduğu ikili korelasyonlarda gösterilmiştir. Çalışmamızda PAK sıklığı ile Sİİ, NLO ve PLO arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun sebebi hastaların PAK yükünün düşük olması (atriyal fibrilasyon, kapak hastalıkları ve yapısal kalp hastalıklarının dışlanması nedeniyle) olabilir. PVK yükünde olduğu gibi yüksek PAK yüklerinde bu belirteçler istatistiksel anlamlılığa ulaşabilir. PAK sayısı ile ekokardiyografi parametrelerinin ikili korelasyonunda LA, AAÇ ve sPAB düzeyi ile pozitif yönlü korelasyon, SVEF ile negatif yönlü korelasyon tespit ettik. Literatürde PAK sıklığı ile ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. PAK sıklığı ile SVEF ve LA'nın değerlendirildiği bir çalışmada SVEF ve SAÇ ile PAK sıklığı arasında ilişki tespit edilememiştir [89]. Çalışma gruplarında ki nispeten düşük PAK sayısı ve çalışmanın sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılması bu korelasyonun düşük düzeyde olmasına neden olmuş olabilir. Geniş hasta popülasyonlarında bu korelasyon daha yüksek düzeylerde tespit edilebilir.

Ortalama kalp hızı ve total kalp vurusunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını, maksimum kalp hızının grup 1 de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Çarpıntı şikâyeti ile başvuran sinüzal taşikardili, hiçbir ek

hastalığı olmayan ve holter kaydında aritmi tespit edilmeyen hastaların grup 1 içerisinde kalması bu durumun nedeni olabilir. İkili korelasyonları incelediğimizde total kalp vurusu, ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızı ile yaş arasında bekleneneği üzere negatif yönlü korelasyon tespit ettik. Ayrıca yaş ile sPAB, sol atriyum çapı ve asendan aort çapı arasında pozitif yönlü SVEF ile negatif yönlü korelasyon tespit ettik. Yaş ile ilişkili bu korelasyonlar beklediğimiz bulgulardır. Total kalp vurusu, ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızı ile sol atriyum ve asendan aort çapları arasındaki negatif yönlü ilişkinin sebebi nispeten genç yaştaki zayıf yapılı kalp hızı yüksek gönüllüler nedeniyle olduğu düşünmekteyiz. Yine SVEF ile total kalp vurusu, ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızı arasındaki ilişkinin ileri yaştaki tanı almamış kalp hastalığı olan hastalar nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Benzer şekilde biyokimyasal parametrelerden KÜA ve kreatinin ile total kalp vurusu, ortalama kalp hızı ve maksimum kalp hızı arasındaki negatif yönlü korelasyonunda artan yaş ile böbrek fonksiyonlarında azalma olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Ekokardiyografik parametreler incelendiğinde SVEF, sol atriyum çapı ve asendan aort çapı gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık tespit edilmiştir. SVEF grup 1 de diğer iki gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Grup 2 ile grup 3 arasında farklılık tespit edilmemiştir. Bu durumun nedeni grup 2 ve grup 3'deki hastalarda oluşan PVK'lar nedeniyle kardiyak fonksiyonlarda bozulmanın (interventriküler dissenkroni, interventriküler torsiyonel değişiklikler ve artmış kalp hızı nedeniyle) henüz başlangıç aşamasında olması olabilir. Bu hafif fonksiyon bozukluğuna rağmen kalp yetmezliği gelişmemiş ve kardiyak fonksiyonları belirgin olarak bozulmamış hastalar çalışmadan dışlanamamış olabilir. Sol atriyum çapı istatistiksel olarak grup 2 de grup 1'den daha yüksek tespit edildi fakat grup 3'de diğer iki grup ile benzerdi. Asendan aort çapı istatistiksel olarak grup 3 de grup 1'den daha yüksek tespit edilmiştir, grup 2 de ise diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Sol atriyum ve asendan aort çaplarında ki bu farklılığın sebebi yine grup 2 ve

grup 3 de tanı almamış yapısal kalp hastalığı bulunan gönüllülerden kaynaklanıyor olabilir. Asendan aort çapındaki farklılık PVK'dan sonra gelen vuru ile ani olarak aort içinde basıncın yükselmesinden kaynaklanıyor olabilir. PVK sırasında eş zamanlı atriyal ve ventriküler kontraksiyon ile sol atriyum basıncındaki artış sol atriyum da dilatasyona neden oluyor olabilir. Ayrıca bu bulgumuz literatür ile uyumludur [90]. sPAB düzeyinde gruplar arasında farklılık olmamasının sebebi ise pulmoner hastalığı olan hastaların dışlanması ve PİK gelişmedikçe pulmoner yatakta herhangi bir basınç yüklenmesi oluşmaması olabilir. PVK sırasında sağ kalpte meydana gelen basınç yüklenmesinin sol kalbe göre düşük olması ve vena kavalanın bu basınç artışını tamponlaması da sağ kalbe ait bir patoloji oluşmamasına neden oluyor olabilir.

Çalışmamızda BFT ve TFT ile PVK yükü arasında anlamlı bir ilişki beklesek de gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. PVK sayısı ile BFT ve TFT ikili korelasyonunda da anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Literatürde böbrek fonksiyon bozukluğu ve tiroid fonksiyon bozukluğu olan hasta gruplarında ventriküler aritmilerin sık olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur [91, 92]. Bizim çalışmamızda tiroid ve böbrek hastalığı bulunan hastaların dışlanması nedeniyle hasta gruplarında bu değişkenlerde patolojik sayılabilecek değerler mevcut değildir. PVK ile böbrek ve tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki sadece patolojik değerlerde ortaya çıkıyor olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak NLO ve PLO düzeyleri ile PVK yükü arasında korelasyon tespit ettik [8]. Sİİ ile benzer şekilde NLO, PLO düzeyleri grup 1 ve grup 2 de istatistiksel olarak benzer fakat grup 3 de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit ettik. Lenfosit sayısı grup 3 de diğer iki gruba göre düşük tespit edilmiştir fakat grup 1 ve grup 2 arasında lenfosit sayısı açısından farklılık yoktu, ayrıca ikili korelasyonda lenfosit sayısı ile PVK sayısı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Lenfosit sayısı ile

PVK yükü arasındaki negatif korelasyon, NLO ve PLO ile pozitif korelasyon önceki çalışmalar ile paralellik göstermektedir [8].

Çalışmamızda Sİİ ile PVK yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Çalışmaya başlarken beklentimiz 3 gruba ayırdığımız hasta grupları arasında Sİİ değerinin grup 3 de en yüksek grup 2 de ise grup 3'den düşük fakat grup 1'den yüksek olması ve PVK sayısı Sİİ değeri ile korele olması yönündeydi. Sİİ değeri ile PVK sayısı arasında beklediğimiz gibi korelasyon saptanmasına rağmen 3 grup olarak yapılan değerlendirmede Sİİ değeri grup 3 de grup 1 ve 2 ye göre yüksek fakat grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Bu durum günlük 10.000 atım ve üzeri PVK'nın hastalarda PİK gelişimi için en önemli risk faktörü olması ile uyuşmakta fakat günlük 1000 atımdan az PVK yükü olanlarda PİK gelişim riskinin çok daha düşük olması ile uyuşmamaktadır [5]. Çalışmamızda tespit ettiğimiz üzere günlük 10.000 atım ve üzeri PVK'sı olan hastalarda Sİİ değerinin yüksek olması ve yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere aynı hasta grubunda PİK gelişim riskinin yüksek olması[5] PİK gelişiminde inflamasyonun da rolünün olduğunu göstermektedir. Subklinik inflamasyona bağlı vücutta artan sitokin ve mediatörler ile vücuttaki meydana gelen hormonal değişiklikler hücre ve doku düzeyinde hasarlanma oluşturarak ventriküllerde yeniden şekillenme ve fibrozisi indükleyebilir. Atriyal fibrilasyonda atriyumlarda olduğu gibi ventriküller fibrozis de ventriküllerde aritmi gelişimine zemin hazırlıyor olabilir [93]. Yapılan bir çalışmada ventriküler fibrozis tespit edilen atletlerde PVK yükü ventriküler fibrozis olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir [94]. Grup 1 ve grup 2 de yer alan hasta grupların Sİİ değerleri arasında fark olmamasının nedeni bu iki grupta yer alan hastalarda PVK oluşumunda inflamasyonun rolünün daha az olması olabilir. Sİİ değeri yüksek olan bazı hastalarda PVK yükünün az olması bu hastalarda ventriküler yeniden şekillenme ve fibrozisin sık PVK oluşumunu henüz sağlayacak kadar gelişmemiş olasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca PVK oluşumunda sadece hücresel ve moleküler düzeyde meydana gelen

elektrofizyolojik bozuklukların olduğunu düşünmek hatalı bir çıkarım olacaktır, günümüzde artık PVK oluşumunun da atriyal fibrilasyonda olduğu gibi multifaktöriyel olduğuna inanılmaktadır [8]. Grup 1 ve grup 2'deki hastalar arasında yaş dağılımında farklılık olmasına rağmen bu iki grubun yaş dağılımı grup 3 ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsızdı. 3 grup yerine günlük PVK sayısının 10.000 üzeri ve 10.000 altı olan ikili bir grupta yapıldığında yaş dağılımı benzer 2 hasta grubu elde edilmektedir. Yaş dağılımı benzer bu 2 hasta grubunun Sİİ değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer inflamasyon göstergeleri olan BKH, nötrofil ve CRP düzeyleri ile PVK sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgumuz CRP düzeyi ve EKG'de PVK varlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma ile çelişiyor gibi görünmektedir [83]. Fakat PVK yükü ile CRP düzeyinin kıyaslandığı başka bir çalışma ile uyumlu görülmektedir [95]. Bu durumun nedeni BKH, nötrofil ve CRP düzeyinin klinik aktif inflamasyonu yansıtırıyor olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca subklinik inflamasyonu göstermede yetersiz olmaları ve hasta seçiminde aktif enfeksiyonu olan hastaların dışlanması da anlamlı bir ilişki saptanmamasının nedeni olabilir.

Günümüzde PVK'lar daha çok irdelenmekte ve tedavi protokollerindeki gelişmeler bu konuya dikkati daha fazla çekmektedir. İnflamasyon ve PVK oluşumu arasındaki ilişki ilgili birikimlerimiz artmaktadır. Biz çalışmamızda özellikle 10.000 ve üzeri PVK'sı olan hastalarda bir inflamasyon belirteci olan Sİİ değerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda bu hasta grubunda Sİİ değerinin hastalarda tanı ve takipte yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Fakat anti inflamatuvar tedavi denemelerinin sık PVK'sı olan hastalarda faydalı olabileceğine dair hala kuşkularımız mevcuttur. Çünkü bu hasta grubunda PVK yükünün fazla olmasından dolayı mı subklinik bir inflamasyonun geliştiğini ya da subklinik bir inflamasyon olduğu için mi sık PVK geliştiğini söylemek eldeki veriler ile mümkün değildir. Medikal veya girişimsel olarak tedavi edilen hastalarda ki Sİİ değerinin takipte nasıl bir seyir izleyeceği bizlere bu sorunun cevabını verebilir.

6. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları dar bir hasta grubundan ve tek merkezli olarak yapılmasıdır. Holter monitörizasyonu'nun kan tahlilleri ile aynı gün yapılmamış olası bir hafta içerisinde kan tablosundaki olası değişiklikleri göz ardı etmektedir. Dışlama kriterlerinin geniş tutulması nedeniyle komorbiditeleri olan hastaları yansıtmaması da çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmamızda hastalarda tedavi sonrası takip yapılmaması nedeniyle tedavi ile inflamasyon belirteçlerinde düzelme olup olmadığını konusunda da kısıtlılık vardır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastalarda koroner arter hastalığı, maligniteler ve oto-inflamatuar hastalıklar yönünden tarama yapılmaması da yine çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. Endomiyokardiyal biyopsi yapılması hastalarda kardiyak inflamasyon ve fibrozis hakkında bizlere ek bilgi sağlayabilirdi fakat çalışmamızın dizaynı gereği invaziv bir ek inceleme yapılmamıştır. Çok merkezli geniş hasta grupları üzerinde prospektif olarak yapılacak çalışmalar PVK sıklığı ile inflamasyon arasındaki ilişki ile ilgili daha kapsamlı bilgiler sağlayabilir.

7.SONUÇ

Çalışmamız bir subklinik inflamasyon göstergesi olan Sİİ değeri ile PVK sayısının arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre PVK sayısının 10.000 atım ve üzerinde olduğu hasta gruplarında Sİİ değeri daha yüksektir ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır. Günlük PVK sayısı ile Sİİ değeri arasında zayıf düzeyde korelasyon tespit ettik ve bunun nedeninin PVK sayısı ile Sİİ arasındaki korelasyonun yüksek PVK sayılarında (günlük 10.000 atım ve üzeri) ortaya çıktığını gösterdik. Önceki çalışmalarda tespit edildiği gibi NLO ve PLO değerlerinin de PVK yükü ile korele olduğunu tespit ettik. Sonuç olarak çalışmamızda Sİİ ile PVK sıklığı arasındaki ilişki olduğunu ve bu ilişkinin yüksek PVK yüklerinde ortaya çıktığını gösterdik. Sİİ değerinin PVK sıklığının bir ön gördürücüsü olduğunu tespit ettik. Sİİ değeri PVK yükü fazla olan hastalarda tanı ve takipte kullanılabilecek bir parametre olabilir.

KAYNAKÇA

1. Lee, P.T., et al., *High burden of premature ventricular complex increases the risk of new-onset atrial fibrillation*. Journal of the American Heart Association, 2023: p. e027674.
2. Kim, Y.G., et al., *Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 1-8.
3. Marcus, G.M., *Evaluation and management of premature ventricular complexes*. Circulation, 2020. **141**(17): p. 1404-1418.
4. Latchamsetty, R., et al., *Multicenter outcomes for catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes*. JACC: Clinical Electrophysiology, 2015. **1**(3): p. 116-123.
5. Kanei, Y., et al., *Frequent premature ventricular complexes originating from the right ventricular outflow tract are associated with left ventricular dysfunction*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2008. **13**(1): p. 81-85.
6. Baman, T.S., et al., *Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function*. Heart rhythm, 2010. **7**(7): p. 865-869.
7. Chen, Y., et al., *Higher high-sensitivity c reactive protein is associated with future premature ventricular contraction: a community based prospective cohort study*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 1-7.
8. Yildiz, A., et al., *The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the presence of ventricular premature contractions in young adults*. Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis, 2015. **21**(5): p. 475-479.
9. Chen, J.-H., et al., *Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer*. World journal of gastroenterology, 2017. **23**(34): p. 6261.
10. Altuntas, E., S. Cetin, and S. Usalp, *The relationship between gender and systemic immune–inflammation index in patients with new-onset essential hypertension*. Cardiovascular journal of Africa, 2022. **2**.
11. Candemir, M., et al., *Relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and the severity of stable coronary artery disease*. Angiology, 2021. **72**(6): p. 575-581.
12. Zeppenfeld, K., et al., *2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)*. European heart journal, 2022. **43**(40): p. 3997-4126.
13. Mond, H.G. and H.M.J.H. Haqqani, Lung, *The Electrocardiographic Footprints of Ventricular Ectopy*. Heart, Lung and Circulation, 2020. **29**(7): p. 988-999.
14. Yamada, T., *Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2019. **30**(11): p. 2603-2617.
15. Blaye-Felice, M.S., et al., *Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: related clinical and electrophysiologic parameters*. Heart Rhythm, 2016. **13**(1): p. 103-110.
16. Topaloglu, S., et al., *Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract*. Heart and vessels, 2007. **22**: p. 328-334.
17. Panizo, J.G., et al., *Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy*. Arrhythmia & electrophysiology review, 2018. **7**(2): p. 128.
18. Simpson Jr, R.J., et al., *Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. American heart journal, 2002. **143**(3): p. 535-540.
19. Dukes, J.W., et al., *Ventricular ectopy as a predictor of heart failure and death*. Journal of the American College of Cardiology, 2015. **66**(2): p. 101-109.

20. Von Rotz, M., et al., *Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults*. Heart, 2017. **103**(9): p. 702-707.
21. Mehra, R., et al., *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study*. American journal of respiratory critical care medicine, 2006. **173**(8): p. 910-916.
22. Einvik, G., et al., *Premature ventricular complex is more prevalent during acute exacerbated than stable states of chronic obstructive pulmonary disease, and is related to cardiac troponin T*. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. **14**(3): p. 318-323.
23. Charpentier, F., et al., *Early after/depolarizations and triggered activity: mechanisms and autonomic regulation*. Fundamental clinical pharmacology, 1993. **7**(1): p. 39-49.
24. Zipes, D.P., et al., *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **8**(9): p. 746-837.
25. Takemoto, M., et al., *Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **45**(8): p. 1259-1265.
26. Niwano, S., et al., *Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function*. Heart, 2009. **95**(15): p. 1230-1237.
27. Wang, Y., et al., *Cellular mechanism of premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy*. Heart Rhythm, 2014. **11**(11): p. 2064-2072.
28. Lee, A.K., et al., *Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function*. Heart, 2019. **105**(18): p. 1408-1413.
29. Yokokawa, M., et al., *Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy*. Heart Rhythm, 2012. **9**(1): p. 92-95.
30. Yokokawa, M., et al., *Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy*. Heart rhythm, 2012. **9**(9): p. 1460-1464.
31. El Kadri, M., et al., *Effect of ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function in patients with nonischemic cardiomyopathy*. Heart Rhythm, 2015. **12**(4): p. 706-713.
32. Lee, A., R. Denman, and H.M. Haqqani, *Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation*. Heart, Lung and Circulation, 2019. **28**(3): p. 379-388.
33. Olgun, H., et al., *The role of interpolation in PVC-induced cardiomyopathy*. Heart rhythm, 2011. **8**(7): p. 1046-1049.
34. Sarrazin, J.-F., et al., *Impact of radiofrequency ablation of frequent post-infarction premature ventricular complexes on left ventricular ejection fraction*. Heart rhythm, 2009. **6**(11): p. 1543-1549.
35. Ofoma, U., et al., *Premature cardiac contractions and risk of incident ischemic stroke*. Journal of the American Heart Association, 2012. **1**(5): p. e002519.
36. Van Oorschot, J.W., et al., *Endogenous contrast MRI of cardiac fibrosis: beyond late gadolinium enhancement*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015. **41**(5): p. 1181-1189.
37. Anderson, R.D., et al., *Differentiating right-and left-sided outflow tract ventricular arrhythmias: classical ECG signatures and prediction algorithms*. Circulation: Arrhythmia Electrophysiology, 2019. **12**(6): p. e007392.

38. Zhang, F., et al., *Electrocardiographic algorithm to identify the optimal target ablation site for idiopathic right ventricular outflow tract ventricular premature contraction*. Europace, 2009. **11**(9): p. 1214-1220.
39. Tada, H., et al., *Prevalence and electrocardiographic characteristics of idiopathic ventricular arrhythmia originating in the free wall of the right ventricular outflow tract*. Circulation Journal, 2004. **68**(10): p. 909-914.
40. Giorgi, C., et al., *Efficacy of oral sotalol in suppression of premature ventricular complexes and analysis of its beta-adrenergic blocking activity*. The Canadian Journal of Cardiology, 1990. **6**(5): p. 191-197.
41. Hamon, D., et al., *Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and beta-blocker responses*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2019. **30**(6): p. 836-843.
42. Kirk, C., et al., *Cardiovascular collapse after verapamil in supraventricular tachycardia*. Archives of disease in childhood, 1987. **62**(12): p. 1265-1266.
43. Capucci, A., et al., *A double-blind crossover comparison of flecainide and slow-release mexiletine in the treatment of stable premature ventricular complexes*. International journal of clinical pharmacology research, 1991. **11**(1): p. 23-33.
44. Ling, Z., et al., *Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study*. Circulation: Arrhythmia Electrophysiology, 2014. **7**(2): p. 237-243.
45. Winbo, A. and D.J. Paterson, *The brain-heart connection in sympathetically triggered inherited arrhythmia syndromes*. Heart, Lung Circulation, 2020. **29**(4): p. 529-537.
46. Koshino, Y., et al., *Association of sleep-disordered breathing and ventricular arrhythmias in patients without heart failure*. The American journal of cardiology, 2008. **101**(6): p. 882-886.
47. Zuchinali, P., et al., *Effect of caffeine on ventricular arrhythmia: a systematic review and meta-analysis of experimental and clinical studies*. EP Europace, 2016. **18**(2): p. 257-266.
48. Pestell, R. and R. Taylor, *Effect of cigarette smoking on the frequency of ventricular premature complexes in normal subjects*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1989. **16**(8): p. 647-650.
49. Bagliani, G., et al., *Ectopic beats: insights from timing and morphology*. Cardiac electrophysiology clinics, 2018. **10**(2): p. 257-275.
50. Haissaguerre, M., et al., *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(10): p. 659-666.
51. Frost, L., et al., *Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting*. European heart journal, 1995. **16**(6): p. 825-831.
52. Rooney, M.R., et al. *Frequent premature atrial contractions are associated with poorer cognitive function in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. in Mayo Clinic Proceedings. 2021. Elsevier.
53. Goette, A., et al., *EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication*. Heart Rhythm, 2017. **14**(1): p. e3-e40.
54. Holtzman, D., et al., *Electrocardiographic abnormalities in patients with severe versus mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease followed in an academic outpatient pulmonary clinic*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2011. **16**(1): p. 30-32.
55. Lazzeroni, E., et al., *Severity of arrhythmias and extent of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy*. American Heart Journal, 1989. **118**(4): p. 734-738.
56. Ramsdale, D., et al., *Holter monitoring in patients with mitral stenosis and sinus rhythm*. European Heart Journal, 1987. **8**(2): p. 164-170.
57. Devkota, A., et al., *Arrhythmias and electrocardiographic changes in systolic heart failure*. North American journal of medical sciences, 2016. **8**(4): p. 171.

58. Conen, D., et al., *Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors*. Circulation, 2012. **126**(19): p. 2302-2308.
59. Durmaz, E., et al., *The clinical significance of premature atrial contractions: How frequent should they become predictive of new-onset atrial fibrillation*. Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2020. **25**(3): p. e12718.
60. Hasdemir, C., et al., *Premature atrial contraction-induced cardiomyopathy: recognition of a distinct phenotype of arrhythmia-induced cardiomyopathy in humans*. American Journal of Cardiology, 2023. **197**: p. 65-67.
61. Rae, A., *Interpreting an ECG. Atrial premature complex*. Geriatrics, 1984. **39**(12): p. 43-5, 48, 50.
62. Hannoodde, S. and D.N. Nasuruddin, *Acute inflammatory response*, in *StatPearls [Internet]*. 2021, StatPearls Publishing.
63. Koupenova, M., et al., *Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis*. Circulation research, 2018. **122**(2): p. 337-351.
64. Huang, H., et al., *Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 1-9.
65. Wu, J., L. Yan, and K. Chai, *Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis*. Journal of clinical laboratory analysis, 2021. **35**(9): p. e23964.
66. Huang, W., et al., *The relationship between systemic immune inflammatory index and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and systematic review*. Frontiers in Surgery, 2022. **9**.
67. Gur, D.O., et al., *Systemic Immune-Inflammatory Index as a Determinant of Atherosclerotic Burden and High-Risk Patients with Acute Coronary Syndromes*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2022. **119**: p. 382-390.
68. Usul, E., et al., *Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room*. Biomarkers in Medicine, 2020. **14**(13): p. 1207-1215.
69. Seyit, M., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19*. The American journal of emergency medicine, 2021. **40**: p. 110-114.
70. Ullah, W., et al., *Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio: a novel predictor of adverse outcomes in COVID-19*. Journal of clinical medicine research, 2020. **12**(7): p. 415.
71. Dziedzic, E.A., et al., *Investigation of the associations of novel inflammatory biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the severity of coronary artery disease and acute coronary syndrome occurrence*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(17): p. 9553.
72. Grune, J., M. Yamazoe, and M. Nahrendorf, *Electroimmunology and cardiac arrhythmia*. Nature Reviews Cardiology, 2021. **18**(8): p. 547-564.
73. Silvestre-Roig, C., A. Hidalgo, and O. Soehnlein, *Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(18): p. 2173-2181.
74. Ramos, G.C., et al., *Myocardial aging as a T-cell-mediated phenomenon*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. **114**(12): p. E2420-E2429.
75. Rudolph, V., et al., *Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation*. Nature medicine, 2010. **16**(4): p. 470-474.
76. Ayoub, K.F., et al., *Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets*. Cardiovascular Drugs Therapy, 2017. **31**: p. 593-608.
77. Bavishi, C., et al., *Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review*. Progress in cardiovascular diseases, 2020. **63**(5): p. 682-689.
78. Manolis, A.S. and T.A. Manolis, *Cardiovascular complications of the coronavirus (COVID-19) infection: COVID-19 and the heart*. Rhythmos, 2020. **15**(2): p. 23-28.

79. Hsiao, Y.-W., et al., *Rhodiola crenulata reduces ventricular arrhythmia through mitigating the activation of IL-17 and inhibiting the MAPK signaling pathway*. Cardiovascular Drugs Therapy, 2021. **35**: p. 889-900.
80. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European heart journal, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
81. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2020. **41**(3): p. 407-477.
82. Lin, C.-Y., et al., *An observational study on the effect of premature ventricular complex burden on long-term outcome*. Medicine, 2017. **96**(1).
83. Chen, Y., et al., *Higher high-sensitivity c reactive protein is associated with future premature ventricular contraction: a community based prospective cohort study*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 5152.
84. Ghadrdoost, B., et al., *Association between cytokines and two circulating micro-RNAs and development of premature ventricular contractions-induced cardiomyopathy*. Iranian journal of basic medical sciences, 2019. **22**(10): p. 1125.
85. Kim, Y.G., et al., *Premature ventricular contraction increases the risk of heart failure and ventricular tachyarrhythmia*. Scientific reports, 2021. **11**(1): p. 12698.
86. Kobayashi, Y., *Idiopathic ventricular premature contraction and ventricular tachycardia: distribution of the origin, diagnostic algorithm, and catheter ablation*. Journal of Nippon Medical School, 2018. **85**(2): p. 87-94.
87. Elliott, A.D., et al., *Atrial remodeling and ectopic burden in recreational athletes: Implications for risk of atrial fibrillation*. Clinical cardiology, 2018. **41**(6): p. 843-848.
88. Kaviraj, B., et al., *Effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum C-reactive protein level, left atrial size and premature atrial contraction*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2011. **31**(2): p. 197-200.
89. Gunda, S., et al., *Consequences of chronic frequent premature atrial contractions: association with cardiac arrhythmias and cardiac structural changes*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2019. **30**(10): p. 1952-1959.
90. Park, Y., et al., *Frequent premature ventricular complex is associated with left atrial enlargement in patients with normal left ventricular ejection fraction*. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2014. **37**(11): p. 1455-1461.
91. Vanin, L., et al., *Thyroid function in patients with ventricular arrhythmia*. Kardiologia, 1989. **29**(2): p. 64-67.
92. Bonato, F.O.B., et al., *Prevalence of ventricular arrhythmia and its associated factors in nondialyzed chronic kidney disease patients*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e66036.
93. Patel, P., et al., *Update on the association of inflammation and atrial fibrillation*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2010. **21**(9): p. 1064-1070.
94. Farooq, M., et al., *Identification of non-ischaemic fibrosis in male veteran endurance athletes, mechanisms and association with premature ventricular beats*. Scientific Reports, 2023. **13**(1): p. 14640.
95. Sajadieh, A., et al., *Increased Ventricular Ectopic Activity in Relation to C-Reactive Protein, and NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Subjects With No Apparent Heart Disease*. Pacing and clinical electrophysiology, 2006. **29**(11): p. 1188-1194.