

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



RECEP TAYYİP  
ERDOĞAN  
ÜNİVERSİTESİ

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ ÖZOFAJİT VEYA GASTRİT  
İLE OLAN BİRLİKTELİĞİNİN  
SUPRAVENTRİKÜLER VE VENTRİKÜLER PREMATÜR KONTRAKSİYON  
İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Oğuzhan BODUR

RİZE 2019

RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ ÖZOFAJİT VEYA  
GASTRİT İLE OLAN BİRLİKTELİĞİNİN  
SUPRAVENTRİKÜLER VE VENTRİKÜLER PREMATÜR  
KONTRAKSİYON İLE İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Oğuzhan BODUR  
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa ÇETİN

RİZE 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan, ışığından her zaman faydalanacağım tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Çetin'e, Prof. Dr. Ömer Şatıroğlu'na, Doç. Dr. Yüksel Çiçek'e, Doç. Dr. Turan Erdoğan'a, Doç. Dr. M. Emre Durakoğlugil'e, Dr. Öğretim Üyesi Hakan Duman'a, Dr. Öğretim Üyesi Elif Ergül'e ve eğitim hayatım boyunca katkı gösteren tüm hocalarıma,

Dostum Dr. Hüseyin Durak ve diğer arkadaşlarıma,

Sağladığı katkılardan dolayı Doç. Dr. Sinan Altan Kocaman'a,

Mevcut çalışma şartlarında güzel bir ekip olmayı sağladığımız ve bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen hemşire, teknisyen ve hastane personellerimize,

Aileme,

Bana her koşulda destek olan, zorlu engelleri birlikte aştığımız, bir an olsun desteğini esirgemeyen sevgili eşim Buket Bodur'a

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü borç bilirim.

Dr. Oğuzhan BODUR

RİZE 2019

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	6
3. MATERYAL VE METOT.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR .....	31

## ÖZET

### GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ ÖZOFAJİT VEYA GASTRİT İLE OLAN BİRLİKTELİĞİNİN SUPRAVENTRİKÜLER VE VENTRİKÜLER PREMATÜR KONTRAKSİYON İLE İLİŞKİSİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) semptomları nedeniyle endoskopi yapıp özofajit veya gastrit saptanan hastaların supraventriküler ve ventriküler aritmi ile ilişkisinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Çalışmada 01/02/2017 ve 01/09/2018 tarihleri arasında GÖRH semptomları nedeniyle endoskopi yapılmış özofajit veya gastrit tespit edilen hastalarla, özofajiti veya gastriti bulunmayan 118 hasta dahil edildi. Dahil edilen tüm hastalara 24 saatlik ritim holter ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Yapısal kalp hastalığı olanlar dışlandı. 24 saat ritim holterde aritmiler belirlendi, var olanlarda atriyal ve ventriküler prematür atımların varlığı tespit edildi ve adedi sayıldı. Hastalar özofajit ve /veya gastriti olmayanlar (kontrol), GÖRH ile birlikte özofajiti olanlar ve GÖRH ile birlikte gastriti olanlar olmak üzere üç gruba ayrılarak analiz edildi.

**Bulgular:** APK ve VPK gelişimiyle ilişkili parametreleri belirleme amacıyla yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda; APK ile bağımsız ilişkiye sahip parametreler; GÖRH ve özofajit birlikteliği (OR (CI%95)= 8.657 (3.151-23.782);  $p < 0.001$ ), GÖRH ve gastrit birlikteliğiydi (OR (CI%95)= 24.552 (4.954-121.68),  $p < 0.001$ ). VPK ile bağımsız ilişkiye sahip parametreler ise yaş (OR (CI%95)=1.034 (1.001-1.069) yıl,  $p=0.043$ ), GÖRH + özofajit (OR (CI%95)=3.089 (1.194-7.992)  $p=0.020$ ) ve GÖRH + gastrit (OR (CI%95)= 6.716 (2.232-20.213),  $p=0.018$ ) olarak tespit ettik.

**Sonuç:** GÖRH ile birlikte olan özofajit veya gastrit atriyal prematür kontraksiyon (APK) ve ventriküler prematür kontraksiyonla (VPK) bağımsız ilişkiye sahiptir. Bu nedenle nedeni belirlenemeyen APK ve/veya VPK varlığında bu iki gastrointestinal patolojiden şüphelenmek gerekir.

**Anahtar kelimeler:** Gastroözofageal reflü hastalığı, özofajit, gastrit, ritim holter, atriyal prematür kontraksiyon, ventriküler prematür kontraksiyon.

## SUMMARY

### THE ASSOCIATION OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH ESOPHAGITIS OR GASTRITIS RELATIONSHIP BETWEEN SUPRAVENTRICULAR AND VENTRICULAR PREMATURE CONTRACTURE

**Aim:** The aim of this study was to determine whether patients with esophagitis or gastritis who had endoscopy for gastric esophageal reflux disease (GERD) symptoms had any association with supraventricular and ventricular arrhythmias.

**Methods:** We enrolled 118 patients who underwent endoscopy because of GERD symptoms between 01/02/2017-01/09/2018. According to endoscopy result some patients have gastritis or esophagitis and in some patients endoscopy results were normal. All patients included 24-hour rhythm holter and transthoracic echocardiography (TTE). Structural heart disease excluded. At 24-hour rhythm holter, arrhythmias were determined and the presence of atrial and ventricular premature beats were determined and the number was counted. Patients were divided into three groups: those without esophagitis and / or gastritis (control), esophagitis with GERD, and gastritis with GERD.

**Results:** As a result of the multivariate analysis we conducted to determine the parameters related to APK and VPK development; parameters having independent relations with APK; the association of GERD and esophagitis (OR (CI 95%) = 8.657 (3.151-23.782);  $p < 0.001$ ) was associated with GERD and gastritis (OR (CI 95%) = 24.552 (4.954-121.68),  $p < 0.001$ ). The parameters that had independent association with VPK were age (OR (CI 95%) = 1.034 (1.001-1.069) years,  $p = 0.043$ ), GERD + esophagitis (OR (CI 95%) = 3.089 (1.194-7.992)  $p = 0.020$ ) and GERD + gastritis (OR (CI 95%) = 6.716 (2.232-20.213),  $p = 0.018$ ).

**Conclusions:** Esophagitis or gastritis with GERD have an independent association with atrial premature contraction (APK) and ventricular premature contraction (VPK). Therefore, these two gastrointestinal pathologies should be suspected in the presence of undetectable APK and/or VPK.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux disease, esophagitis, gastritis, rhythm holter, atrial premature contraction, ventricular premature contraction

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Reflü Özofajiti Endoskopi Görüntüsü

**Şekil 2.** Kronik Gastrit Endoskopi Görüntüsü

**Şekil 3.** Atriyal Prematüre Kompleks EKG Örneği

**Şekil 4.** Ventriküler Prematüre Kompleks EKG Örneği

**Şekil 5.** Atriyal Fibrilasyon EKG Örneği



## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** GÖRH Tanısında Kullanılan Tanısal Testler

**Tablo 2.** Los Angeles Sınıflaması

**Tablo 3.** Çalışma Popülasyonunun Karakteristik Özellikleri

**Tablo 4.** APK ve VPK Gelişimi İle İlgili Çok Değişkenli Regresyon Analizi





## Kısaltmalar Listesi:

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Birliđi/Amerikan Kalp Cemiyeti  
AÖS: Alt Özofagus Sfinkteri  
AF: Atriyal Fibrilasyon  
APK: Atriyal Prematüre Kontraksiyon  
ASVD: Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi  
AV: Atriyo Ventriküler  
BÖ: Barrett Özofagusu  
CRP: C Reaktif Protein  
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu  
EKO: Ekokardiyografi  
EKG: Elektrokardiyografi  
EAD: Erken Art Depolarizasyon  
GAD: Gecikmiş Art Depolarizasyon  
GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı  
IVS: İnterventriküler septum  
KY: Kalp Yetmezliği  
LA: Sol Atriyum  
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme  
NSAİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar  
NYHA: New York Kalp Cemiyeti  
PAF: Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon  
PSVT: Paroksizmal Supraventriküler Taşikardi  
PPI: Proton Pompa İnhibitörü  
PV: Pulmoner Ven  
PW: Arka Duvar Kalınlığı  
SV: Sol Ventrikül  
RA: Sağ Atriyum  
RV: Sağ Ventrikül  
SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi  
SVCY: Sağ Ventrikül Çıkım Yolu  
SVDÇ: Sol Ventrikül Diyastolik Çap  
SVSÇ: Sol Ventrikül Sistolik Çap  
TÖE: Transözofageal Ekokardiyografi  
TTE: Transtorasik Ekokardiyografi  
UQTS: Uzun QT Sendromu  
VF: Ventriküler Fibrilasyon  
VT: Ventriküler Taşikardi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Atriyal prematür kontraksiyon (APK) ve ventriküler prematür kontraksiyonla klinik uygulamada sıkça karşılaşılır. Özellikle yapısal kalp hastalığı olmayanlarda iyi huylu bir durum olduğu düşünülen bu aritmiler düşünüldüğü kadar masum değildir. APK atriyal fibrilasyon (AF), istenmeyen kardiyovasküler olay ve inme, sık VPK'nin ise kalp yetmezliği gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (1-6)

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve gastrit toplumda en sık karşılaşılan hastalıklardandır. Genelde kronik bir seyir gösterir ve altta birçok mekanizma rol oynar (7, 8). GÖRH sıklığı toplumlar arasında değişiklik göstermekle birlikte prevalansı % 5-20 arasında olduğu bildirilmiştir ve obeziteyle birlikte sıklığı artış göstermektedir (9,10). GÖRH'ün neden olduğu özofajit ülkemizde %34 oranında belirlenmiştir (10). Gastrit de GÖRH gibi toplumda çok sık karşılaşılan diğer bir gastroentoloji patolojilerinden biridir ve genelde Helicobacter Pylori'nin mide duodenum mukozasında neden olduğu kronik inflamasyon sonucu ortaya çıkar (11). Nedeni tam olarak belirlenememiş olsa da hem gastrit hem de GÖRH'ü kardiyak semptomlarla ve aritmilerle ilişkili olarak bulunmuştur (12, 13).

Biz GÖRH hastalığına eşlik eden özofajitin veya gastritin APK ve VPK ile ilişkili olabileceğini düşündük ve bu araştırmamızda bunu test etmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Gastroözofageal Reflü ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü, mide içeriğinin özofagusa geriye kaçması durumu olarak adlandırılır. Bütün insanlarda gün boyunca özellikle de yemeklerden sonra reflü olmaktadır. Ancak normalde özofagusun korunma mekanizmaları sayesinde çabucak temizlenir, belirti veya komplikasyonlara yol açmaz (14). Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) mide içeriğinin özofagusa anormal geri kaçması sonrası semptom ve/veya mukozal hasarın olduğu kronik tekrarlayıcı bir durum olarak tanımlanabilir (15).

### **2.1.1 Epidemiyoloji**

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) toplumda en sık karşılaşılan hastalıklarındandır (7). Genelde kronik bir seyir gösterir ve altta bir çok mekanizma rol oynar. Gastroözofageal reflü hastalığının toplumdaki sıklığı ile yapılan çalışmalarda temel olarak semptom sıklığı araştırılmıştır. Bu nedenle çalışmaların sonuçları GÖRH komplikasyonları olan bazı asemptomatik hastaları içermez. Ancak semptomsuz komplikasyonlu hasta grubu çok az olduğu için semptom sıklığını veren bu çalışmaların GÖRH prevalansını yansıttığı düşünülmektedir (16). GÖRH Batı ülkelerinde % 10–20, Asya ülkelerinde % 5'in altında bir prevalansa sahip olup, % 0,38 - % 0,45 insidans ile yaygın görülen bir sindirim sistemi hastalığıdır (17).

Türkiye de yapılan bir çalışmada popülasyonun %19.1'inde GÖRH saptanmıştır; prevalansın da Doğu Anadolu, İç Anadolu, Akdeniz ve Karadeniz Bölgeleri'nde yaşayanlarda Türkiye'nin diğer coğrafik bölgelerine göre belirgin şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (18).

Semptoma dayalı prevalans çalışmalarının semptomsuz veya atipik semptomları olan hastaları dışlama riski mevcuttur. Bu eksikliğin giderilmesi amacıyla pHmetri ile yapılan bir çalışmada GÖRH prevalansı %34.5, endoskopi ile yapılan bir başka çalışmada ise özofajit prevalansı %12.5 bulunmuştur. Endoskopik prevalans çalışmasında semptomsuz gönüllülerde %8 oranında özofajit saptanmış olması dikkat çekicidir (14).

### **2.1.2 Patofizyoloji**

GÖRH' ün patogenezi multifaktöryeldir. GÖRH oluşumunu engelleyen başlıca dört mekanizma mevcuttur. Bunlar; Alt özofagus sfinkterinin (AÖS) yeterli olması, özofagusun temizleyici rolü, özofagus mukozasının bütünlüğü ve normal mide boşalmasıdır. Gastroözofageal bileşkede bulunan anatomik ve fizyolojik bariyerler reflüyü engellemede etkilidirler. AÖS, diyafragmatik kruslar, AÖS' ün intra abdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamentler ve dik özofagogastrik bileşke açısı anti reflü bariyerini oluşturan anatomik ve fizyolojik oluşumlardır (19).

Özofagus savunma mekanizmalarından biri de asit klirens özelliğidir. Burada amaç; mide içeriği ile özofagus epiteli arasındaki temas süresini olabildiğince kısaltmaktır. Yer çekimi, özofagusun peristaltizmi, tükürük ve özofagus sekresyonları klirensde önemli etkenlerdir (20). Özofagus mukozası gastrointestinal sistemin peptik sindirime en az direnci olan anatomik bölümüdür. Mukozayı örten mukus tabakası; dar, sık ve çok katlı yassı epitel içeren mukoza, mukoza hücreleri arasındaki lipidden zengin matriks, Na'a bağımlı H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pompaları, hızlı hücre yenilenmesi, hücre kaybı durumunda rejenerasyona kadar kompensatuvar ödem oluşumu gibi mekanizmalarla reflüye direnç mekanizmaları içermektedir (21).

### **2.1.3 Klinik**

GÖRH'ün klasik semptomları 'heartburn' veya pirozis (pyrosis) olarak adlandırılan ve sternum arkasında duyulan yanma hissi ve daha seyrek olarak görülebilen regürjitasyondur. Pirozis genellikle yemek sonrası dönemlerde ve öne eğilmekle veya sırt üstü yatma ile artar ve antiasit alımı ile şiddetini kaybeder (22).

Regürjitasyon; bulantı, öğürme veya karın kaslarında kasılma gibi bir çaba olmadan, asidik mide içeriğinin ve birlikte az miktar gıdanın ağız boşluğu ve farinkse geri dönmesidir (23).

Disfaji GÖRH'de sık görülür ve disfajinin uzun süreli pirozis ile birlikte olması, iştahın iyi olması, kilo kaybı olmaması önemlidir. Bu durumlarda özofageal striktür ya da malignite gibi altta yatan ciddi bir hastalık bulgusu olabileceğinden disfaji varlığında ileri inceleme yapılmalıdır (24).

Diğer semptomlar olarak odinofaji, geçirme, bulantı, waterbrush (ağıza bol miktarda tuzlu su gelmesi), hipersalivasyon, globus hissi ve göğüs ağrısı sıralanabilir.

### **2.1.4 Tanı**

GÖRH tanısı, tipik semptomları olan hastalarda, çoğunlukla klinik zemine dayanarak konur (25). Tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon tanı koyma ve tedavi başlanması için yeterlidir (26).

**Tablo 1. GÖRH Tanısında Kullanılan Tanısal Testler**

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ile Asit Supresyonu
Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi
Özofageal Biyopsi
Baryumlu Özofagogram
Özofageal Ph Monitörizasyonu
Gastroözofageal Sintigrafi
Çift Kontrastlı Grafiler
Bernstein Testi

#### **2.1.4.1 Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ile Asit Supresyonu:**

Reflü semptomları olan hastalarda en pratik tanı yöntemi PPI ile asit baskılama tedavisidir. Semptomlar genellikle 1-2 hafta arasında içinde azalır. Birçok yayın incelenerek ortaya koyulan bir sistemik derlemede, 1-4 hafta proton pompa inhibitörü (PPI) ile deneme tedavisinin GÖRH tanısı için sensitivitesi %78, spesifitesi ise %54 olarak tespit edilmiştir (27).

#### **2.1.4.2 Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopisi:**

Semptomu olan hastaların ancak 1/3-1/2'sinde reflüye ait endoskopik bulgular mevcuttur (28). Endoskopik bulguların olmaması GÖRH tanısını ekarte ettirmez. Hastaların çoğunda endoskopik bulgu yoktur. Endoskopinin duyarlılığı düşük(%20-60), özgüllüğü yüksektir(%90-95) (29).

Endoskopi sonrasında özofajitin derecesi Los Angeles Sınıflamasına göre grade A- D arasında değerlendirilir.

**Tablo 2. Los Angeles Sınıflaması**

Grade A	Her birinin uzunluğu 5 mm'den küçük bir veya daha fazla mukozal erozyon
Grade B	En az biri 5 mm'den uzun, fakat komşu mukozal kıvrımlar arasında devam etmeyen mukozal erozyon
Grade C	Komşu mukozal kıvrımlar arasında devam eden fakat çepeçevre olmayan en az bir mukozal erozyon
Grade D	Lümenin en az 3/4 'ünü çevreleyen mukozal erozyon

#### **2.1.4.3 Özofageal Biyopsi :**

Özofagus biyopsisinin birinci endikasyonu Barrett özofagus'u tanısıdır (24).

#### **2.1.4.4 Baryumlu Özofagogram:**

Noninvaziv bir testtir. Striktür ve derin ülserlerin teşhisini koymada yararlıdır (30).

#### **2.1.4.5 Özofageal Ph Monitörizasyonu:**

Asit süpresyonu tedavisine yanıt vermeyen, endoskopik incelemede patolojisi olmayan, tekrarlayan reflü semptomları olan hastalarda pH monitorizasyonu reflü tanısı için kullanılabilir (24). Endoskopi ile özofajit tanısı alan hastalarda % 77–100 arasındaki duyarlılığı ve % 85–100 oranındaki özgünlüğü nedeni ile patolojik reflünün tanısında altın standart test olarak kabul edilmektedir (31).

#### **2.1.4.6 Gastroözofageal Sintigrafi :**

Hastaya Tc-99m işaretli sülfür kolloid verildikten sonra bir gamma kamera, izotopun mideden özofagusa reflüsünü ölçer. Duyarlılığının düşük olması nedeni ile klinik tanıda tercih edilmez (32).

#### **2.1.4.7 Çift Kontrastlı Grafiler :**

Mukoza hasarlarının gösterilmesinde daha duyarlıdır; ancak bu yöntem GÖRH' ün önemli bir komplikasyonu olan Barrett metaplazisi tanısını koydurmaz (33).

#### **2.1.4.8 Bernstein Testi :**

Sensitivitesi düşük bir testtir. Özofagusa asit infüzyonu yapılarak hastada reflü semptomlarının yeniden oluşması amaçlanır. Asit infüzyonunu takiben hastada reflü semptomları oluşur ise GÖRH tanısı konur (32).

### **2.2 Eroziv Özofajit ve Barret Özofagusu:**

GÖRH'ün en sık komplikasyonları özofajitler, ülserasyon ve özofagus striktürüdür (34). Özofajit, gastrik içeriğin özofagusa anormal reflüsü ile meydana gelen semptom veya mukozal hasar olarak tanımlanır (35). Tipik reflü özofajitinde, reflü hastalığının en sık semptomları pirozis ve regürjitasyondur (36).

Barrett özofagusu (BÖ), özofagusun distal kısmındaki normal skuamöz epitelin intestinal metaplazi içeren normal olmayan kolumnar epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanır. Günümüzde BÖ tanımlaması için, hem özofagusta endoskopik olarak kolumnar hattın görülmesi ve hem de biyopsi ile intestinal metaplazi varlığının tespit edilmesi gereklidir (37).

Geçici alt özofagus sfinkter (AÖS) gevşemesi, antireflü bariyerin yetersizliğine yol açan en yaygın tek fonksiyonel anormalliktir (38). AÖS intrinsik ve ekstrinsik sinir ağına sahiptir. Ekstrinsik sinir ağı hem pregangliyonik parasempatik liflerden hem de postgangliyonik sempatik liflerden oluşur (38). Parasempatik lifler vagusun dorsal motor nükleusunda ortaya çıkar ve myenterik pleksusta postganglionik nöronları uyarmak için vagusla birlikte seyreder (38). Sempatik sinirler myenterik pleksusta sonlanır ve AÖS kontrolündeki rolü çok azdır (39, 40). Vagus siniri aracılı parasempatik yollar AÖS hem gevşemesine hem de kasılmasına yol açar (38). Dent ve arkadaşları, AÖS basıncı yokluğunun; reflü mekanizmasında giderek daha yaygın olarak bulunduğunu birlikte özofajit

ciddiyetinin arttığını bulmuşlardır (41). AÖS tonusunun yetersiz olmasının nedeni tam net değildir; ancak inflamasyon ve araziidonik asit ile ilişkilidir (42).

### **2.3. Kronik Gastrit :**

Gastrik mukozadaki diffüz makroskopik değişiklikler gastrit olarak yorumlanır (43). Klinik olarak gastritin en sık üç nedeni Helicobacter Pylori, stres ilişkili mukozal değişiklikler ve nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlardır (44).

Helicobacter Pylori belirgin histolojik gastrite neden olur ve gastroduodenal ülser hastalarının %50-95'inde tespit edilmiştir (44). NSAİ ilaçlarla oluşturulan gastroduodenal mukoza hasarlanması ile ilgili görüşler, basit bir topikal etkiden başlayarak, lokal ve sistemik etkilerin bir arada tartışıldığı çoklu mekanizmaları içeren teorilere kadar yavaş yavaş geliştirilmiştir. İkili hasarlanma hipotezine göre, NSAİ ilaçlar gastroduodenal mukoza üzerinde doğrudan ve aktif hepatik metabolitleri ve mukozal prostoglandin sentezini azaltıcı etkileri aracılığıyla dolaylı olarak toksik etki göstermektedirler (45).

Şok, hipotansiyon ve katekolamin salınımının olduğu kritik hastalıklarda, kan akımının azalması ile beraber mukozal iskemi de görülür. Mukozaya gelen kan akımının yetersiz olması durumunda, mukozanın koruyucu mekanizmaları olan epitelyal döngü, mukus ve HC03<sup>-</sup> salgılanması gibi koruyucu mekanizmalar da değişir (45).

Ek olarak sitokin gibi medyatörler ile serbest oksijen radikalleri de salgılanır. Bu olguların bir arada ortaya çıkması asitin geri difüzyonu karşısındaki mukozal direnci azaltırken, erozyona bağlı ülserasyon ve kanamaya da neden olur (46).

### **2.4 Supraventriküler Aritmi Tanımı ve Oluşum Mekanizmaları :**

Kardiyak aritmiler uyarı oluşumu ve/veya uyarı iletimindeki bozukluklar sonucu oluşur. Uyarı iletimindeki bozukluklar reentri ile oluşan ya da reentrisiz oluşan ileti blokları nedeniyle meydana gelir (47).





Şekil 1. Reflü Özofajiti Endoskopi Görüntüsü

#### 2.4.1 Uyarı oluşumundaki bozukluklar:

Kalbin depolarizasyonu sağ atriyumun üst kısmında krista terminalis üzerinde yer alan sinüs nodu tarafından sürdürülür (normal pacemaker). Bu dalga şekli atriyoventriküler (AV) nodu ve His-Purkinje sisteminden aşağıya ilerleyerek her iki ventrikülün de aynı zamanda aktive olmasını sağlar (48).

Daha düşük hızda uyarı yayan yedek pacemakerlar en çok AV kavşakta ve His-Purkinje sisteminde bulunur. Sinüs nodu yüksek hız nedeniyle baskılama (overdrive suppression) yaptığı için bu pacemakerlar eşik değere erişemezler. Ancak sinüs nodunun yavaşlaması ya da ileti bloğu olduğunda bu yedek pacemaker odakları etkinleşir ve kendi normal hızlarında ileti yaymaya başlarlar. Artmış otomasite normal hızının üzerinde ileti başlatan pacemakerleri tanımlar. Tanım gereği bu hücreler intrinsek otomatisiteye sahiptir ;ama bazı durumlar (parsiyel depolarizasyon, eşik değerinde azalma) otomatisite hızının artmasına neden olur (48). Anormal otomatisite intrinsek otomatisiteden yoksun kardiyak dokuların impuls oluşumu için spontan depolarizasyonuna denir. Bazı durumlarda

bu hücreler prematür depolarizasyona yol açan ve eğer tekrarlırsa taşikardiye neden olabilen spontan otomatisite gösterebilir. Tekil prematür atriyal ya da ventriküler



Şekil 2. Kronik Gastrit Endoskopi Görüntüsü

depolarizasyonlar bu mekanizma ile ortaya çıkabilir. Ektopik atriyal taşikardi, akselere junctional ya da idiyoventriküler ritimler gibi kimi sürekli ritimler artmış otomatisite nedeniyle oluşabilirler. İskemi, digoksin toksisitesi, metilen toksisitesi, elektrolit anormallikleri ve yüksek katekolamin durumları iyi bilinen anormal ve artmış otomatisite nedenleridir (48).

Tetiklenmiş aktivite, art (after) depolarizasyonlar sonucunda oluşan uyarıların başlamasına denir. Art depolarizasyon aksiyon potansiyelinin upstroke'u sonrasında oluşan membran potansiyeli osilasyonlarıdır. Eğer amplitüd eşik değere yetişecek kadar yeterli büyüklükteyse art depolarizasyonlar kendilerinden sonra aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Tanım gereği art depolarizasyonlardan önce en azından bir aksiyon potansiyeli olmalıdır ve tetiklenmiş aktivite terimi buradan gelir. Spontan olarak oluşmaz ancak kalbin önceki aktivasyonu sonucunda

oluşurlar. Art depolarizasyonlar repolarizasyon sırasında oluşursa bunlara erken art depolarizasyon (EAD) denir. EAD'ler genellikle hipokalemi, potasyum kanal blokajı, ilaçlar, katekolaminler ya da kritik kalp hızı nedeniyle şiddetlenebilirler. EAD'ler ayrıca spontan olarak konjenital uzun QT sendromu (UQTS) hastalarında oluşabilir. Art depolarizasyonlar tam repolarizasyondan sonra oluşurlarsa bunlara gecikmiş art depolarizasyonlar (GAD) denir. GAD'ler yüksek kalp hızlarında daha belirgin olup intrasellüler kalsiyum overloadı bunların daha kolay oluşmasını sağlarken çoğu digoksin toksisitesine bağlı ritim bozukluklarındaki mekanizma budur. Genellikle iskemi, katekolaminler ve digoksin nedeniyle oluşurlar (48).

#### **2.4.2 Uyarı İletimindeki Bozukluklar :**

Uyarı iletimindeki bozukluklar reentrili ve reentrisiz ileti bloğunu içerir. Reentri aritmojenizin en sık rastlanan mekanizmasıdır. Reentri sırasında bir depolarizasyon bir yöne ilerlerken komşu dokuda bloke olur ve ilk uyarılmamış alana döner ve başarılı olursa rotasını tekrarlayarak gezer. Bu yüzden reentrinin var olması için 3 kriter bulunmalıdır:

(1) İki yolun var olması, (2) yeniden uyarı gelince birinde tek yönlü blok ve (3) ötekinde ileti gecikmesi ve geri dönüş uyarımı oluşması. Bu genel kavramlara dayanarak 3 çeşit reentri tanımlanmıştır:

- (a) Anatomik,
- (b) İşlevsel (leading circle ya da reentri)
- (c) Yansıma sonrası reentridir.

Reentri sinoatriyal düğüm, AV düğümü, atriyal ya da ventriküler m. j. y. kard gibi normal ileti sisteminin herhangi bir noktasında oluşabilir. AV düğümü gibi küçük bir kardiyak dokuda (mikroreentran devre) olabileceği gibi bypass yolları tarzı anatomik olarak farklı yolları da içerebilir (makroreentran devre) (49).

## 2.5 Kardiyak Aritmiler

### 2.5.1 Atriyal Prematüre Kompleksler (Atriyal Ekstrasistoller):

Atriyal prematüre bir kompleks (APK) atriyumların sinüs düğümü dışında bir yerden başlayarak olması gerektiğinden erken aktive olması olarak tanımlanır (49). APK'ler yüzey EKG'lerinde beklenen sinüs vurularından önce görülen P dalgalarından morfolojik özellik olarak farklı P dalgaları olarak görünürler (50).

Mekanizma tam olarak izah edilememesine rağmen; bazı çalışmalara göre sık APK'ler sinüs nodu yakınında sinüs nodu disfonksiyonuna neden olan yeniden şekillenmiş atriyal substratlardan kaynaklanabilir (51). APK'ler ekstrasistolik supraventriküler vuruları, supraventriküler koşuları ve 30 saniye altındaki devamsız atriyal fibrilasyon (AF) ritmlerini kapsar (52).

Sağlıklı popülasyonda APK'ler sık izlenir ve sıklıkla benign aritmi olarak değerlendirilirler (53). APK'lerin sıklığı yaşla birlikte artar (53). APK'ler her zaman iyi huylu değildir ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler (5, 54). İyi huylu değerlendirilmesine karşı; APK'ler koroner kalp hastalığı, kronik romatizmal kalp hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, hipertansiyon ve hipertiroidizmi olan hastalarda daha sık görülür (55). APK'ler egzersiz sırasında özellikle yaşlı ve kalp hastalığı olanlarda sıktır (56, 57).

APK'ler sol atriyumu etkilediğinde, benzer yolla VPK'ler sol ventrikülü etkiler, sol atriyumda mekanik disfonksiyona ve olumsuz yeniden şekillenmeye yol açar (58). Sol atriyum mekanik disfonksiyonu ve genişlemesi AF'nin yokluğunda tromboembolizm için risk faktörleridir (59, 60).

Hiçbir nedensel ilişki gösterilememesine rağmen, artan APK aktivitesi AF riskinin artmasıyla ilişkilidir (61, 62). Pulmoner venden köken alan APK'ler AF'nin ana tetikleyicileridir (63).

### 2.5.2 Ventriküler Prematüre Kompleksler:

Ventriküler prematüre kompleks (VPK), atriyum hariç kalbin herhangi bir yerinde ortaya çıkan elektriksel aktivitenin aracılık ettiği ektopik bir atımdır (64). Yapısal kalp hastalığı olmayanlarda en sık kaynaklandığı yer sağ ventrikül çıkım yolu (SVÇY) iken; yapısal kalp hastalığı olanlarda en sık sol ventrikülden kaynaklanır (65).



Şekil 3. APK EKG örneği

Ventriküler ekstrasistol olarak da bilinen ventriküler prematüre kompleks yaygın bir aritmidir (66). Genel popülasyonda rastlantısal VPK' ler en sık aritmi olarak rapor edilmiştir (67). 45-65 yaş grubu arasındaki prevalansı %6 dır ve yaşla birlikte sıklığı artar (68). 75 yaş üstünde prevalans %69 dur (69). VPK' ler kalp yetmezliği, miyokard iskemisi, sol ventrikül hipertrofisi (SVH), idiyopatik ventriküler taşikardi (VT) ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ASVD) gibi kardiyak durumlarla sıklıkla ilişkilidir (64). VPK'ler ayrıca akciğer ya da tiroid hastalıkları, alkol, kafein, amfetamin ya da beta agonist kullanımı gibi kardiyak dışı durumlarla ilişkili ortaya çıkabilir (64). Sık VPK'ler kalp yetmezliği (KY) ya da ventriküler fibrilasyon (VF) riskini arttırabilir ve yapısal kalp hastalığı olanlarda ölüme yol açabilir (70, 71). Sık VPK si olan (standart EKG kaydında 1'den fazla ya da 1 saatlik kayıta 30'dan fazla) kişilerde kardiyak ölüm riski olmayan kişilere göre 2 kat fazladır (72).



Şekil 4. VPK EKG Örneği

### 2.5.3 Atriyal Fibrilasyon (AF) :

Atriyal fibrilasyon (AF) ülkemizde ve dünyada en sık görülen kardiyak aritmi olup, dünya nüfusunun %1-2'sinde izlenmektedir (73) Prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. AF prevalansı 40-50 yaşlarında %0,5'ten az iken, bu oran 80 yaşında %5-15 civarındadır (73).

Atriyal fibrilasyon toplumda en sık görülen ve hastaneye yatışlardan en sık sorumlu olan aritmi türüdür (73). Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal elektriksel aktiviteye bağlı olarak atriyal mekanik işlevlerin bozulduğu bir aritmidir. AF tipik elektrokardiyografi (EKG) bulguları (düzensiz RR aralığı, P dalgasının yokluğu) olan supraventriküler bir aritmidir. AF'nin tespiti için 12 derivasyonlu EKG' de veya en az 30 saniyelik bir ritim şeridinde AF'nin elektrokardiyografik özelliklerinin gösterilmesi gereklidir (73). AF' nin başlamasında ve devam etmesinde otonom sinir sistemi önemli rol oynar (74). Otonom sinir sisteminin iki kolu arasındaki kompleks etkileşimler; kalbin iletim ve refrakter özelliklerinin modifikasyonu ve tetiklenmiş aktiviteyi etkileyerek AF oluşumundan sorumludur (75).

Türkiye'de 1990-2007 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının sonuçları dünyada yapılmış olan diğer çalışma sonuçları ile benzerdir. TEKHARF'te AF prevalansı %1.25 olup, yaşla beraber artış göstermektedir (76).

#### 2.5.3.1 Atriyal Fibrilasyon Sınıflandırılması

Klinik pratikte AF için farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır;

a ) Süresine bağlı olarak

b ) Semptom varlığına bağlı olarak (sessiz-semptomatik)

c) Etiyolojisine bağlı olarak (valvüler-non valvüler )

**a) Süresine Bağlı Olarak 5 Tip AF Tanımlanmıştır (73).**

**1. Yeni Tanı AF:** İlk kez AF saptanan her hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığından ve şiddetinden bağımsız olarak yeni tanı AF olarak kabul edilmektedir. Bu tanım, AF atakları asemptomatik de olabileceğinden AF'nin ilk kez olduğunu göstermez.

**2) Paroksizmal AF:** 7 gün içerisinde spontan ya da kardiyoversiyon (KV) ile sonlanan AF atağıdır. Çoğunlukla 48 saat içinde spontan olarak sinüs ritmine döner. İlk 48 saatten sonra, spontan sinüs ritmine dönüş ihtimali azalır (77).

**3) Persistan (ısrarcı) AF:** 7 günden fazla süren, medikal veya elektriksel KV ile sonlandırılan AF'yi tanımlar.

**4) Uzun Persistan AF:** 1 yıldan uzun süredir AF'si olan bir hastada ritim kontrol yaklaşımının benimsenmesidir.

**5) Permanent (kalıcı) AF:** AF varlığı hasta (veya doktor) tarafından kabul edilip, ritim kontrolü yaklaşımının uygulanmadığı hastalardır. Ritim kontrol yaklaşımının benimsenmesi halinde, aritmi "uzun persistan AF" olarak adlandırılır.

**b) Semptom Varlığına Bağlı Olarak AF Sınıflandırılması**

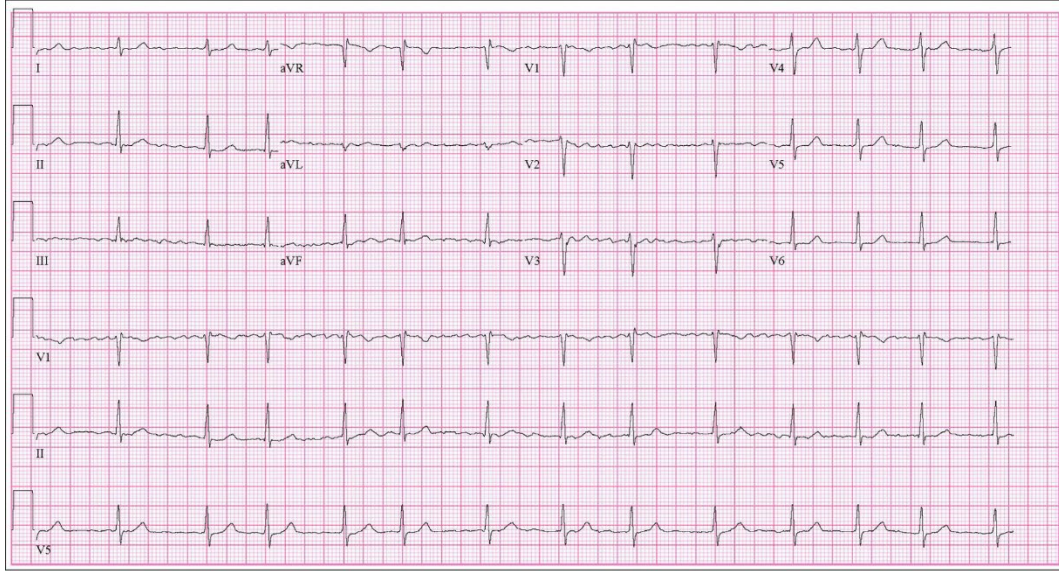
Semptom varlığına bağlı olarak 2 tip AF tanımlanmıştır. Hastada AF semptomlara yol açıyorsa semptomatik AF, herhangi bir semptoma yol açmıyorsa sessiz AF-aseptomatik AF olarak isimlendirilir. Sessiz AF, AF ile ilişkili iskemik inme veya taşikardiyomiyopati gibi bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir veya rastlantısal çekilen EKG ile tanımlanabilir. Sessiz AF geçici AF formlarının herhangi biri olarak gözlenebilir (73).



### c) Etiyolojisine Göre AF Sınıflandırılması

Etiyolojisine göre AF, valvüler ve non-valvüler AF olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. AF romatizmal mitral darlık, protez kapak ve mitral kapak tamirinden herhangi birisinin olması durumunda valvüler AF olarak tanımlanır. Bunların olmadığı durumlarda ise non-valvüler AF olarak tanımlanır (77).

Valvüler-non valvüler AF ayırımı oral antikoagülan tedavi tercihinde önemlidir (78). Valvüler AF’de inme profilaksisi için sadece varfarin tedavisi önerilmektedir (73).



Şekil 5. Atriyal Fibrilasyon EKG örneği

### 2.6 Gastroözofageal Reflü ve Atriyal Fibrilasyon İlişkisi :

GÖRH ya da asit reflü hastalığı ayaktan tedavi veren kliniklere başvurularda en sık kaydedilen gastrointestinal tanıdır (79). Atriyal fibrilasyon (AF) ülkemizde ve dünyada en sık görülen kardiyak aritmi olup, dünya nüfusunun %1-2'sinde izlenmektedir (73). AF sıklıkla iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı, hipertansiyon, kardiyomyopatiler ve diabetes mellitus ile ilişkilidir (80). Bununla birlikte son yıllarda AF oluşumunda obezite, uyku apne sendromu, egzersiz ,alkol kötüye kullanımı ya da diğer intoksikasyonlar, genetik faktörler, gastroözofageal reflü hastalığı, sistemik ya da lokal inflamasyonun rol oynadığına dikkat çekilmiştir (81, 82).



Gastrointestinal sistem hastalıkları ile aritmi arasındaki ilişki ‘Roemheld gastrokardiyak sendromu’ adı altında ilk defa Ludwig Roemheld tarafından, özofago-gastrik uyarıların aritmi ilişkili semptomlara neden olabileceği şeklinde tanımlanmıştır (83). Küçük ölçekli yapılan bir çalışmada GÖRH bulunan kişilerde AF riskinin %39 arttığı gösterilmiştir (84). Tayvan Ulusal Sağlık Sigortası’nın verileri kullanılarak yapılan çalışmada GÖRH bulunan bir milyon kişi taranmıştır. Bu hastaların otuz bininde AF saptanmıştır (85). Özellikle özofagus ve sol atriyumun yakınlığından dolayı gastroözofageal hastalıklar (GÖRH ve özofajit gibi) ve AF arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (86). İlginç olarak GÖRH olan kişilerde defekasyon, soğuk hava, alkol kullanımı ve yağlı yemek yeme sonrası tetiklenen AF gelişimi rapor edilmiştir (87, 88).

Çalışmalar insanlarda AF’nin başlamasında ve devam etmesinde otonom sinir sisteminin önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (80). Yapısal kalp hastalığı olanlarda AF’yi sıklıkla sempatik sinir sistemi başlatır iken; lone AF daha sıklıkla da paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) oluşumunda vagal tonusun artması rol oynar (89, 90).

Olgu raporları ve sınırlı gözlemsel çalışmalar; inflamasyon, otoimmünite ve otonomik stimülasyon gibi mekanizmaları ileri sürerek, GÖRH’ün özellikle de reflü özofajitinin PAF’a neden olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur (80).

GÖRH’ün hangi mekanizma ile AF’ye yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir (80). Etyopatogeneizde köşe taşı olarak kronik inflamasyon ve sempatovagal dengesizlik yatmaktadır (91, 92). Gözlemsel çalışmalar GÖRH ile ilgili semptomu olmayan ancak endoskopi ile özofajit tanısı konulan kişilerde AF gelişme riskinin arttığını ortaya koymuştur (83, 93). GÖRH lokal inflamasyona neden olarak özofagus mukozasının otonomik innervasyonunu değiştirir, özofagus duvarına penetre olarak komşu vagal siniri etkiler. Özofagus ve sol atriyum yakın komşuluğundan dolayı bu etkiyle GÖRH AF’yi tetikler (94). Özofagus mukozasının inflamasyonu lokal reseptörleri etkiler, lokal reseptörler kardiyak ritimde rol oynayan afferent-efferent refleks mekanizmasını etkiler ve sekonder olarak vagal sinir stimülasyonu sonrası AF yi indükler (95).

Bazı çalışmalar proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte asit supresyon tedavisinin AF'ye bağlı semptomları iyileştirdiğini ve AF'nin normal sinüs ritmine dönmesini kolaylaştırdığını ortaya koymuştur (80).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1 Araştırma Popülasyonu**

Araştırmamız kesitsel ve gözleme dayalıdır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen esaslara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma için Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Araştırmaya dahil edilen hastaların hepsinden yazılı onam alındı, onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmamıza Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne 2017 Şubat – 2018 Eylül tarihleri arasında başvurmuş GÖRH ön tanısıyla gastroenteroloji uzmanı tarafından özofagus, mide ve duodenum endoskopisi yapılmış özofajit (50), gastrit (30) tespit edilen, kontrol grubu olarak her iki patoloji tespit edilmeyen (38) hasta dahil edilmiştir. Özofajit sınıflaması Los Angeles Özofajit Sınıflaması'na göre yapılmıştır (96).

#### **3.2. Dışlama Kriterleri**

Gebelik, konjenital ve yapısal kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (eGFR<60), koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, malignite, herhangi bir son dönem hastalık varlığı, bazal ritmin sinüs ritmi dışında bir ritim olması, kardiyak radyofrekans ablasyon veya kriyoablasyon öyküsü, kronik obstruktif akciğer hastalığı, aritmi stimulan özelliği olan ilaç kullanımı (teofilin, beta agonisti vs), endokrin bozukluklar, mide ve/veya özofagus cerrahisi öyküsü dışlanma kriteri olarak kullanıldı.

### **3.3 Endoskopi ve Özofajit, Gastrit Tanımlaması**

İşlem Olympus marka endoskopi cihazıyla deneyimli bir gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Hastalar endoskopik görüntüleme öncesinde bilgilendirildi, yazılı onamları alındı. Duodenumda dahil olmak üzere tüm mide ve özofagus görüntüledi. Gerekli görülen vakalardan biyopsi alınarak patolojik incelemeye gönderildi. Alınan görüntüler kaydedilerek saklandı. Gastrit tanımı için Sydney Sınıflaması kullanıldı (97). Özofajit sınıflaması Los Angeles Özofajit Sınıflaması' na göre yapılmıştır (96).

### **3.4 Ritim Holter Kaydı**

Ritim holteri kaydında DMS 300 3A marka holter cihazı kullanıldı. Holter cihazı hastaların üzerinde en az 24 saat kaldı. Tüm hastaların işlem öncesi beta bloker ilaç kullanımları 4 yarılanma süresi geçecek şekilde kesildi. Ritm holter kaydına başlamadan önce oluşabilecek sorunlar ve çözümler hakkında bilgilendirmeler yapıldı. Çarpıntı hissi oluştuğunda olay kayıt tuşuna basması istendi. Kayıtlar elde edildikten sonra bilgisayara aktarıldı. Ön inceleme yapılarak tüm parazit kayıtlar silindi. Ardından aritmi yönünden değerlendirme yapıldı. APK, VPK ve diğer aritmilerin varlığı incelendi. APK ve/veya VPK varlığında sayısı hesaplanarak kayıt edildi. Uygunsuz APK ve VPK kayıtları dışlandı.

### **3.5 APK ve VPK Tanımı**

24 saatlik ritm holter takibinde belirlendi ve tanımlamasında Minnesota kod kriterleri (Minnesota codes 8.1.1 ve 8.1.2) kullanıldı (98).

### **3.6 Ekokardiyografik Değerlendirme**

Hastaların ekokardiyografik ölçümleri General Elektronik Vivid S3 EKO cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntüden sol atriyum (LA) çapı, septum (IVS) ve arka duvar (PW) kalınlıkları alındı. Apikal dört boşluk görüntüden modifiye simpson metodu ile SVEF hesaplandı (99).

### 3.7 Biyokimyasal Parametreler

Hastalardan alınan serumdan ölçülmüş olan glukoz, kreatinin, CKD-EPI yöntemiyle hesaplanan GFR değerleri, hemogram, trombosit, lökosit, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, total kolesterol, trigliserit düzeyleri, AST, ALT değerleri kaydedildi.

### 3.8 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar için SPSS istatistik yazılımı (Windows için SPSS 18.0, Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca olarak verilmiştir; kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlanmıştır. Veriler Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılım için test edildi. Normal dağılımlı sürekli değişkenler Student t testi ve anormal dağılım değişkenleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve Chisquare testi iki grup arasındaki kategorik değişkenler için kullanıldı. Ortalama değerler normal dağılmış değişkenler için ANOVA ve farklı gruplar arasında normal olmayan rahatsızlıklar için Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde önemli ölçüde farklı olsalar bile, bağımsız değişkenlerin çok çeşitli analizi için lineer ve lojistik regresyon analizleri kullanılmıştır. Tüm anlamlılık testleri iki uçluydu. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olarak tanımlandı.

## 4. BULGULAR

Üç grup arasında yapılan tek değişkenli analizde cinsiyet dışında demografik karakteristiklerde, ekokardiyografik parametrelerde ve medikal

**Tablo 3. Çalışma Popülasyonunun Karakteristik Özellikleri**

Gruplar	Kontrol (n=38)	GÖRH+Özofajit (n=50)	GÖRH+Gastrit (n=30)	P
Yaş	44 $\pm$ 12 (54)	45 $\pm$ 13 (57)	48 $\pm$ 13 (67)	NS
Cinsiyet (E)	% 38	% 66	% 53	0,034
HT	% 32	% 28	% 23	NS
DM	% 0	% 8	% 7	NS
HPL	% 3	% 10	% 7	NS
Sis TA	122 $\pm$ 9 (55)	123 $\pm$ 8 (60)	123 $\pm$ 8 (61)	NS

Dia TA	77±5 (68)	76±6 (57)	74±8 (51)	NS
LVEF	62±2.9 (55)	62.3±3 (59)	62.4±4.3 (64)	NS
İVS kalınlığı	1.0±0.2 (56)	1.0±0.1 (60)	1.0±0.2 (64)	NS
PW kalınlığı	0.9±0.1 (60)	0.9±0.1 (61)	0.9±0.2 (58)	NS
LA boyutu	34.5±4.4 (51)	36.0±2.4 (65)	36.0±5.5 (59)	NS
VPK (%)	% 24.3	% 50	% 70	0.001
VPK (sayı)	33±99 (47)	24±72 (60)	33±78 (72)	0.005
APK (%)	% 35.1	% 82	% 93.3	<0.001
APK (sayı)	9±21 (32)	66±209 (67)	52±34 (79)	<0.001
PSVT	% 10.8	% 4	% 6.7	NS
PAF	% 0	% 2	% 3.3	NS
<b>İlaç kullanımı</b>				
Beta bloker	% 13.5	% 18	% 13.3	NS
KKB	% 10.8	% 4	% 0	NS
ACEİ	% 16.2	% 16	%23.3	NS
ARB	% 2.7	% 6	% 0	NS
Statin	% 5.4	% 10	% 6.7	NS
PPİ	% 27	% 100	% 100	NS

E:Erkek, HT:Hipertansiyon, DM:Diabetes Mellitus, HPL:Hiperlipidemi, Sis TA:Sistolik Tansiyon Arteriyel, Dia Ta:Diyastolik Tansiyon Arteriyel, LVEF:Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, İVS:İnterventriküler Septum, PW:Posteriyor Duvar, LA:Sol Atriyum, VPK:Ventriküler Prematüre Kontraksiyon, APK:Atriyal Prematüre Kontraksiyon. PSVT:Paroksizmal Supraventriküler Taşikardi, PAF:Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon, KKB:Kalsiyum Kanal Blokeri, ACEİ:Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü, ARB:Anjiyotensin Reseptör Blokeri, PPİ:Proton Pompa İnhibitörü

tedavide anlamlı bir farklılık yoktu. Kontrol grubuna göre özofajitli ve gastritli hastalarda kadın cinsiyet oranı belirgin düzeyde daha yüksekti (38%, 66%, 53% p=0.034). Kontrol grubu hastalarının %35,1' inde APK mevcut iken özofajitli hastalarda %82, gastritli hastalarda ise %93,3 oranıyla APK önemli ölçüde daha yüksek tespit edildi (p<<0.001). Kontrol grubuna göre APK sayısı özofajitli ve gastritli hastalarda ciddi oranda daha yüksekti (sırasıyla 9±21 (32), 66±209(67), 52±34 (79) atım/24 saat; p <0.001). Benzer durum VPK, içinde söz konusuydu. Kontrol grubuna göre VPK tespit edilen hasta oranı hem özofajitli hem de gastritli hasta gruplarında daha yüksekti ( sırasıyla 24.3%, 50.0%, 70.0%; p=0.001). Ayrıca ortalama VPK sayısı özofajitli ve gastritli hastalarda daha yüksekti (33±99 (47), 24±72 (60), 33±78 (72) atım/24 saat; P=0.005). Paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) kontrol gurubuna göre her ne kadar özofajit ve gastritli grupta daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. APK ve VPK gelişimiyle ilişkili parametreleri belirleme amacıyla yaptığımız çok değişkenli analiz sonucunda; APK ile bağımsız ilişkiye sahip parametreler GÖRH ve özofajit birlikteliği (OR (CI%95)= 8.657 (3.151-23.782); p<<0.001), GÖRH ve gastrit birlikteliği idi (OR (CI%95)= 24.552 (4.954-121.68), p<0.001). VPK ile bağımsız ilişkiye sahip

parametreler ise yaş (OR (CI%95)=1.034 (1.001-1.069) yıl, p=0.043), GÖRH + özofajit (OR (CI%95)=3.089 (1.194-7.992) p=0.020) ve GÖRH + gastrit (OR (CI%95)= 6.716 (2.232-20.213), p=0.018) olarak tespit ettik.

**Tablo 4. APK ve VPK Gelişimi İle İlgili Çok Değişkenli Regresyon Analizi**

<b>Bağımlı Değişkenler: APK</b>		
<b>Bağımsız Değişkenler</b>	<b>P Değeri</b>	<b>OR (CI %95)</b>
Yaş (yıl)	0.096	1.036 (0.994-1.080)
Kontrol	<0.001	
GÖRH+Özofajit	<0.001	8.657 (3.151-23.782)
GÖRH+Gastrit	<0.001	24.552 (4.954-121.68)
<b>Sabit</b>	0.682	0.671
<b>Bağımlı Değişkenler: VPK</b>		
<b>Bağımsız Değişkenler</b>	<b>P Değeri</b>	<b>OR (CI %95)</b>
Yaş (yıl)	0.043	1.034 (1.001-1.069)
Kontrol	0.003	
GÖRH+Özofajit	0.020	3.089 (1.194-7.992)
GÖRH+Gastrit		6.716 (2.232-20.213)
<b>Sabit</b>	0.038	0.194

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırmanın sonucunda biz GÖRH ile birliktelik gösteren özofajitin ve gastritin APK ve de VPK ile bağımsız bir ilişkiye sahip olduğunu bulduk. Bu sonuç ilk olarak bizim araştırmamızda ortaya konmuştur.

Son yıllarda gastorintestinal sistem (özellikle özofagus) ile kardiyovasküler sistem arasında fonksiyonel bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (100, 101, 102). Gastrointestinal sistem hastalıkları ile aritmi arasındaki ilişki 'Roemheld gastrokardiyak sendromu' adı altında ilk defa Ludwig Roemheld tarafından, özofago-gastrik uyarıların aritmi ilişkili semptomlara neden olabileceği şeklinde tanımlanmıştır (83).

Daha önce AF ile gösterilen ilişkide olduğu gibi özofajit, gastrit ile APK, VPK arasındaki olası ilişkinin mekanizması spekülatiftir. Fakat biz de inflamasyonun ve sempatovagal imbalansın etiyopatogenezde köşe taşları olduğunu düşünüyoruz.

GÖRH hastalığında asit reflüsü özofagusta refleks olarak vagal stimülasyonda artışa yol açar. Özellikle özofajitli hastalarda gelişen mukozal doku hasarı sonrası endoteli hasar görmüş hastalarda asit içeriğinin vagal sinir uçlarının bulunduğu özofagusun diğer katmanlarına ulaşımı kolaylaştırır ve kronik inflamasyona neden olur. Benzer bir durumda gastritli hastalarda söz konusudur. Helicobacter Pylori ve diğer faktörler nedeniyle mide mukozasının hasar görmesi mide asit içeriğinin vagus sinir uçlarına temasını kolaylaştırır. Özellikle Helicobacter pylori'ye bağlı kronik gastriti olan hastalarda kronik inflamatuvar sürecin etkisiyle atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve hatta Maltoma gibi hastalıklarda gözlenmektedir. Kronik inflamasyon hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır.

Yapısal kalp hastalığı olmayanlarda vagal aktivasyonun AF ile olan ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Rieder F. ve arkadaşları özofagusun asit stimülasyonu sonucunda sürekli elektrogram kaydında vagal ve sempatik dengeyi değiştirerek aritmi geliştirebileceğini göstermişlerdir (103). Ayrıca vagal stimülasyonun atriyal rekrakter periyodu kısalttığı kanıtlanmıştır; böylece intra-atriyal reentri dolaşım kolaylaşmıştır (104). David A. Johnson ve arkadaşları 32 hastada 24 saat boyunca intraözofageal PH değeriyle birlikte kardiyak ritmi eş zamanlı takip etmişler ve sonuçta özofageal asit stimülasyonunun kardiyak otonom refleksi ortaya çıkardığını, bu hastalarda asit supresyonu yapılmasının kardiyak semptomları iyileştirdiğini göstermişlerdir (105). Vagal stimülasyonun atriyal aritmi gelişimini artırıcı yönde etki göstermesinin aksine özellikle miyokard enfarktüsü sonrası malign ventriküler aritmi gelişiminden koruyucu olduğuna dair veriler de mevcuttur (106). Enfarkt sonrası gelişen ventriküler aritminin genel olarak kabul gören mekanizması reentri olduğu düşünülürse parasempatik tonus artışı ventriküler reentri üzerinde önleyici yönde rol oynuyor olabilir. Reentride dinamik değişiklik gösteren tek faktör membran potansiyelidir ve sempatik-

parasempatik dengenin parasempatik yöne kayması muhtemelen membran potansiyelinde değişikliğe neden olarak bu koruyucu etkiden sorumlu olabilir (107). Bu durum her ne kadar bizim bulgularımızla ters bir durum gibi görünse de sempatik-parasempatik dengenin ventriküler aritmilerle ilişkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Y.G. Wang ve arkadaşlarının yaptığı klinik araştırma vagal tonus artışının kardiyak arimilerle ilişkisini belirlemede önemli yol göstericidir. Asetilkolinin geri çekilmesi kalsiyumun cAMP aracılı stimülasyonuna neden olur. Böylece hücre içi kalsiyum aşırı derecede artar ve geç art depolarizasyonların başlamasına neden olur (108). Bu mekanizmalar vagal sinir aktivitesinin geri çekilmesi ile ortaya çıkan tetiklenmiş ve/veya spontan atriyal depolarizasyonları üretebilir (109). Bu sonucu destekleyen bir araştırma da Karaman ve arkadaşları afterdepolarizasyonun VES gelişiminde rol oynayabileceğini göstermişlerdir (110). İdiyopatik SVÇY VT sağ ventrikül çıkış yolundan kaynaklanan sık VPK ve nonsustained VT atakları ile karakterize ritim bozukluğudur. Klinik araştırmalar SVÇY VT gelişiminde en önemli fizyopatolojik mekanizmanın cAMP aracılı gecikmiş after depolarizasyon olduğunu göstermiştir (111). Geç after depolarizasyonun ventriküler ve atriyal aritmilerle olan ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda adenozin çekilmesine bağlı rebound gelişen after depolarizasyon gastrit ve özofajitli hastalarda APK, VPK gelişiminde rol oynayabilir.

Vagal stimülasyon dışında özofajit ve gastritin kronik inflamatuvar özelliği aritmi gelişiminde rol oynayabilecek bir diğer önemli mekanizma olabilir (112). Özellikle gastrit hastalarında Helicobacter Pylori'nin kronik infeksiyonu günümüzde oldukça iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Rekürren asit sekresyonları mukozal inflamasyonu ve IL-1B ve IL-6 sekresyonunu artırır . Bu sitokinler AF patogenezinde merkezi rol oynar (113, 114). Diğer yandan Evaristo Fernández-Sada ve arkadaşları rat modeli üzerinde yaptıkları araştırmada sitokinlerin ventriküler aritmi gelişiminde rol oynayabileceğini gösterdiler (115). Albert CM ve arkadaşları yaptığı araştırmada 17 yıllık takipte artmış crp düzeyinin sağlıklı erkeklerde artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu buldular ve olası mekanizmalardan biri olarak kronik inflamasyonun oluşturduğu miyokardiyal fibrozisin reentri



aracılığıyla ventrikuler aritmi artışı olduğunu öne sürdüler (116). Ayrıca yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin fibrozis oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (117). Kobayashi H. ve ark romatoidli hastalarda MRI ile miyokardial fibrozis gelişiminde artış olduğunu belirlemiştir (118). Lokal olarak salgılanan inflamatuvar mediatörlerin sistemik etkisi sonucunda kardiyak dokularda fibrozis oluşabilir. Bu da hem atrial hem de ventrikülde aritmi oluşumu için zemin hazırlayabilir. Bu durum özofajit ve gastritli hastalarda APK ve VPK gelişimiyle ilişkili diğer bir mekanizma olabilir.

Hiatal herni bazı hastalarda GÖRH gelişiminde rol oynayabilir. Daha önce yapılan araştırmalarda hiatal herni ve atriyal aritmi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (114, 119, 120). Duygu H. ve arkadaşları geniş paraözofageal herni ile persistan AF arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (120). Bu ilişkinin olası mekanizması olarak atriya üzerine meydana gelen mekanik bası olabileceği düşünülmüştür (119). Mekanik bası sonucunda atriyum ve/veya ventrikülde lokal iskemi ve/veya blok, hiatal hernide gelişen kardiyak aritmilerde rol oynayabilir (119).

Daha önce yapılan araştırmalarda APK'nin AF'yi tetikleyici etkisinin olduğu APK'nin ortadan kaldırılmasıyla AF rekürrensünün azaldığı göz önüne alınırsa, özofajit ve gastritli hastalarda APK gelişimi AF gelişiminde rol oynayabilir. Benzer bir şekilde özellikle sık idiyopatik VPK bağlı gelişen sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun nedeni de GÖRH'e bağlı gelişen özofajit ve/veya gastrit olabilir. Dolayısıyla antiaritmik ve/veya elektrofizyolojik kökenli tedavi seçenekleri dışında özofajit ve gastritin tedavi edilmesi APK, VPK gelişimini önleyebilir. Bu sayede idiyopatik AF sıklığının azalmasında, VPK'ye bağlı gelişen sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişmesinin önlenmesinde ve bu sayede kardiyovasküler mortalite, morbidite ve inmenin azalmasında faydalı olabilir. Bu nedenle bu konuyla ilgili yapılacak klinik araştırmaların yol gösterici olacağını düşünüyoruz.

### **Çalışmanın Kısıtlılıkları**

Bu araştırma sınırlı sayıda hasta grubunda yapılmıştır, daha geniş hasta popülasyonu üzerinde yapılacak araştırmalarla desteklenmesi klinik uygulamada daha yararlı sonuçlar ortaya koyabilir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu araştırma bize GÖRH hastalığına bağlı gelişen özofajit ve/veya gastrit APK, VPK varlığıyla diğer nedenlerden bağımsız bir ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu yüzden nedeni belirlenemeyen APK ve VPK varlığında altta yatan nedenin bu iki gastrointestinal problemin olabileceği düşünölmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Folarin VA, Fitzsimmons PJ, Kruyer WB. Holter monitor findings in asymptomatic male military aviators without structural heart disease. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2001;72(9):836-8.
2. Huang Bt, Huang Fy, Peng Y, Liao Yb, Chen F, Xia Tl, et al. Relation of premature atrial complexes with stroke and death: Systematic review and meta-analysis. *Clinical cardiology*. 2017;40(11):962-9.
3. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(10):659-66.
4. Yamane T, Date T, Kanzaki Y, Inada K, Matsuo S, Shibayama K, et al. Behavior of atrial ectopic beats before and after pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a reduction in the number and arrhythmogenicity of ectopic firings. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1421-7.
5. Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, Soliman EZ. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *The American journal of cardiology*. 2014;114(1):59-64.
6. Yang J, Dudum R, Mandyam MC, Marcus GM. Characteristics of Unselected High-Burden Premature Ventricular Contraction Patients. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2014;37(12):1671-80.
7. Dent J, El-Serag H, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
8. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(6):657-67.
9. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87.e3.
10. Bor S, Vardar R, Vardar E, Takamz S, Mungan ZA. T2014 Endoscopic Findings of Gastroesophageal Reflux Disease in Turkey: Multicenter Prospective Study (Gorhen). *Gastroenterology*. 2008;134(4):A-600.
11. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet (London, England)*. 1984;1(8390):1311-5.
12. Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, Sarnelli G, Loffredo F, Efficie E, et al. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(2):361-70.
13. Yan J, She Q, Zhang Y, Cui C, Zhang G. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(11).
14. Doğan İJGG. Gastroözofageal reflü hastalığı: Epidemiyoloji ve klinik. 2009:77-80.
15. KANTARÇEKEN BJTKJoGST. Gastroözofageal reflü hastalığında patogenezi. 2008;1(3):4-16.
16. Doğan İ. Gastroözofageal reflü hastalığı: Epidemiyoloji ve klinik. *Güncel Gastroenteroloji*. 2009:77-80.
17. Haque M, Wyeth J, Stace N, Talley N, Green RJNZmj. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. 2000;113(1110):178.

18. Mungan ZJTJG. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: a population-based cross-sectional study. 2012;23(4):323-32.
19. Richter JJEjog, hepatology. Do we know the cause of reflux disease? 1999;11:S3-9.
20. Yamada T AD, Laine L, Owyang C, Powel DW (eds). . Textbook of Gastroenterology, Chapter 58, 3. edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 1235-1263, 1999. 1999.
21. Calabrese C, Fabbri A, Bortolotti M, Cenacchi G, Areni A, Scialpi C, et al. Dilated intercellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. 2003;18(5):525-32.
22. Dobrucalı A. GASTROÖZOFAGGAL REFLÜ HASTALIĞI.
23. Flook N, Jones R, Vakil NJCFP. Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: Putting the Montreal definition into practice. 2008;54(5):701-5.
24. DeVault KR, Castell DOJTAjog. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. 2005;100(1):190.
25. Cecil. CECIL Essentials Of Medicine 7 th Edition Türkçe Baskı. Özofagus Hastalıkları 385. 2008.
26. Richter JEJTAjotms. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. 2003;326(5):300-8.
27. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama KJWJoGW. Strategy for treatment of nonerosive reflux disease in Asia. 2008;14(20):3123.
28. Zagari RM, Fuccio L, Wallander M-A, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: Loiano-Monghidoro study. 2008.
29. JE R. Severe Reflux Esophagitis. Gastrointest Endosc Clin North AmOct;4(4):677-98. 1999.
30. ÜNAL NG, BOR SJTKJoGST. Gastroözofagial Reflü Hastalığı. 2011;4(2):9-25.
31. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults–update 2004. 2005;19(1):15-35.
32. RM B. Diagnosis and Management of GER. Current Paediatrics, 11:269-275. 2001.
33. A. D. Özofagus Hastalıkları, İç hastalıkları. Ed: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A İstanbul Medikal Yayıncılık; 751-762, . 2005.
34. Cecil. Cecil 7 th Edition Türkçe Baskı. 386.
35. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The American journal of gastroenterology. 2005;100(1):190.
36. Keskin M, Bor S. Gastroözofageal Reflü Hastalığı. Türk Toraks Dergisi. 2013;14(supplement 3):11-7.
37. Shields TW. General thoracic surgery: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
38. Buttar NS, Falk GW, editors. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.
39. DiMarino AJ, Cohen S. The adrenergic control of lower esophageal sphincter function: an experimental model of denervation supersensitivity. The Journal of clinical investigation. 1973;52(9):2264-71.

40. Fournet J, Snape WJ, Cohen S. Sympathetic control of lower esophageal sphincter function in the cat: action of direct cervical and splanchnic nerve stimulation. *The Journal of clinical investigation*. 1979;63(4):562-70.
41. Dent J, Holloway R, Toouli J, Dodds W. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29(8):1020-8.
42. Moss S, Arnold R, Tytgat G, Spechler S, Delle Fave G, Rosin D, et al. Consensus statement for management of gastroesophageal reflux disease: Result of workshop meeting at Yale University School of Medicine, Department of Surgery, November 16 and 17, 1997. *Journal of clinical gastroenterology*. 1998;27(1):6-12.
43. Mehmet İ, ARHAN M, ÖDEMİŞ B, ATASEVEN H, YÜKSEL İ, ERTUĞRUL İ, et al. endoskopik olarak tanımlanan gastrit ile histolojik bulgular arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2009;8(1):12-7.
44. Cecil. Cecil 7 th Edition Türkçe Baskı. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 392. 2008.
45. Cecil. CECIL Essentials Of Medicine 7 th Edition Türkçe Baskı. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 393. 2008.
46. Cecil. CECIL Essentials Of Medicine 7 th Edition Türkçe Baskı. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları 394. 2008.
47. Cecil. CECIL 7 th Edition Türkçe Baskı. Kardiyak Aritmiler 118. 2008.
48. Cecil. CECIL 7 th Edition Türkçe Baskı. Kardiyak Aritmiler 119. 2008.
49. Cecil. CECIL Essentials Of Medicine 7 th Edition Türkçe Baskı. Kardiyak Aritmiler 120. 2008.
50. Cecil. CECIL Essentials Of Medicine 7 th Edition Türkçe Baskı. Kardiak Aritmiler 120. 2008.
51. Chang H-Y, Lin Y-J, Lo L-W, Chang S-L, Hu Y-F, Li C-H, et al. Sinus node dysfunction in atrial fibrillation patients: the evidence of regional atrial substrate remodelling. *Europace*. 2012;15(2):205-11.
52. Sejr MH, Riahi S, Larsen TB, Nielsen JC, Nielsen PB. Premature atrial complexes in an ischemic stroke population and risk of recurrent stroke: a systematic review. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2017;15(6):447-55.
53. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy J-C, Felber Dietrich D, Imboden M, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*. 2012;126(19):2302-8.
54. Chong B-H, Pong V, Lam K-F, Liu S, Zuo M-L, Lau Y-F, et al. Frequent premature atrial complexes predict new occurrence of atrial fibrillation and adverse cardiovascular events. *Europace*. 2011;14(7):942-7.
55. Wustmann K, Kucera J, Zanchi A, Burow A, Stuber T, Chappuis B, et al. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6):2104-8.
56. Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of heart failure*. 2011;13(4):347-57.
57. O'Connor F, Mayuga R, Arrington C, Fleg J. Do echocardiographic changes explain the age-associated increase in exercise-induced supraventricular arrhythmias? *Aging Clinical and Experimental Research*. 1997;9(1-2):120-6.
58. John AG, Hirsch GA, Stoddard MF. Frequent premature atrial contractions impair left atrial contractile function and promote adverse left atrial remodeling. *Echocardiography*. 2018;35(9):1310-7.

59. Overvad TF, Nielsen PB, Larsen TB, Søgaard P. Left atrial size and risk of stroke in patients in sinus rhythm. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(08):206-19.
60. Lee MJ, Park S-J, Yoon CH, Hwang J-w, Ryoo S, Kim SJ, et al. Association of left atrial enlargement with cortical infarction in subjects with patent foramen ovale. *Journal of stroke*. 2016;18(3):304.
61. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010;121(17):1904.
62. Weber-Krüger M, Gröschel K, Mende M, Seegers J, Lahno R, Haase B, et al. Excessive supraventricular ectopic activity is indicative of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia. *PLoS One*. 2013;8(6):e67602.
63. Chen S-A, Hsieh M-H, Tai C-T, Tsai C-F, Prakash V, Yu W-C, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*. 1999;100(18):1879-86.
64. Laplante L, Benzaquen BS. A review of the potential pathogenicity and management of frequent premature ventricular contractions. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39(7):723-30.
65. Penela D, Taxis CVHV, Aguinaga L, Fernández-Armenta J, Mont L, Castel MA, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1195-202.
66. Massing MW, Simpson Jr RJ, Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort). *The American journal of cardiology*. 2006;98(12):1609-12.
67. Cheriya P, He F, Peters I, Li X, Alagona Jr P, Wu C, et al. Relation of atrial and/or ventricular premature complexes on a two-minute rhythm strip to the risk of sudden cardiac death (the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *The American journal of cardiology*. 2011;107(2):151-5.
68. Simpson Jr RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Prevalence of premature ventricular contractions in a population of African American and white men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American heart journal*. 2002;143(3):535-40.
69. Cha Y-M, Lee GK, Klarich KW, Grogan M. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(1):229-36.
70. Le VV, Mitiku T, Hadley D, Myers J, Froelicher VF. Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2010;15(1):56-62.
71. Engel G, Beckerman JG, Froelicher VF, Yamazaki T, Chen HA, Richardson K, et al. Electrocardiographic arrhythmia risk testing. *Current problems in cardiology*. 2004;29(7):365-432.
72. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *The American journal of cardiology*. 2013;112(8):1263-70.
73. Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. 2016.
74. Gallo C, Bocchino PP, Magnano M, Gaido L, Zema D, Battaglia A, et al. Autonomic tone activity before the onset of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(3):304-14.
75. Olshansky B. Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;48(1):57-78.

76. Uyarel H, Onat A, Yuksel H, Can G, Ordu S, Dursunoglu D. [Incidence, prevalence, and mortality estimates for chronic atrial fibrillation in Turkish adults]. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir.* 2008;36(4):214-22.
77. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Conti JB, 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. 2014;64(21):2246-80.
78. Members ATF, Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. 2012;33(21):2719-47.
79. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(9):2128.
80. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clinical cardiology.* 2012;35(3):180-6.
81. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007;50(21):2021-8.
82. Turagam MK, Velagapudi P, Kocheril AG. Atrial fibrillation in athletes. *The American journal of cardiology.* 2012;109(2):296-302.
83. Gerson L, Friday K, Triadafilopoulos G. Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias. *Journal of clinical gastroenterology.* 2006;40(9):828-32.
84. Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, Jackson J, Wu T, Hamm C. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease.* 2009;32(10):584-7.
85. Huang C-C, Chan W-L, Luo J-C, Chen Y-C, Chen T-J, Chung C-M, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One.* 2012;7(10):e47575.
86. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Ep Europace.* 2017;19(1):16-20.
87. Gillinov AM, Rice TW. Prandial atrial fibrillation: off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair. *The Annals of thoracic surgery.* 2004;78(5):1836-8.
88. Gordon J, Saleem SM, Ngaage DL, Thorpe JA. Swallow syncope associated with paroxysmal atrial fibrillation. *European journal of cardio-thoracic surgery.* 2002;21(3):587-90.
89. Alessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;103(5):769-77.
90. Huang J-L, Wen Z-C, Lee W-L, Chang M-S, Chen S-A. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *International journal of cardiology.* 1998;66(3):275-83.
91. Chen P-S, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4(3):S61-S4.
92. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;109(22):2724-6.

93. Weigl M, Gschwantler M, Gatterer E, Finsterer J, Stollberger C. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. *Southern medical journal*. 2003;96(11):1128-33.
94. Smith KJ, Hall SM. Factors directly affecting impulse transmission in inflammatory demyelinating disease: recent advances in our understanding. *Current opinion in neurology*. 2001;14(3):289-98.
95. Newton M, Kamm M, Soediono P, Milner P, Burnham W, Burnstock G. Oesophageal epithelial innervation in health and reflux oesophagitis. *Gut*. 1999;44(3):317-22.
96. Lundell L, Dent J, Bennett J, Blum A, Armstrong D, Galmiche J, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80.
97. PRICE AB. The Sydney system: histological division. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1991;6(3):209-22.
98. Pineas R, Blackburn H, Crow R. The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures for measurement and classification. Boston: Wright-PSG. 1982.
99. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
100. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology*. 1990;99(1):71-3.
101. Paterson W, Abdollah H, Beck I, Da Costa L. Ambulatory esophageal manometry, pH-metry, and Holter ECG monitoring in patients with atypical chest pain. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(5):795-802.
102. BREMBILLA-PERROT B, Marcon F, Bosser G, Lucron H, Houriez P, Claudon O, et al. Paroxysmal tachycardia in children and teenagers with normal sinus rhythm and without heart disease. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2001;24(1):41-5.
103. Rieder F, Cheng L, Harnett KM, Chak A, Cooper GS, Isenberg G, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology*. 2007;132(1):154-65.
104. Alessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circulation research*. 1973;33(1):54-62.
105. Johnson DA. GERD Symptoms linked to cardiac dysrhythmias. *J Watch Gastroenterol—2006, Sep*. 2006;29.
106. Ng GA. Vagal modulation of cardiac ventricular arrhythmia. *Experimental physiology*. 2014;99(2):295-9.
107. Weiss JN, Chen P-S, Qu Z, Karagueuzian HS, Garfinkel A. Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circulation Research*. 2000;87(12):1103-7.
108. Y.G. Wang JH, L.A. Blatter, and S.L. Lipsius. . *Circulation*. Withdrawal of Acetylcholine Elicits Ca<sup>2+</sup>-Induced Delayed Afterdepolarizations in Cat Atrial Myocytes. 1997.
109. Ehara T, Mitsuiye T. Transient increase in the slow inward current following acetylcholine removal in catecholamine-treated guinea-pig Purkinje fibers. *The Japanese journal of physiology*. 1984;34(4):775-9.



110. Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Akar I, Ozturk M, Yanik A, et al. Is There any Relationship Between Myocardial Repolarization Parameters and the Frequency of Ventricular Premature Contractions? *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018;110(6):534-41.
111. Iwai S, Cantillon DJ, Kim RJ, Markowitz SM, Mittal S, Stein KM, et al. Right and left ventricular outflow tract tachycardias: evidence for a common electrophysiologic mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(10):1052-8.
112. Yamashita T, Sekiguchi A, Iwasaki YK, Date T, Sagara K, Tanabe H, et al. Recruitment of immune cells across atrial endocardium in human atrial fibrillation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2010;74(2):262-70.
113. Osmancik P, Peroutka Z, Budera P, Herman D, Stros P, Straka Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. *European cytokine network*. 2010;21(4):278-84.
114. Landmark K, Storstein O. Ectopic atrial tachycardia on swallowing. Report on favourable effect of verapamil. *Acta Med Scand*. 1979;205(3):251-4.
115. Fernandez-Sada E, Torres-Quintanilla A, Silva-Platas C, Garcia N, Willis BC, Rodriguez-Rodriguez C, et al. Proinflammatory Cytokines Are Soluble Mediators Linked with Ventricular Arrhythmias and Contractile Dysfunction in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:7682569.
116. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105(22):2595-9.
117. Nicoletti A, Michel JB. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovascular research*. 1999;41(3):532-43.
118. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis care & research*. 2017;69(9):1304-11.
119. Schilling RJ, Kaye GC. Paroxysmal atrial flutter suppressed by repair of a large paraesophageal hernia. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1998;21(6):1303-5.
120. Duygu H, Ozerkan F, Saygi S, Akyuz S. Persistent atrial fibrillation associated with gastroesophageal reflux accompanied by hiatal hernia. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2008;8(2):164-5.