



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE ATRİYAL FİBRİLASYON/FLUTTER HIZ  
KONTROLÜNDE VE DİĞER SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLERİN  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİLTIAZEMİN KLİNİK BAŞARISI İLE  
KAN KALSİYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. SAFA HÜSEYİN KÜÇÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2022**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTE ATRİYAL FİBRİLASYON/FLUTTER HIZ  
KONTROLÜNDE VE DİĞER SUPRAVENTRİKÜLER TAŞIKARDİLERİN  
TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİLTİAZEMİN KLİNİK BAŞARISI İLE  
KAN KALSİYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Safa Hüseyin KÜÇÜK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Meltem AKKAŞ**

**ANKARA**

**2022**

## TEŞEKKÜR

Birlikte yürüttüğümüz tez çalışmam süresince bana ufuk açan, teşvik eden ve yönlendirici katkılarıyla her türlü destek ve yardımını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Meltem AKKAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle daima yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nalan METİN AKSU'ya,

Değerli bilgi ve deneyimlerini hep yanımda hissetmemi ve mesleki donanımımı arttırmamı sağlayan değerli hocalarım, Doç. Dr. Bülent ERBİL'e, Doç. Dr. Mehmet Ali KARACA'ya ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Mehmet Mahir KUNT'a,

Tez yazımının ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yardımcı olan, zaman ayıran ve sabırla yol gösteren Uzm. Dr. Ali BATUR'a,

Akademik bilgi ve birikimini benden esirgemeyen ve ihtiyacım olan her zaman yardımını gösteren Uzm. Dr. Volkan ARSLAN'a

Tez ve uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, moral ve motivasyon veren Uzm. Dr. Elif ÖZTÜRK İNCE'ye,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan doktor arkadaşlarıma, acil servis ekibine, anabilim dalı sekreterlerimiz Duygu KILIÇ ve Şentürk MORKOÇ'a,

Hayatımı paylaştığım, sevinçli ve hüzünlü tüm anlarımda yanımda olan, tez ve uzmanlık eğitim sürecim boyunca her türlü yardımını esirgemediğim çok sevgili fedakar eşim Zeynep Erva KÜÇÜK'e,

Aramıza katıldığı ilk günden beri dünyamızın etrafında döndüğü, bana babalık duygusunu tattıran akıllı oğlum Tuğrul Selim'ime ve aramıza katılmasını dört gözle beklediğimiz minik kızım Gülce Neva'ma,

Beni büyüten, yetiştiren, bu günlere gelmemde her türlü desteğini benden esirgemeyen annem Kezban KÜÇÜK ve babam Rasim KÜÇÜK başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**KUCUK S, Acil Serviste Atriyal Fibrilasyon/Flutter Hız Kontrolünde ve Diğer Supraventriküler Taşikardilerin Tedavisinde Kullanılan Diltiazemin Klinik Başarısı ile Kan Kalsiyum Düzeyleri Arasındaki İlişki, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.** Diltiazem, dar QRS kompleks taşikardilerin tedavisinde, yaygın olarak kullanılan anti-aritmik bir ilaçtır. Diltiazem, L tipi kalsiyum kanal blokajı ile hücre dışından hücre içine kalsiyum girişini inhibe ederek sitozolik kalsiyum düzeyini düşürür. Dar QRS kompleks taşikardilerin akut tedavisinde kullanılan iv diltiazemin etkinliğinin serum kalsiyumu ile olan ilişkisi in vivo olarak araştırılmamış bir konudur. Bu çalışmanın ilk amacı, akut tedavide kullanılan iv diltiazemin etkinliği ile kan kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, ikincisiyse hız kontrol profilaksisinde kullanılan diltiazemin kan kalsiyum düzeyi üzerindeki etkilerini saptamaktır. Dar QRS kompleks taşikardi ile acil servise başvuran 383 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş ortancası 74 olup %55'i kadın, %45'i erkekti. Tedavi öncesi ritim hastaların %91,1'inde AF, %2,9'unda atriyal flutter ve %6,0'sında diğer SVT ritimleriydi. Tedavi başarı oranı %68,9 bulundu. Diltiazeme tedavi yanıtı olan hastalarda iyonize kalsiyum değerlerinin ortancası 1,14 mmol/L (IQR:0,12), yanıtız hastalarda 1,10 mmol/L (IQR:0,12) tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,298). Alt grup analizlerinde ise, tedavi başarısı, iyonize kalsiyumu düşük hastalarda %63,1; normal olanlarda %73,3; yüksek olanlarda %40 saptandı ve bu farklılık anlamlıydı (p=0,002). Diltiazem ile en yüksek başarı oranı, iyonize kalsiyumu normal sınırlarda olan hastalarda görüldü. Profilaktik KKB kullanan hastalarda serum iyonize kalsiyum değeri ortancası 1,17 mmol/L (IQR:0,11), kullanmayanlarda 1,12 mmol/L (IQR:0,15) olarak saptandı ve aradaki fark anlamlıydı (p=0,009). Bu bilgiler, acil servise dar QRS kompleks taşikardi ile başvuran, serum kalsiyum düzeyleri değişen hastaların tedavilerinde ilaç seçimi konusunda klinisyene kılavuzluk edebilir.

**Anahtar kelimeler:** Diltiazem, dar QRS kompleks taşikardi, kalsiyum seviyesi

## ABSTRACT

**KUCUK S, The Relationship Between Blood Calcium Levels and Clinical Success of Diltiazem Used in Atrial Fibrillation/Flutter Rate Control and Treatment of Other Supraventricular Tachycardias in Emergency Department, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Emergency Medicine, Ankara, 2022.**

Diltiazem is an anti-arrhythmic drug widely used in the treatment of narrow QRS complex tachycardias and decreases the cytosolic calcium level by inhibiting the calcium influx from the extracellular space into the cell with L-type calcium channel blockade. The relationship between the effectiveness of iv diltiazem and serum calcium is a subject that has not been investigated in vivo. The first aim of this study was to investigate the relationship between the efficacy of iv diltiazem and blood calcium levels, and the second was to determine the effects of diltiazem used in rate control prophylaxis on blood calcium levels. The data of 383 patients who applied to the emergency department with narrow QRS complex tachycardia were evaluated retrospectively. The median age of the patients was 74. 55% of the patients were female and 45% male. The pre-treatment rhythm was AF in 91.1%, atrial flutter in 2.9%, and other SVT rhythms in 6.0% of patients. The treatment success rate was 68.9%. The median of ionized calcium values was 1.14 mmol/L (IQR: 0.12) in patients who responded to diltiazem treatment, and 1.10 mmol/L (IQR: 0.12) in patients who did not, but it was not statistically significant ( $p=0.298$ ). In subgroup analyzes, treatment success was 63.1% in patients with low ionized calcium, 73.3% in patients with normal value of ionized calcium, and 40% in patients with high ionized calcium, and this difference was significant ( $p=0.002$ ). The highest success rate with diltiazem was seen in patients with ionized calcium within normal limits. The median serum ionized calcium levels were 1.17 mmol/L (IQR:0.11) in patients using prophylactic CCBs, and 1.12 mmol/L (IQR:0.15) in non-users, and the difference was significant ( $p=0.009$ ). This information can guide clinicians in the selection of drugs for the treatment of patients who present to the emergency department with narrow QRS complex tachycardia and whose serum calcium levels have changed.

**Keywords:** Diltiazem, narrow QRS complex tachycardia, calcium level

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kalbin Elektrofizyolojisi.....	3
2.2. Taşikardi Tanımı .....	4
2.3. Taşıaritmî Oluşum Mekanizmaları .....	5
2.3.1 Kardiyak Aritmilerde Kalsiyumun Rolü.....	6
2.4. Taşikardi Sınıflaması .....	7
2.4.1. Geniş QRS Kompleks Taşikardiler.....	8
2.4.2. Dar QRS Kompleks Taşikardiler .....	9
2.5. Dar QRS Kompleks Taşikardi Tedavi Yaklaşımı.....	18
2.5.1. Dar QRS Kompleks Taşikardi Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kullanımı .....	20
2.6. Diltiazemin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması .....	22
2.7. Kalsiyum Kanal Blokör İntoksikasyonun ve Kalsiyum Replasman Tedavisi .....	22
2.8. Profilaktik KKB Kullanımı İle Serum Kalsiyum Düzeyi Arasındaki İlişki.....	25
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	26
3.1. Çalışmanın Yapılışı.....	26
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	28
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	28
3.4. İstatistiksel Yöntem .....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Hasta-Cinsiyet İlişkisi .....	30

4.2. Hasta-Yaş Dağılımı.....	30
4.3. Eşlik Eden Kronik Hastalıklar .....	31
4.4. Hastaların Kalp Hızı Kontrolünde Kullandığı İlaçların Analizi .....	31
4.5. Diltiazem Tedavisi Öncesinde EKG Ritim Analizi ve Kalp Hızı Dağılımları .....	32
4.6. Diltiazem Tedavisi Sonrası EKG Ritim Analizi ve Kalp Hızı Dağılımları .....	32
4.7. Diltiazem Tedavisine Yanıt Analizi.....	33
4.8. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişki .....	34
4.9. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Alt Grup Analizleri .....	34
4.9.1 Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Tedavi Başarı Kriterlerine göre İncelenmesi .....	34
4.9.2 Diltiazem Tedavi Başarısı ile İyonize Kalsiyum Arasındaki İlişkinin İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre İncelenmesi.....	35
4.11. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Profilaktik KKB Kullanımı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi .....	37
4.12. Profilaktik KKB Kullanımının Serum Kalsiyum Seviyelerine Etkisi.....	37
5. TARTIŞMA .....	39
5.1 Kısıtlılıklar .....	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	48
6.1. Sonuçlar .....	48
6.2. Öneriler .....	49
7. KAYNAKLAR .....	50
8. EKLER.....	60
8.1. Çalışma Formu.....	60

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ACC	American College of Cardiology
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	American Heart Association
AP	Aksiyon Potansiyeli
AS	Acil Servis
AT	Atriyal Taşikardi
AV	Atriyovenriküler
Ca <sup>2+</sup>	Kalsiyum
Cl <sup>-</sup>	Klor
AVNRT	Atriyovenriküler nodal reentran taşikardi
BB	Beta Adrenerjik Reseptör Blokörü/Beta Blokör
DM	Diabetes Mellitus
EAD	Erken Art Depolarizasyon
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EKG	Elektrokardiyografi
GAD	Geç Art Depolarizasyon
HRS	Heart Rhythm Society
HT	Hipertansiyon
IQR	Interquartile Range/Çeyrekler Arası Aralık
IV	İntravenöz
K <sup>+</sup>	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı

KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KH	Kalp Hızı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
KKCH	Kronik Karaciğer Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPR	Kardiyopulmoner Resüsitasyon
MAT	Multifokal Atriyal Taşikardi
Na <sup>+</sup>	Sodyum
PM	Pacemaker
PTH	Parathormon
RF	Radyofrekans
SA	Sinoatriyal
SR	Sarkoplazmik Redikülüm
SS	Standart Sapma
ST	Sinüs Taşikardisi
SVO	Serebrovasküler Olay
SVT	Supraventriküler Taşikardi
VT	Ventriküler Taşikardi
WPW	Wolff Parkinson White Sendromu

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil 2.1</b> Kardiyak Miyosit İçinde $Ca^{+2}$ 'nin Hareketi.....	3
<b>Şekil 4.1</b> Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	30
<b>Şekil 4.2</b> Hastaların Yaş Dağılımı.....	30
<b>Şekil 4.3</b> İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre Tedavi Başarı Oranı .....	36



**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo 2.1</b> Taşikardi Sınıflaması.....	7
<b>Tablo 4.1</b> Eşlik Eden Hastalıklar.....	31
<b>Tablo 4.2</b> Kalp Hızı Kontrolü İçin Kullanılan İlaçların Dağılımı.....	32
<b>Tablo 4.3</b> Diltiazem Tedavisi Öncesi EKG Ritim Analizi.....	32
<b>Tablo 4.4</b> Diltiazem Tedavisi Öncesi Kalp Hızı Dağılımı.....	32
<b>Tablo 4.5</b> Diltiazem Tedavisi Sonrası EKG Ritim Analizi.....	33
<b>Tablo 4.6</b> Diltiazem Tedavisi Sonrası Kalp Hızı Dağılımı.....	33
<b>Tablo 4.7</b> Diltiazem Tedavisine Yanıt Analizi.....	33
<b>Tablo 4.8</b> Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişki .....	34
<b>Tablo 4.9</b> Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Tedavi Başarı Kriterlerine göre Değerlendirilmesi .....	35
<b>Tablo 4.10</b> Diltiazem Tedavi Başarısı ile İyonize Kalsiyum Arasındaki İlişkinin İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre Değerlendirilmesi.....	36
<b>Tablo 4.11</b> Profilaktik KKB Kullanımı ile Diltiazem Tedavi Başarısı Arasındaki İlişki .....	37
<b>Tablo 4.12</b> Profilaktik KKB Kullanımının Serum Kalsiyum Seviyelerine Etkisi..	38

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ritim bozukluğunun tanı ve tedavisi acil tıp hekiminin önemli uğraş alanlarından biridir. Atriyal fibrilasyon (AF), yaygın görülen dar QRS kompleks bir aritmi olup, genel toplumdaki prevalansı %1-2'dir [1, 2]. Supraventriküler taşikardi (SVT) insidansı ise genel popülasyonda %0,225'dir [3]. Dar QRS kompleks taşikardilerin normal sinüs ritmine çevrilmesi ya da hız kontrolü, ventrikül hız yanıtını azaltacağından, morbidite ve mortalitenin önlenmesinde oldukça önemlidir. Diltiazem bu grup hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [1, 4-6].

Voltaaj bağımlı kalsiyum kanallarının, kardiyak miyositlerde uyarı, ileti, kasılma ve transkripsiyon kenetinde önemli bir rolü vardır. Pacemaker (PM) hücrelerde aksiyon potansiyelinin (AP) faz 0 bölümünden sorumlu temel iyon diğer miyokard hücrelerinin aksine sodyum değil, kalsiyumdur. Bir kalsiyum kanal blokleri olan diltiazem, sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) nod hücrelerinin spontan uyarısında temel etkili kanal olan L tipi kalsiyum kanallarını bloke eder ve sitoplazmik aralığa kalsiyum akışını yavaşlatır. Bu blokaj sonucunda SA ve AV nod ileti hızı yavaşlar, AV nodun antegrad ve retrograd refrakter periyotları uzar, reentri halkaları kırılır [1, 4-6].

Diltiazem, hücre dışından hücre içine kalsiyumun girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür. Bununla birlikte, serum kalsiyum düzeyi ile diltiazem ilişkisini araştıran çalışmalarda kullanılan diltiazemin kan kalsiyumu ve parathormon (PTH) üzerine etkileri araştırılmıştır [7-10]. Kan kalsiyum düzeyinin diltiazem tedavi etkinliğindeki rolü ise in vivo olarak araştırılmamış bir konudur. Literatürde in vitro bir çalışmada köpeklere verilen kalsiyumun başka bir nondihidropiridin kalsiyum kanal blokleri (KKB) olan verapamil üzerindeki etkisinin 5 mmol/L'de optimum olan, çan şeklinde bir doz-yanıt eğrisine sahip olduğu görülmüştür. Bu iki fazlı etki, ortaya çıkan hiperkalseminin hafif mi yoksa şiddetli mi olduğuna bağlı olarak, kalsiyum ve kalsiyum kanal blokerleri arasındaki antagonizmanın değişebileceğini göstermektedir [11]. Bu çalışmada verilen KKB ve kalsiyum dozlarının, insanlarda benzer etkiyi oluşturup oluşturamayacağı ya da hangi dozlarda oluşturacağı belirsizdir. Yüksek doz kalsiyumun kullanıldığı KKB intoksikasyon tedavisindeki etkisi ile ilgili veriler de tutarsızdır. Bu tür vaka

bildirimlerin bir kısmında kalsiyum tedavisi faydalı, bir kısmında da etkisiz gibi görünmektedir [12-15].

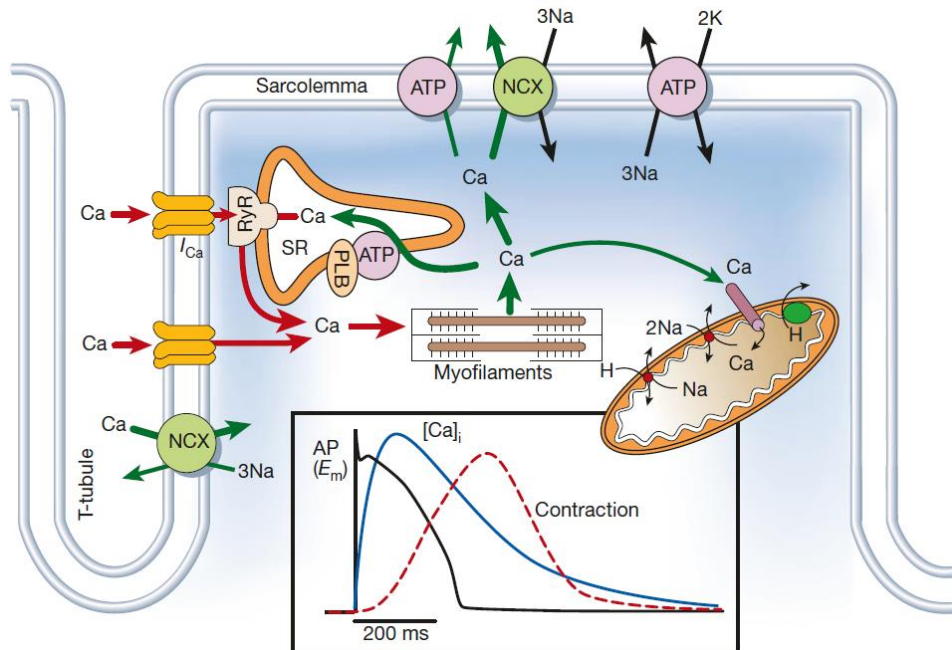
Bu çalışmada birincil amaç, akut gelişen ya da mevcut ritmin hızlanması sonucu akut semptom ve bulgulara neden olan dar QRS kompleks taşikardilerin ve AF'nin tedavisinde kullanılan diltiazemin kan kalsiyumu ile ilişkisini araştırmaktır. Kalsiyum düzeyi ile ilaç etkisi arasında bir ilişki tespit edilirse, diltiazemin etkisini arttırmak için serum kalsiyum düzenlenmesinin gerekli olup olmadığı ile ilgili yeni çalışmaların önü açılacaktır.

Hız kontrol profilaksisinde kullanılan diltiazemin kan kalsiyumunda bir değişiklik yaratıp yaratmadığını tespit etmek de çalışmanın ikinci amacı olarak belirlendi. Bu sonuç da diltiazem kullanan hastalarda kalsiyum diyetinin gerekliliği hakkında literatüre katkıda bulunacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalbin Elektrofizyolojisi

Kalbin genel çalışma prensibi elektriksel sinyal üretip bu sinyali tüm miyokarda yaymak ve senkronize bir şekilde miyositlerde bu elektrik sinyaline cevap olarak kasılma oluşturmak üzerine kuruludur. Bu olaya eksitasyon–kontraksiyon (uyarılma-kasılma) keneti denilir. Birinci olarak kendi kendine elektriksel sinyal oluşturabilen özelleşmiş miyokard hücreleri bir impuls üretir. Bu elektrik sinyalinin tüm kalp kasına belirli bir hız ve yer yer gecikme ile yayılmasını sağlayan özelleşmiş bir ileti sistemi mevcuttur. Miyokard hücrelerinde oluşan bu aksiyon potansiyeli voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasını sağlar ve ekstraselüler alandaki yüksek konsantrasyondaki  $Ca^{+2}$ 'un düşük konsantrasyonda bulunduğu hücre içine akışı gerçekleşir. Kalsiyum iyon akışı sarkoplazmik retikulum (SR) membranında  $Ca^{+2}$  ile indüklenen  $Ca^{+2}$  kanalını (Ryanodin reseptörünü) aktive ederek SR'de depolanmış olan  $Ca^{+2}$ 'un sitoplazmaya salınımına neden olur. Böylece miyokard hücre sitoplazmasındaki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu dinlenme konsantrasyonun yaklaşık 10000 katına yükselir ve aktin ile miyozin etkileşimini sağlayan karmaşık enzimatik reaksiyonlar zincirini başlatır. İnce flamanı oluşturan aktin zincirlerinin kalın flamanı oluşturan miyozin demetine kenetlenerek üzerinde kayması sonucu sarkomerin boyu kısalmır ve miyositlerde kasılma işlemi gerçekleşmiş olur [16] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Kardiyak Miyosit İçinde  $Ca^{+2}$ 'nin Hareketi [17]

Kalbin otomatisiteye sahip ileti sistemi SA düğümünden başlar. SA düğümünde oluşan aksiyon potansiyeli atriyal miyokard boyunca yayılarak AV noda ulaşır. Burada fizyolojik bir gecikmeye uğrayan elektriksel ileti, his demeti aracılığıyla ventriküler septum boyunca uzanan sağ ve sol ileti dallarına aktarılır. Sağ ve sol dallar Purkinje lifleri vasıtasıyla elektriksel iletiyi ventriküler miyokarda yayarlar. Purkinje lifleri tarafından uyarılan miyokard hücreleri gap junctionlar vasıtasıyla fizyolojik bir sinsityum oluşturlar ve tüm miyokard boyunca elektriksel ileti taşınır [18, 19].

Sempatik innervasyon SA düğüm, AV düğüm ve atriyum miyokardını etkiler; ventriküler miyokarda etkisi oldukça azdır. Sempatik sinir uçlarından salınan nöradrenalin, beta 1 reseptörlerini aktive eder. Böylece kalsiyum kanallarının açılmasını modüle eden bir proteinin fosforilasyonu gerçekleşir ve kalsiyumun içe doğru hareketinde bir artış oluşur. Tüm bu elektrokimyasal olayların sonunda pacemaker hücrelerde oluşan aksiyon potansiyelinin frekansı artar ve kalp hızında artış olur [20, 21]. Beta blokör (BB) ilaçlar bu reseptör uyarısını engelleyerek kalp hızını azaltırlar [22, 23].

Parasempatik innervasyon ise SA düğüm, AV düğüm ve atriyum miyokardını etkilemektedir. Vagal sinirin negatif kronotropik etkisi asetilkolinin M2 reseptörleri aktive etmesi ile oluşur. Asetilkolin M2 reseptör aktivasyonu pacemaker hücre zarı potasyum iletkenliğini artırarak SA düğümünde spontan uyarı oluşumunu zorlaştırır. Membran potansiyelinin hiperpolarizasyonu, zar potansiyelinin eşişe depolarize olması için gereken süreyi uzatır, böylece SA düğümünün otomatikliğini azaltır [24]. Vagal tonus artınca kalp hızı azalır, vagal tonus azaldıkça kalp hızı artmaktadır [22, 23].

## **2.2. Taşikardi Tanımı**

Yetişkinlerde istirahat sırasında kalp hızının 100 atım/dk'nın üzerinde olması taşikardi olarak tanımlanmaktadır [25]. Taşikardiler; efor, anemi, ağrı, anksiyete gibi fizyolojik süreçlerin sonucunda oluşabildiği gibi; hipoksi, ateş, asidoz, hipertiroidi, şok, koroner iskemi gibi patolojik süreçlerde kompanzasyon amacıyla da oluşabilmektedir. Taşikardi belirtileri ve bulguları arasında çarpıntı, göğüste rahatsızlık hissi, baş dönmesi, egzersiz intoleransı gibi hafif semptomlarla birlikte

iskemik göğüs ağrısı, bayılma, hipotansiyon, bilinç düzeyinde değişiklik gibi şok bulguları ve nefes darlığı gibi kalp yetmezliği bulguları da gözlenebilir.

### 2.3. Taşiaritmi Oluşum Mekanizmaları

Taşiaritmilerin en sık oluşum mekanizması reentry (yeniden giriş) halkaları sebebiyledir. Artmış otomatisite ve tetiklenen aktivite, nispeten daha seyrek görülen diğer mekanizmalardır [26, 27].

Reentry mekanizması için ideal koşullar oluşmalıdır. İleti ağı içinde herhangi bir noktada blok oluşmalı ve alternatif bir yoldan yavaş bir ileti ile bloğun ötesindeki dokunun gecikmiş uyarılması ve yeniden uyarılan dokudan bloğun proksimaline iletinin tekrar taşınması gereklidir [28]. Böylece refrakter periyodları farklı olan hızlı ve yavaş ileti hızlı iki elektriksel yol arasında sürekli bir döngü mekanizması oluşur. Reentry halkasının oluşum yerine göre dar veya geniş QRS kompleks taşikardiler oluşabilir. Örneğin AV nod içinde oluşan bir reentry halkası dar QRS kompleks bir taşikardi olan atriyoventriküler nodal reentran taşikardiye (AVNRT) sebep olur [29, 30]. Wolff Parkinson White sendromu zemininde gelişen, hızlı yolun AV düğümünden, yavaş yolun Kent demeti ismi verilen aksesuar yoldan geçtiği bir ortodromik atriyoventriküler reentran taşikardide (AVRT) dar QRS kompleksi görülürken; yavaş yolun AV düğümünden, hızlı yolun ise Kent demetinden geçtiği bir antidromik atriyoventriküler reentran taşikardide geniş QRS kompleksi görülür [31].

Diğer bir taşikardi oluşum mekanizması ise artmış otomatisitedir. Normal otomatisite; kalbin pacemaker hücrelerinde bulunan spontan aksiyon potansiyeli oluşturma yeteneğidir. Pacemaker hücrelerin zar dinlenim potansiyeli faz 4'te yukarı doğru hafif eğimlidir ve eşik değere ulaştığında yeni bir aksiyon potansiyeli başlar [24]. Pacemaker olmayan hücrelerde ise faz 4 düz bir çizgi şeklindedir ve bu hücreler fizyolojik süreçlerde spontan aksiyon potansiyeli oluşturamazlar. Artmış otomatisite terimi; pacemaker özelliği olmayan hücrelerin yüksek katekolamin düzeyi, asidoz, hipoksi, iskemik metabolitler gibi tetikleyici sebepler varlığında spontan aksiyon potansiyeli oluşturabilmesi durumunu ifade eder. Bunun tipik örneği fokal atriyal taşikardilerde görülür. Atriyum miyokardındaki ektopik bir odak SA düğümünden daha hızlı bir ritimde artmış otomatisite göstermeye başladığı zaman atipik bir p dalgalı dar QRS kompleks taşikardi tablosu oluşur [4, 32].

Başka bir taşikardi oluşum mekanizması da tetiklenen aktivitedir. Önceki depolarizasyon dalgası tamamen repolarize olmadan önce gelen dalgaya erken art depolarizasyon (EAD) dalgası, tam repolarizasyondan sonra gelen dalgaya ise geç art depolarizasyon (GAD) dalgası denir. Art depolarizasyon dalgaları kendinden önce gelen aksiyon potansiyeli tarafından tetiklenir. Hücre iyon dengesindeki mekanizmalar sebebiyle oluşurlar ve çoğunlukla sebep oldukları aritmiler ilaca bağlı torsades de pointes, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi gibi geniş QRS kompleks taşikardilerdir [33].

### 2.3.1 Kardiyak Aritmilerde Kalsiyumun Rolü

Kalbin koordineli elektriksel aktivitesindeki bozulmalar atriyum ve ventrikül kaynaklı aritmilere sebep olabilmektedir. Bu koordineli elektriksel aktivitenin oluşması için  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Cl}^-$  gibi iyonların rolü önemlidir. Bu iyon akımlarının patolojik veya kalıtsal olarak normal fizyolojiden sapmaları kardiyak aritmilerin oluşmasına zemin hazırlayabilir.

Hiperkalsemi varlığında elektrokardiyogramda (EKG) QT ve PR intervallerinde kısaltmalar, T dalgasında genişleme ve düzleşmeler görülür [34]. Genellikle ciddi hiperkalsemi durumları kardiyak aritmilere sebep verir ve genelde bradiaritmiler görülür [35].

Hipokalsemi varlığında ise QT intervalinde uzama görülür ve EAD gelişimine bir yatkınlık oluşur [34]. EAD'ler sıklıkla komorbidite ve diğer patolojik faktörlerinin varlığında ventriküler disritmiler için kolaylaştırıcı sebeplerdir [34].

Kardiyak ileti sisteminde yer alan purkinje hücreleri ventrikül myositlerinden farklı kalsiyum homeostazı sergilemektedirler. Limbu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada fare purkinje hücrelerinde sitozolik kalsiyum difüzyonunun AP şekillendirmesindeki rolü incelenmiş, plato evresinde değişikliklere neden olduğu görülmüştür. Sarkolemmal bölgedeki yüksek  $\text{Ca}^{+2}$  seviyelerinin AP platosunda uzamaya neden olduğu, bu bölgedeki sodyum-kalsiyum değiştirici kanaldaki akımı kontrol ederek sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$  difüzyon dalgalarının değiştirilebileceği ve böylece purkinje sisteminde artan aritmojeniteye sebep olabileceği gösterildi [36]. Başka bir çalışmada da Weinberg ve arkadaşları insan kalp hücresindeki sarkolemmal  $\text{Ca}^{+2}$  akımının etkilerini incelemiş, kalsiyumun sarkolemmadan salınımı ve geri alımındaki

akımsal farkların AP süresinde alternansa yol açarak aritmojeniteye katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir [37].

#### 2.4. Taşikardi Sınıflaması

Taşikardilerin tanımlanmasında elektrokardiyografi oldukça önemlidir. Taşikardilerin sınıflandırılmasında ventriküler depolarizasyonun EKG'deki elektriksel iz düşümü olan QRS kompleksinin genişliği kullanılabilir. QRS kompleksi 0,12 saniye veya kısa olan taşikardiler 'Dar QRS kompleks taşikardiler', QRS kompleksi 0,12 saniyeden uzun olanlar ise 'Geniş QRS kompleks taşikardiler' olarak adlandırılır [38] (Tablo 2.1).

**Tablo 2.1** Taşikardi Sınıflaması

<b>TAŞIKARDİLER</b>
<b>Dar QRS Kompleks Taşikardiler</b>
Düzenli
Sinüs Taşikardisi
Atriyoventriküler Nodal Reentran Taşikardi
Ortodromik Atriyoventriküler Reentran Taşikardi
Fokal Atriyal Taşikardi
Atriyal Flutter
Düzensiz
Atriyal Fibrilasyon
Multifokal Atriyal Taşikardi
Değişken Bloklü Atriyal Flutter
<b>Geniş QRS Kompleks Taşikardiler</b>
Düzenli
Monomorfik Ventriküler Taşikardi
Antidromik Atriyoventriküler Reentran Taşikardi
Aberren İletimli Supraventriküler Taşikardi
Düzensiz
Polimorfik Ventriküler Taşikardi
Wolff Parkinson White Sendromu ve Atriyal Fibrilasyon
Aberren İletimli Düzensiz Supraventriküler Taşikardiler

### 2.4.1. Geniş QRS Kompleks Taşikardiler

EKG’de taşikardi olması ve QRS süresinin 0,12 saniyenin üzerinde olduğu durumlar geniş QRS kompleks taşikardi olarak tanımlanır. Aritmi genellikle normal iletim sisteminin dışından; AV düğümün altından kaynaklanan bir uyarı, his purkinje sistemindeki anormallikler, anterograd iletilen bir supraventriküler ön uyarım ile doğrudan ventrikül miyokardının aktivasyonu nedeni ile oluşabilir.

Ventriküler taşikardi (VT) özellikle altta yatan kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda geniş QRS kompleks taşikardilerin en sık nedenidir [39]. Yapılan çeşitli çalışmalarda geniş QRS kompleks taşikardiler içinde VT sıklığı %80 bulunurken; yapısal kalp hastalığı, iskemik kalp hastalık öyküsü ve konjestif kalp hastalığı tanısı olanlarda bu oran %95’lere ulaşmaktadır [39].

Daha az sıklıkla SVT ilişkili geniş QRS kompleks taşikardiler görülebilmektedir, bu hastalarda geniş QRS süresinin en sık nedeni aberren iletidir. Benzer şekilde antidromik AVRT de nadir supraventriküler geniş QRS kompleks taşikardi nedenleri arasındadır [40].

Geniş QRS kompleks taşikardisi olan hastalar acil servislere (AS) genelde semptomatik şekilde başvururlar. Semptomların niteliği geniş QRS kompleks taşikardinin sıklığına, komorbid durumlara, taşikardi nedeninin ventriküler veya supraventriküler özellikte olmasına göre değişir. Hastalarda en sık görülen semptomlar: çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop veya presenkop, ani kalp durması şeklinde olabilmektedir.

Hastaların fizik muayenesinde taşikardi, hipotansiyon, düşük oksijen satürasyonu, akciğerlerde dinleme bulgusu olarak ince raller, kan basıncında dalgalanmalar görülebilmektedir.

En sık görülen ventriküler taşikardiler doğrudan ventrikül miyokardından kaynaklanmaktadır. Normal ileti sistemindeki uyarı ile karşılaştırıldığında VT sırasında görülen ventriküler aktivasyon çok daha yavaştır ve iletim farklı yönde ilerler. Bu nedenle QRS kompleksi geniş oluşur ve anormal görünüme sahip olur.

### 2.4.2. Dar QRS Kompleks Taşikardiler

QRS kompleksinin dar olması, yani 0,12 sn'nin altında olması, normal his purkinje sistemi yoluyla ventriküllerin hızlı aktivasyonunu gösterir. Bu durum aritminin AV nod üstünden veya içinden kaynaklandığını gösterir. Yani kaynaklandığı bölge; sinüs düğümü, atriyum, AV düğüm veya bu alanların kombinasyonu olabilir.

#### 2.4.2.1. Dar QRS Kompleks Taşikardi Klinik Bulguları

Klinik özellikler; kalbin ne kadar hızlı attığına, bunun sonucunda oluşan kan basıncına, doku perfüzyonuna, altta yatan komorbid durumlara, hastanın bireysel duyarlılığına bağlı olarak değişmektedir. Hastalar; çarpıntı, senkop-presenkop, baş dönmesi, terleme, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi çeşitli semptomlarla AS'lere başvurabilmektedirler. Bu semptomlar içinde en sık görüleni çarpıntı, göğüs veya boyunda hissedilen hızlı veya düzensiz kalp atışı hissidir. Genellikle semptomlar ani başlar [41].

Dar QRS kompleks taşikardisi olan hastalarda çoğunlukla kalp hızı ventriküler fonksiyonu ve kalp debisini bozacak kadar hızlı olmadığı için senkop nadir görülmektedir.

#### 2.4.2.2. Dar QRS Kompleks Taşikardi Çeşitleri

##### 2.4.2.2.1. Sinüs Taşikardisi

SA düğümden gelen uyarıların dakikada 100 atımın üzerine çıktığı durumda oluşan bir taşikardi çeşididir.

Etiyolojisine bakıldığında egzersiz gibi fizyolojik durumlarda sempatik sinir uçlarından katekolamin deşarjının artmasına bağlı kalp yanıtı olarak görülebileceği gibi; ateş, şok, sepsis, anemi, hipoksi, pulmoner emboli, akut koroner iskemi, miyokard enfarktüsü, ağrı, kaygı bozuklukları, feokromasitoma, hipertiroidi, dekompanze kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı gibi patolojik durumlarda da efektif dolaşan kan volümünü sağlamak için gelişen kompanzasyon sonucu oluşabilmektedir [42].

Hastaların çoğunda altta yatan bir nedene bağlı sinüs taşikardisi oluşmaktadır. Bu nedenle hastalarda genellikle sinüs taşikardisinin kendisi nedeniyle değil; altta

yatan nedene bağı semptomlar görülmektedir. Taşikardinin yüksek hızına bağı olarak; kalp debisinde düşme, miyokardiyal oksijen tüketiminde artış, azalmış koroner kan akımı gözlenebilir. Altta yatan nedenlerin semptomlarıyla beraber bu mekanizmalarla anjina pektoris ve dispne görülebilir.

#### **2.4.2.2.2. Atriyal Fibrilasyon**

Atriyal fibrilasyon en sık tedavi edilen kardiyak aritmidir. EKG’de düzensiz ventriküler ritim ve P dalga yokluğu gözlenir. AF tromboembolizm ve kalp yetmezliği riskini belirgin artırmaktadır ve etkilenen hastalarda yüksek mortalite görülebilmektedir [43-46].

AF prevalansı yaşla birlikte artar ve 60 yaşın üzerinde nüfusun %4’ünden fazlasını etkilediği düşünülmektedir [47-49]. Gelişmiş ülkelerde hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) AF’si olan hasta grubunda en sık görülen hastalıklardır [48, 50]. Az gelişmiş ülkelerde romatizmal kalp hastalığı hala AF’nin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir [51, 52].

AF’si olan hastalarda semptomlar çok çeşitli olabilmektedir. Sık görülenler; çarpıntı, yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, egzersiz kapasitesinde azalma, hafif dispnedir. Daha ciddi kliniğin olduğu hastalarda istirahatte dispne, göğüs ağrısı, presenkop, nadiren senkop görülebilir. Bazı hastalar AF’nin komplikasyonu olan tromboembolizm ve kalp yetmezliği bulguları ile başvurabilir ve semptomların ciddiyeti hastanın mevcut komorbid hastalıklarına, yaşına, ventriküler cevabın hızına ve düzenliliğine bağı olarak değişir [53, 54].

AF hastalarında, antikoagülasyon, semptomların yönetimi ve mevcut kardiyovasküler hastalıklar zemininde yönetim stratejisi belirlenmelidir. İnme ve diğer tromboembolik olayların profilaksisi için, kanama ve tromboz riskini değerlendiren çeşitli skorlama sistemleri kullanılır. Semptom yönetimi; AF epizotlarındaki akut hız kontrolü ve uzun vadede ventrikül hızını kontrol altında tutmaya yönelik stratejileri kapsar. Son olarak hipertansiyon, obezite, uyku apnesi, hipertiroidizm, kalp yetmezliği gibi komorbiditeleri belirlemek ve tedavi etmek AF epizotlarının azaltılmasına ve semptomların hafifletilmesine yardımcı olur [55, 56]

AF hastalığının akut yönetiminde iki ana bileşen vardır. Bunlar hız kontrolünü ve ritim kontrolünü içerir. Hız kontrolü için BB, nondihidropiridin KKB (diltiazem ve verapamil) ve digoksin gibi ilaçlar kullanılır [1, 5]. Ritim kontrol stratejileri ise hastanın sinüs ritmine döndürülüp döndürülmeyeceği kararına göre elektriksel ve farmakolojik kardiyoversiyon yöntemlerini içerir. Yüksek ventrikül yanıtı AF sonucunda oluşan hipotansiyon sebebiyle sistemik dolaşımı bozulan bir hastada acil endikasyonla elektriksel kardiyoversiyon yapılabildiği gibi yeni başlamış bir AF hastalığında tromboemboli profilaksisi ile beraber elektriksel ve ya farmakolojik kardiyoversiyon da denenebilir [57].

#### 2.4.2.2.3. Atriyal Flutter

Atriyumda kalp hızının yaklaşık 300 atım/dk, ventriküldeki hızın ise AV noddan ileti geçişkenliğine göre yaklaşık 100-150 atım/dk olduğu, düzenli atriyal depolarizasyon ile karakterize bir ritim bozukluğudur. Genellikle AV düğümünden 2:1 geçiş görülür [58]. Çarpıntı, nefes darlığı, yorgunluk, baş dönmesi gibi semptomlarla hastalar acil servislere başvurabileceği gibi serebral ve/veya sistemik tromboembolizasyon bulgularıyla da başvurabilirler.

Atriyal flutter; sinüs ritmi ile AF arasındaki spektrumda veya antiaritmik ilaçlarla tedavi edilen AF hastalarında görülebilen organize bir ritim bozukluğudur. Aynı zamanda diğer supraventriküler aritmilerle ilişkili olarak da görülebilmektedir.

Atriyal flutter, yapısal olarak normal olan kalpte nadir görülmektedir [59, 60]. Etiyolojide; tirotoksikoz, obezite, obstrüktif uyku apnesi, perikardit, akciğer hastalığı, pulmoner emboli gibi AF'ye de neden olabilen tüm hastalıklar yer alabilir. AF hastalarında kullanılan flekainid, propafenon, amiodaron ve dronedaron tedavileri sonrası kalp ritmi atriyal fluttera dönebilir. Nadiren de olsa akut miyokard enfarktüsü sonrası, dijital intoksikasyonu sebebiyle ve kalp cerrahisi sonrası postoperatif dönemde de atriyal flutter görülebilir [61-63].

Genel popülasyona bakıldığında atriyal flutter tek başına nadir görülmektedir. İnsidans yaşla birlikte belirgin artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 50 yaş altı hastalarda 100.000'de 5 iken; 80 yaşın üzerinde 100.000'de 587 gibi çok daha yüksek bir oran bildirilmiştir [60].

Hastaların tipik şikayetlerine bakıldığında; çarpıntı, yorgunluk, nefes darlığı sık görülmektedir. Daha nadiren dispne, anjina, hipotansiyon, anksiyete, presenkop veya senkop görülebilir. Fizik muayenede taşikardi, hipotansiyon, terleme ve kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Dinlemeyle anormal kapak sesi ve gallo ritmi duyulabilir. İncelemede juguler venlerde atriyal hıza uygun flutter dalgaları fark edilebilir. EKG’de izoelektrik hat yoktur. II, III ve aVF gibi inferiyor derivasyonlarda tipik *testere dişi* görünümü saptanır. AV düğüm genellikle 2:1, 4:1 gibi çift sayılarda geçiş özelliği gösterir [64]. Nadiren katekolamin deşarjı, parasempatik sistemin baskılandığı veya prokainamid, propafenon gibi sınıf I antiaritmik ajanların kullanıldığı durumlarda 1:1 geçiş görülebilir.

Atriyal flutterda ventriküler ritim düzenli olmayabilir. AV nod içindeki blokaj bazen değişkenlik gösterir ve supraventriküler alandan ventriküler alana düzensiz bir aksiyon potansiyeli geçişi olur. EKG’de RR arasındaki mesafeler farklıdır fakat her QRS kompleksi yine bir flutter dalgası ile ilişki halindedir. Buna *değişken bloklu atriyal flutter* denir.

Komplikasyonları AF ile benzer şekilde miyokardiyal iskemi, senkop, kalp yetmezliği bulguları, taşikardi ilişkili kardiyomiyopati, serebral veya sistemik tromboembolik olaylardır. Bu komplikasyonlardan korunmak için etkili bir hız kontrolü, antikoagülan tedavi ve ritim tedavisi önemlidir.

Akut hız kontrolünde AF’de olduğu gibi BB ve nondihidropiridin KKB ajanlar tercih edilirken digoksin nadiren kullanılır [4, 65, 66]. Atriyal flutterda hız kontrolü AF’ye göre biraz daha dirençli olabilir. AV düğüm bloke edici ajanlar AF’de ortalama hızı düşürürken atriyal flutterda 2:1 geçiş seviyesinde ilaca karşı direnç görülebilir. Elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon diğer tedavi seçenekleridir. Genellikle kesin tedavi radyofrekans (RF) ablasyon stratejilerini içerir [67]. Yine tromboembolik olaylardan korunmak için AF ile benzer şekilde atriyal flutterda da antikoagülasyon açısından hastaların değerlendirilmesi gereklidir [68, 69].

#### 2.4.2.2.4. Multifokal Atriyal Taşikardi

Multifokal atriyal taşikardi (MAT) başta kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olmak üzere pnömoni, pulmoner emboli, akut solunum yetmezliği gibi

pulmoner hastalıklarla; HT, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kalp kapak hastalıkları gibi atriyum basınçlarını yükselten hastalıklarla; izoproterenol, aminofilin, teofilin gibi ilaçların kullanımıyla; hipoksi, hiperkapni, asidoz, otonomik disfonksiyon gibi metabolik durumlarla ilişkili bir aritmi çeşididir [70-74].

Atriyumun farklı bölgelerinden uyarı oluşması nedeniyle EKG’de tipik olarak en az 3 farklı morfolojide P dalgası görülmektedir ve kalp hızı 100 atım/dk’nın üzerindedir [70, 72].

MAT’lar en çok KOAH ileri evresinde oluşan sekonder pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen sağ atriyum distansiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle ciddi komorbid hastalıkları olan yaşlı hastalarda görülmektedir. Hastaların klinik semptomları genellikle altta yatan hastalığa bağlı olarak görülmektedir [71]. Çarpıntı nadiren görülür, senkop, presenkop gibi semptomlar genellikle bu taşikardi ile ilişkili ortaya çıkmamaktadır. Birçok hastada altta akciğer hastalığı var olması nedeniyle; dispne, hırıltılı solunum, prodüktif öksürük gibi semptomlar görülebilmektedir. Benzer şekilde ciddi akciğer hastalığına ikincil olarak veya hali hazırda altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda MAT, kardiyak stabiliteyi bozarak, göğüs ağrısı, dispne gibi kardiyak dekompanzasyon kliniğine de neden olabilirler.

Tedavi öncelikle altta yatan hastalığa yöneliktir. Hipoksinin ve oksijenizasyonun düzeltilmesi, hipokalemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, teofilin gibi MAT’ı indükleyecek ilaçların kesilmesi gerekir. MAT sıklıkla dolaşım bozukluğuna yol açmaz. Ama yine de kalp hızının dolaşım bozukluğuna yol açacak kadar yüksek olduğu düşünülüyorsa BB’ler ve nondihidropiridin KKB’ler (diltiazem, verapamil) kullanılabilir [4, 6, 75]. Kardiyoversiyonun MAT’ı sinüs ritmine döndürdüğüne dahil yeterli çalışma yoktur [4, 76].

#### **2.4.2.2.5. Atriyoventriküler Reentran Taşikardi**

Atriyoventriküler reentran taşikardi, normal AV iletim sistemi ve bir aksesuar yolun kullanılarak reentri halkasının tamamlandığı iyi tanımlanmış bir taşikardi türüdür [77]. Wolff Parkinson White (WPW) sendromuyla ilişkili reentran taşikardilerin %90-95’inden sorumludur [78, 79]. Patofizyolojisinde normal AV yol ve aksesuar yol arasında dokuların refrakterlik ve iletiyi geçirme sürelerindeki

farklılıklar sebebiyle kurulan reentri halkası temel rol oynar. Dokuların özelliklerine göre reentri içindeki ileti yönü belirlenir ve AVRT'nin farklı tipleri oluşur. AVRT'yi genelde bir atriyal veya ventriküler prematüre atım başlatır [77].

Ortodromik AVRT; anterograd ileti AV nod ve his – purkinje sistemi üzerinden gerçekleşirken, retrograd yok aksesuar yol üzerinden döner. Antidromik AVRT'de ise reentri halkasındaki elektriksel ileti ters yönde çalışır. Sinüs ritmi sırasında elektriksel dalganın atriyumlardan ventriküllere iletiminin büyük kısmı AV nod üzerinden fizyolojik gecikme gerçekleşerek sağlanırken preeksitasyon durumu sebebiyle ventriküllerin bir bölümü de aksesuar yol üzerinden uyarılır. Bu durumda EKG'de R dalgası başlangıcında daha eğimli bir *delta dalgası* görülür. Bu hastalarda aksesuar yol üzerinden retrograd geçişle oluşan Ortodromik AVRT başladığında delta dalgası silinir ve dar QRS kompleks düzenli bir taşikardi oluşur [31, 77]. Aksesuar yol üzerinden anterograd uyarının geçtiği antidromik AVRT başlaması durumunda ise ventriküllerin depolarizasyon dalgası purkinje sistemini kullanmadan yayılacağı için VT'ye benzer bir geniş QRS kompleks düzenli taşikardi tablosu oluşur [80].

AVRT tedavi yaklaşımında yine öncelikle hastanın hemodinamik durumu değerlendirilir. Senkop, hipotansiyon, göğüs ağrısı, anjina pectoris, bilinçte bozulma, yeni gelişen kalp yetmezliği bulguları gibi unstabilite belirtileri olan hastalar için acil elektriksel kardiyoversiyon tedavisi uygulanmalıdır [4, 6].

Semptomların hafif olduğu, hemodinamik olarak stabil olan ortodromik AVRT hastalarında ilk tedavi yaklaşımı valsalva manevrası veya karotis sinüs masajı gibi vagal manevralardır [4, 6, 81].

Vagal manevralarla taşikardi sonlandırılmamışsa ikinci seçenek olarak kısa etkili bir AV nod bloke edici olan adenozin tercih edilir. Adenozin ortodromik AVRT'nin sonlandırılmasında %80 ila 90 arasında başarılı bulunmuştur [82, 83].

Adenozin tedavisi başarılı olmazsa verapamil, diltiazem gibi nondihidropiridin bir KKB tercih edilir. KKB'lerin, ortodromik AVRT'yi sonlandırmakta adenozin kadar etkili olduğu bulunmuştur [84].

Vagal manevralar, adenozin veya KKB ile sonlanmayan ortodromik AVRT tedavisinde bir sonraki basamak olarak propranolol, metoprolol, esmolol gibi bir BB ilaç veya prokainamid gibi bir sınıf I antiaritmik ilaç tercih edilir [85, 86].

Antidromik AVRT geniş QRS kompleks bir taşikardi olduğu için VT ile karışabilmektedir. Bu sebeple bir hastanın tanısının antidromik AVRT olduğu kesin olarak bilinmiyorsa adenozin, KKB ve BB gibi AV nod bloke edici ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bu durumda, şüphelenilen antidromik AVRT hastasında ilk tercih edilecek intravenöz ajan prokainamid olmalıdır [6]. Antidromik AVRT tanısı kesin değilse olası bir VT tanısı düşünülerek hasta buna göre tedavi edilmelidir.

#### **2.4.2.2.6. Atrioventriküler Nodal Reentran Taşikardi**

Atrioventriküler nodal reentran taşikardi, AV düğüm ve perinodal atriyal doku lokalizasyonundan kaynaklanan reentri devrelerine bağlı gelişen bir düzenli supraventriküler taşikardi çeşididir [87]. Ani başlayıp biter. Paroksizmal SVT'lerin yaklaşık %60'ını oluşturur [88]. Ventriküler aktivasyon için his – purkinje sistemini kullandığı için normal dar morfolojide QRS kompleksleri oluşturur.

Kadınlarda daha sık görülmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilir fakat genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkmaktadır [38, 87, 89].

AVNRT patofizyolojisini açıklamada en sık kullanılan teori, AV düğüm etrafında var olan uzun refrakter periyotlu hızlı yol ve kısa refrakter periyota sahip yavaş yoldur. Kritik olarak uygun bir zamanda bu iki yola ulaşan bir prematüre atriyal atım refrakter periyoddaki hızlı yolu uyardıktan kısa refrakter periyotlu yavaş yolu uyarır. Uyarı, her iki yolun distaldeki birleşim noktasına ulaştığında eğer hızlı yolun refrakter periyodu sonlanmışsa hızlı yol retrograd olarak uyarılır. Bu retrograd uyarı her iki yolun proksimaldeki birleşme noktasına ulaştığında kısa refrakter periyotlu yavaş yol tekrar antegrad olarak uyarılır ve reentri halkası tamamlanmış olur [90]. Buna tipik AVNRT denilir ve AVNRT'lerin %80 ila 90'ından sorumludur.

AVNRT'li hastalarda en sık çarpıntı, baş dönmesi, sersemlik hissi, nefes darlığı gibi semptomlar görülmektedir. Aritminin paroksizmal olması nedeniyle semptomlar ani başlayıp ani bitme özelliğine sahiptir. Altta yatan kalp hastalığı olanlarda anjina pectoris, dispne, kalp yetmezlik bulguları gibi ek başka semptomlar

da görülebilir [91]. Senkop nadirdir ve genellikle ventrikül hızının 170 atım/dk'nın üzerine çıktığı vakalarda görülür. Çok nadiren AVRNT kalp durmasına sebep olabilmektedir [92].

EKG'de dar QRS kompleksli düzenli bir taşikardi şeklinde kendini gösterir. Eğer hastaya sürekli kardiyak monitörizasyon yapılıyorsa AVNRT'nin başlangıcından hemen önce predispozan erken atriyal vuru fark edilebilir. Tipik AVNRT'de retrograd atriyal aktivasyon sebebiyle QRS kompleksine gömülmüş veya hemen arkasına kaynaşmış P dalgası görülebilir. Bu P dalgası V1'de yalancı bir ikinci R veya inferiyor derivasyonlarda ikinci S dalgası şeklinde görülebilir. Ventrikül repolarizasyon anomalileri sebebiyle ST segment çökmeleri görülebilir ve bu çökmeler miyokard iskemisi bulgusu değildir [93].

AVNRT tedavi yaklaşımında yine öncelikle göğüs ağrısı, senkop – presenkop, bilinçte bozulma, dolaşım bozukluğu bulguları, kalp yetmezliği bulguları, hipotansiyon gibi hemodinamik unstabilite kriterleri mevcutsa elektriksel kardiyoversiyon uygulanır. Eğer hastanın semptomları hafif ve genel durumu iyiyse öncelikli olarak vagal manevralar ve iv adenozin tedavisi uygulanır [4, 6]. Vagal manevralar ve adenozin AVNRT'yi sonlandırmada etkisizse veya sonlandırdıktan hemen sonra nüks görülüyorsa nondihidropiridin KKB ve BB gibi AV düğüm bloke edici ajanlar tercih edilir [94, 95].

#### **2.4.2.2.7. Fokal Atriyal Taşikardi**

Sinüs düğümünün dışından, atriyumun herhangi bir yerinden kaynaklanan kalp hızının 100 atım/dk'nın üzerinde olduğu taşikardi çeşididir. Fokal ve multifokal olarak görülebilmektedirler. Fokal atriyal taşikardilerde düzenli ritim görülürken, multifokal AT'lerde düzensiz ritim görülmektedir [96].

Fokal AT'ler genellikle paroksizmal olmakla beraber bazı hastalarda süreklilik gözlenebilmektedir ve bu hastalarda taşikardi ilişkili kardiyomiyopati gelişerek sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilmektedir [97]. Fokal AT nispeten nadir bir taşiaritmi çeşitidir. Yapılan bir çalışmada erişkinlerde SVT'lerin yaklaşık %5-15'inde fokal AT saptanmıştır [98].

Oluşum mekanizmaları arasında artmış otomatisite, tetiklenen aktivite ve mikroreentri mekanizmalarının üçünün de katkısı olduğu düşünülmektedir [32, 98, 99].

Organik kalp hastalığı, HT veya kardiyomiyopati sebebiyle oluşan yüksek atriyal basıncın neden olduğu miyokardiyal gerilme sonucunda AT oluşabilir. Miyokard enfarktüsü, pulmoner dekompanzasyon, enfeksiyon, aşırı alkol alımı, hipokalemi, hipoksi, kokain veya teofilin alımı gibi uyarıcı maddelerin kullanımı da AT ile ilişkilendirilebilmektedir [100, 101].

Hastalar sıklıkla acil servislere ani başlayan çarpıntı hissi sebebiyle başvururlar. Ventriküler kalp hızı 200 atım/dk'nın üzerine çıkarsa hastalar nadiren senkop ile de başvurabilir. Altta yatan komorbit hastalıklara bağlı olarak dispne, göğüs ağrısı gibi çeşitli klinik semptomlar görülebilmektedir.

Fokal AT'yi sinüs taşikardisinden ayırt etmek zor olabilir. P dalga morfolojisi atriyal miyokard üzerindeki odağın yerine göre normal P dalgasından farklılık gösterebilir. Krista terminalisin üst kısmından gelen P dalgaları genelde sinüs P dalgasına benzerlik gösterir. Sinüs taşikardisinde hızlanma ve yavaşlama 30 – 60 sn civarında yavaşça oluşurken, fokal AT ani başlangıçlıdır ve ani sonlanır.

Fokal AT tedavisinde hastanın semptomları ve hemodinamik stabilitesine göre karar verilir [6]. Fokal AT oluşumuna sebep olan predispozan sebep varsa ortadan kaldırılmaya yönelik yaklaşımlar yapılmalıdır. Tedavide öncelikli tercih edilecek yöntem, vagal manevralardır. Vagal manevradan fayda görmeyen hastalara iv adenozin tedavisi önerilir. Adenozin, AV nodal iletimi bloklayarak hastalığa sebep olan atriyal aktivitenin tanınmasında etkilidir. Yarı ömrü oldukça kısa bir ilaç olduğu için kısa sürede AV geçiş tekrar sağlanır ve ventrikül yanıtı tekrar başlayabilir. Adenozin ile tedavide başarı sağlanamazsa intravenöz BB ve nondihidropiridin KKB tedavisi denenebilir. Medikal tedaviye dirençli veya hemodinamik olarak unstabil olan vakalarda elektriksel kardiyoversiyon önerilir. Ancak, fokal AT oluşum mekanizması genellikle artmış otomatisite kaynaklı olduğu için elektriksel kardiyoversiyona dirençli olabilir. Başarısız olunan vakalarda bir sonraki aşamada amiodaron gibi sınıf I antiaritmik ajanlarla medikal kardiyoversiyon denenebilir [6].

## 2.5. Dar QRS Kompleks Taşikardi Tedavi Yaklaşımı

Dar QRS taşikardisi olan hastalar iki açıdan değerlendirilmelidir. İlk olarak hastanın hemodinamik durumu, semptom ve bulguları gözden geçirilmeli, sonrasında da ritmin düzenli mi düzensiz mi olduğuna karar verilmelidir. Bu aşamada mevcut taşikardi tipini belirlemek için hastanın EKG'si incelenmelidir.

Hasta hemodinamik açıdan değerlendirilirken; öncelikle taşikardiye ilişkin semptom yaşayıp yaşamadığı kontrol edilmeli ve bu değerlendirme yapılırken hastanın yaşı ve var olan komorbid hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin bilinen hastalığı olmayan genç bir hasta 200 atım/dk kalp hızında hafif semptomlar gösterirken, komorbiditeleri olan yaşlı bir hasta 120 atım/dk kalp hızında bile dekompanze bir klinik durum yaşayabilir.

Hastada hemodinamik kararsızlığa sebep olan bir dar QRS'li taşikardi durumunda, hızlıca ritim analizi yapılmalıdır. Ritim sinüs taşikardisi değilse acilen ritmi sinüs ritmine döndürecek kardiyoversiyon tedavileri uygulanmalıdır.

Hastanın ritmi sinüs taşikardisi ve hemodinamik kararsızlık durumu varsa öncelikle koroner iskemi, kardiyak tamponad, hipovolemi, anemi, anksiyete gibi kalp hızını arttıracak sebepler araştırılmalı ve düzeltilmelidir. Sadece koroner arter hastalığı, aort stenozu gibi belirli kardiyak hastalık formlarında kalp hızını kontrol edene kadar intravenöz BB kullanımı düşünülebilir.

Hasta hemodinamik olarak stabilse ritmi belirlemek için acil olmayan bir yaklaşım uygulanabilir. 12 derivasyonlu bir EKG çekilmeli ve taşikardi tipini ayırt etmek için ayrıntılı incelenmelidir [38, 102].

Hemodinamik değerlendirmenin ardından hastanın ritminin düzenli mi düzensiz mi olduğuna karar verilmelidir. AF haricindeki dar QRS kompleks taşikardilerde ritim genellikle düzenlidir. Sinüs taşikardisi, AVRT, AVNRT, fokal AT'ler genelde düzenli ritme sahiptir. Ritim düzensiz ise EKG daha ayrıntılı incelenmeli, altta yatan ritim anlaşılıyorsa AF ve Multifokal atriyal taşikardi ön planda düşünülmelidir. Ritim düzensizken aralarda düzenli ritim olduğu dönemler de mevcutsa, kardiyak glikozit gibi bir ilaç toksisitesi veya mobitz tip I ikinci derece AV blok ön planda düşünülmelidir.

Dar QRS kompleks taşikardi EKG'si incelenirken atriyal aktivitenin tanımlaması önemlidir. Bu aşamada da P dalgalarının incelenmesi önemlidir ancak kalp hızı yüksek olduğu için EKG'de ayırt edilmesi zor olabilir. Bu durumda P dalgalarını tanımlarken bazı yöntemlerden yararlanılabilir. Valsalva manevrası, karotis sinüs masajı veya iv adenozin uygulaması bu aşamada yardımcıdır.

Valsalva manevrası ile vagus sinir aktivitesinde artış olur, aort üzerinde olan baroreseptörler uyarılarak SA düğüm ve AV düğüm iletimi geçici olarak yavaşlar ve P dalgaları EKG'de görünür hale gelir. Bu manevra yapılırken hastalarla uyum içerisinde olunmalı ve hastalar monitörize olarak izlenmelidir. Adenozin uygulaması kadar etkili olmasa da ilaç için hazırlık yapıldığı sürede bu manevra uygulanabilir. Hatta bazı dar QRS kompleks taşikardileri sonlandırmada yeterli olabilir [103].

Karotis sinüs masajı, SA düğüm aktivitesinde ve AV düğüm ileti hızında geçici yavaşlamaya neden olur. Masaj ile karotis sinüsteki baroreseptörler uyarılır, vagus sinir aktivitesi artar ve kalp hızında yavaşlama elde edilmiş olur. Bu yöntem genellikle güvenilirdir ve iyi tolere edilir. Komplikasyon olarak; bradikardi, hipotansiyon, senkop ve inme görülebilir. Masaj yapılmadan önce hasta karotis arter stenozu, son üç ay içinde inme, yakın dönemli geçici iskemik atak açısından sorgulanmalı; karotis arter oskültasyonu ile kritik stenoz üfürümü açısından değerlendirilmelidir. Hasta, masaj yapılırken kan basıncı takibi ve eş zamanlı EKG kaydı ile değerlendirilmelidir.

Bir diğer yöntem iv adenozin uygulamasıdır. Adenozin kalp hücrelerinde bulunan A1 reseptörlerine bağlanarak, miyosit hücre zarında bulunan potasyum kanallarını aktive eder. Aynı zamanda katekolaminle uyarılan adenilat siklazı antagonize ederek dolaylı yolla kalsiyum akışını azaltır. Bu iki mekanizma ile sinüs hızında yavaşlama, AV düğüm iletim hızında gecikme ve hatta geçici AV bloğa sebep olur [38].

Adenozin, AV düğümün dahil olduğu paroksizmal dar QRS kompleks taşikardilerin tedavisinde kullanılır. Adenozinin yanı sıra kullanılan valsalva manevrası, karotis sinüs masajı gibi yöntemler de hem tanı koyarken fayda sağlamakta hem de tedavi edici uygulamalar olabilmektedir. Adenozinin yarı ömrü 5 saniyeden kısadır ve bu nedenle ciddi yan etki görülme olasılığı azdır [87].

Vagal manevralar ve adenozin uygulaması sonrası hastalarda SA düğümdeki yavaşlamaya bağlı kalp hızında geçici azalma olabilir. AV düğümdeki ileti hızında azalmaya bağlı olarak var olan QRS kompleksinde azalma görülebilir ve böylece atriyal elektriksel aktivite seçilebilir hale gelebilir. Sıklıkla adenozin dozunun az gelmesi veya vagal manevraların yetersiz olmasına bağlı olarak istenen cevap alınmayabilir. Yine AV iletimindeki yavaşlama sayesinde AVNRT, ortodromik AVRT gibi reentran mekanizmalarla oluşmuş olan taşikardiler sonlandırabilir [26].

Vagal manevralar ve adenoze rağmen atriyal aktivite belirlenememişse en olası disritmi AVNRT'dir [26]. AVNRT'nin yanı sıra AF, AVRT ve junctional taşikardi sık görülen diğer disritimlerdir.

Bazı durumlarda ise dar QRS kompleks taşikardiler noninvaziv testler kullanılarak birbirinden ayırt edilemez, bu durumda elektrofizyolojik çalışma yapılması gerekmektedir. Fakat AS içerisinde tedavi yaklaşımını değiştirmeyeceği için elektrofizyolojik çalışmaların acil endikasyonu şimdilik bulunmamaktadır [104]. Bazı disritimlerde elektrofizyolojik çalışmalar, ablasyon yöntemleri ile beraber tedavi aşamasında da kullanılabilir. [105].

Dar QRS kompleks taşikardili hastalarda, EKG ritim açısından ayrıntılı bir şekilde incelendiği gibi, altta yatan kalp hastalığına yönelik de değerlendirilmelidir [105].

### **2.5.1. Dar QRS Kompleks Taşikardi Tedavisinde Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kullanımı**

KKB'ler kimyasal yapılarına göre dihidropiridin türevi olan ve olmayanlar olmak üzere iki temel guruba ayrılır. Dihidropiridin türevi KKB'ler temel etkilerini ağırlıklı olarak damar düz kası üzerinde gösterirken; nondihidropiridin KKB'ler hem damar düz kasını hem de kardiyak miyositleri etkiler. Bu çalışmada; aksi belirtilmedikçe KKB terimi yalnızca nondihidropiridin türevlerine atıfta bulunmak için kullanılmıştır.

KKB'ler başta supraventriküler taşiaritmiler olmak üzere çeşitli aritmilerin yönetiminde faydalı antiaritmik ajanlardır [106]. Hücre zarı kalsiyum kanallarını hedef alan sınıf 4 antiaritmik ilaçlardır.

Kalp üzerindeki başlıca etkilerini SA ve AV nod üzerinde oluştururlar. Atriyum dokusu, ventrikül dokusu ve his-purkinje sisteminde AP'nin başlangıç aşaması olan faz 0 kısmından sorumlu temel iyon Na iken SA ve AV nodda faz 0'ın başlıca iyonu  $Ca^{+2}$ 'dir. KKB'ler, L tipi kalsiyum kanallarını doz bağımlı bloke ederek nodal pacemaker hücrelerde ekstraselüler alandan sitoplazmaya kalsiyum akımını azaltırlar ve böylece sinüs hızının yavaşlamasına, AV gecikmenin artması ile EKG'de PR uzamasına ve AV düğümün refrakter periyodunun uzamasına sebep olurlar [107, 108].

Dihidropiridin türevi olmayan KKB'ler grubundan verapamil ve diltiazem, ventriküler hızın AV nod geçirgenliğine göre belirlendiği AF, atriyal flutter ve atriyal taşikardi gibi disritmilerde ventriküler yanıtı azaltmak veya ritmi sinüse döndürmek için kullanılırlar. Ayrıca AV nodun reentri halkasının anterograd yönde bir parçası olduğu ortodromik AVRT ve AVNRT gibi supraventriküler taşiaritmilerde, tedavi amacıyla hemodinamik stabilitenin korunduğu hastalarda da kullanılmaktadırlar.

AF ve atriyal flutter tedavisinde ventriküler cevabın azalması için hem akut dönemde intravenöz olarak hem de kronik dönemde oral preparat olarak KKB'ler tercih edilmektedir. Nondihidropiridin KKB'ler, AHA ve ESC klavuzlarında, hızlı ventriküler yanıtı AF ve atriyal flutter hastalarının akut tedavilerinde sınıf I kanıt düzeyi B öneri olarak tavsiye edilmektedirler [1, 5].

KKB'ler, AV düğümdeki iletim hızını yavaşlatarak ve uzun süre refrakterlik sağlayarak kalp hızını hem dinlenme durumunda hem egzersiz durumunda azaltıcı etki gösterirler. Bu nedenle altta yatan kalp yetmezliği yoksa tek başlarına tercih edilebilirler [109]. Tek başlarına ventriküler hızı kontrol etmekte yetersiz kaldığı durumlarda ek olarak digoksin veya BB ilaçlar kullanılabilir.

SVT tedavisinde KKB'ler önemli rol oynamaktadır. Nondihidropiridin KKB'ler, AHA ve ESC klavuzlarında, hemodinamik olarak stabil fakat vagal manevralar ve iv adenozin tedavilerine cevap vermemiş olan hastaların akut tedavilerinde sınıf 2 kanıt düzeyi B öneri olarak tavsiye edilmektedirler [4, 105].

## 2.6. Diltiazemin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması

Dihidropiridin türevi olmayan bir KKB olan diltiazem anjina pektoris, hipertansiyon, AF/Atriyal flutter hız kontrolü ve SVT tedavisinde kullanılmakta olan bir ajandır [110]. Yavaş ve hızlı salınımlı oral preparatları ve iv uygulama için ampul formu mevcuttur. Etkisini miyokardiyal hücre membranlarında bulunan L tipi kalsiyum kanalları üzerinden yapmaktadır.

SA ve AV nod hücreleri spontan uyarı temel olarak L tipi kalsiyum kanallarını kullanırlar. Pacemaker hücrelerde aksiyon potansiyelinin faz 0 bölümünden sorumlu temel iyon diğer miyokard hücrelerinin aksine sodyum değil kalsiyumdur. KKB'ler L tipi kalsiyum kanallarının ekstraselüler alandaki iyonize kalsiyumun ile yarışmalı blokajına sebep olurlar ve sitoplazmik aralığa kalsiyum akışını yavaşlatırlar. Bu blokaj sonucunda SA nodun aksiyon potansiyel sıklığının azalarak sinüs hızının düşmesine; AV nodda ileti hızının yavaşlayarak EKG'de PR aralığının uzamasına; AV nodun antegrad ve retrograd refrakter periyotlarını uzatarak reentri halkalarının kırılmasına neden olurlar [107, 108].

Diltiazemin iv uygulamada etkisi yaklaşık 3 dakikada başlar. Dolaşımda %70-80 oranında proteinlere bağlanarak taşınır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Karaciğerde metabolize olur, başlıca aktif metaboliti desasetildiltiazemdir. İdrar ve dışkı ile atılır.

AF/atriyal flutter hız kontrolü ve SVT tedavisi için 0,25 mg/kg dozda, 2 dakikada iv yolla uygulanır. İstenilen etki görülmezse 15 dk sonra 0,35 mg/kg olarak ikinci doz uygulanabilir [1, 4, 6, 111].

Diltiazem; ilaca karşı bilinen alerji, bradikardi, hipotansiyon, kardiyojenik şok, 2-3. derece AV blok, hasta sinüs sendromu, aksesuar yol ilişkili taşikardi, kaynağının supraventriküler alan olduğu kesin olarak bilinmeyen geniş QRS kompleks taşikardi ve ventriküler taşikardi durumunda kontraendikedir.

## 2.7. Kalsiyum Kanal Blokör İntoksikasyonun ve Kalsiyum Replasman Tedavisi

Kalsiyum kanal blokörleri HT, anjina pektoris, kardiyak disritmilerde hız ve ritim kontrolü gibi endikasyonlarla kullanılmaktadırlar [112]. Hızlı salınımlı ve uzun süreli salınımlı preparatları mevcuttur. KKB intoksikasyonunda vakaların klinik

özellikleri hafif belirtilerden kardiyovasküler kollaps gelişen mortal tablolara kadar değişmektedir. KKB intoksikasyonunda tedavi yaklaşımı için heterojen bir literatürden elde edilen düşük kaliteli veriler mevcuttur [12]

Amlodipin, nifedipin gibi dihidropiridin türevi KKB'ler periferik damar düz kas hücre membranlarındaki L tipi kanalları bloke ederken; verapamil, diltiazem gibi dihidropiridin türevi olmayan KKB'ler daha kardiyoselektifdirler ve etkilerini miyokardiyal ileti sistemindeki hücreler üzerinden gerçekleştirirler [113].

Dihidropiridin türevi KKB intoksikasyonunda periferik vazodilatasyon sebebiyle hipotansiyon ve bunu kompanze etmek için refleks taşikardi görülür. Doz arttıkça kardiyak etkilenim de ortaya çıkıp bradikardi ve kardiyak kontraktilitede azalma görülebilir. Dihidropiridin türevi olmayan KKB intoksikasyonunda ise hipotansiyonun yanında bradikardi ve negatif inotropi gibi kardiyak etkilenim bulguları görülür [114].

Klinik bulgu olarak boyun venöz dolgunluğu, akciğer oskültasyonunda ince raller gibi kalp yetmezlik bulguları tespit edilebilir. EKG'de 2-3. derece AV bloklar, sinüs arresti, asistol görülebilir. Laboratuvar sonuçlarında laktik asidoz ve hiperglisemi saptanabilir [115]. KKB'lerin nöroprotektif etkisine bağlı olarak hipotansiyon varlığında dahi hastaların bilinç durumu serebral perfüzyon ileri derecede bozulmadığı sürece korunur [116].

KKB'ler genellikle karaciğer tarafından metabolize edilmektedirler. Proteinlere yüksek oranda bağlanarak geniş bir dağılım hacmine sahip olurlar. İlacın dozu arttıkça klirensi azalır ve yarılanma ömrü uzar [117]. Yavaş salınımlı tabletler ile intoksikasyonu gerçekleşmişse barsak lümeninden ilacın emilim dinamiği ön görülemeyeceğinden klinik etkiler açısından daha dikkatli ve uzun süreli gözlem gerekebilir.

Hafif bulgularla seyreden KKB intoksikasyonu vakalarının tedavisinde hipotansiyon için öncelikle iv kristaloid replasmanı, bradikardi gelişmişse atropin uygulaması önerilmektedir. Semptomların devam etmesi durumunda sırasıyla iv kalsiyum tuzları, glukagon, yüksek doz insülin ve glikoz, iv vazopressör, iv lipid

emülsiyon tedavileri önerilmektedir. Semptomlar ağır seyrediyorsa bu yaklaşımların birkaçı ve ya tümünü içeren eş zamanlı müdahaleler gereklidir [114, 118].

Kalsiyum tuzları, KKB intoksikasyonunda kullanılan ilaçlardır. KKB aracı SA ve AV nod depresyonunun tersine çevrilmesinde ve hipotansiyonun düzeltilmesinde faydalıdır [119, 120]. Kalsiyum tuzları, kalp atım hacmi ve vasküler tonusu arttırarak hipotansiyonun düzelmesinde etkilidirler [121]. Ancak, tek başına KKB zehirlenmesinde hemodinami üzerinde sürekli bir fayda sağlaması olası değildir. Yüksek doz insülin-öglisemi ve katekolamin infüzyon tedavileri ile birlikte kullanılması önerilmektedir [121]. Howard ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada atropininin intravenöz kalsiyum yokluğunda kullanıldığında etkisiz olduğu, buna karşın dört hastada ıv kalsiyum tuzu verildikten sonra atropine iyi yanıt alındığı yönünde sonuçlar bulunmuştur [120]. Kalsiyum klorür ile kalsiyum glukonat arasında etkinlik yönünden bir farklılık saptanmamıştır [12, 119, 120, 122].

Kalsiyum glukonat periferik veya santral venöz yoldan uygulanırken, kalsiyum klorür daha iritan olduğu için tercihen santral venöz yoldan uygulanmalıdır. %10 derişimdeki (27,3 mg/mL elementer kalsiyum) kalsiyum klorür çözeltisinden 10-20 mL yaklaşık 10 dakikada uygulanır, 20 dakika içinde klinik bulgularda düzelme olmazsa doz toplam 4 defaya kadar tekrarlanabilir [122]. Kalsiyum glukonat çözeltisindeki kalsiyum derişimi diğer çözeltilerin 3'te 1'i seviyede olduğu için uygulanması önerilen doz 30-60 mL'dir. Kalsiyum klorür çözeltisinden 0,2-0,4 mL/kg/sa veya kalsiyum glukonat çözeltisinden 0,6-1,2 mL/kg/sa hızında sürekli infüzyon tedavisi de uygulanabilir [13, 14, 122, 123]. Bu yoğun kalsiyum tedavileri uygulanırken hastayı iyatrojenik hiperkalsemiden korumak için 2 saatlik aralıklarla serum total ve iyonize kalsiyum konsantrasyonları ölçülmeli, hastaların seri EKG incelemeleri dikkatli şekilde yapılmalıdır [124].

Literatürde, KKB intoksikasyonu durumunda uygulanan kalsiyum replasman tedavisinin sonuçlarını inceleyen kontrollü çalışma yoktur [122]. KKB intoksikasyonunda kalsiyum tuzlarının kullanımını değerlendiren hayvan çalışmalarının çoğu, hemodinamik iyileşme ve mortalitede azalma olduğunu göstermiştir [12, 125]. İnsan vaka serileri ve vaka raporlarında ise tedavinin faydası konusunda tutarsız sonuçlar elde edilmiştir [12, 13, 126]. AHA'nın 2020 yılında

yayınlanmış olduğu KPR ve Acil Kardiyovasküler Bakım Klavuzu önerilerine göre, diğer tedavilere dirençli KKB intoksikasyonuna bağlı kardiyojenik şok hastalarında ıv kalsiyum uygulaması makuldür (Sınıf IIa, Kanıt düzeyi C) [12, 122, 127].

## **2.8. Profilaktik KKB Kullanımı İle Serum Kalsiyum Düzeyi Arasındaki İlişki**

Literatür incelendiğinde, profilaktik KKB kullanımını ile serum kalsiyum seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Garcia-Perez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada nifedipin, verapamil, tedavi dozu diltiazem ve yüksek dozda diltiazem verilen tavukların serum kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [128]. Sjoden ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 2 ay süreyle tedavi dozunda verapamil verilen hastalar ile kontrol grubundaki hastaların serum kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır [129]. Midtbo ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 4-8 yıl süreyle hipertansiyon tedavisi için oral verapamil uygulanan hastaların serum biyokimyasal parametrelerindeki değişimler incelenmiş ve kalsiyum seviyelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [130]. Lehtonen ve arkadaşlarının yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada hipertansiyon tedavisi için hidroklorotiyazid tedavisi alan hastaların ilacını verapamil ile değiştirdikten 6 ay sonra ölçülen serum kalsiyum seviyesi anlamlı şekilde öncekinden daha düşük bulunmuştur [131].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışmanın Yapılışı

Çalışmamız tek merkezli retrospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servise 01 Ocak 2015 – 31 Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, dar QRS kompleks taşikardi tanısı alan ve diltiazem ile tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve supraventriküler taşikardiler dar QRS kompleks taşikardi olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (proje no: GO 19/671, karar no: 2019/16-19 ve 18.06.2019 tarihli) alınan onam sonrası, 01.08.2019 ile 31.03.2022 tarihleri arasında 32 aylık sürede tamamlanmıştır.

Hasta medikal bilgileri hastane bilgi sistemi ve matbu dosyalar üzerinden taranmıştır. Derlenen bilgiler retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen veriler analiz edilmiştir. Hastaların medikal kayıtlarından yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalık varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, eşlik eden malignite, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi, hipertiroidi), hastaların diltiazem uygulaması öncesi ve sonrası EKG kayıtları, hangi endikasyon (AF, SVT, atriyal flutter) ile diltiazem uygulamasının yapıldığı, ilaca yanıt süresi, ek tedavi gereksinimi olup olmadığı, hastaların diltiazem uygulanmadan önceki en son kan tetkiklerinde ölçülen total kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyelerinin bilgileri elde edilmiştir.

Çalışmada 1134 adet yüksek ventrikül yanıtli atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ya da SVT ile başvuran hastanın verisi incelenmiştir. Hemşire gözlem kağıtlarına, diltiazem öncesi ve sonrasındaki EKG kayıtlarına, kalsiyum değerlerinin tamamına ulaşamayan 751 Hasta çalışma dışı bırakılmış ve toplamda 383 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara uygulanmış olan diltiazemin standart bir dozda verilmiş olması gerekiyordu. Bunun için AHA ve ESC klavuzlarında önerildiği gibi 0,25mg/kg iv diltiazem uygulanmış olan ve diltiazem uygulamasından önce ve ilaç uygulamasından sonra 20 dk içinde EKG kaydı ve ilaç uygulama öncesinde total

kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyi ölçülmüş olan hastalar çalışmaya alınmıştır [1, 5]. İkinci EKG değerlendirmesi sırasında (ilaç uygulamasından sonra 20 dk içinde) başka bir hız kısıtlayıcı tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastalara çekilmiş olan EKG'lerin ritim analizleri yapılırken, AHA 2015 ve ESC 2019 klavuzlarında da belirtildiği gibi, geleneksel tanımlamayla SVT terimi his demeti ve üzerinden kaynaklı tüm taşikardileri kapsamasına rağmen AF bunun dışında tutularak ayrıca kategorize edilmiştir [4, 6]. Flutter dalgalarının net şekilde görülebildiği atriyal flutter ritimleri ayrıca kategorize edildi. Flutter dalgalarının değerlendirilemediği düzenli dar QRS kompleks taşikardiler ise SVT başlığı altında kategorize edildi.

Hastalara uygulanan intravenöz diltiazem tedavisi; öncelikle var olan ritmi sinüs ritmine döndürmüştü, ikinci olarak kalp hızını 100 atım/dk'nın altına düşürmüştü, son olarak bu kriterleri sağlamamış fakat hastanın kalp hızını %20 azaltmış ve 120 atım/dk'nın altına düşürmüştü başarılı kabul edildi [132-134].

Hastaların Total kalsiyum ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları'nda kullanılmakta olan "Beckman Coulter" markalı, "AU5800" model numaralı cihazlar ile fotometrik renk testi yöntemiyle nicel olarak belirlenmiştir. Bu yöntemde hasta serumunda bulunan kalsiyum, uygulama kitinde bulunan Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihidroksi-3,6-disülfonaftilen-2,7-bisazo]-bisbenzenarsonik asit) ile mor renkli bir kompleks oluşturur. Bu yöntemde  $Ca^{+2}$ -Arsenazo III kompleksinin absorptansı 660/700 nm'de bikromatik olarak ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorptansında ortaya çıkan artış numunedeki kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ölçüm birimi mg/dL'dir. Normal referans aralığı 8,8-10,6 mg/dL'dir.

Hastaların düzeltilmiş kalsiyumları hesaplamalarında ise Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları'nda da kullanılmakta olan (Total  $Ca^{+2}$  + [0,8 x [4,0-Albümin]]) formülü kullanılmıştır. Ölçüm birimi mg/dL'dir. Normal referans aralığı 8,8-10,6 mg/dL'dir.

Hastaların iyonize  $Ca^{+2}$  değerleri ise Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarları'nda "Radiometer" markalı, "ABL 90 Flex" ve "ABL 800

Flex” model isimli cihazlarla ölçülmüştür. Bu cihazlarda iyonize kalsiyum konsantrasyonu voltmetrede kaydedilen bir elektrot zincir potansiyelinin Nernst denklemi yoluyla kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkilendirildiği potansiyometrik ölçüm prensibine göre ölçülmüştür.

### 3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaşın üzerinde olan
- Dar QRS kompleks taşikardi tanısı almak (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter veya supraventriküler taşikardi)
- Kalp hızı kontrolü ya da tedavi amacıyla iv diltiazem uygulanmış olan,
- Uygulanan diltiazem dozu 0,25 mg/kg olan
- Diltiazem uygulanmadan önce total kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyesi ölçülmüş olan
- Diltiazem uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonra 20 dk içinde EKG uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### 3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kalsiyum kanal blokörü tedavisi sonrası belirlenen süreler içinde EKG değerlendirmesi yapılmayan hastalar
- Hız kontrolü için uygulanan iv diltiazem tedavisinden önce kalsiyum seviyeleri ölçülmemiş olan,
- Hasta dosyasındaki verileri (hemşire gözlem kayıtları, EKG verileri, tıbbi öykü vb.) eksik olan,
- Diltiazem uygulamasından önce ve uygulamadan sonra 20 dk içinde başka bir hız kısıtlayıcı tedavi alan,
- Tedavi tamamlanmadan acil servisten ayrılan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

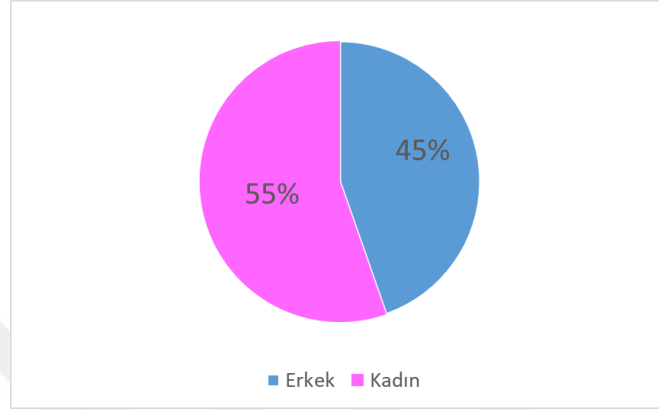
### 3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistic 23 versiyon yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov veya Shapiro Wilk testi) ile incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklikler arası aralık kullanılarak (ordinal ve nominal değişkenler için frekans tabloları) kullanılarak verildi. Nominal değişkenlerin sıklıkları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında sıklıklar bakımından fark olup olmadığının karşılaştırılması için ki kare testi kullanıldı. Gruplarda beklenen değerlerin ki kare varsayımını sağlamadığı durumlarda Fisher'in Exact Test'i ve Fisher Freeman Halton Exact Test (ki kare varsayımının sağlanmadığı 2x2 den büyük sıklık karşılaştırmalarında) kullanılarak karşılaştırıldı. Nominal ve sürekli değişkenlerin ilişkileri eta katsayısı ile değerlendirildi. İki den çok grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamli çıkan değişkenlerde analize Mann Whitney U Testi ile devam edildi. P değerinin 0,05 in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta-Cinsiyet İlişkisi

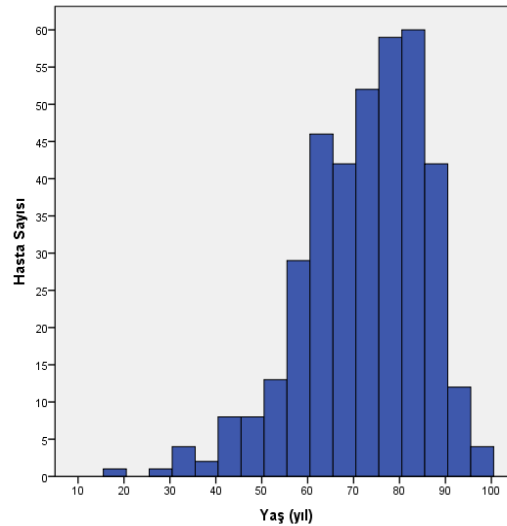
Çalışmaya dahil edilen 383 hastanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde; hastaların 212'sinin (%55) kadın, 171'inin (%45) erkek olduğu tespit edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Hastaların Cinsiyet Dağılımı

### 4.2. Hasta-Yaş Dağılımı

Hastaların yaşları incelendiğinde; en küçük hasta yaşının 18, en büyük hasta yaşının 98 yıl olduğu saptanmış olup, ortanca yaş 74 yıl (IQR:18) olarak bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Hastaların Yaş Dağılımı

### 4.3. Eşlik Eden Kronik Hastalıklar

Çalışmaya dahil edilen 383 hastanın 362'sinde (%94,5) eşlik eden en az bir kronik hastalık mevcut iken, 21'inde (%5,5) herhangi bir kronik hastalık saptanmadı. Hastaların 247'sinde (%64,5) hipertansiyon (HT), 145'inde (%37,9) koroner arter hastalığı (KAH), 126'sında (%32,9) konjestif kalp yetmezliği (KKY), 113'ünde (%29,5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 98'inde (%25,6) diyabetes mellitus (DM), 94'ünde (%24,5) malignite, 79'unda (%20,6) kronik böbrek hastalığı (KBH), 34'ünde (%8,9) serebrovasküler olay (SVO), 15'inde (%3,9) hipotiroidi, 12'sinde (%3,1) kronik karaciğer hastalığı (KKCH), 5'inde (%1,3) hipertiroidi, 66'sında (%17,2) ise diğer kronik hastalıkların eşlik ettiği görüldü (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Eşlik Eden Hastalıklar

Hastalık	n	%
Eşlik Eden Hastalık	362	94,5
HT	247	64,5
KAH	145	37,9
KKY	126	32,9
KOAH	113	29,5
DM	98	25,6
Malignite	94	24,5
KBH	79	20,6
SVO	34	8,9
Hipotiroidi	15	3,9
KKCH	12	3,1
Hipertiroidi	5	1,3
Diğer	66	17,2

HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, KKCH: Kronik Karaciğer Hastalığı

### 4.4. Hastaların Kalp Hızı Kontrolünde Kullandığı İlaçların Analizi

Çalışmaya dahil edilen hastaların 195'nin (%50,9) kalp hızı kontrolü amacıyla en az bir ilaç kullanmakta olduğu görüldü. Bu ilaçlar incelendiğinde en sık metoprolol (120 hasta), diltiazem (35 hasta) ve digoksin (32 hasta) kullanımının mevcut olduğu saptandı. Diltiazem ve verapamil olmak üzere nondihidropiridin KKB kullanan toplam 37 hasta tespit edildi. Kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Hastalardan 3'ü kalp hızı kontrolü için 3 adet ilaç, 30'u 2 adet ilaç kullanmaktaydı. 162 hasta ise kalp hızı kontrolü için 1 adet ilaç tedavisi almaktaydı.

**Tablo 4.2** Kalp Hızı Kontrolü İçin Kullanılan İlaçların Dağılımı

Hız kısıtlayıcı ilaç	n	%
Var	195	50,9
Metoprolol	120	31,5
Diltiazem	35	9,1
Digoksin	32	8,4
Karvedilol	16	4,2
Bisoprolol	10	2,6
Amiodaron	8	2,1
Propafenon	6	1,6
Verapamil	2	0,5
Propranolol	2	0,5
Yok	188	49,1

#### 4.5. Diltiazem Tedavisi Öncesinde EKG Ritim Analizi ve Kalp Hızı Dağılımları

Diltiazem uygulama endikasyonu; hastaların 349'unda (%91,1) AF, 11'inde (%2,9) atriyal flutter ve 23'ünde (%6,0) diğer SVT ritimleri idi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** Diltiazem Tedavisi Öncesi EKG Ritim Analizi

Ritim Analizi	n	%
AF	349	91,1
Atriyal Flutter	11	2,9
dSVT	23	6,0

AF: Atriyal Fibrilasyon, dSVT: Diğer Supraventriküler Taşikardi

Hastaların diltiazem uygulanmadan önceki kalp hızları incelendiğinde ise; en düşük kalp hızı 120 atım/dk, en yüksek kalp hızı 231 atım/dk olup, ortanca kalp hızı 153 atım/dk (IQR:27) saptandı (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4** Diltiazem Tedavisi Öncesi Kalp Hızı Dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortanca (IQR)
<b>Kalp Hızı</b> (atım/dk)	120	231	153 (27)

IQR: Interquartile Range/Çeyrekler Arası Aralık

#### 4.6. Diltiazem Tedavisi Sonrası EKG Ritim Analizi ve Kalp Hızı Dağılımları

Toplam 383 hastanın 0,25 mg/kg iv diltiazem uygulamasından sonraki EKG'leri incelendiğinde; 320'sinin (%83,5) ritminin AF, 41'inin (%10,7) ritminin

sinüs, 21'inin (%5,5) ritminin atriyal flutter, 1 hastanın (%0,3) ritminin ise SVT olduğu görüldü (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5** Diltiazem Tedavisi Sonrası EKG Ritim Analizi

Ritim Analizi	n	%
AF	320	83,5
Sinüs Ritmi	41	10,7
Atriyal Flutter	21	5,5
dSVT	1	0,3

AF: Atriyal Fibrilasyon, dSVT: Diğer Supraventriküler Taşikardi

Hastalara diltiazem uygulandıktan sonraki kalp hızları değerlendirildiğinde; en düşük kalp hızı 49 atım/dk, en yüksek kalp hızı 228 atım/dk olup, ortanca kalp hızı 106 atım/dk (IQR:28) olarak bulundu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6** Diltiazem Tedavisi Sonrası Kalp Hızı Dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortanca (IQR)
<b>Kalp Hızı</b> (atım/dk)	49	228	106 (28)

IQR: Interquartile Range/Çeyrekler Arası Aralık

#### 4.7. Diltiazem Tedavisine Yanıt Analizi

Toplam 383 hastanın 264'ünde (%68,9) diltiazem tedavisi başarılı olarak değerlendirildi. Tedavinin başarılı olduğu hastaların 114'ünde (%29,8) kalp hızı %20 azaldı ve 120 atım/dk'nın altına indi; 109'unda (%28,4) kalp hızı 100 atım/dk'nın altına indi; 41'inde (%10,7) ise kalp ritminin sinüs ritmine döndüğü görüldü (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7** Diltiazem Tedavisine Yanıt Analizi

	n	%
<b>Başarılı Tedavi</b>	264	68,9
KH'nın %20 azalması ve <120 atım/dk olması	114	29,8
KH <100 atım/dk olması	109	28,4
Sinüs Ritmine Dönmesi	41	10,7
<b>Başarısız Tedavi</b>	119	31,1

KH: Kalp Hızı

#### 4.8. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişki

Toplamda 383 hastanın dahil edildiği analiz sonuçlarına göre; diltiazem tedavisi başarılı sonuç veren 264 hastanın total kalsiyum değerleri ortalaması 8,79 mg/dL ( $\pm 0,83$ ) iken, diltiazem tedavisi başarısız olan 119 hastanın total kalsiyum değerleri ortalaması 8,77 mg/dL ( $\pm 0,88$ ) olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,835$ , t testi), (Tablo 4.8).

İlaç tedavisinin başarılı olarak değerlendirildiği 264 hastanın düzeltilmiş kalsiyum değerleri ortalaması 9,30 mg/dL ( $\pm 0,59$ ) iken, diltiazem tedavisi başarısız olan grubun düzeltilmiş kalsiyum değerleri ortalaması 9,39 mg/dL ( $\pm 0,77$ ) saptandı. Düzeltilmiş kalsiyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,266$ , t testi), (Tablo 4.8).

İyonize kalsiyum ile diltiazem tedavi başarısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ilacın başarılı olduğu 264 hastanın iyonize kalsiyum değerlerinin ortancası 1,14 mmol/L (IQR:0,12), ilacın başarı sağlamadığı 119 hastanın iyonize kalsiyum değerleri ortancası 1,10 mmol/L (IQR:0,12) olarak bulunmuş olup, iyonize kalsiyum değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ( $p=0,298$ , Mann Whitney U testi), (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8** Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişki

	Diltiazem Başarılı		Diltiazem Başarısız		P
	n	Ortalama (mg/dL)	n	Ortalama (mg/dL)	
Total Ca <sup>+2</sup>	264	8,79 ( $\pm 0,83$ )	119	8,77 ( $\pm 0,88$ )	0,831 <sup>§</sup>
Düzeltilmiş Ca <sup>+2</sup>	264	9,30 ( $\pm 0,59$ )	119	9,39 ( $\pm 0,77$ )	0,218 <sup>§</sup>
İyonize Ca <sup>+2</sup>	264	1,14 (0,12)*	119	1,1 (0,12)*	0,298 <sup>¥</sup>

\*Ortanca (IQR) değeri hesaplanmıştır, İyonize Ca<sup>+2</sup>'nin birimi mmol/L'dir, <sup>§</sup>t testi, <sup>¥</sup>Mann Whitney U testi

#### 4.9. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Alt Grup Analizleri

##### 4.9.1 Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Tedavi Başarı Kriterlerine göre İncelenmesi

Diltiazem tedavisinin başarısı ile serum total kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyeleri arasındaki ilişki, başarı kriterlerine göre alt gruplarda incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Total kalsiyum için

p=0,075, düzeltilmiş kalsiyum için p=0,406, tek yönlü ANOVA testi, iyonize kalsiyum için p=0,128, Kruskal Wallis testi) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9** Diltiazem Tedavi Başarısı ile Serum Kalsiyumu Arasındaki İlişkinin Tedavi Başarı Kriterlerine göre Değerlendirilmesi

	Sinüs ritmi	KH 100'ün altına düşmesi	KH %20 azalması ve 120'nin altına düşmesi	Başarısız	p
<b>n</b>	41	109	114	119	
<b>tCa<sup>+2</sup> Ortalama [mg/dL (SS)]</b>	8,90 (0,77)	8,90 (0,70)	8,63 (0,93)	8,77 (0,88)	0,075*
<b>dCa<sup>+2</sup> Ortalama [mg/dL (SS)]</b>	9,39 (0,62)	9,32 (0,54)	9,25 (0,62)	9,39 (0,77)	0,406*
<b>iCa<sup>+2</sup> Ortanca [mmol/L (IQR)]</b>	1,14 (0,13)	1,14 (0,11)	1,12 (0,13)	1,11 (0,12)	0,128 <sup>‡</sup>

tCa: Total Kalsiyum, dCa: Düzeltilmiş Kalsiyum, iCa: İyonize Kalsiyum, KH: Kalp Hızı, SS: Standart Sapma, IQR: Interquartile Range/Çeyrekler Arası Aralık

\*Tek Yönlü ANOVA

<sup>‡</sup>Kruskal Wallis

#### 4.9.2 Diltiazem Tedavi Başarısı ile İyonize Kalsiyum Arasındaki İlişkinin İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre İncelenmesi

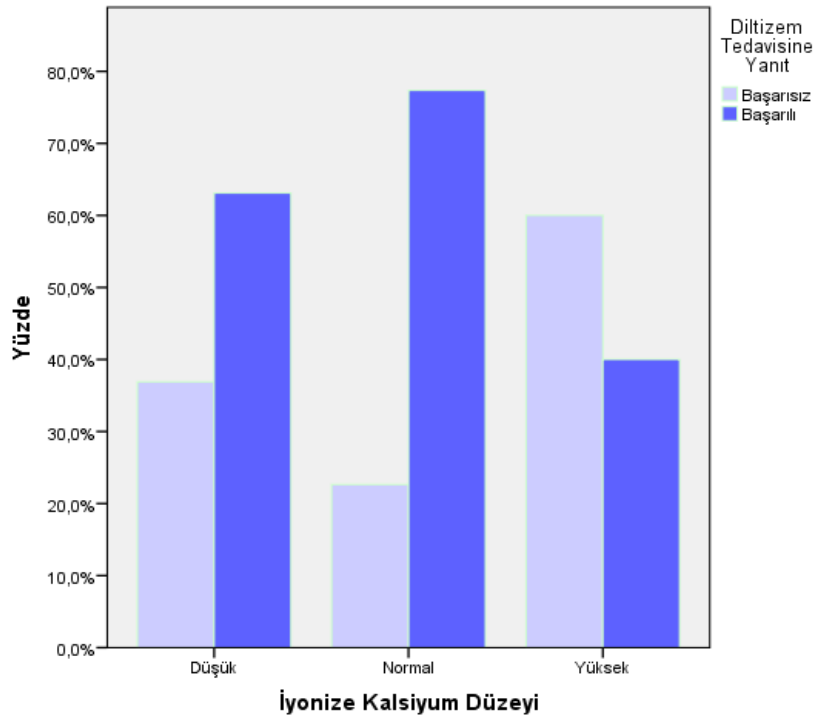
Hastalar hastanemiz laboratuvar referans değerlerine göre iyonize kalsiyum seviyeleri düşük, normal ve yüksek olarak gruplara ayrılarak diltiazem tedavi başarı oranları incelendi. Bu inceleme sonucunda, iyonize kalsiyum değeri düşük olan 187 hastanın 118'inde (%63,1), iyonize kalsiyum seviyesi yüksek olan 15 hastanın 6'sında (%40,0) diltiazem tedavisi başarılı iken, iyonize kalsiyum seviyesi normal sınırlarda olan 181 hastanın 140'ında (%77,3) başarı sağlandığı görüldü. Başarı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0,001, Pearson ki kare) (Tablo 4.10) (Şekil 4.3).

**Tablo 4.10** Diltiazem Tedavi Başarısı ile İyonize Kalsiyum Arasındaki İlişkinin İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre Değerlendirilmesi

İyonize Ca <sup>2+</sup> [Ortanca (IQR)]	Diltiazem Başarılı		Diltiazem Başarısız		Toplam	
	n	%	n	%	n	p
<b>Düşük</b> [1,05 mmol/L (0,10)]	118	63,1	69	36,9	187	<b>0,001*</b>
<b>Normal</b> [1,17 mmol/L (0,06)]	140	77,3	41	22,7	181	
<b>Yüksek</b> [1,41 mmol/L (0,19)]	6	40,0	9	60,0	15	
<b>Toplam</b>	264	68,9	119	31,1	383	

IQR: Interquartile Range/Çeyrekler Arası Aralık

\* Pearson ki kare



**Şekil 4.3** İyonize Kalsiyum Düzeyine Göre Tedavi Başarı Oranı

#### 4.11. Diltiazem Tedavi Başarısı ile Profilaktik KKB Kullanımı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Diltiazem tedavi başarısı ile nondihidropiridin KKB (diltiazem ve verapamil) kullanımını arasındaki ilişki incelendiğinde; profilaktik KKB kullanan 37 hastadan 24'ünde (%64,9) tedavi başarılı iken, profilaktik KKB kullanmayan 346 hastanın 240'ında (%69,4) tedavinin başarılı olduğu tespit edildi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,574$ , Pearson ki kare), (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11** Profilaktik KKB Kullanımı ile Diltiazem Tedavi Başarısı Arasındaki İlişki

Profilaktik KKB kullanımı	Toplam		Diltiazem başarısı				p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Evet</b>	37	9,7	24	64,9	13	35,1	0,574*
<b>Hayır</b>	346	90,3	240	69,4	106	30,6	
<b>Toplam</b>	383	100,0	264	68,9	119	31,1	

KKB: Nondihidropiridin Kalsiyum Kanal Blokörü, \*Pearson ki kare

#### 4.12. Profilaktik KKB Kullanımının Serum Kalsiyum Seviyelerine Etkisi

Profilaktik KKB ilaç kullanımı ile hastaların serum kalsiyum seviyeleri arasındaki ilişki incelendiğinde; KKB kullanan hastaların total kalsiyum seviyeleri ortalaması 9,09 mg/dL ( $\pm 0,83$ ), KKB kullanmayan hastaların total kalsiyum seviyesi ortalaması 8,75 mg/dL ( $\pm 0,84$ ) saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,180$ , t testi), (Tablo 4.12).

Profilaktik KKB kullanan hastaların düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ortalaması 9,49 mg/dL ( $\pm 0,69$ ), KKB kullanmayan hastaların düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ortalaması 9,31 mg/dL ( $\pm 0,64$ ) tespit edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,116$ , t testi), (Tablo 4.12).

Profilaktik KKB kullanan hastaların iyonize kalsiyum seviyeleri ortancası 1,17 mmol/L (IQR:0,11), KKB kullanmayan hastaların iyonize kalsiyum seviyeleri ortancası 1,12 mmol/L (IQR:0,15) olarak saptanmış olup, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ( $p=0,009$ , Mann Whitney U testi), (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12** Profilaktik KKB Kullanımının Serum Kalsiyum Seviyelerine Etkisi

	Profilaktik KKB (+)		Profilaktik KKB (-)		p
	n	Ort Ca <sup>+2</sup> (mg/dL)	n	Ort Ca <sup>+2</sup> (mg/dL)	
<b>Total Ca<sup>+2</sup></b>	37	9,09 (±0,83)	346	8,75 (±0,84)	0,180 <sup>§</sup>
<b>Düzeltilmiş Ca<sup>+2</sup></b>	37	9,49 (±0,69)	346	9,31 (±0,64)	0,116 <sup>§</sup>
<b>İyonize Ca<sup>+2</sup></b>	37	1,17 (0,11)*	346	1,12 (0,15)*	<b>0,009<sup>¥</sup></b>

KKB: kalsiyum kanal blokörü, Ort: Ortalama

\*Ortanca (IQR) değeri hesaplanmıştır, İyonize Ca'nın birimi mmol/L'dir, <sup>§</sup>t testi, <sup>¥</sup>Mann Whitney U testi

## 5. TARTIŞMA

Diltiazem, acil servislerde, anti-aritmik olarak sık kullanılan bir ilaçtır [1, 4-6]. SA ve AV nod hücrelerinin spontan uyarısında, temel olarak etkili olan L tipi kalsiyum kanallarıdır. Diltiazem, L tipi kalsiyum kanallarını bloke eder ve sitoplazmik aralığa kalsiyum akışını yavaşlatır. Bu blokaj sonucunda SA ve AV nod ileti hızı yavaşlar, AV nodun antegrad ve retrograd refrakter periyotları uzar, reentri halkaları kırılır. Bu etkiler nedeniyle diltiazem, dar QRS kompleks taşikardilerde ventrikül hızının azaltılmasında veya ritmin, normal sinüs ritmine döndürülmesinde yaygın olarak kullanılır [1, 4-6].

Bu çalışmada diltiazem hastaların %91,1'inde AF, %2,9'unda atriyal flutter, %6'sında diğer SVT ritimleri nedeni ile kullanılmıştır. Sinüs taşikardisi en yaygın görülen SVT'dir. Sinüs ritmini, sırasıyla AF, atriyal flutter, AVNRT, AVRT ve atriyal taşikardi takip eder [135]. Sinüs taşikardisinde altta yatan nedenin tedavisi öncelikli olduğundan genellikle ilaç tedavisi uygulanmaz. Bu çalışmada da diltiazem en sık AF hız kontrolünde kullanılmıştır. AF, sık görülen dar QRS kompleks bir aritmi olup, genel toplumdaki prevalansı %1-2'dir [2]. Diğer SVT grubuna, AF ve atriyal flutter dışında diğer tüm dar QRS kompleks taşiaritmiler dahil edildiğinden, bu çalışmada 2.sıklıkla diltiazem ile tedavi edilen ritim olarak saptanmıştır.

Atriyal fibrilasyonun prevalansı 80 yaş üstünde %15'lere yükselmektedir [136]. Bizim çalışmamızda da diltiazem hastaların büyük çoğunluğunda AF hız kontrolü için kullanıldığından, yaş ortalaması yüksek tespit edilmiştir.

Atriyal fibrilasyon; hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, KOAH, pulmoner emboli gibi pek çok hastalıkla birlikte görülür [52, 137-139]. Bu çalışmada da taşikardisi olan hastaların çoğunda bir veya daha fazla eşlik eden hastalıklar mevcuttu. En fazla görülen kronik hastalıklar HT, KAH, KKY, KOAH, DM, kanser ve kronik böbrek hastalığı idi. HT, AF için bağımsız bir risk faktörüdür ve genel popülasyondaki prevalansının çok yüksek olmasından dolayı, tek başına diğer AF risk faktörlerinden daha fazla AF hastasından sorumludur ve AF hastalarında HT prevalansı %60-80 civarındadır [140]. KAH ve AF; obezite, sigara, HT ve DM gibi benzer risk faktörlerine sahiptirler ve özellikle koroner arter bypass greft operasyonu geçiren KAH

hastalarında AF prevalansı %20-40 civarındadır [141]. KKY ve AF birbirini tetikleyen ve alevlendiren bir birliktelik sergiler. Kalp yetmezliğinin sebep olduğu yüksek atriyal basınç AF için bir predispozisyon oluştururken, AF'nin neden olduğu uzun süreli yüksek ventrikül hızı taşikardi ilişkili kardiyomiyopatiye neden olarak kalp yetmezliği gelişimine sebep olabilir. Kalp yetmezliği derecesi ile AF prevalansı arasında doğrusal bir ilişki vardır. New York Heart Association verilerine göre sınıf I kalp yetmezliğinde AF prevalansı %10 civarındayken sınıf IV kalp yetmezliğinde oran %50'ye kadar yükselmektedir [142]. KOAH'da HT ve KKY gibi AF için bağımsız bir risk faktörüdür. KOAH'ın sebep olduğu hipoksi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve değişen solunum fizyolojisi ile atriyum boyutunda oluşan değişiklikler özellikle sağ atriyumdaki odaklarda aritmojenitenin artışına katkıda bulunarak AF oluşumuna yatkınlık yapar [71, 143]. DM'de ise özellikle kötü glisemik kontrol varlığında ve DM tanısı aldıktan sonraki zaman arttıkça AF insidansı artmaktadır. Bu duruma DM'nin ve hipergliseminin sebep olduğu inflamasyona ikincil atriyal miyositlerdeki hasar ve bu hasarın sebep olduğu aritmojenik yatkınlık katkıda bulunur [144, 145]. Yukarıda bahsedilen benzer mekanizmalarla, kronik hastalıklarda diğer SVT ritimlerinin sıklığı da artar [4, 6].

Bizim çalışmamızda hastaların %68,9'inde diltiazem tedavisine yanıt alınmış olup, kalp hızında ortalama %30,7 oranında azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonuçları literatür ile benzerdir. Kolkebeck ve ark.'nın iv diltiazem tedavisi sonrası hipotansiyondan korunmak için kalsiyum klorür replasmanının etkisini araştırdıkları çalışmada; önce kalsiyum sonra diltiazem verilen deney grubunda kalp hızında ortalama %23, sadece diltiazem verilen kontrol grubunda ise ortalama %27,5 azalma saptanmıştır [146].

Hücre içinde bulunan kalsiyum, kasılma, salgılama ve nöronal etkiler gibi birçok fizyolojik olayın meydana gelmesinde ve düzenlenmesinde rol oynar. Kandaki kalsiyum iyonları, kalsiyuma özgü kanallar aracılığıyla hücre içine girer. Voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarının, kardiyak miyositlerde uyarı, ileti, kasılma ve transkripsiyon kenetinde önemli bir rolü vardır. Pacemaker hücrelerde aksiyon potansiyelinin faz 0 bölümünden sorumlu temel iyon diğer miyokard hücrelerinin aksine sodyum değil, kalsiyumdur. Bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazem, hücre

dışından hücre içine kalsiyumun girişini inhibe eder ve hücre içi kalsiyum düzeyini düşürür [147-149]. Bununla birlikte, kan kalsiyum düzeyi ile diltiazem tedavi etkinliği arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada profilaktik KKB kullanmayan hastalarda, kullananlara göre diltiazem tedavi başarısı %4,5 daha fazla tespit edilmekle birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Profilaktik KKB kullanan ve kullanmayan hastaların kalsiyum kan düzeyleri arasında fark ise, total ve düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri için istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi ancak ilaç kullanan hastalarda kan kalsiyumunda hafif bir yükseklik eğilimi gözlemlendi. Nitekim bu eğilim iyonize kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (1,17 mmol/L'ye karşılık 1,12 mmol/L). İyonize kalsiyum, bir hastanın kalsiyum durumunu değerlendirmek için en doğru testtir. İyonize kalsiyum ve toplam kalsiyum arasındaki korelasyon, albümin konsantrasyonu, kan pH'sı, albümine bağlanan ilaç kullanımı, yağ asit seviyelerindeki değişiklikler ve monoklonal immüoglobulinler gibi olağan dışı serum proteinlerinin varlığına bağlıdır [150, 151]. Bu nedenle iyonize kalsiyum düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Bu çalışma retrospektif olduğundan diltiazemin PTH salınımı üzerindeki etkisi araştırılmadı ancak bir KKB olan diltiazemin paratiroid hücresine kalsiyum girişini bloke etmesi, sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu düşürmesi ve PTH sekresyonunu artırması beklenebilir. Artan PTH sekresyonu da kan kalsiyum ve üriner kalsiyum düzeylerini arttırabilir. Bununla birlikte diltiazem tedavisinin kan kalsiyumu ve PTH ile ilişkisini araştıran çalışma sonuçları tutarsızdır [7-10, 152]. Pento ve ark'nın, diltiazem gibi nondihydropiridin KKB olan verapamil ile yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde verapamil kullanımının kan kalsiyumun düzeyinde yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir [7]. Seely ve ark ise, diltiazem ile tedavi edilen grupta iyonize kalsiyum düzeyinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit etmişlerdir [8].

Pento ve ark. in vitro çalışmalarında 12 aylık dişi sıçan gruplarına 8 haftalık bir süre boyunca verapamil uygulamışlardır. Sekiz haftalık tedavi süresinin sonunda, 15 mg/kg dozunda kronik verapamil tedavisinin kalsiyum taşınmasında artışa,

duodenal dokuya kalsiyum alımında azalmaya ve serum ve idrar kalsiyumunda artışa neden olduğu gösterilmiştir [7].

Seely ve ark, diltiazem kullanımının PTH üzerindeki etkisini hem in vivo hem de in vitro olarak araştırmışlardır. Diltiazemin paratiroid fonksiyonu üzerindeki etkilerini in vivo araştırmak için yaşları 24-68 arasında değişen 15 denek diltiazem (120-360 mg/gün) ile, 15 denek spesifik olmayan bir vazodilatör olan hidralazin (75-150 mg/gün) ile tedavi edilmiştir. Çalışmadan 3 hafta önce tüm hipertansif deneklerde antihipertansif ilaçlar kesilmiş, çalışmadan önceki 6 ay içinde bir kalsiyum kanal antagonisti almış olan denekler çalışma dışı bırakılmıştır. Günlük kalsiyum alımı 400-1000 mg/gün arasında değişmiştir, ancak çalışma süresince her bir denek için sabit kalmıştır. Diltiazem, serum PTH düzeylerini 1,07 pg/L'den ( $\pm$  0,07) 0,87 pg/L'ye ( $\pm$  0,07) düşürmüş, idrar ile kalsiyum atılımını arttırmış ve idrar ile fosfat atılımını azaltmıştır. Diltiazem ile tedavi edilen grupta serum iyonize kalsiyum düzeyinde hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış görülmüş ancak bu artış regresyon analizlerinde PTH düşüşü ile ilişkili bulunmamıştır. Hidralazin ile tedavi edilen deneklerde, bu parametrelerin hiçbirinde önemli farklılıklar gözlenmemiştir. Bu etkiyi daha fazla araştırmak için, ekilmiş sıgır paratiroid hücreleri, diltiazem ilave edilen ve edilmeyen ortamlarda 2 saat süreyle inkübe edilmiştir. Salgılanan PTH'nin diltiazem konsantrasyonu ile ilgisinin araştırıldığı regresyon analizi yapılmış ve diltiazem konsantrasyonunun artmasıyla PTH salınımında doza bağımlı %40 azalma olduğu saptanmıştır. Kalsiyuma duyarlı floresan boya kullanılarak ölçülen sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun da diltiazem varlığında önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Özetle, diltiazem in vivo ve in vitro olarak PTH seviyelerini düşürmüştür. Yazarlar bu etkiyi, diltiazemin paratiroid hücresinde kalsiyum kanal agonisti gibi görev yapması sonucu sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu arttırmalarına bağlamışlardır [8].

Bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olarak, diltiazem kullanımının kan kalsiyum seviyesinde bir değişim yaratmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Townsend ve ark, kalsiyum kanal blokajının in vivo kronik etkisini belirlemek için, iki farmakolojik antihipertansif ajanın, kalsiyum kanal blokörü diltiazem ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kaptoprilin, kalsiyum homeostaz parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştıran randomize, çift kör, 16 haftalık bir

çalışma yürütmüşlerdir. Hem diltiazem hem de kaptopril kan basıncını benzer derecede düşürmüş ancak; iki ilaç da total ve iyonize kalsiyum, magnezyum veya fosforun kan seviyelerinde, paratiroid hormon düzeyinde önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Ayrıca, tedaviye başlanmasından sonraki 8 veya 16 haftada hiçbir ilaç paratiroidin serum seviyelerini değiştirmemiştir. Sonuç olarak yazarlar, diltiazem ile kronik kalsiyum kanal blokajının, kalsiyum homeostazının serum parametrelerini değiştirmedığı sonucuna varmışlardır [9].

Bizim çalışmamızda her ne kadar KKB kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre kalsiyum miktarı yüksek tespit edilmişse de bu değişim hafif düzeylerde kalmış ve kalsiyum düzeyi fizyolojik değerlerin dışına çıkmamıştır. Kan elektrolitlerindeki değişiklikler önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğundan, kompensatuvar mekanizmalar güçlü bir şekilde elektrolit düzeylerini normal sınırlarda tutmaya çalışır. Serum kalsiyum düzeyindeki artış ve azalma, yüksek düzeyde PTH salınımını gerektirir. Nitekim Villiger ve ark'nın çalışmasında, kalsiyum veya EDTA infüzyonu sırasında iyonize kalsiyumda 0,1-0,2 mg/dL veya daha düşük değişikliklerle, serum PTH'sinde yaklaşık 2 kat değişiklik meydana gelebileceği bulunmuştur [10]. Tedavi dozlarında diltiazemin PTH etkileri daha ılımlı olabilir. Serum PTH ve iyonize Ca konsantrasyonları arasındaki ilişkinin dikliği nedeni ile, PTH seviyesinde ufak değişikliklerde (%10-20), serum iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki değişim saptanamayabilir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda, diltiazemin kullanım süresi, dozu ve kullanım koşulları farklıdır. Bu farklılıklar çalışma sonuçlarında etkili olabilir. Bizim çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların ilaç kullanım süresi, kullanım dozu ve ilaç başlanmasından önceki serum kalsiyum düzeyleri hakkında bilgimiz yoktur. Bununla birlikte hastaların çoğunda AF gibi kronik bir ritim tespit edildiğinden, ilacın kullanım süresinin yukarıdaki çalışmalardan daha uzun olması ve kan kalsiyum üzerindeki etkisinin de daha iyi gözlemleniyor olması muhtemeldir.

Bizim çalışmamızda profilaktik olarak kullanılan KKB'ler nondihidropiridin grubunda yer alan verapamil ve diltiazem idi. Kullanılan KKB çeşidine bağlı olarak da kalsiyum homeostazında farklı etkiler meydana gelebilir. Dihidropiridin KKB beklenenin aksine kan kalsiyumunu düşürebilir. Zaheer ve ark, kronik böbrek

hastalığı veya belirgin primer hiperparatiroidizmi olmayan, 6 merkezden 45 ile 84 yaşları arasındaki 6814 hipertansif hastayı kapsayan toplum temelli büyük bir katılımcı grubu ile 2 yıl süren prospektif kohort çalışmalarında, diüretik ve KKB ile PTH ilişkisini araştırmışlardır. 448 katılımcı dihidropiridin, 189 katılımcı nondihidropiridin KKB kullanmıştır. Herhangi bir KKB kullanımı daha yüksek PTH seviyeleri ve daha yüksek idrar kalsiyum/kreatinin oranı ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte bu fark, KKB alt sınıfı tarafından yönlendiriliyor gibi görünmektedir. Dihidropiridin kullanıcıları daha yüksek PTH, daha düşük serum kalsiyumu ve daha yüksek üriner kalsiyum/kreatinin oranına sahip iken, nondihidropiridin KKB'lerin kullanımının, PTH'de herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir [152].

Literatürde bulunan ve yukarıda da bahsedilen çalışmalarda, diltiazem kullanımının, serum kalsiyumu ve paratiroid hormon salınımı üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmaların çoğunluğunda da birkaç haftalık kullanımdan sonraki ilaç etkisi araştırılmıştır. Akut semptomlarla acil servise başvuran dar QRS kompleks taşikardisi olan hastalarda, normal sinüs ritmine çevirme ya da hız kontrolünde iv kullanılan diltiazem etkisinin serum kalsiyum düzeyi ile ilişkisi ise iyi araştırılmamış bir konudur.

Villiger ve ark, 6 sağlıklı gönüllüde, farklı yapıdaki iki kalsiyum kanal blokörü olan diltiazem ve felodipinin PTH sekresyonu üzerindeki etkisini hiper ve hipokalsemik koşullar altında incelemiştir. Gönüllüler, felodipin ve diltiazem ile tedaviden önce ve sonra araştırılmıştır. Hiperkalsemi, kalsiyum infüzyonu (130 dakikada 0,109 mmol/kg) uygulanarak, kalsiyum düzeyi doğrusal olarak 1.27'den 1.51 mmol/L'ye yükseltilerek; hipokalsemi EDTA infüzyonu ile doğrusal bir şekilde kalsiyumu 1.27'den 1.07 mmol/L'ye düşürülerek sağlanmıştır. Kalsiyum infüzyonu sonrası her iki ilaç ile üriner kalsiyum atılımı benzer olmakla birlikte, diltiazem ile PTH baskılanmasının daha az olduğu görülmüştür. Hipokalsemik koşullarda, üriner kalsiyum atılımı ve kalsiyum konsantrasyonları farklılık göstermese de diltiazemin, in vivo PTH salgısını uyardığı (1,3 kat) tespit edilmiştir. Bu etki felodipin ile gözlenmemiştir [10].

Villiger ve ark., ilacın PTH salınımı üzerindeki etkilerine odaklanmış olup, değişen iyon düzeylerinin diltiazem etkinliğindeki rolü araştırılmamıştır. Biz bu çalışmada her ne kadar diltiazem ile tedavi edilen hastalarda, tedavi yanıtı olan ve olmayan hastaların kalsiyum düzeyleri arasında önemli bir fark tespit etmesek de alt grup analizlerinde bir farklılık ortaya çıktı. Diltiazem tedavi etkinliğinin en yüksek olduğu grup, iyonize kalsiyumu normal olan hastalardı. Literatürde konu ile ilgili bir in vitro çalışma bulduk. Lang ve ark tarafından yapılan bu çalışmada atropin verilen, anestezi almış, kalp pili olan köpeklerde verapamilin AV nod üzerindeki inhibitör etkisinin, kalsiyum tarafından tersine çevrilmesi araştırılmıştır. Kalsiyum infüzyonu, orta düzeyde olmak koşuluyla, verapamil tarafından indüklenen AV nod iletiminin bozulmasına neden olmuştur. Plazma kalsiyum konsantrasyonu 5 mmol/L'ye kadar kademeli olarak arttırıldığında, verapamil infüzyonunun AV nod iletim süresi ve refrakter süresi üzerindeki etkilerini antagonize etmiştir ancak, bu seviyenin üzerinde, kalsiyumun verapamilin etkilerini tersine çevirme yeteneği giderek azalmıştır. Kalsiyumun etkisinin, 5 mmol/L'de optimum olan, çan şeklinde bir doz-yanıt eğrisine sahip olduğu görülmüştür. Bu iki fazlı etki, ortaya çıkan hiperkalseminin hafif mi yoksa şiddetli mi olduğuna bağlı olarak, kalsiyum ve kalsiyum blokerleri arasındaki antagonizmanın değişebileceğini göstermektedir. SA düğümün kalp pili aktivitesi ise hem kalsiyumdan hem de kalsiyum blokerlerinden daha az etkilenmiştir [11]. Bizim alt grup analizlerimizde de, Lang ve ark'nın verapamil ile yaptıkları in vitro çalışmaya benzer şekilde diltiazeme verilen yanıt kan kalsiyum seviyelerinden etkilendi. Bu çalışma sonuçlarında in vivo olarak diltiazemin antagonist etkisinin en yüksek oranda serum kalsiyumu normal olan hastalarda olduğunu tespit ettik. İlacın tedavi başarısı ile başarısızlığı arasındaki fark, başarı lehine olmak üzere normal serum kalsiyumu olan hastalarda daha yüksek oranda saptandı. Kan kalsiyumu yüksek ve düşük olan hastalarda, -kan kalsiyumu yüksek olanlarda daha fazla olmak üzere- tedavi etkinliğinde azalma görüldü. Bizim çalışmamızda kan kalsiyumu düşük olan hastalarda ortanca iyonize kalsiyum düzeyi 1,05 mmol/L, kalsiyumu yüksek olan hastalarda ortanca iyonize kalsiyum 1,41 mmol/L olup, ılımlı bir elektrolit bozukluğu mevcuttu. Muhtemelen daha şiddetli elektrolit bozukluğunda tedavi etkinliğindeki değişimin daha iyi gözlemlenebilirdi.

Kalsiyum ile KKB etkinliği arasındaki ilişkinin klinik olarak, yüksek dozda kalsiyum infüzyonunun yapıldığı KKB intoksikasyonlarında gözlemlenmesi beklenebilir. Bununla birlikte, KKB intoksikasyonu olan hastalarda, kalsiyum ile blokajın kaldırılması konusunda veriler tutarsızdır [12-15]. Bizim çalışmamızda, tedavi dozunda akut durumlarda kullanılan iv diltiazemin kan kalsiyumu ile ilişkisi araştırılmıştır. KKB intoksikasyonlarında ise, vücuda yüksek dozda ilaç alınır. İlacın etkilerini antagonize edebilmek için, fizyolojik kalsiyum değerlerini şiddetli bir şekilde değiştirebilen, yaşamla bağdaşmayacak şekilde çok yüksek dozda kalsiyum uygulaması gerekebilir. Bu nedenle vaka bildirimleri, diltiazem etkinliği ile kalsiyum ilişkisini ortaya koymakta yetersiz kalmış olabilir.

Çalışma sonuçları önemlidir çünkü acil servise başvuran hastalarda, bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde, kronik ve kritik hastalıklara sıklıkla ritim problemleri de eşlik edebilir [153, 154]. Hastalığın kendisi, kullanılan medikal tedaviler gibi faktörlere bağlı olarak da kalsiyum düzeylerinde değişiklikler görülebilir. Bu grup hastalarda ritim problemlerinin tedavisinde kullanılan diltiazem yanıtının hipokalsemik veya hiperkalsemik durumlarda değişebileceğini bilmek, ilaç seçiminde klinisyene kılavuzluk edebilir.

### 5.1 Kısıtlılıklar

Bu çalışmada, serum kalsiyum düzeyi normal olmayan hastalarda, kalsiyum düzeylerinin hafif bir elektrolit bozukluğu ile ilişkisi olması nedeni ile, daha yüksek ve düşük serum kalsiyum seviyelerinde, ilacın etkinliğinde bir farklılık olma olasılığı dışlanamaz.

Çalışmaya alınan hastalar içinde kan kalsiyumu yüksek olan hasta sayısı 15 olup, kalsiyumu normal ya da düşük olan hastalardan çok daha az idi. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile hiperkalseminin diltiazem tedavi yanıtına etkisini daha iyi gözlemlenmek mümkün olacaktır.

Diltiazem tedavi yanıtının profilaktik KKB kullanımı ile ilişkisini ve profilaktik KKB kullanımının serum kalsiyum düzeyindeki etkisini incelemede de bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Profilaktik KKB kullanan hasta sayısı, kullanmayanlara göre daha az idi. Ayrıca çalışmamız retrospektif olduğundan, profilaktik KKB

kullanan hastalarda, diyetle kalsiyum alımı, eşlik eden hastalıklar gibi kalsiyum homeostazını etkileyebilecek diğer faktörlerin etkisi araştırılmamıştır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

### 6.1. Sonuçlar

1. Çalışmaya %55'i kadın, %45'i erkek cinsiyette olmak üzere 383 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18-98 arasında değişmekte olup yaş ortancası 74 yılı idi (IQR:18).
2. Hastaların 362'sinde (%94,5) en az bir kronik hastalık tanısı olduğu görüldü. HT (%64,5), KAH (%37,9) ve KKY (%32,9) en sık görülen kronik hastalıklar idi.
3. Diltiazem tedavisi öncesi alınan EKG'lerin %91,1'inde AF, %2,9'unda atriyal flutter ve %6'sında diğer SVT ritimleri saptandı. Kalp hızları 120-231 atım/dk arasında değişmekte olup ortancası 153 atım/dk (IQR:27) idi.
4. Diltiazem tedavisi sonrası alınan EKG'lerin %83,5'inde AF, %10,7'sinde sinüs ritmi, %5,5'inde atriyal flutter, %0,3'ünde diğer SVT ritimleri tespit edildi. Kalp hızları 49-228 atım/dk arasında değişmekteydi ve ortancası 106 atım/dk (IQR:28) idi.
5. Hastaların 264'ünde (%68,9) diltiazem tedavisi başarılı bulundu. Diltiazem tedavisine yanıt alınan 264 hastada iyonize kalsiyum değerlerinin ortancası 1,14 mmol/L (IQR:0,12), tedavinin başarısız olduğu 119 hastanın iyonize kalsiyum değerleri ortancası ise 1,10 mmol/L (IQR:0,12) olup, aradaki fark anlamlı bulunmadı ( $p=0,298$ ).
6. Tedavinin başarılı olduğu hastaların; 114'ünde (%29,8) kalp hızı %20 azaldı ve 120 atım/dk'nın altına düştü. Bu grup hastaların iyonize kalsiyum ortancası 1,12 mmol/L (IQR:0,13) idi. 109 hastada (%28,4) kalp hızı 100 atım/dk'nın altına düştü. Bu hastalarda iyonize kalsiyum değeri ortancası 1,14 mmol/L (IQR:0,11) olarak bulundu. Hastaların 41'inde (%10,7) ise kalp ritminin sinüs ritmine döndüğü görülmüş olup hastaların iyonize kalsiyum ortancası 1,14 mmol/L (IQR:0,13) idi. Tedavi başarı kriterine göre gruplanan hastaların iyonize kalsiyum değerleri ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0,128$ ).
7. Alt grup analizlerinde, serum iyonize kalsiyumu normal olanlarda diltiazem tedavi başarısı %77,3, düşük olanlarda %63,1 ve yüksek olanlarda %40,0 olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ).

8. Serum kalsiyumu normal olan hastalarda iyonize kalsiyum düzeyleri ortancası 1,17 mmol/L (IQR:0,06), düşük olanlarda 1,05 mmol/L (IQR:0,10) ve yüksek olanlarda 1,41 mmol/L (0,19) olarak tespit edildi.
9. Profilaktik KKB kullanan 37 hastanın %64,9'unda, kullanmayan 346 hastanın %69,4'inde iv diltiazem başarı sağlamış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,574).
10. Profilaktik KKB kullanan hastaların iyonize Ca<sup>2+</sup> seviyeleri ortancası 1,17 mmol/L (IQR:0,11), kullanmayan hastaların iyonize Ca<sup>2+</sup> seviyeleri ortancası 1,12 mmol/L (IQR:0,15) saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009.)

## 6.2. Öneriler

1. Bu çalışmada, serum kalsiyumu düşük ve yüksek olan hastaların kalsiyum düzeylerindeki farklılık, hafif düzeyde idi. Ayrıca kan kalsiyum düzeyi yüksek olan hasta sayısı, normal veya düşük olanlara göre daha azdı. Acil servise başvuran kronik ve kritik hastalıkları olan hastalarda hem hastalığın kendisi hem de kullanılan medikal tedaviler nedeniyle kan kalsiyumunda şiddetli bozukluklar olabilir. Daha yüksek ve düşük kalsiyum düzeylerinde diltiazem tedavi başarısının değerlendirildiği prospektif çalışmalar ile bu grup hastalarda ilaç etkinliğinde bir değişiklik olup olmadığı saptanabilir.
2. KKB kullanan hastalarda, eşlik eden hastalık, kullanılan medikal tedaviler, diyetle alınan kalsiyum miktarındaki farklılıklar gibi kan kalsiyum düzeylerini değiştirebilecek diğer faktörlerin etkisi araştırılmadı. Bu faktörlerin etkisinin minimize edildiği prospektif çalışmalar ile diltiazem kullanımının kan kalsiyum düzeyindeki etkisi daha belirgin olarak saptanabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. January, C.T., et al., *2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(21): p. 2246-2280.
2. Stewart, S., et al., *Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study*. Heart, 2001. **86**(5): p. 516-521.
3. Sohinki, D. and O.A. Obel, *Current trends in supraventricular tachycardia management*. Ochsner Journal, 2014. **14**(4): p. 586-595.
4. Page, R.L., et al., *2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2016. **67**(13): p. e27-e115.
5. Hindricks, G., et al., *2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC*. European heart journal, 2021. **42**(5): p. 373-498.
6. Brugada, J., et al., *2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia the task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European society of Cardiology (ESC) developed in collaboration with the association for European paediatric and congenital Cardiology (AEPC)*. European heart journal, 2020. **41**(5): p. 655-720.
7. Pento, J.T., et al., *The influence of chronic verapamil treatment on calcium absorption and homeostasis in the geriatric rat*. The Journal of Nutritional Biochemistry, 1994. **5**(11): p. 547-550.
8. SEELY, E.W., et al., *The calcium channel blocker diltiazem lowers serum parathyroid hormone levels in vivo and in vitro*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1989. **68**(6): p. 1007-1012.
9. Townsend, R., et al., *Effects of calcium channel blockade on calcium homeostasis in mild to moderate essential hypertension*. The American journal of the medical sciences, 1990. **300**(3): p. 133-137.
10. Villiger, L., et al., *Diltiazem stimulates parathyroid hormone secretion in vivo whereas felodipine does not*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993. **76**(4): p. 890-894.
11. Lang, J., et al., *Effect of gradual rise in plasma calcium concentration on the impairment of atrioventricular nodal conduction due to verapamil*. Journal of cardiovascular pharmacology, 1986. **8**(1): p. 6-13.
12. St-Onge, M., et al., *Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review*. Clinical Toxicology, 2014. **52**(9): p. 926-944.
13. Isbister, G., *Delayed asystolic cardiac arrest after diltiazem overdose; resuscitation with high dose intravenous calcium*. Emergency Medicine Journal, 2002. **19**(4): p. 355-357.

14. Lam, Y.-M., H.-F. Tse, and C.-P. Lau, *Continuous calcium chloride infusion for massive nifedipine overdose*. Chest, 2001. **119**(4): p. 1280-1282.
15. Roper, T., R. Sykes, and C. Gray, *Fatal diltiazem overdose: report of four cases and review of the literature*. Postgraduate medical journal, 1993. **69**(812): p. 474-476.
16. Katz, A., *Mechanism and control of the cardiac contractile process*. Physiology of the Heart. 2nd ed. AM Katz, editor. Raven Press, New York, 1992: p. 178-195.
17. Bers, D.M., *Cardiac excitation–contraction coupling*. Nature, 2002. **415**(6868): p. 198-205.
18. Bernstein, S.A. and G.E. Morley, *Gap junctions and propagation of the cardiac action potential*. Adv Cardiol, 2006. **42**: p. 71-85.
19. Fozzard, H.A., *History of Basic Science in Cardiac Electrophysiology*. Cardiac Electrophysiology Clinics, 2011. **3**(1): p. 1-10.
20. Reuter, H., *Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs*. Nature, 1983. **301**(5901): p. 569-574.
21. Kameyama, M., F. Hofmann, and W. Trautwein, *On the mechanism of  $\beta$ -adrenergic regulation of the Ca channel in the guinea-pig heart*. Pflügers Archiv, 1985. **405**(3): p. 285-293.
22. Sharman, J., *Clinical skills: cardiac rhythm recognition and monitoring*. British journal of nursing, 2007. **16**(5): p. 306-311.
23. TANDOĞAN, İ., *Dr. Osman BETON*. Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics, 2011. **4**(6): p. 1-8.
24. Brown, H.F., *Electrophysiology of the sinoatrial node*. Physiological Reviews, 1982. **62**(2): p. 505-530.
25. Tintinalli, J., et al., *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide 9th ed.* 2019, New York (NY): McGraw-Hill.
26. Blomström-Lundqvist, C., et al., *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) Developed in collaboration with NASPE–Heart Rhythm Society*. European Heart Journal, 2003. **24**(20): p. 1857-1897.
27. Sager, P.T. and A.K. Bhandari, *Narrow complex tachycardias: Differential diagnosis and management*. Cardiology clinics, 1991. **9**(4): p. 619-640.
28. Moe, G., *Evidence for reentry as a mechanism of cardiac arrhythmias*. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Volume 72, 1975: p. 55-81.
29. JANSE, M.J., M.A. McGUIRE, and S. YEN HO, *“AV Nodal” Reentry: Part I: “AV Nodal” Reentry Revisited*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 1993. **4**(5): p. 561-572.
30. McGUIRE, M.A. and M.J. JANSE, *“AV nodal” reentry: Part II: AV nodal, AV junctional, or atrionodal reentry?* Journal of cardiovascular electrophysiology, 1993. **4**(5): p. 573-586.

31. Akhtar, M., et al., *Electrophysiologic mechanisms of orthodromic tachycardia initiation during ventricular pacing in the Wolff-Parkinson-White syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, 1987. **9**(1): p. 89-100.
32. ROBERTS-THOMSON, K.C., P.M. Kistler, and J.M. Kalman, *Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms, and anatomic location*. Pacing and clinical electrophysiology, 2006. **29**(6): p. 643-652.
33. Moss, A.J., *Long QT syndrome*. Jama, 2003. **289**(16): p. 2041-2044.
34. Diercks, D.B., et al., *Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities*. The Journal of emergency medicine, 2004. **27**(2): p. 153-160.
35. Ziegler, R., *Hypercalcemic crisis*. Journal of the American Society of Nephrology, 2001. **12**(suppl 1): p. S3-S9.
36. Limbu, B., et al., *Role of cytosolic calcium diffusion in murine cardiac purkinje cells*. Clinical Medicine Insights: Cardiology, 2016. **10**: p. CMC. S39705.
37. Weinberg, S.H., *Impaired sarcoplasmic reticulum calcium uptake and release promote electromechanically and spatially discordant alternans: a computational study*. Clinical Medicine Insights: Cardiology, 2016. **10**: p. CMC. S39709.
38. Ganz, L.I. and P.L. Friedman, *Supraventricular tachycardia*. N Engl J Med, 1995. **332**(3): p. 162-73.
39. Vereckei, A., *Current algorithms for the diagnosis of wide QRS complex tachycardias*. Current cardiology reviews, 2014. **10**(3): p. 262-276.
40. Ganz, L.I., A.L. Goldberger, and J. Hoekstra, *Wide QRS complex tachycardias: Causes, epidemiology, and clinical manifestations*.
41. Buttà, C., et al., *The supraventricular tachycardias: Proposal of a diagnostic algorithm for the narrow complex tachycardias*. Journal of cardiology, 2013. **61**(4): p. 247-255.
42. Still, A.-M., et al., *Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia*. EP Europace, 2005. **7**(2): p. 104-112.
43. Pritchett, E.L., *Management of atrial fibrillation*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(19): p. 1264-1271.
44. National Heart, L. and B.I.W.G.o.A. Fibrillation, *Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**.
45. Jolobe, O., et al., *Management of paroxysmal atrial fibrillation*. QJM: Quarterly Journal of Medicine, 1993. **86**(10): p. 691-692.
46. Disch, D.L., et al., *Managing chronic atrial fibrillation: a Markov decision analysis comparing warfarin, quinidine, and low-dose amiodarone*. Annals of internal medicine, 1994. **120**(6): p. 449-457.
47. Halperin, J.L. and R.G. Hart, *Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas*. Stroke, 1988. **19**(8): p. 937-941.
48. Kannel, W.B., et al., *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study*. New England Journal of Medicine, 1982. **306**(17): p. 1018-1022.
49. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study*. Archives of internal medicine, 1987. **147**(9): p. 1561-1564.
50. Wong, C.-K., et al., *New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience*. American heart journal, 2000. **140**(6): p. 878-885.

51. Probst, P., N. Goldschlager, and A. Selzer, *Left atrial size and atrial fibrillation in mitral stenosis: factors influencing their relationship*. *Circulation*, 1973. **48**(6): p. 1282-1287.
52. Diker, E., et al., *Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease*. *The American journal of cardiology*, 1996. **77**(1): p. 96-98.
53. Bano, A., et al., *Association of Diabetes With Atrial Fibrillation Phenotype and Cardiac and Neurological Comorbidities: Insights From the Swiss-AF Study*. *Journal of the American Heart Association*, 2021. **10**(22): p. e021800.
54. Echouffo-Tcheugui, J.B., et al., *Care patterns and outcomes in atrial fibrillation patients with and without diabetes: ORBIT-AF registry*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017. **70**(11): p. 1325-1335.
55. Yoon, M., et al., *Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study*. *Thrombosis and haemostasis*, 2019. **119**(10): p. 1695-1703.
56. Pastori, D., et al. *Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Elsevier.
57. Wann, L.S., et al., *2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011. **57**(2): p. 223-242.
58. Puech, P., H. Latour, and R. Grolleau, *Flutter and his limits*. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*, 1970. **63**(1): p. 116-144.
59. Granada, J., et al., *Incidence and predictors of atrial flutter in the general population*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. **36**(7): p. 2242-2246.
60. Garson Jr, A., et al., *Atrial flutter in the young: a collaborative study of 380 cases*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1985. **6**(4): p. 871-878.
61. Meltzer, L.E. and J. Kitchell, *The incidence of arrhythmias associated with acute myocardial infarction*. *Progress in cardiovascular diseases*, 1966. **9**(1): p. 50-63.
62. DELMAN, A.J. and E. Stein, *Atrial flutter secondary to digitalis toxicity: Report of three cases and review of the literature*. *Circulation*, 1964. **29**(4): p. 593-597.
63. Friedberg, C.K. and E. Donoso, *Arrhythmias and conduction disturbances due to digitalis*. *Progress in cardiovascular diseases*, 1960. **2**(5): p. 408-431.
64. Olshansky, B., et al., *The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **43**(7): p. 1201-1208.
65. Salerno, D.M., et al., *Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter*. *The American journal of cardiology*, 1989. **63**(15): p. 1046-1051.

66. Platia, E.V., et al., *Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter*. The American journal of cardiology, 1989. **63**(13): p. 925-929.
67. Scheinman, M.M. and T. Evans-Bell, *Catheter ablation of the atrioventricular junction: a report of the percutaneous mapping and ablation registry*. Circulation, 1984. **70**(6): p. 1024-1029.
68. January, C.T., et al., *2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(1): p. 104-132.
69. Heidenreich, P.A., et al., *2020 ACC/AHA clinical performance and quality measures for adults with heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures*. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, 2020. **13**(11): p. e000099.
70. Kastor, J.A., *Multifocal atrial tachycardia*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(24): p. 1713-1717.
71. Goudis, C.A., et al., *Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease*. International journal of cardiology, 2015. **199**: p. 264-273.
72. Shine, K.I., J.A. Kastor, and P.M. Yurchak, *Multifocal atrial tachycardia: clinical and electrocardiographic features in 32 patients*. New England Journal of Medicine, 1968. **279**(7): p. 344-349.
73. Marchlinski, F.E. and J.M. Miller, *Atrial arrhythmias exacerbated by theophylline: response to verapamil and evidence for triggered activity in man*. Chest, 1985. **88**(6): p. 931-934.
74. Levine, J., J. Michael, and T. Guarnieri, *Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline*. The Lancet, 1985. **325**(8419): p. 12-14.
75. Hazard, P.B. and C.R. Burnett, *Treatment of multifocal atrial tachycardia with metoprolol*. Critical care medicine, 1987. **15**(1): p. 20-25.
76. Wang, K., et al., *Multifocal atrial tachycardia: A clinical analysis in 41 cases*. Archives of Internal Medicine, 1977. **137**(2): p. 161-164.
77. ME, J., *Preexcitation syndromes*. In: *Clinical Cardiac Electrophysiology*, in Lippincot Williams & Wilkins. 2008. p. 339.
78. Josephson, M.E., *Clinical cardiac electrophysiology: techniques and interpretations*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
79. Chugh, A. and F. Morady, *Atrioventricular reentry and variants*. Cardiac electrophysiology from cell to bedside, 5th edition, Zipes DP, Jalife J.(Eds), Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2009: p. 605-614.
80. CAIN, M.E., R.A. LUKE, and B.D. LINDSAY, *Diagnosis and localization of accessory pathways*. Pacing and Clinical Electrophysiology, 1992. **15**(5): p. 801-824.
81. Walker, S. and P. Cutting, *Impact of a modified Valsalva manoeuvre in the termination of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Emergency Medicine Journal, 2010. **27**(4): p. 287-291.

82. Belardinelli, L., J. Linden, and R.M. Berne, *The cardiac effects of adenosine*. Progress in cardiovascular diseases, 1989. **32**(1): p. 73-97.
83. DiMarco, J.P., et al., *Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias*. Journal of the American College of Cardiology, 1985. **6**(2): p. 417-425.
84. Rinkenberger, R.L., et al., *Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias*. Circulation, 1980. **62**(5): p. 996-1010.
85. Kowey, P.R., T.D. Friehling, and R.A. Marinchak, *Electrophysiology of beta blockers in supraventricular arrhythmias*. The American Journal of Cardiology, 1987. **60**(6): p. 32-38.
86. Mandel, W.J., et al., *The Wolff-Parkinson-White syndrome: pharmacologic effects of procaine amide*. American Heart Journal, 1975. **90**(6): p. 744-754.
87. Ferguson, J.D. and J.P. DiMarco, *Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia*. Circulation, 2003. **107**(8): p. 1096-1099.
88. Trohman, R.G., *Supraventricular tachycardia: implications for the intensivist*. Critical care medicine, 2000. **28**(10): p. N129-N135.
89. Liuba, I., et al., *Gender-related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia*. The American journal of cardiology, 2006. **97**(3): p. 384-388.
90. Otomo, K., et al., *Atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia with eccentric coronary sinus activation: electrophysiological characteristics and essential effects of left-sided ablation inside the coronary sinus*. Heart Rhythm, 2007. **4**(4): p. 421-432.
91. Wood, K.A., B.J. Drew, and M.M. Scheinman, *Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia*. The American journal of cardiology, 1997. **79**(2): p. 145-149.
92. Wang, Y., et al., *Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: incidence, mechanism and long-term follow-up*. Journal of the American College of Cardiology, 1991. **18**(7): p. 1711-1719.
93. Petsas, A., L. Anastassiades, and A. Antonopoulos, *Exercise testing for assessment of the significance of ST segment depression observed during episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia*. European heart journal, 1990. **11**(11): p. 974-979.
94. WAXMAN, H.L., et al., *Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: a double-blind randomized cross-over study*. Annals of internal medicine, 1981. **94**(1): p. 1-6.
95. Das, G., et al., *Efficacy of esmolol in the treatment and transfer of patients with supraventricular tachyarrhythmias to alternate oral antiarrhythmic agents*. The Journal of Clinical Pharmacology, 1988. **28**(8): p. 746-750.
96. Saoudi, N., et al., *A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. European heart journal, 2001. **22**(14): p. 1162-1182.

97. Medi, C., et al., *Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(19): p. 1791-1797.
98. Chen, S.-A., et al., *Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation*. Circulation, 1994. **90**(3): p. 1262-1278.
99. Roberts-Thomson, K.C., P.M. Kistler, and J.M. Kalman, *Atrial tachycardia: mechanisms, diagnosis, and management*. Current problems in cardiology, 2005. **30**(10): p. 529-573.
100. Akhtar, M., *Supraventricular tachycardias: Electrophysiologic mechanisms, diagnosis, and pharmacologic therapy*. Tachycardias: mechanisms, diagnosis, treatment, 1984: p. 121-147.
101. HD, L., *Smith C Jr. Repetitive paroxysmal tachycardia in adults; Prognosis-relationship to nervous system and to classical tachycardia*. Cardiology, 1970. **55**: p. 2-21.
102. Kalbfleisch, S.J., et al., *Differentiation of paroxysmal narrow QRS complex tachycardias using the 12-lead electrocardiogram*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. **21**(1): p. 85-89.
103. Smith, G.D., et al., *Effectiveness of the Valsalva Manoeuvre for reversion of supraventricular tachycardia*. Cochrane database of systematic reviews, 2015(2).
104. Chauhan, V.S., et al., *Supraventricular tachycardia*. Medical Clinics of North America, 2001. **85**(2): p. 193-223.
105. Brugada, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia*. European heart journal, 2020. **41**(5): p. 655-720.
106. Haines, D.E. and J.P. DiMarco, *Current therapy for supraventricular tachycardia*. Current problems in cardiology, 1992. **17**(7): p. 414-477.
107. Singh, B.N., et al., *Electrophysiologic and hemodynamic effects of slow-channel blocking drugs*. Progress in cardiovascular diseases, 1982. **25**(2): p. 103-132.
108. Cranefield, P.F., R.S. Aronson, and A.L. Wit, *Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers*. Circulation Research, 1974. **34**(2): p. 204-213.
109. Tsuneda, T., et al., *Rate Control and Quality of Life in Patients With Permanent Atrial Fibrillation The Quality Of Life and Atrial Fibrillation (QOLAF) Study*. Circulation journal, 2006. **70**(8): p. 965-970.
110. Singh, B.N., G. Ellrodt, and C.T. Peter, *Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs, 1978. **15**(3): p. 169-197.
111. Kirchhof, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS*. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2016. **74**(12): p. 1359-1469.
112. Eisenberg, M.J., A. Brox, and A.N. Bestawros, *Calcium channel blockers: an update*. The American journal of medicine, 2004. **116**(1): p. 35-43.
113. Katz, A.M., *Cardiac ion channels*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(17): p. 1244-1251.

114. Hofer, C.A., J.K. Smith, and M.F. Tenholder, *Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options*. The American journal of medicine, 1993. **95**(4): p. 431-438.
115. Türk, H.Ş., et al., *Diltiazem over dose: case report*. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital, 2010. **44**(1): p. 41-44.
116. Lindeman, E., et al., *The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study*. Clinical Toxicology, 2020. **58**(11): p. 1042-1049.
117. McAllister Jr, R., S.R. Hamann, and R.A. Blouin, *Pharmacokinetics of calcium-entry blockers*. The American Journal of Cardiology, 1985. **55**(3): p. B30-B40.
118. Ashraf, M., et al., *Massive overdose of sustained-release verapamil: a case report and review of literature*. The American journal of the medical sciences, 1995. **310**(6): p. 258-263.
119. Ramoska, E.A., et al., *A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment*. Annals of emergency medicine, 1993. **22**(2): p. 196-200.
120. Howarth, D., et al., *Calcium Channel Blockin Drug Overdose: an Australian Series*. Human & experimental toxicology, 1994. **13**(3): p. 161-166.
121. Graudins, A., H.M. Lee, and D. Druda, *Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies*. British journal of clinical pharmacology, 2016. **81**(3): p. 453-461.
122. Kusumoto, F.M., et al., *2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **74**(7): p. e51-e156.
123. Rusyniak, D.E., *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. JAMA, 2007. **297**(8): p. 893-897.
124. Sim, M.T. and F.T. Stevenson, *A fatal case of iatrogenic hypercalcemia after calcium channel blocker overdose*. Journal of Medical Toxicology, 2008. **4**(1): p. 25-29.
125. Vick, J., et al., *Reversal of propranolol and verapamil toxicity by calcium*. Veterinary and human toxicology, 1983. **25**(1): p. 8-10.
126. Konca, Ç., et al., *Evaluation of children poisoned with calcium channel blocker or beta blocker drugs*. Turk Arch Ped, 2013. **48**: p. 138-144.
127. Panchal, A.R., et al., *Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care*. Circulation, 2020. **142**(16\_Suppl\_2): p. S366-S468.
128. García-Pérez, B., et al., *Effects of nifedipine, verapamil and diltiazem on serum biochemical parameters and aortic composition of atherosclerotic chickens*. Biomedicine & pharmacotherapy, 2005. **59**(1-2): p. 1-7.
129. Sjoden, G., et al., *Calcium absorption and excretion in patients treated with verapamil*. British journal of clinical pharmacology, 1987. **24**(3): p. 367-371.
130. Midtbø, K.A., *Effects of long-term verapamil therapy on serum lipids and other metabolic parameters*. The American journal of cardiology, 1990. **66**(21): p. 13-15.

131. Lehtonen, A. and A. Gordin, *Metabolic parameters after changing from hydrochlorothiazide to verapamil treatment in hypertension*. European journal of clinical pharmacology, 1984. **27**(2): p. 153-157.
132. Dias, V., S. Weir, and K. Ellenbogen, *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or atrial flutter*. Circulation, 1992. **86**(5): p. 1421-1428.
133. Demircan, C., et al., *Comparison of the effectiveness of intravenous diltiazem and metoprolol in the management of rapid ventricular rate in atrial fibrillation*. Emergency medicine journal, 2005. **22**(6): p. 411-414.
134. Al-Khatib, S.M., et al., *Treatment of atrial fibrillation*. 2013.
135. Link, M.S., *Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(15): p. 1438-1448.
136. Naccarelli, G.V., et al., *Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States*. The American journal of cardiology, 2009. **104**(11): p. 1534-1539.
137. Krahn, A.D., et al., *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. The American journal of medicine, 1995. **98**(5): p. 476-484.
138. Benjamin, E.J., et al., *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study*. Jama, 1994. **271**(11): p. 840-844.
139. Watanabe, H., et al., *Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study*. American heart journal, 2009. **158**(4): p. 629-636.
140. Verdecchia, P., F. Angeli, and G. Reboldi, *Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and clinical studies*. Circulation Research, 2018. **122**(2): p. 352-368.
141. Michniewicz, E., et al., *Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease—double trouble*. Advances in medical sciences, 2018. **63**(1): p. 30-35.
142. Maisel, W.H. and L.W. Stevenson, *Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy*. The American journal of cardiology, 2003. **91**(6): p. 2-8.
143. Goudis, C.A., *Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship*. Journal of cardiology, 2017. **69**(5): p. 699-705.
144. Bohne, L.J., et al., *The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: clinical and mechanistic insights*. Frontiers in physiology, 2019. **10**: p. 135.
145. Dublin, S., et al., *Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation*. Journal of general internal medicine, 2010. **25**(8): p. 853-858.
146. Kolkebeck, T., et al., *Calcium chloride before iv diltiazem in the management of atrial fibrillation*. The Journal of emergency medicine, 2004. **26**(4): p. 395-400.
147. Chaffman, M. and R.N. Brogden, *Diltiazem*. Drugs, 1985. **29**(5): p. 387-454.
148. Henry, P.D., *Comparative pharmacology of calcium antagonists: nifedipine, verapamil and diltiazem*. The American journal of cardiology, 1980. **46**(6): p. 1047-1058.

149. van Breemen, C., O. Hwang, and K.D. Meisheri, *The mechanism of inhibitory action of diltiazem on vascular smooth muscle contractility*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1981. **218**(2): p. 459-463.
150. Baird, G.S., *Ionized calcium*. Clinica chimica acta, 2011. **412**(9-10): p. 696-701.
151. Wang, S., et al., *pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2002. **126**(8): p. 947-950.
152. Zaheer, S., et al., *Parathyroid hormone and the use of diuretics and calcium-channel blockers: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Journal of Bone and Mineral Research, 2016. **31**(6): p. 1137-1145.
153. Zaloga, G.P., *Hypocalcemia in critically ill patients*. Critical care medicine, 1992. **20**(2): p. 251-262.
154. Kelly, A. and M.A. Levine, *Hypocalcemia in the critically ill patient*. Journal of intensive care medicine, 2013. **28**(3): p. 166-177.



## 8. EKLER

### 8.1. Çalışma Formu

<b>1. Protokol No:</b>		<b>2. Hasta No:</b>			
<b>3. Cinsiyet:</b> Kadın: <input type="checkbox"/> Erkek: <input type="checkbox"/>		<b>4. Yaş:</b>			
<b>5. Komorbid Hastalıklar</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilinen hastalık yok <input type="checkbox"/></li> <li>• Hipertansiyon <input type="checkbox"/></li> <li>• Diyabetes Mellitus <input type="checkbox"/></li> <li>• Kalp Yetmezliği <input type="checkbox"/></li> <li>• Koroner Arter Hastalığı <input type="checkbox"/></li> <li>• Malignite: <input type="checkbox"/></li> <li>• Kronik Böbrek Hastalığı <input type="checkbox"/></li> <li>• Kronik Karaciğer Hastalığı <input type="checkbox"/></li> <li>• Astım/KOAH <input type="checkbox"/></li> <li>• Geç. Serebrovasküler Olay: <input type="checkbox"/></li> <li>• Hipertiroidi / hipotirodi <input type="checkbox"/></li> <li>• Diğer: <input type="checkbox"/></li> <li>• Kullandığı ilaçlar:</li> </ul>					
<b>6. Vital Bulgular</b>	Tansiyon	Nabız	SpO2	Solunum Sayısı	Ateş
Diltiazem Öncesi					
Diltiazem Sonrası					
<b>7. EKG</b>		1. EKG: 2. EKG: 3. EKG:			
<b>8. Laboratuvar Sonuçları</b>		<b>Total kalsiyum:</b> <b>İyonize kalsiyum:</b> <b>Düzeltilmiş kalsiyum.</b> <b>Anormal lab. Değeri:</b>			
<b>9. Ek tedavi ihtiyacı</b>		0. Yok 1. Var : Diltiazem <input type="checkbox"/> Verapamil <input type="checkbox"/> Beta Blokör <input type="checkbox"/> Amiodaron <input type="checkbox"/> Digoxin <input type="checkbox"/> Diğer (.....) İkinci ilacın uygulanma süresi (.....)			
<b>10. Diltiazem uygulama endikasyonu</b>					