

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ



**KARDİYAK BYPASS CERRAHİSİ SONRASI GELİŞEN
ATRİYAL FİBRİLASYON PATOGENEZİNDE TOTAL OKSİDATİF
STRES(TOS),TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE(TAK) VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİNİN(OSI) ROLÜ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR.VEYSEL OKTAY

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ZERRİN YİĞİT

İSTANBUL 2013

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde görev yaptığım sürede bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı bulduğum tüm hocalarıma saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince ve tezimin gerçekleştirilmesi aşamasında bana daima destek olan ve yol gösteren kıymetli hocam Sayın Prof.Dr.Zerrin YİĞİT'e teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmam sırasında verdikleri katkı ve destek nedeniyle KVC öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr.Gürkan Çetin'e, Prof.Dr.Murat Mert'e, Doç.Dr.Alican Hatemi'ye ve Uzm.Dr.Cenk Eray Yıldız'a, tüm cerrahi yoğun bakım ve servis çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasının sağlıklı yürütülebilmesi için özveriyle çalışan Sayın Doç.Dr.Ayşem KAYA başta olmak üzere Sevcan Güntürk, Funda Aydın ve diğer tüm laboratuvar çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Ahmet Yıldız, Uz.Dr.Okay Abacı ve Uz.Dr.Cüneyt Kocaş başta olmak üzere diğer tüm uzmanlarımıza ve beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum eş kıdemlerim Dr.Onur Baydar, Dr.Ümit Yaşar Sinan, Dr.İsmail Polat Canbolat ve Dr.Gürkan İmre'ye ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni yetiştiren anne ve babama, eğitim hayatım boyunca örnek aldığım ve desteğini her zaman yanında hissettiğim kardeşim Uz.Dr.Gülşah Tanyıldız'a şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ-----	2
KISALTMALAR-----	7/8
TABLolar-----	9/10
ŞEKİL VE GRAFİKLER-----	10
1.ÖZET-----	11/13
2.SUMMARY-----	13/14
3.GİRİŞ VE AMAÇ-----	14/15
4.GENEL BİLGİLER-----	15
4.1 Epidemiyoloji-----	16
4.1.1 Atriyal fibrilasyonla ilişkili klinik olaylar ve sonuçları-----	16
4.1.2 Atriyal fibrilasyon patogeneğine katkı sağlayan klinik durumlar-----	17
4.2 Atriyal fibrilasyon mekanizmaları-----	19
4.2.1 Atriyal faktörler-----	19
4.2.2 Elektrofizyolojik mekanizmalar-----	20
4.2.3 Genetik yatkınlık-----	20
4.3 Postoperatif atriyal fibrilasyon-----	20
4.3.1 Patofizyoloji-----	21
4.3.1.1 Yapısal yeniden şekillenme-----	21
4.3.1.2 Elektriksel yeniden şekillenme-----	21

4.3.1.2.1 Otonom sinir sistemi ve hormonal sistemdeki değişiklikler-----	21
4.3.1.2.2 Atriyal gerilim-----	22
4.3.1.2.3 İnflamasyon-----	22
4.3.1.2.4 Oksidatif stres-----	23
4.4 Atriyal fibrilasyon tanımlaması, çeşitleri ve inisiyal değerlendirme-----	23
4.4.1 Tanım-----	23
4.4.2 Atriyal fibrilasyon tipleri-----	23
4.4.3 AF hastalarında inisiyal değerlendirme-----	24
4.5 Atriyal fibrilasyonda tedavi-----	26
4.5.1 Antitrombotik tedavi -----	26
4.5.2 Antitrombotik tedavide öneriler-----	27
4.5.3 Tedavi sırasında görülebilecek kanama riskinin değerlendirilmesi-----	28
4.6 Hız ve ritm tedavisi-----	29
4.6.1 Akut hız ve ritm tedavisi-----	29
4.6.1.1 Akut hız kontrolü-----	29
4.6.1.2 Farmakolojik kardiyoversiyon-----	30
4.6.2 Uzun dönemde hız ve ritm kontrolü-----	31
4.6.2.1 Hız kontrolü-----	31
4.6.2.2 Ritm kontrolü-----	32
4.7 Atriyal fibrilasyonda upstream tedavi -----	33
4.7.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Anjiyotensin reseptör blokerleri-----	34
4.7.2 Aldosteron antagonistleri-----	34
4.7.3 Statinler-----	34
4.7.4 Çoklu doymamış yağ asitleri-----	34
4.8 Oksidan mekanizmalar ve antioksidan sistemler-----	35
4.8.1 Serbest radikaller-----	35
4.8.2 Reaktif oksijen ürünleri-----	36

4.8.2.1 Singlet oksijen-----	37
4.8.2.2 Süperoksid anyon radikali-----	37
4.8.2.3 Hidrojen peroksit-----	38
4.8.2.4 Hidroksil Radikali-----	38
4.9 Endojen serbest radikal üretim mekanizmaları-----	39
4.9.1 Mitokondriyal elektron transport sistemi-----	39
4.9.2 Endoplazmik retikulum-----	39
4.9.3 Redoks döngüsü-----	40
4.9.4 Araşidonik asit metabolizması-----	40
4.9.5 Fagositoz-----	41
4.9.6 Otoksidasyon-----	41
4.10 Serbest radikallerin vücuttaki etkileri-----	42
4.10.1 Lipid peroksidasyonu-----	42
4.10.2 Protein oksidasyonu-----	42
4.11 Antioksidan mekanizmalar-----	43
4.11.1 Enzimatik antioksidanlar-----	43
4.11.1.1 Katalaz-----	43
4.11.1.2 Süperoksit dismutaz-----	43
4.11.1.3 Glutasyon peroksidaz(Gpx) ve glutasyon redüktaz(GR)-----	44
4.11.2 Enzimatik olmayan antioksidanlar-----	44
4.11.2.1 Redükte glutasyon-----	44
4.11.2.2 Askorbik asit (Vitamin C)-----	44
4.11.2.3 Alfa tokoferol (Vitamin E)-----	44
4.11.2.4 Beta-karoten-----	45
4.11.2.5 Tiyoller-----	45
4.12 Antioksidanların etki mekanizmaları-----	45
4.12.1 Toplayıcı etki (scavenging etki)-----	45

4.12.2 Bastırıcı etki (quencher etki)	45
4.12.3 Onarıcı etki (repair etki)	45
4.12.4 Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki)	45
4.13 Total antioksidan durum	45
4.14 Kardiyopulmoner by pass cerrahisi ve oksidatif stres	46
4.14.1 Kardiyopulmoner bypass cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon hasarı ve oksidatif strese etkisi	47
4.14.2 Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve postoperatif AF	48
5. MATERYAL-METOT	49
6.BULGULAR	51
7.TARTIŞMA	60
8.KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

TOS	: Total Oksidan Stres
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
AF	: Atriyal Fibrilasyon
POAF	: Postoperatif Atriyal Fibrilasyon
CRP	: C Reaktif Protein
ACEI	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
LIMA	: Left Internal Mamarian Arter
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
hsCRP	: Yüksek duyarlılık C Reaktif Protein
IL	: Interlökin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-k	: Nükleer Faktör Kappa
KABG	: Koroner Arter Bypass Greftleme
AKS	: Akut Koroner Sendrom
LV	: Sol Ventrikül
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
DM	: Diyabetes Mellitus
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
PV	: Pulmoner Ven
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
DCC	: Doğru Akım Kardiyoversiyon
EHRA	: Avrupa Kalp Ritmi Birliği
DMAH	: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

TÖE : Trans Özefagial Ekokardiyografi
PUFA : Çoklu Doymamış Yağ Asiti
TE : Tromboembolizm
ASA : Asetil Salisilik Asit
OAK : Oral Antikoagulan
INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
İV : İnvasküler
KAH : Koroner Arter Hastalığı
LVH : Sol Ventrikül Hipertrofisi
KKY : Konjestif Kalp Yetersizliği
HT : Hipertansiyon
LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
TTE : Trans Torasik Ekokardiyografi
LA : Sol atriyum
WBC : Beyaz Küre Sayısı
PLT : Trombosit
GFR : Glomerül Filtrasyon Hızı
BUN : Kan Üre Azotu
ALT : Alanin Transaminaz
AST : Aspartat Transaminaz
TSH : Tiroid Stimulan Hormon
LVDSÇ : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
LVDD : Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
RIMA : Right Internal Mamarian Arter
ARMYDA: Kardiyak Cerrahiden Sonra Miyokart Ritm Bozukluğunun Önlenmesi İçin Atorvastatin

TABLolar

Tablo 1- Atrial fibrilasyonda etkilenen klinik olaylar ve sonuçlar

Tablo 2- AF ile ilgili yapısal anormallikler

Tablo 3- AF'nin farklı alt tipleri

Tablo 4- AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

Tablo 5- AF'de inisiyal değerlendirme ve tedavi

Tablo 6- Non valvüler AF'de CHA2DS2VASc skoru

Tablo 7- AF'de klinik risk sınıflamasına göre tromboprofilaksiye yaklaşım

Tablo 8- HAS-BLED kanama skorunu oluşturan klinik özellikler

Tablo 9- Kardiyoversiyon uygulamasında izlenecek algoritma

Tablo 10- AF'nin farmakolojik konversiyonu için kullanılan ilaçlar ve dozları

Tablo 11- AF'de uzun dönem hız kontrolü stratejisi

Tablo 12- Kardiyak patoloji varlığı ve yokluğunda ilaç ritm kontrolü için ilaç seçimi

Tablo 13- Reaktif oksijen türevi bileşikler

Tablo 14- Antioksidan sistemler

Tablo 15- Hastaların preoperative demografik özellikleri

Tablo 16- Preoperatif laboratuvar değerlerin karşılaştırılması

Tablo 17- Hastaların preoperatif up stream tedavi özellikleri

Tablo 18- Hastaların preoperatif ekokardiyografik özellikleri

Tablo 19- Hastaların operatif değişkenleri

Tablo 20- Postoperatif komplikasyon sayıları

Tablo 21- Yoğun bakım ve hastane kalış süreleri

Tablo 22- Total oksidatif stres(TOS) değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 23- Total antioksidan kapasite(TAK) değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 24- Oksidatif stres indekslerinin(OSI) karşılaştırılması

Tablo 25- POAF gelişen hasta grubunda aort kros klemp öncesi ve sonrası Total oksidatif stres(TOS), Total antioksidan kapasite(TAK) ve Oksidatif stress indeks değerlerinin korelasyon analizi

Tablo 26- POAF gelişmeyen hasta grubunda Total oksidatif stress(TOS), Total antioksidan kapasite(TAK) ve Oksidatif stress indeks(OSI) değerlerinin korelasyon analizi

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Şekil 1- Reaktif oksijen metabolitlerinin oluşum basamakları

Şekil 2- Atriyal fibrilasyon patogeneğinde oksidatif stresin rolü

Grafik 1- Total oksidatif stres değerlerinin (pre-intra-post) operatif seyri

Grafik 2- Total antioksidan kapasite değerlerinin (pre-intra-post) operatif seyri

Grafik 3- Oksidatif stres indeksinin (pre-intra-post) operatif seyri

1.ÖZET

AMAÇ

İskemi reperfüzyon hasarının neden olduğu oksidatif stres etkisi ve karşıt dengeleyici antioksidan mekanizmaların yetersizliği koroner arter by pass cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon patogeneğinde gittikçe artan şekilde sorgulanmaya başlanmıştır.Çalışmamızda koroner bypass cerrahisi uygulanan ve postoperatif atrial fibrilasyon gelişen hastalarla postoperatif sinüs ritminde kalan hastaların serum total oksidan stres(TOS),total antioksidan kapasite(TAK) ve oksidatif stres indeks(OSI) değerleri karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmamıza Şubat 2012 ile Eylül 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde koroner arter by pass cerrahisi uygulanan preoperatif sinüs ritminde olan 118 hasta dahil edilmiştir.Hastalar postoperatif atriyal fibrilasyon gelişip gelişmediğine göre 2 gruba ayrılmıştır.Preoperatif(anestezi indüksiyonu öncesi),aorta kros klemp uygulaması öncesi ve sonrası, postoperatif 24.saat olmak üzere serum TOS,TAK ve OSI değerleri her iki grupta değerlendirilmiştir.

BULGULAR

- Çalışmaya 118 elektif izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hasta dahil edilmiştir.
- Çalışmaya dahil edilen 118 hastanın 29'u kadın, 89'u ise erkek cinsiyetteydi.
- Postoperatif takip süresince 37 hastada AF gelişmiş, 81 hasta sinüs ritmini korumuştur.
- POAF gelişen hasta grubunun yaş ortalaması 65,69±7,25 POAF gelişmeyen grubun yaş ortalaması ise 59,69±9,07 olarak hesaplanmış her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel fark saptanmıştır(p=0,001).
- Yaş artışının POAF gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür
- Her iki grubun demografik özellikleri açısından fark bulunmamıştır

- POAF gelişen hasta grubunda serum CRP düzeylerinin POAF gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(21,29±30,18-10,01±12,87)(p=0,005) Ancak CRP yüksekliğinin korelasyon analizlerinde POAF gelişimini öngörmediği tespit edilmiştir.

- Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif değerlendirilen ekokardiyografik özellikleri irdelendiğinde POAF gelişen hasta grubunda sol atriyum çapının daha geniş olduğu belirlenmiştir(3,96±0,45-3,69±0,48)(p=0,006).Yine yapılan korelasyon testlerinde sol atriyum çapının POAF belirteci olmadığı anlaşılmıştır.

- Preoperatif up stream tedavi olarak adlandırılan beta bloker,ACEI/ARB ve statin kullanım yüzdelerine bakıldığında POAF gelişen grupta bu oranların daha düşük düzeyde olduğu ancak bu farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine varmadığı görülmüştür(p=0.14, p=0.46 , p=0.42)

- İntraoperatif değişkenler açısından bakıldığında total bypass süresi,aort kros klemp süresi,pompa ısısı,distal anastomoz sayısı ve LIMA greft kullanımı açısından her iki grupta fark saptanmadı.

- Postoperatif dönemde gerek yoğun bakım gerekse toplam hastane kalış sürelerinde POAF gelişen grupta istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmayan bir yükseklik göze çarpmıştır.(p=0.42 , p=0.14)

-Postoperatif dönemde her iki grup arasında benzer komplikasyon oranları gelişmiş ancak POAF gelişen kolda 2 hasta hayatını kaybetmiş ve bu mortalite oranları açısından POAF gelişen hasta grubunu diğer gruba nazaran dejavantajlı hale getirmiştir.

- Her iki hasta grubunda TOS,TAK ve OSI değerleri benzer seyir göstermiştir. Preoperatif,intraoperatif ve postoperatif dönemlere ait her 3 değer açısından istatistiksel fark saptanmamış olmasına rağmen POAF gelişen grupta aort kros klemp süresi boyunca TOS,TAK ve OSI artış oranları POAF gelişmeyen hasta grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur(p=0.002 , p=0.044 , p=0.002).

SONUÇ

Koroner arter bypass cerrahisinde, aort kros klemp süresi boyunca yaşanan iskemi reperfüzyon hasarına sekonder oluşan oksidatif stres ve yetersiz antioksidan yanıt postoperatif atriyal fibrilasyon patogeneğinde önemli yer tutmaktadır.Bu nedenle süreç boyunca meydana

gelen oksidatif stresin azaltılması ve antioksidan yanıtın güçlendirilmesi POAF nedeniyle oluşan morbidite ve mortalitenin önlenmesinde başlıca hedef olmalıdır.

2.SUMMARY

AIM OF THE STUDY

Oxidative stress induced by ischemia reperfusion damage during coronary artery bypass surgery(CABG) and lack of antioxidant respond is currently questioned for atrial fibrillation occuring after cardiac surgery.In our study we aim to investigate the effect of total oxidative stress(TOS), total antioxidant capacity(TAC) and oxidative stress index in patients developed atrial fibrillation after CABG.

MATERIAL-METHOD

Between February 2012 and September 2012, 118 patients underwent coronary artery bypass surgery showing sinus rhythm preoperatively enrolled to our study.Patients were divided into two groups according to development of postoperative atrial fibrillation(POAF). TOS,TAC and OSI values were measured in samples taken at preoperatively,intraoperatively and postoperatively in both groups.

RESULTS

29 women and 99 men patients were enrolled to study. In 37 patients POAF were observed during postoperative period.Patients developed POAF were older than patients keeping sinus rythm postoperatively($p=0,001$). Ageing is an independent marker of PAOF. Demographic entities were similiar in both groups.CRP levels were higher in POAF developed patients($p=0,005$) but this difference was not significant for indicating POAF. Left atrium enlargement was seen in POAF patients($P=0,006$) but correlation analyses showed that left atrium diameter was not a determinat of POAF.Preoperative up stream treatment including beta blockers,ACEI/ARB and statins was higher in patients not occured POAF but this was not significant statistically.Intraoperative variables were similiar in both two groups. Time of staying in intensive care unit and hospital after CABG were higher in patients developing POAF. Although complication ratios were similiar, mortality rates were higher in patients occured POAF.Changes of TOS,TAK and OSI values were similiar in both two 13

groups and all three values before and after cross clamp manipulation were significantly different statistically in patients POAF developed($p=0.002$, $p=0.044$, $p=0,002$)

CONCLUSION

In our study we observed that oxidative stress induced by ischemia reperfusion damage because of aortic cross clamp manipulation and lack of antioxidant respond during coronary artery bypass surgery is a major cause of POAF. For impairing the mortality and morbidity as a reason of POAF we have to focus on strengthening antioxidant respond and decreasing oxidative stress through CABG.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) kardiyak cerrahi sonrası karşılaşılan en sık aritmik komplikasyon olup, koroner arter by pass cerrahisi uygulanan olgularda %30, kapak cerrahisi uygulanan hastalarda %40, her iki girişimin beraber uygulanması halinde ise %50 oranında görülmektedir (1). Postoperatif AF gelişimi, hastane içi ve sonrası mortalite ve morbidite oranlarıyla yakından ilişkilidir. Bu nedenle AF oluşumuna katkıda bulunan etiyolojik faktörlerin belirlenmesi ve cerrahi öncesi gerekli önlemlerin alınması önemlidir. İleri yaş, anemi, AF öyküsü, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, KOAH, obezite, hipertansiyon ve sol atrial dilatasyon, postoperatif AF gelişiminde iyi bilinen geleneksel risk faktörleridir. Bu faktörlerin yanı sıra oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizliğe bağlı olarak gelişen sistemik ve lokal inflamatuvar reaksiyonların hücresel bazda neden olduğu yapısal değişiklikler de önemli rol oynamakta ve birçok klinik ve deneysel araştırmaya konu olmaktadır (2).

Oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin kardiyak cerrahi sonrası oksidan sistem lehine bozulması superoksit, hidrojen peroksit, hidroksil ve peroksinitrit gibi serbest radikallerin ortaya çıkmasına ve bu moleküllerin sellüler ve subsellüler düzeyde birçok yolak üzerinden miyositlerde yapısal değişime yol açmasına neden olmaktadır. Özellikle koroner arter cerrahisi sırasında yapılan aorta cross clamp işleminin yarattığı iskemi reperfüzyon hasarının yarattığı serbest radikal hasarının intrasellüler kalsiyum tutulumunda artışa, mitokondriyal kaspazların aktivasyonuna, intersellüler konneksin bağlantılarındaki iyon transportunda bozulmaya ve dolayısıyla hücrenin aksiyon potansiyelinin refrakter

periyodundaki kısalmaya sekonder miyositerin uyarılabilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (3). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen inflamasyon, iskemi/reperfüzyon hasarı, artmış adrenerjik tonus ve renin seviyesi sonuç olarak ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasına, miyosit dejenerasyonuna sekonder fibroze bağlı reentran odakların oluşumuna, atrial dilatasyon ve distansiyona yol açarak AF gelişimine neden olmaktadır. Postop bakılan inflamasyon (hsCRP, IL 6, TNF alfa, TGF beta, fibrinojen vs.) ve serbest 8 radikal hasarının belirteçlerinin (NADP oksidaz, ksantin oksidaz, nükleer faktör kappa B(NF-Kb) vs.) artmış serum ve doku düzeyleri bu görüşleri destekler niteliktedir (4). Preoperatif beta bloker, statin, amiodarone, sotalol ve magnezyum kullanımının her ne kadar postoperatif AF gelişim sıklığını azalttığı bazı çalışmalarda bildirilse de, klinik uygulamada yukarıda sözü edilen ajanlarla elde edilen sonuçlar halen yetersiz ve tartışmalıdır (5). Postoperatif AF gelişiminin multifaktöriyel olduğu hesaba katıldığında statin dışındaki ajanların yalın antiaritmik etkileriyle postoperatif AF gelişimini engellemede yetersiz kalması doğaldır. Oksidatif stresin etyolojide bu denli önemli yere sahip olmasının anlaşılmasıyla preoperatif antioksidan uygulamasının postoperatif AF sıklığını azaltmadaki yeri gün geçtikçe daha da fazla değerli hale gelmektedir. Özellikle vitamin C, vitamin E, N Asetil Sistein gibi antioksidan ajanların preoperatif dönemde verilmesinin koroner arter bypass cerrahisi sonrası postoperatif AF görülme sıklığını azalttığını bildiren yayınlar antioksidan tedavi açısından umut verici olarak gözükmemektedir (6). Her ne kadar oksidatif stresin fazlalığı ve antioksidan dengeleyici sistemlerin yetersizliği çeşitli belirteçler vasıtasıyla postoperatif AF gelişimiyle yakından ilişkili bulunmuşsa da antioksidan stres kapasitesi, total oksidan seviye ve oksidan stres indeksinin koroner arter by pass cerrahisi sonrası AF gelişimi üzerine etkisi henüz değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda koroner arter bypass cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon patogenezinde serum total oksidan stres(TOS), total antioksidan kapasite(TAK) ve oksidan stres indeksinin yeri araştırılmıştır..BU amaç doğrultusunda koroner bypass cerrahisi uygulanan ve postoperatif atrial fibrilasyon gelişen hastalarla postoperatif sinüs ritminde kalan hastaların serum total oksidan stres(TOS),total antioksidan kapasite(TAK) ve oksidan stres indeksi(OSI) karşılaştırılmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

Atriyal fibrilasyon genel popülasyonda % 1-2 oranında görülen en sık sürekli kardiyak aritmidir.Yaşlanan nüfusla beraber AF insidansında gelecek 50 yıl içerisinde 2 kat artış beklenmektedir

AF, inme etyolojisinde 5 kat risk artışına neden olmakta ve tüm inmelerin % 20'sinde AF'nin rol oynadığı gösterilmiştir.AF'ye sekonder iskemik inmeler çoğu zaman ölümcül olmakta hayatta kalan hastalarda ise diğer sebeplere bağlı inmelere nazaran daha fazla sekel kalmaktadır.AF'ye bağlı inme olgularında ölüm riski 2 kat artmıştır ve buna bağlı oluşan komplikasyonların bakım maliyetleri 1,5 kat daha fazla ek yüke neden olmaktadır.

AF'nin genellikle sessiz seyretmesi nedeniyle erken tanının önemi, hastalığın tedaviye daha dirençli ve daha ağır komplikasyonlarla prezente olan formlarının oluşmasını önlemede temel strateji olmaya başlamıştır.AF'nin oluşmasına ve klinik olarak ekspere olmasına yönelik önleme çabalarında hem farmakolojik hem de non farmakolojik yöntemlerde son dekatta önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.Ancak tüm bu gelişmelere rağmen AF günümüzde halen önemli bir kardiyak mortalite ve morbidite nedeni olmayı sürdürmektedir

4.1 Epidemiyoloji

AF genel popülasyonun % 1-2 'sini etkiliyor gibi görünse de artan yaşla beraber bu oran 80'li yaşlara ulaşan hastalarda %5-15 oranına kadar yükselmektedir.(7-8,9-11)Cinsiyet olarak bakıldığında erkeklerin kadınlara nazaran daha fazla AF'ye girdiği görülmektedir.Yaşam boyunca AF gelişme riski 40 yaşına ulaşmış bir bireyde % 25 oranındadır.Post kardiyak cerrahi dönemde AF insidansı salt KABG(koronar arter by pass greft) uygulaması sonrası %30, kapak cerrahisi sonrası %40 her ikisinin eş zamanlı uygulanması halinde ise % 50 oranında görülmektedir.Post kardiyak cerrahi sonrası AF insidansı ilk 4 gün içerisinde en üst seviyeye çıkmaktadır

4.1.1 Atriyal fibrilasyonla ilişkili klinik olaylar ve sonuçları

AF ölüm,inme ve diğer tromboembolik olayların insidansında artışa,kalp yetersizliği ve buna bağlı hastaneye yatış oranlarında yükselmeye,yaşam kalitesinin bozulmasına,sol kalp fonksiyonlarının ve egzersiz kapasitesinin azalmasıyla yakından ilişkili klinik bir durumdur. (Tablo 1)

Sonuç parametresi	AF hastalarındaki göreceli değişim
1. Ölüm	Ölüm oranı iki katına çıkmıştır.
2. İnme (hemorajik inmeyi ve serebral kanamaları içerir.)	İnme riski artmıştır; AF daha ağır inme ile ilişkilidir.
3. Hastaneye yatışlar	Hastaneye yatışlar AF hastalarında siktir ve azalmış yaşam kalitesine katkıda bulunabilirler
4. Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi	Etki bulunmaması ile majör azalma arasında geniş çapta farklılık. AF çarpıntı ve diğer semptomlar ile belirgin rahatsızlığa neden olabilir.
5. Sol ventrikül fonksiyonu	Hiç değişim olmaması ile akut kalp yetersizlikli taşikardiyomiyopati arasında geniş çapta farklılık.

Tablo 1: Atriyal fibrilasyonda etkilenen klinik olaylar ve sonuçlar

Ölüm oranları AF ile iki katına çıkmaktadır(12-13).AF ile ilgili ölümlerin yalnızca antitrombotik tedaviyle önlenebildiği gösterilmiştir(14).

AF’de inme çoğunlukla mortalite ve morbidite açısından kötü seyirlidir.İnmelerin yaklaşık % 20’si AF nedenlidir.Bunun yanısıra sessiz seyreden AF çoğu kriptojenik inmenin esas nedenidir.Paroksizmal AF kalıcı veya ısrarcı AF ile aynı oranda inme riski taşımaktadır.

AF’ye bağlı hospitalizasyon kardiyak aritmiler için yapılan tüm başvuruların yaklaşık 1/3’ünden sorumludur.Akut koroner sendromlar(AKS), kalp yetersizliğinin ağırlaşması, tromboembolik komplikasyonlar ve akut aritmi tedavisi hospitalizasyonların ana nedenleridir.

Yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi AF’si olan hastalarda bozulmaktadır.AF’si olan hastalarda sağlıklı kontrollere,genel popülasyona veya sinüs ritminde olan hastalara nazaran anlamlı olarak daha kötü yaşam kalitesi gözlenmektedir.(15)

Sol ventrikül fonksiyonu genellikle hızlı ventrikül yanıtı,atriyal kontraktilite kaybı ve artmış diyastol sonu sol ventrikül dolum basıncı nedeniyle bozulmaktadır.Hem hız kontrolü hem de sinüs ritminin korunması AF hastalarında LV fonksiyonunu iyileştirebilir.

4.1.2 Atriyal fibrilasyon patogenezinin katkı sağlayan klinik durumlar

AF hastalarının büyük kısmında eşlik eden bazı klinik faktörler AF'nin oluşmasına veya devam etmesine zemin hazırlayarak AF'nin yerleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu klinik faktörler sadece nedensel etmen olarak kalmayıp aynı zamanda kardiyovasküler risk veya hasar için de göstergedirler.

Yaşlanma atriyal miyokard kaybı ve izolasyonu neticesinde AF gelişim riskini arttırmaktadır.

Hipertansiyon yeni tanı AF ve buna sekonder gelişen inme veya tromboembolik komplikasyonlar için bir risk faktörüdür.

Semptomatik kalp yetersizliği (NYHA Sınıf 2-4) AF hastalarının % 30'unda bulunmaktadır.(16-17) Kalp yetersizliği hem AF'nin bir sonucu (örn. taşikardiyomiyopati) hem de artmış atriyal basınç, aşırı volüm yükü, sekonder valvüler disfonksiyon veya kronik nörohümorale uyarıya bağlı olarak bir aritmi nedeni olabilir.

Kalp kapak hastalıkları AF hastalarının yaklaşık % 30'unda görülmektedir.(16-17) Sol atriyal gerilmeye bağlı AF mitral kapak hastalığının erken belirtisidir. Aort kapak hastalığının geç dönemlerinde AF görülebilir.

Kardiyomiyopatiler AF hastalarının yaklaşık % 10'unda görülmektedir.

Atriyal septal defekt hastalarının %10-15'inde AF karşımıza çıkmaktadır.

Koroner arter hastalığı AF hastalarının %20 'sinde görülmektedir.(16-17) Stabil seyirli koroner arter hastalığının AF'ye yatkınlığı etkileyip etkilemediği ve AF'nin tek başına koroner perfüzyonu nasıl etkilediği tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tiroid fonksiyon bozukluğu AF'nin oluşmasına ve ilgili komplikasyonların meydana gelmesinde tek neden olabilir. Subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu bile AF'ye yatkınlığı tetikleyebilir.(16-17)

Obezite AF hastalarının % 25'inde bulunmaktadır.(17) Beden kitle indeksinin 27,5 kg/m² 'nin üzerinde olması AF için kritik eşik olarak görülmektedir.

Tip 2 DM AF hastalarının % 20'sinde bulunmaktadır ve varlığı atriyal hasara katkıda bulunabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) AF hastalarının yaklaşık %10-15'inde bulunmaktadır.KOAİ AF için bir risk faktörü olmaktan ziyade geleneksel bir kardiyovasküler risk belirteçidir.

Uyku apnesi atriyal basınç ve boyutunda artış ve apneye sekonder oluşan otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir nedendir.

Kronik böbrek hastalığı(KBH) AF hastalarının % 10-15'inde görülür.KBH AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir.

4.2 Atriyal fibrilasyon mekanizmaları

4.2.1 Atriyal faktörler

Tüm yapısal kalp hastalıkları ve eşlik eden klinik durumlar hem atriyal hem de ventriküler düzeyde progresif bir yapısal yeniden şekillenme sürecini tetikleyebilir. Atriyumlarda fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesi ve proliferasyonu bağ dokusunda artışa ve fibrozise neden olmaktadır.Yapısal yeniden şekillenme miyositler ve lokal iletim heterojeniteleri arasında elektriksel ayrışmaya yol açarak AF'nin başlamasını ve süreklilik kazanmasını kolaylaştırır.AF hastalarında meydana gelen yapısal anormallikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.(Tablo 2)

Ekstraselüler matriks değişimleri
İnterstisyel ve replasman fibrozisi
İnflamatuar değişiklikler
Amiloid birikimi
Miyosit değişimleri
Apoptoz
Nekroz
Hipertrofi
Farklılaşmama
Gap kavşağı (Gap Junction) yeniden dağılımı
İntraselüler substrat birikimi (hemokromatozis, glikojen)
Mikrovasküler değişimler
Endokardiyal yeniden şekillenme (endomiyokardiyal fibrozis)

Tablo 2 : AF ile ilgili yapısal anormallikler

AF'nin ilk başladığı anlardan itibaren atriyal efektif refrakter dönemin kısaldığı gösterilmiştir.(18)Refrakter dönemin kısalması hücresel düzeyde L tipi kalsiyum içeri akımının down regülasyonu ve içeri potasyum akımlarının up regülasyonudur.AF'den birkaç gün sonra atriyal kontraktilite işlevi de bozulmaktadır.Buna sebep kalsiyum akımının down regülasyonu, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum salınımının bozulması ve miyofibriler enerjetiklerin değişimidir.

4.2.2 Elektrofizyolojik mekanizmalar

AF'nin tetiklenmesinde hem tetiklenmiş aktivite hem de reentry sorumlu olabilir. Miyositlerdeki ani değişimlerin yanısıra refrakter dönemin göreceli kısa olması nedeniyle pulmoner venler(PV) atriyal taşiaritmileri başlatmada potansiyel kaynaklardır

AF'nin oluşum mekanizmaları arasında sayılan çoklu dalga teorisine göre AF atriyal miyositler boyunca birçok bağımsız dalgacığın kaotik bir şekilde sürekli iletimi ile devam eder.Farklı yönlerde ilerleyen fibrilasyon dalgaları sürekli olarak birbirleriyle etkileşerek dalga kırılmasına ve yeni dalga oluşumuna yol açarak ilerleyen dalga sayısı belirli bir düzeyin altına düşmediği sürece AF'yi sürdürmeye devam eder.

4.2.3 Genetik yatkınlık

Özellikle erken başlangıçlı AF ailesel bir komponente sahiptir.(19)Hem kısa hem uzun QT sendromları,Brugada sendromu çoğunlukla AF'yi içeren supraventriküler aritmiler ile ilişkilidir.:(20)AF ayrıca hipertrofik kardiyomyopati,ailesel ventriküler preeksitasyon sendromu,PRKAG genindeki mutasyonlarla ilişkili anormal sol ventrikül hipertrofisi gibi çeşitli kalıtsal durumlarda sıklıkla meydana gelmektedir.Diğer familyal AF formları atriyal natriüretik peptidi kodlayan gendeki mutasyonlar,kardiyak sodyum geni SCN5A'da fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir.(21)Ayrıca PITX2 ve ZFHX3 genlerine yakın çeşitli gen lokusları popülasyon popülasyon genelinde yapılan çalışmalarda AF'nin başlaması ve devamında yakından ilişkili bulunmuştur.(22)

4.3 Postoperatif atriyal fibrilasyon(POAF)

POAF oluşum mekanizması tam olarak aydınlığa kavuşturulamamış dolayısıyla buna yönelik optimal bir strateji geliştirilememiştir.Önceleri POAF oluşumuna katkı sağlayan nedenlerin araştırılmasında sadece hastaların preoperatif özellikleri(yaş,sol atriyum çapı vs.) dikkate alınmış postoperatif parametreler gözardı edilmiştir.Ayrıca her ne kadar kronik atriyal

fibrilasyonun genel popülasyondaki patogenezi belirlenmiş olsa da bu durumun POAF gelişimindeki katkısı bilinmemektedir

4.3.1 Patofizyoloji

4.3.1.1 Yapısal yeniden şekillenme

POAF oluşum mekanizmasında iki temel etmen sorumlu tutulmaktadır. Bunlar atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesidir. Preoperatif kardiyak hasar (atriyal dilatasyon ve fibrozis) kalbin ileti özelliklerinin değişmesine ve yeni re-entry odaklarının oluşmasına neden olan yapısal yeniden şekillenme sebeplerindedir. Yaşlanma POAF patogenezinde bağımsız bir belirteçtir. Her 5 yaş artışı POAF için % 24'lük risk artışına sebep olmaktadır. (23) Yaşlanmaya bağlı POAF artışının atriyum kollajen miktarındaki artışa sekonder gelişen fibrozis neticesinde olduğu sanılmaktadır. (24-25)

Cerrahi süresince yetersiz kardiyoproteksiyona bağlı oluşan iskemik miyokard hasarı, travmatik perikardit ve miyokardit, artmış adrenarjik tonus ve perioperatif hipoglisemi ve hipotiroidi varlığı da atriyum refrakter periyodunda kısalmaya ve artmış kalsiyum yüküne neden olarak elektriksel yeniden şekillenmeye sekonder POAF oluşumuna katkı sağlamaktadır.

4.3.1.2 Elektriksel yeniden şekillenme

4.3.1.2.1 Otonom sinir sistemi ve hormonal sistemdeki değişiklikler

Birçok klinik araştırmada otonom sinir sisteminin hem POAF başlangıcında hem de devamında önemli role sahip olduğu gösterilmiştir. Vagal sinir stimülasyonu aksiyon potansiyalinin süresinin kısalmasına böylelikle yeniden girişli atriyal aritmilerin kolaylaşmasına neden olmaktadır (26). POAF gelişimi öncesinde hastalarda artmış sempatik tonus bildirilmiştir. (27) Sempatik tonus artışı ve POAF gelişiminin artmış kalsiyum yüküne bağlı tetiklenmiş aktivite neticesinde olduğu düşünülmektedir (26) Ancak kalp hızı değişkenliği ölçümlerinde yalnızca göreceli otonom sinir sisteminde değişiklik görülmesi, mutlak sempatik ve parasempatik sistem aktivitelerinde değişikliğin gözlenmemesi sempatik ve vagal sinir aktivitelerinin direkt ölçümünü gerekli kılmaktadır. (28)

POAF gelişen hastalarda artmış preoperatif BNP düzeylerinin POAF gelişiminde güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir. (29). Öte yandan daha geniş kapsamlı kohort çalışmalarda 21

preoperatif BNP seviyelerinin PAOF gelişiminde etkili olduğu gösterilememiştir.(30) Bu nedenle preoperatif BNP düzeylerinin PAOF öngördürücülüğündeki rolü tartışmalıdır.

Subklinik hipotiroidi varlığının kalp yetersizliği hastalarında olumsuz etkiye sahip olduğu bilirse de postoperatif dönemdeki hastalardaki etkisi hakkında bilgiler kısıtlıdır. Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda normal tiroid fonksiyonlarına sahip hastalara nazaran POAF sıklığı daha fazladır.(31-32)

4.3.1.2.2 Atriyal gerilim

P dalga süresi konjestif kalp yetersizliği gibi artmış volüm yükü varlığında doğrudan sol atriyum basıncı ile ilişkilidir.(33)İlaveten dekompanse kalp yetersizliği hastalarında akut diürez durumunda P dalga süresinde ve dispersiyonunda azalma gösterilmiştir.(34) Preoperatif P dalga süresinin POAF oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir.(Üst sınır 140 ms(35) ve 155 ms(36)) Postoperatif P dalga dispersiyonundaki artışın POAF gelişiminde etkili olduğunu, dolayısıyla atriyum basınç artışına sekonder atriyal gerilimin atriyum refraktör periyodunu etkileyip atrial elektriksel yeniden şekillenmeye neden olarak POAF patogenezinde yer edindiğine dikkat çekilmiştir.(37)

4.3.1.2.3 İnflamasyon

POAF oluşumunda inflamatuvar parametrelerin etkisini araştırılmıştır.Interlökin-2(IL 2), IL-6,IL-8,CRP,tumor nekroz faktör (TNF alfa), nötrofil ve trombosit aktivasyon indekslerinde kardiyopulmoner bypass sonrası belirgin artış gözlenmiştir(38)Nötrofil bağımlı inflamasyon hem ileti homojenitesini bozmakta hem de atriyum miyositlerindeki refrakter periyodu etkileyip birçok yeniden giriş dalgasının oluşmasına neden olmaktadır(39).IL 6 polimorfizminin ve postoperatif IL 6 seviyelerinin POAF oluşumunda önemli etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.Bu bulgular inflamasyonun ve genetik predispozisyonun POAF gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir.(40)

İnflamasyonun POAF patogenezindeki etkisi cerrahi süresince inflamatuvar yanıtı baskılamaya yönelik klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu amaçla off pump ve on pump cerrahinin POAF insidansındaki etkisini araştırmaya yönelik çalışmaların metaanalizinde off pump cerrahi uygulanan hastalarda yeni başlangıçlı AF gelişimi on pump cerrahi uygulanan hastalara göre oldukça düşük oranda gerçekleşmiştir(38).Bu on pump cerrahi sırasında kaçınılmaz olan iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı serbest oksijen radikallerinin(SOR) oluşmasına sekonder meydana gelen oksidatif stres ve sistemik inflamatuvar yanıtın 22

neticesidir.(41)Oluşan SOR'lar atriyum miyositlerinde lipid peroksidasyonu,protein karbonilasyonu ve nitrasyonu,DNA oksidasyonu sonucunda atrial yeniden şekillenmeye sebep olmaktadır(42)Tüm bu subseleler değişiklikler hücre membranının yapısının ve mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına,aşırı kalsiyum yüklenmesine ve apoptozise yol açmaktadır(43) POAF oluşum sıklığını azaltmak amacıyla antiinflamatuvar medikasyonların kullanım çalışmaları bu konunun diğer bir yanını oluşturmaktadır.Randomize çalışmalarda anestezi indüksiyonu öncesi verilen tek doz deksametazonun(0,6 mg/kg veya 1 g) POAF sıklığını azalttığı bildirilmiştir.(44-45)Her ne kadar belirgin yan etki bildirilmemişse de minör postoperatif morbidite artışı gözlenebileceğinden bu uygulamanın geniş kapsamlı kullanımı öncesinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.Non steroid antiinflamatuvar kullanımının POAF sıklığında azalma meydana getirdiğı bildirilmiştir.(46)

4.3.1.2.4 Oksidatif stres

POAF ile oksidatif stres arasındaki ilişki ilk olarak KABG uygulanan ve POAF gelişen hasta grubunda miyokardiyal okside protein artışının gösterilmesiyle anlaşılmıştır.(47) Sonrasında POAF gelişen hastalarda oksidatif reaksiyonları tetikleyen genlerin up regülasyona uğradığı gösterilmiştir.

Membran fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu hücre membranının dağılmasına,mitokondriyal disfonksiyona ve kalsiyum tutucu proteinlerde anormalliğe sebep olarak POAF patogeneezindeki elektriksel yeniden yapılanmaya katkı sağlamaktadır.

4.4 Atriyal fibrilasyon tanımlaması, çeşitleri ve inisiyal değerlendirme

4.4.1 Tanım

AF aşağıdaki 3 temel özelliğı barındıran kardiyak aritmi olarak tanımlanmaktadır.

- 1 – Elektrokardiyogram (EKG) örneğı mutlak olarak düzensiz RR aralıkları göstermelidir
- 2 – EKG'de belirgin P dalgası bulunmamalıdır.
- 3 – Atriyal siklus uzunluğı çoğunlukla değişkendir ve < 200 ms'dir.

4.4.2 Atriyal fibrilasyon tipleri

Klinik olarak aritminin tablosuna ve süresine göre 5 AF tipinin yapılması mümkündür (Tablo 3.)

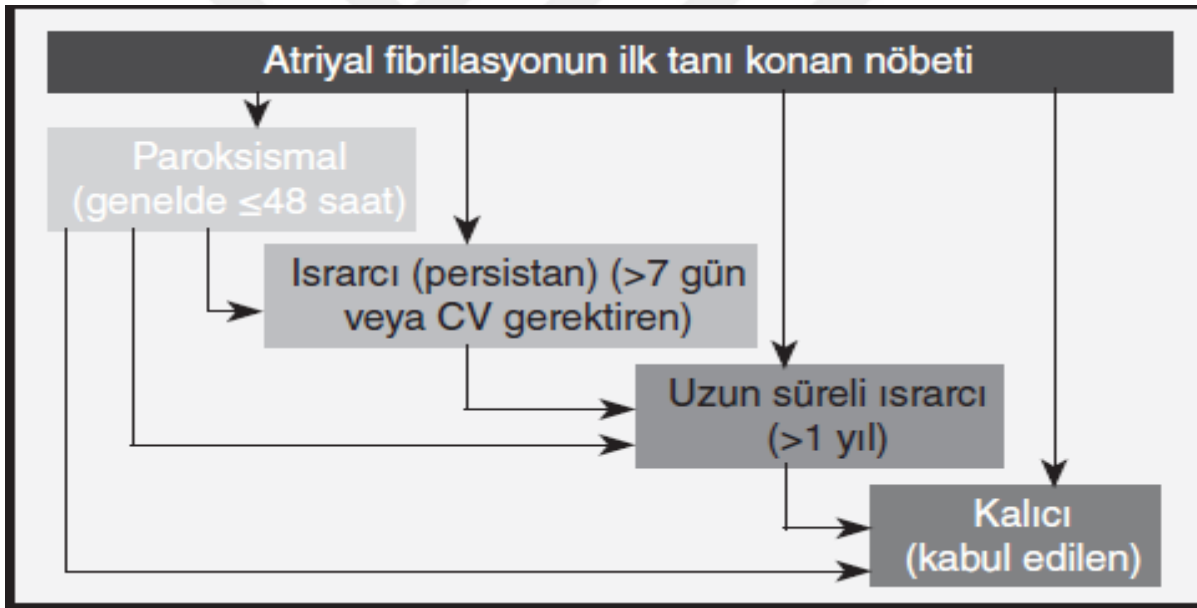
1 – İlk kez AF ritmi sergileyen hasta aritminin süresinden veya AF ile ilgili semptomların varlığı veya şiddetinden bağımsız olarak **ilk kez tanı alan AF'si** olan hasta olarak kabul edilir

2 – **Paroksizmal AF** genellikle 48 saat içerisinde spontan sonlanmaktadır.AF atakları 7 güne kadar sürebilmesine rağmen 48 saatlik süre sonrasında spontan sinüs ritmine dönüş olasılığı zordur ve antikoagülasyon düşünülmelidir.

3 – **Persistan(ısrarcı) AF** bir AF nöbeti 7 günden daha uzun sürdüğünde, farmakolojik veya doğru akım kardiyoversiyon(DCC) ile sonlandırma gerektiğinde verilen addır

4 – **Uzun süreli ısrarcı AF** bir ritim kontrol stratejisi benimsenmesine karar verildiğinde, AF en az 1 yıl sürmüştür.

5 – **Kalıcı AF** aritminin varlığı hasta veya doktor tarafından kabul edildiğinde mevcut olduğu kabul edilmektedir.Bu nedenle ritim kontrol stratejileri kalıcı AF hastalarında izlenmemektedir



Tablo 3 : AF'nin farklı alt tipleri CV=Kardiyoversiyon

4.4.3 AF hastalarında inisiyal değerlendirme

AF hastalarının inisiyal değerlendirmesi ilişkili semptomların giderilmesine ve AF ile ilişkili riskin değerlendirmesine yönelik olmalıdır.Klinik değerlendirme EHRA skorunun belirlenmesini(Tablo 4),inme riskinin hesaplanmasını,AF'ye zemin hazırlayan olası faktörlerin ve AF'ye bağlı komplikasyonların araştırmasına yönelik olmalıdır.

AF ile ilgili semptomların sınıflandırması (EHRA skoru)	
EHRA sınıfı	Açıklama
EHRA I	“Semptom yok”
EHRA II	“Hafif semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmemektedir.
EHRA III	“Ciddi semptomlar”; normal günlük aktivite etkilenmektedir.
EHRA III	“Özürllülüğe yol açan semptomlar”; normal günlük aktivite gerçekleştirilememektedir.

Tablo 4 : AF ile ilişkili semptomların EHRA skoru

EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Birliği

AF ritmindeki hastalarda semptom durumu belirlendikten sonra AF'nin tipini belirlemek için aritmi atağının başlangıç zamanı tespit edilmelidir. AF süresi 48 saatin altında olan hastalarda inme riski olmaksızın düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) tedavisiyle kardiyoversiyon sağlanabilir. Eğer bu süre 48 saatin üzerinde ise kardiyak trombüsün kardiyoversiyon öncesi dışlanması amacıyla TÖE uygulaması veya 3 hafta süreyle optimal düzeyde antikoagülasyonun ardından sinüs ritmine döndürme seçeneği düşünülebilir.

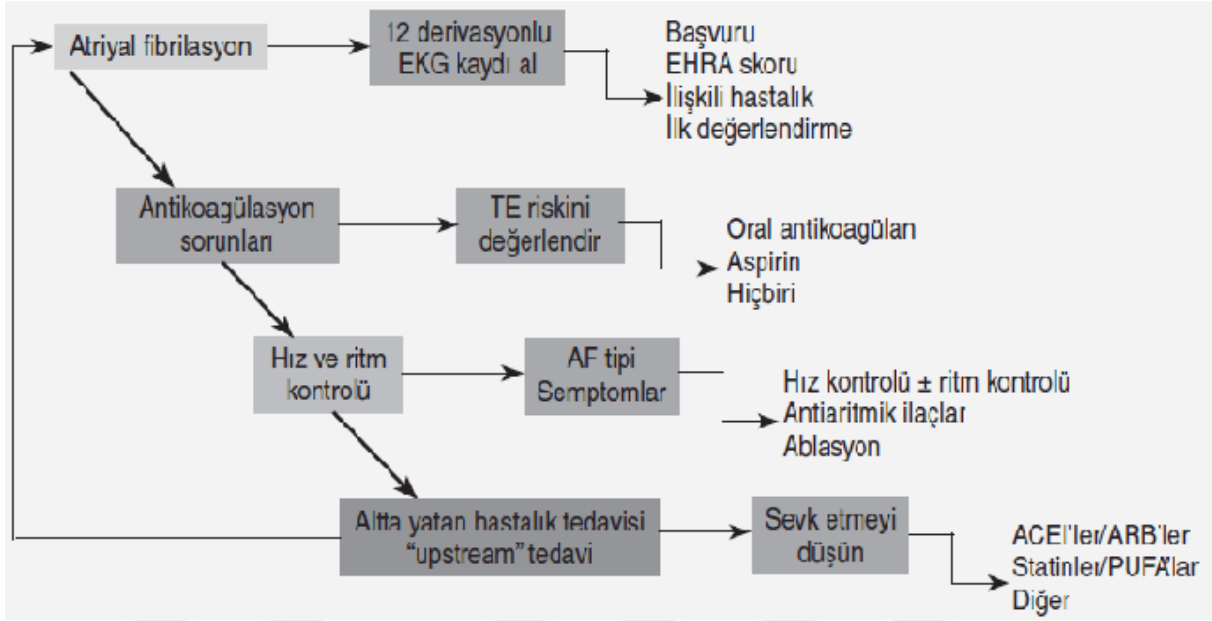
Hemodinamik instabilite veya akut kardiyak dekompanseasyon belirtileri gösteren hastalarda acil hız kısıtlanması tedavisi ve sıklıkla kardiyoversiyon gereksinimi doğmaktadır

İnme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda hızlı bir şekilde intrakranyal görüntüleme yapılması ve yeterli serebral perfüzyonun sağlanması endikedir.

Tüm hastalar inme riski açısından değerlendirilmelidir. Unutulmamalıdır ki AF hastalarının çok büyük bir kısmı uzun dönemli antikoagülasyona gereksinim duyacaklardır

Semptomların ve komplikasyonların tedavisinden sonra AF'ye yönelik etyolojik incelemenin yapılması gerekmektedir. Ekokardiyografi konjenital kalp hastalıklarının yanı sıra valvüler,atriyal veya ventriküler patolojilerin tespitinde yararlıdır. Tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri gibi testler de AF'ye eşlik eden durumların belirlenmesinde faydalıdır. Koroner kalp hastalığı belirtileri veya risk faktörleri olan hastalarda iskemi tetkik edilmelidir.

Tablo 5 : AF’de inisiyal değerlendirme ve tedavi



ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

PUFA: Çoklu doymamış yağ asidi TE: Tromboemboliz

4.5 Atriyal fibrilasyonda tedavi

AF’de tedavi hedefleri AF ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve semptomların azaltılmasıdır. Komplikasyonların önlenmesi antitrombotik tedaviye, ventriküler hız kontrolüne ve eşlik eden kardiyak-non kardiyak hastalıkların ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Bu yöntemler semptomları hafifletebileceği gibi semptomların giderilmesi kardiyoversiyon, antiaritmik ilaç tedavisi veya ablasyon tedavisi gibi ilave ritim kontrolü gerektirebilir.

4.5.1 Antitrombotik tedavi

Non valvüler AF’ si olan hastalarda tromboemboli riskinin hesaplanması **CHA₂DS₂-VASc** olarak kısaltılan klinik risk faktörlerinin varlığına dayanmaktadır. (Tablo 6)

Risk faktörü	Skor
Konjestif kalp yetersizliği /sol ventrikül disfonksiyonu	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/geçici iskemik atak/tromboemboli	2
Vasküler hastalık (Geçirilmiş miyokart enfarktüsü, periferik arter hastalığı, aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

Yapılan klinik araştırmalar neticesinde AF'ye bağlı tromboemboli riskinin belirlenmesinde daha önceden inme,geçici iskemik atak veya tromboemboli öyküsü olması ve ileri yaş (75 >) major risk faktörleri olarak belirlenmiştir.Buna göre CHA2DS2-VASc skorlamasında herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan hastalar tromboemboli riski açısından ihmal edilebilir düzeyde yer alırken, bu skorun artışıyla beraber maksimum riske sahip hasta grubunda % 15'e varan tromboemboli riski mevcuttur.(48)

4.5.2 Antitrombotik tedavide öneriler

AF'de risk sınıflamasına göre antikoagölan tedavi hem primer hem de sekonder korumada esas teşkil etmektedir.Klinik risk skorlamasına göre 1 veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların kanama riski açısından değerlendirildikten sonra herhangi bir oral antikoagölan(OAK) ajanla tedavi edilmesi hem plasebo hem de asetil salisik asit(ASA) karşılaştırmalı klinik çalışmalarda test edilmiş ve sonuç olarak AF'ye bağlı tromboemboli tedavisinde OAK'ları diğer ajanlara üstün kılmıştır(49) (Tablo 7)

Risk kategorisi	CHA ₂ DS ₂ -VASc skoru	Önerilen antitrombotik tedavi
Bir "majör" risk faktörü veya ≥ 2 "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	≥ 2	OAK ^a
Bir "klinik açıdan önemli majör olmayan" risk faktörü	1	OAK ^a veya günlük 75-325 mg aspirin. Tercih edilen: aspirinden ziyade OAK.
Risk faktörü yok	0	Günlük 75-325 mg aspirin veya hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması. Tercih edilen: aspirinden ziyade hiçbir antitrombotik tedavi uygulanmaması.

Tablo 7 : AF’de klinik risk sınıflamasına göre tromboprofilaksiye yaklaşım

- (a) OAK ajan olarak INR düzeyi 2-3 aralığında tutulmak kaydıyla bir K vitamini antagonisti olan varfarin tedavisi veya yeni nesil direkt trombin inhibitörü Dabigatran eteksilat veya oral Faktör Xa inhibitörleri olan Rivoraksaban, Apiksaban kullanılabilir.

4.5.3 Tedavi sırasında görülebilecek kanama riskinin değerlendirilmesi

Antikoagulan tedaviye başlamadan önce her hastanın kanama riski açısından değerlendirilmesi esastır. Kanama riskinin değerlendirilmesi için bir çok yöntem geliştirilmiş olmasına rağmen en sık kullanılan ve klinik uygulamada diğer yöntemlere nazaran daha pratik olan HAS-BLED kanama skorlamasıdır.(50)(Tablo8)

Harf	Klinik özellikler	Verilen puanlar
H	Hipertansiyon	1
A	Anormal böbrek ve karaciğer işlevi (her biri 1 puan)	1 veya 2
S	İnme	1
B	Kanama	1
L	Labil INR'ler	1
E	Yaşlılar (örn., yaş >65)	1
D	İlaçlar veya alkol (her biri 1 puan)	1 veya 2
		Maksimum 9 puan

Tablo 8: HAS-BLED kanama skorunu oluşturan klinik özellikler

AF'de tedavi sırasında oluşabilecek kanama riskini değerlendirirken kullandığımız HAS-BLED skorlamasında toplam 3 ve üzerinde puan alan hasta grubu kanama riski açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir. Ancak HAS-BLED kanama skorlaması hastaları antikoagülan tedaviden sakınmak için kullanılmamalıdır. Bu skorlamanın kullanım amacı kanama riski açısından yüksek risk taşıyan hasta gruplarını belirlemek, tedavi boyunca kanama riski yüksek bu hastaları yakın takip etmek ve kanamaya zemin hazırlayan olası geriye döndürülebilir nedenleri ortadan kaldırmaya yönelik olmalıdır.

4.6 Hız ve ritm tedavisi

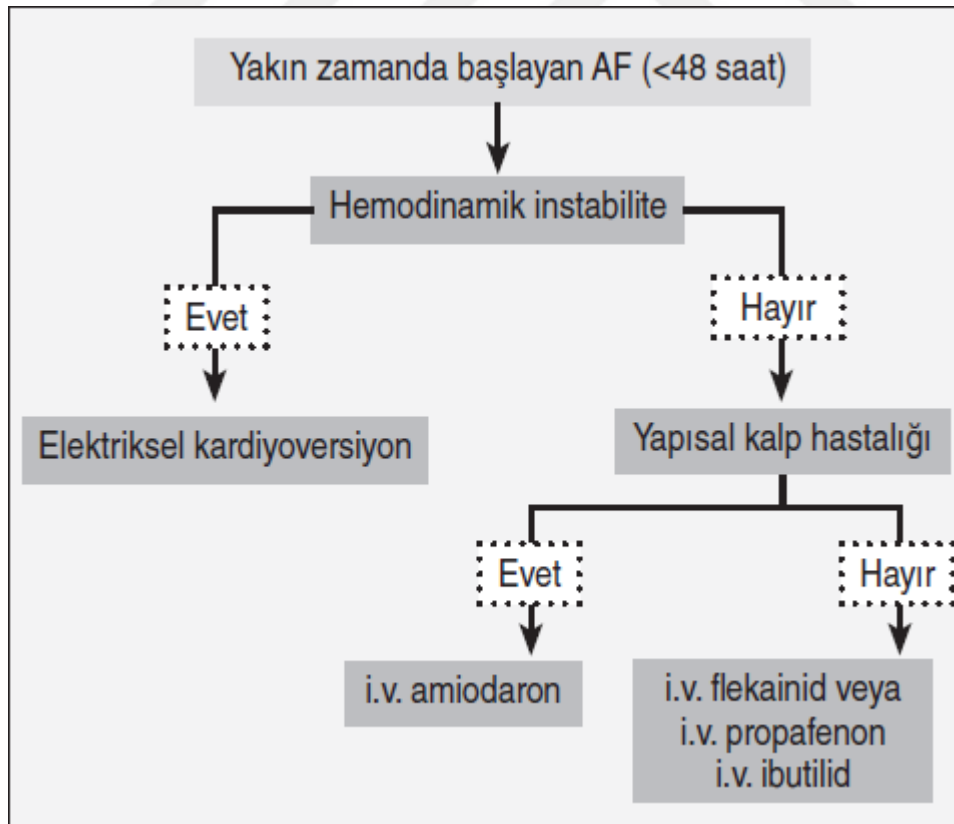
4.6.1 Akut hız ve ritm tedavisi

4.6.1.1 Akut hız kontrolü

Artmış ventrikül hızı ventrikül doluş zamanı olan diyastol süresini kısaltarak ciddi hemodinamik bozukluğa yol açabilir.Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ventrikül hızının artması daha da önem taşımaktadır. Stabil hastalarda oral beta bloker veya non dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir.Akut ventrikül hız kontrolü sağlanmak isteniyorsa intravenöz verapamil veya metoprolol seçilebilir.Akut koşullarda ventrikül hızı 80-100 bpm olmalıdır.Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda hız kontrolü için amiodaron veya digoksin tercih edilebilir.Hız kontrolünün akut evrede sağlanmasının ardından uzun dönemli hız kontrolü de hedeflenmelidir.

4.6.1.2 Farmakolojik kardiyoversiyon

Antiarritmik ajanlarla konversiyon elektriksel konversiyona göre daha uzun sürede gerçekleşse de sedasyon ve anestezi gerektirmemesi açısından avantajlıdır.Seçilecek yöntemin belirlenmesinde mevcut hemodinamik durum ve eşlik eden yapısal kalp hastalığının mevcudiyeti önemlidir.(Tablo 9)



Tablo 9: Kardiyoversiyon uygulamasında izlenecek algoritma

Farmakolojik kardiyoversiyon sonrası hastalarda ventriküler aritmi, sinüs arresti veya atriyoventriküler blok gibi ritm anormallikleri oluşabileceğinden seçilen ajanın farmakolojik özelliklerinin uygulama öncesi bilinmesi ve işlem sonrası hastaların bu gibi durumlara karşı yakından takibi gereklidir. (Tablo 10)

İlaç	Doz	İzlem dozu	Riskler
Amiodaron	1 saat boyunca 5 mg/kg i.v.	50 mg/h	Flebit, hipotansiyon, ventrikül hızını yavaşlatacaktır. Sinüs ritmine gecikmiş AF konversiyonu.
Flekainid	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 200–300 mg p.o.	N/A	Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini ve dolayısıyla QT aralığını uzatabilir; ve atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
İbutlid	10 dakika boyunca 1 mg i.v.	10 dakika beklemeden sonra 10 dakika boyunca 1 mg i.v.	QT aralığının uzamasına ve torsades de pointes'a neden olabilir; anormal T-U dalgaları veya QT uzaması izlenmelidir. Ventrikül hızını yavaşlatacaktır.
Propafenon	10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v. veya 450–600 mg p.o.		Belirgin yapısal kalp hastalığı olan hastalar için uygun değildir; QRS süresini uzatabilir; ventrikül hızını biraz yavaşlatacaktır ancak atriyal fluttera konversiyona ve ventriküllere 1:1 iletime bağlı olarak ventrikül hızını artırabilir.
Vernakalant	10 dakika boyunca 3 mg/kg i.v.	15 dakikalık istirahatten sonra 10 dakika boyunca 2 mg/kg i.v.'lik ikinci infüzyon	Bu zamana kadar yalnızca klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir; yakın zamanda ruhsatlandırılmıştır. ^{68,70a}

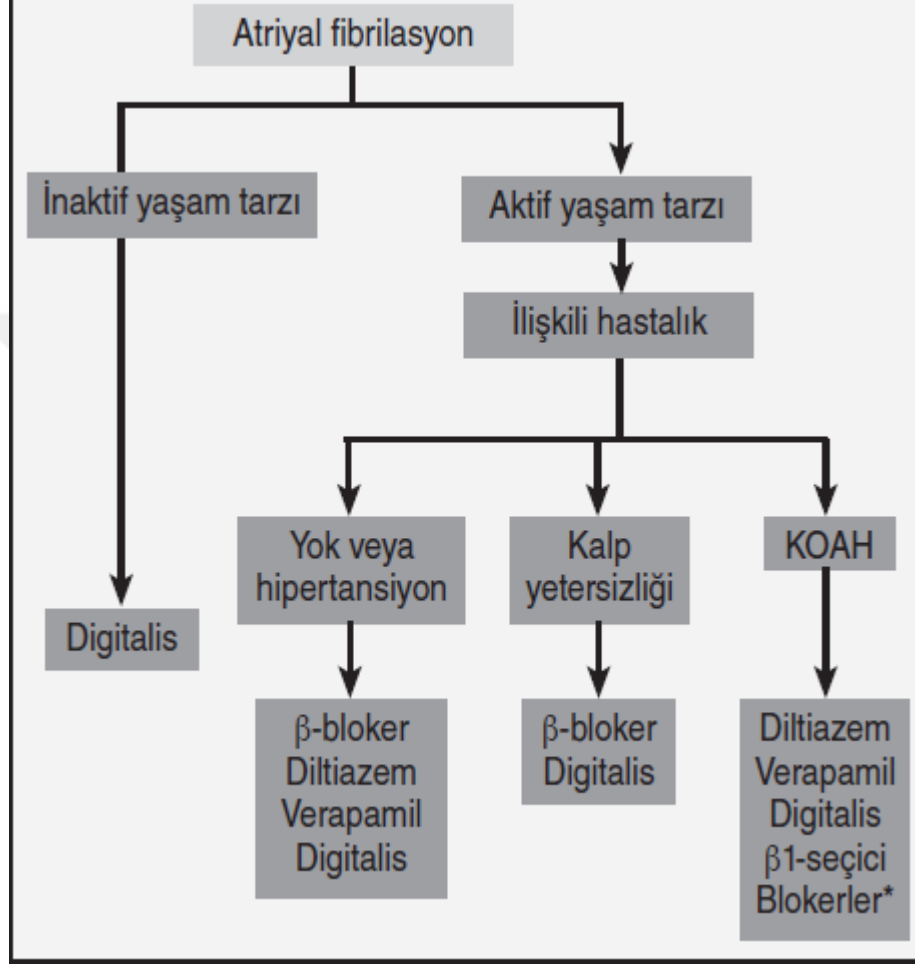
Tablo 10: AF'nin farmakolojik konversiyonu için kullanılan ilaçlar ve dozları

4.6.2 Uzun dönemde hız ve ritm kontrolü

4.6.2.1 Hız kontrolü

AF sırasında ventrikül hızı atriyoventriküler düğümün ileti karakteristikleri ve refrakterliğinin yanısıra otonom sinir sistemini oluşturan sempatak ve parasempatik sistemlerin tonusuna bağlıdır. Kullanılacak ajanlar hasta özelliklerine göre bireyselleştirilmeli gerekli olması halinde uygun kombinasyonlar seçilmelidir. Genel bir kural olmamakla birlikte hedef kalp hızı istirahatte 80 bpm, orta düzey egzersizde ise 110 bpm düzeyinde olmalıdır. Uygun ajan seçiminden sonra istirahat ve egzersiz sırasında optimal hedef kalp hızına ulaşıp ulaşılmadığı 24 saatlik ritm Holter veya egzersiz testi ile doğrulanmalıdır. (Tablo 11)

Tablo 11: AF’de uzun dönem hız kontrolü stratejisi



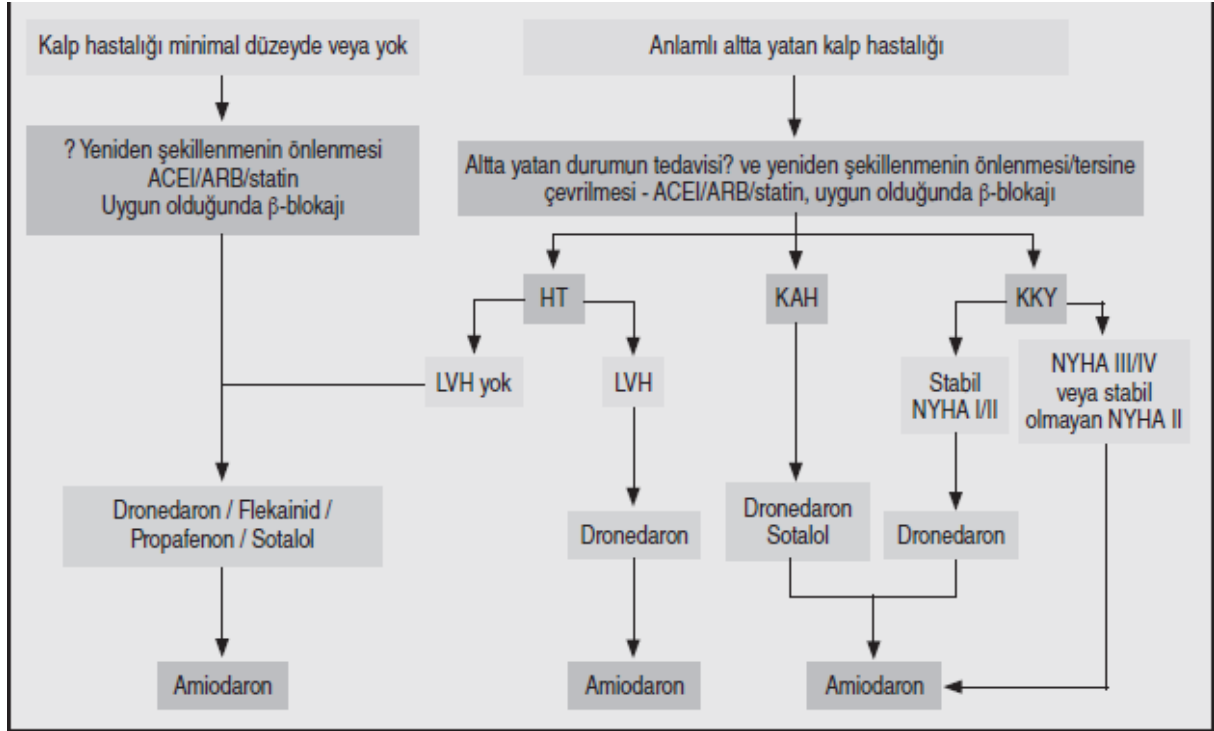
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

*KOAH durumunda nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ve digital kullanıma rağmen yeterli hız kontrolü sağlanamamışsa selektif beta 1 bloker küçük dozlarda kullanılabilir.

4.6.2.2 Ritm kontrolü

AF’de ritm kontrolü tedavisinin temel hedefi ilişkili semptomların giderilmesidir. Tedavide kullanılacak medikal ajan seçilirken hasta özellikleri ve ilacın olası yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Her bir ajanın kullanım avantaj ve dezavantajları ile eşlik eden kardiyak patolojilerin hesaba katılması ritm kontrolü stratejisinde başarı oranını

etkilemektedir. Hangi klinik durumda hangi ajanın seçilebileceği aşağıdaki tabloda kısaca özetlenmiştir. (Tablo 12)



Tablo 12: Kardiyak patoloji varlığı ve yokluğunda ilaç ritm kontrolü için ilaç seçimi

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri

KAH: Koroner arter hastalığı KKY: Konjestif kalp yetersizliği HT: Hipertansiyon

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi NYHA: New York Kalp Cemiyeti

?: Atriyal yeniden şekillenmenin önlenmesinde up stream tedavi tartışmalıdır.

4.7 Atriyal fibrilasyonda upstream tedavi

Hipertansiyon, kalp yetersizliği veya inflamasyon nedeniyle oluşan miyokard yeniden şekillenmesinin önlenmesi veya geciktirilmesi primer korumanın esasını oluşturur. AF'nin tekrarının veya kalıcı forma ilerlemesinin önlenmesi anlamına gelen sekonder koruma faaliyetleri de upstream tedavinin etkinliği içerisinde yer almaktadır. ACEI, ARB, aldesteron antagonistleri, statin ve omega 3 poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ile yapılan tedaviler genellikle up stream tedavi olarak anılmaktadır.

4.7.1 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve Anjiyotensin reseptör blokerleri

ACEI ve ARB'ler atriyal fibrozis ve hipertrofi stimülasyonunu, eşleşmeyen gap bağlantılarını, bozulmuş kalsiyum kullanımını, iyon kanal değişimini, oksidatif stres mediyatörlerinin aktivasyonu ve inflamasyonun başlatılması gibi anjiyotensin II'nin neden olduğu aritmojenik etkilerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak AF'nin oluşumunu engelleyebilir.(51-52)

Konjestif kalp yetersizliği hastalarında ACEI veya ARB kullanan hastalarda plaseboya göre daha az yeni başlangıçlı AF tespit edilmiştir. Bu oran çeşitli meta analizlerde % 30-48 aralığında gerçekleşmiştir.(52-55).

Hipertansiyon hastalarında özellikle sol ventrikül hipertrofisi gelişenlerde ACEI/ARB kullanımı ile AF insidansında % 25'lik rölatif risk azalması bildirilmiştir(56) Özellikle hipertansiyonu olup antiaritmik bir ilaç alan hasta grubunda ACEI/ARB kombinasyonunun AF nüksünü engellemede daha başarılı olduğu görülmüştür.(57-58)

4.7.2 Aldosteron antagonistleri

AF'de aldosteron seviyelerinin arttığı bilinmektedir. Çeşitli hayvan modellerinde aldosteron antagonisti kullanımı ile atriyal fibrozis ve AF'nin indüklenebilirliğinde azalma saptanmıştır. Özellikle hipertansiyonu ve hafif sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda elektriksel kardiyoversiyondan sonra AF nüks oranında aldosteron kullanımı ile azalma sağlanmıştır.

4.7.3 Statinler

Statinler lipid metabolizmasının iyileşmesi ve aterosklerozun önlenmesi, antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin belirginliği, endotel işlev bozukluğunun ve nörohumoral aktivitenin azaltılması ve yeniden şekillenme sürecinde rol oynayan çeşitli metalloproteinazların nötralizasyonu yoluyla AF'de koruyucu işlev üstlenmektedirler. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası gelişen AF'de preoperatif statin tedavisiyle doz bağımlı olarak azalma bildirilmiştir. (59)

4.7.4 Çoklu doymamış yağ asitleri

Çoklu doymamış yağ asitleri hücre membranlarının yapısında bulunup kardiyak refrakterliğin kısılmasını engelleme, membran akışkanlığını arttırma, membran anizotropisini ve oksidatif stresi azaltma özelliğine sahiptirler.(60) Deneysel çalışmalarda çoklu doymamış

yağ asitlerinin atriyal yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterilmiştir.(61) Ancak çoklu doymamış yağ asitleriyle yapılan klinik çalışmalarda AF'nin engellemesine yönelik kanıtlar tartışmalı olmaya devam etmektedir. Dolayısıyla tavsiye düzeyi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.8 OKSİDAN MEKANİZMALAR VE ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

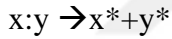
4.8.1 Serbest radikaller

Serbest radikaller,yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron bulunduran ve reaktif özelliği yüksek moleküllerdir ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konulan nokta veya çizgi ile gösterilir.(62-68)

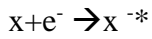
Radikallerin büyük bir kısmı oldukça reaktiftir ve elektronlarını başka moleküllere verebilir veya alabilirler.Bu yüzden oksidan ve redüktan olarak davranabilirler.Yüksek reaktivitelerinin bir sonucu olarak radikallerin biyolojik sistemlerdeki yarı ömrü oldukça kısadır.(65-71)

Serbest radikaller 3 farklı kimyasal yol ile oluşurlar (62,66,72)

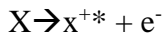
1-Kovalent bağların homolizisi



2-Nötral bir atoma elektron eklenmesi



3-Nötral bir atomdan elektron kaybı



Organizmadaki serbest radikal oluşum yolları şunlardır

I.EKZOJEN FAKTÖRLER

1. Diyetsetel

- a. Çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin beslenme
- b. Alkol alımı
- c. Fazla kalorili beslenme (obezite)
- d. Hayvansal proteinden zengin beslenme
- e. Aşırı demir ve bakır alınması

f. Yiyeceklerin uygun olmayan koşullarda hazırlanması ve saklanması

2. Çevresel

a. Sigara dumanı

b. Hava kirliliği

c. Diğer kirleticiler (pestisitler,asbest vs.)

d. Radyasyon

3.İlaçlar

a.Antikanser ilaçlar (adriamisin vs.)

b.Glutasyon tüketen ilaçlar (asetaminofen vs.)

II.ENDOJEN FAKTÖRLER

1. Sedanter yaşam

2. Stres

3. Yaşlılık

4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (ateroskleroz,kanser,kronik inflamasyon vs.)

5. Diyetsel antioksidanların sağlanmasını etkileyen faktörler (kolestaz, malabsorbsiyon, iştahsızlık vb.)

4.8.2 Reaktif oksijen ürünleri

Reaktif oksijen ürünleri radikal veya radikal olmayan ürünler olmak üzere ikiye ayrılır.

(Tablo 13)

<u>Radikaller</u>	<u>Radikal Olmayanlar</u>
Hidroksil (HO [·])	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO [·])	Singlet Oksijen (O ₂)
Peroksit (ROO [·])	Ozon
Superoksit (O ₂ ^{-·})	Hipoklorid
Nitrik oksit (NO [·])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ [·])	Peroksinitrit

Tablo 13: Reaktif oksijen türevi bileşikler

4.8.2.1 Singlet oksijen

Oksijen molekülü aynı yönde dönen iki elektrona sahiptir. Bu iki elektrondan biri farklı bir yörüngeye geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde singlet oksijen oluşur. (65,66,71,72)

Singlet oksijen Haber-Weis reaksiyonu, süperoksit anyonunun dismutasyonu, inflamatuvar hücrelerin antimikrobiyal aktivitesinin bir parçası olarak ve H₂O₂ tarafından halidlerin oksidasyonu sırasında oluşabilir (65,66,71)

4.8.2.2 Süperoksit anyon radikali (O₂^{-·})

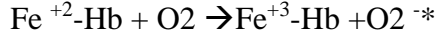
Süperoksit radikali oksijene bir elektron eklenmesi sonucunda oluşur ve invivo olarak birçok mekanizma sonucunda oluşabilir. (63,66,68,71,72)

Karaciğerdeki Sitokrom P450 Oksidaz ve adrenal hormonların sentezinde yer alan enzimler gibi birçok enzimin aktivitesi süperoksit oluşumu ile sonuçlanır (63,65,66,68)

Vasküler endotelde nitrik oksidi nötralize etmek için veya fagositik hücreler tarafından respiratuvar patlama sırasında sürekli olarak süperoksit oluşumu gözlenir.

Ksantin oksidaz tarafından ksantin veya hipoksantin oksidasyonu esnasında da süperoksit oluşur.

Fizyolojik koşullarda vücutta mevcut oksijenin %1-3'ünden süperoksit veya diğer reaktif oksijen ürünleri meydana gelir (63,66,67,71)



Süperoksit anyon radikali oluşturan diğer bir yol ise geçiş metal iyonlarının oksijen varlığında otooksidasyona uğramasıdır. (65,66,70,71,72)

4.8.2.3 Hidrojen peroksit (H₂O₂)

Süperoksit oluşturan birçok sistem spontan dismutasyon reaksiyonunun bir sonucu olarak hidrojen peroksit üretir. (68,69,70)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş bir elektrona sahip olmadığından kendisi bir serbest radikal değildir, fakat reaktif oksijen ürünlerinin başlangıcını oluşturur. Hidrojen peroksidin en önemli özelliği hücre membranından geçebilmesidir. Bu özellik süperoksitte bulunmaz. Bu sayede bir yerde üretilmiş hidrojen peroksit toksik etkisinin çoğuna aracılık eden,yüksek reaktif özellik gösteren hidrosil radikaline dönüşmeden önce diğer yerlere diffüze olabilir

Hidrojen peroksit myeloperoksidaz ve Cl⁻ iyonlarının varlığında HOCl'e dönüşür.
(
$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOCl} + \text{H}_2\text{O}$$
)

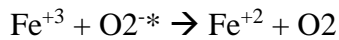
4.8.2.4 Hidrosil Radikali (*OH)

Reaktif oksijen ürünlerinin tümü,patolojik etkilerinin büyük kısmını hidrosil radikali aracılığı ile gerçekleştirirler.Bunun sebebi hidrosil radikalinin hücrede bulunan şeker,aminoasitler,lipidler ve nükleotidler gibi moleküllerin her tipi ile reaksiyona girebilmesidir (66,68,71,73,74)

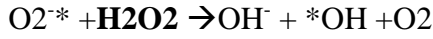
Hidrosil radikalinin en önemli oluşum mekanizması süperoksit ve hidrojen peroksidin geçiş metal iyonları ile katalizlenmesidir.Bu elementlerin en önemlileri demir ve bakırdır (66,71,72,74)



Süperoksit ve hidrojen peroksit hidrosil radikali oluşturmak üzere birlikte reaksiyona girebilirler ancak sıvı ortamlarda bu reaksiyonun hız sabiti sıfırdır.Bununla birlikte geçiş metal iyonlarının varlığında reaksiyon zinciri daha çabuk oluşur.Bu reaksiyon zinciri **Haber-Weis** reaksiyonu olarak bilinir (66,67,68,71,72)



Net sonuç;

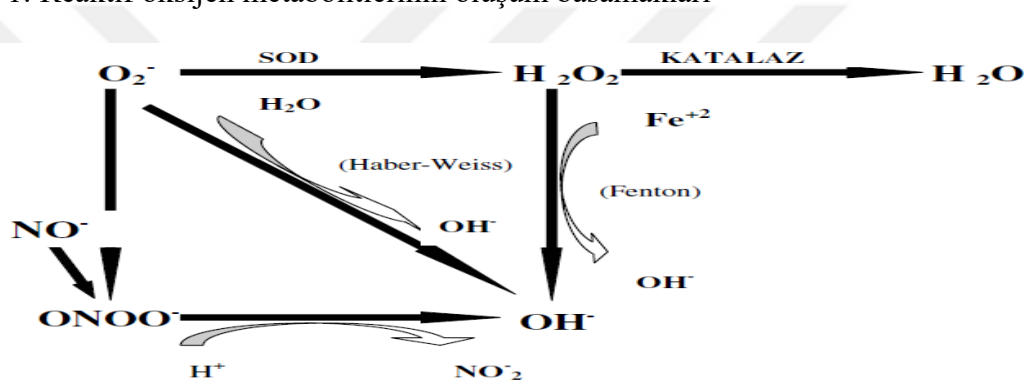


Hidroksil radikali oluşumunda etkili yollardan biri de çevresel faktörlerden olan X ışını ve gamma radyasyondur. (65,66,75,76)

Hidroksil radikalının karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit gibi biyolojik moleküllerle (RH) etkileşimi sonucunda oluşan karbon merkezli radikaller oksijenle reaksiyona girerek peroksit radikallerini (ROO^{*}) oluştururlar. Bu peroksit radikallerinden de alkoksil radikalleri meydana gelir (65,66,70,73)

Oluşan bir dizi enzimatik reaksiyon şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1: Reaktif oksijen metabolitlerinin oluşum basamakları



4.9 Endojen serbest radikal üretim mekanizmaları

4.9.1 Mitokondriyal elektron transport sistemi

Mitokondri'deki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal yapımının nedeni NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağının olmasıdır. Beklenilen aksine, oksijenin mitokondri solunumu sırasında bağlandığı ve suya indirgendiği sitokrom oksidaz basamağında radikal yapımı gösterilememiştir. Sitokrom oksidaz Fe:Cu:Zn:Mg atomlarını 2:2:1:1 oranında içeren bir protein olup, süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz aktivitelerine sahiptir. Bu sayede, sitokrom oksidaz üzerinde süperoksit veya H_2O_2 oluşsa bile, içerdiği enzimatik aktivite sayesinde hızla ortamdaki temizlenir.

4.9.2 Endoplazmik retikulum

Endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 molekülleri oksijeni kullanarak bir çok substratı oksitler. Oksijen molekülünün bir atomu substrata bağlanır, diğer atomu ise su

oluşturur. Bu reaksiyon monooksijenaz veya karışık fonksiyonlu oksidaz reaksiyonu olarak adlandırılır.

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, moleküllere bir elektron ilave ederek (indirgeme olayı) veya molekülden bir elektron çıkararak (oksidasyon olayı) serbest radikal oluşturur. Son durumda bir elektron eksikliği vardır ve elektrofilik bileşik oluşur. Oluşan bu elektrofilik ürün bir nükleofil ile reaksiyona girer. Bu elektrofilik bileşiği çeken en önemli bileşik sistein kalıntıları üzerindeki tiyol (-SH) grubudur. Tiyol grubu ise pek çok endojen makromolekülden (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunduğu için reaktif ara ürünler bu moleküllerle kovalent bağlanarak toksisite gösterebilirler (77)

4.9.3 Redoks döngüsü

Ksenobiyotiklerden serbest radikal oluşumu sadece mikrozomal reaksiyonlarla olmamaktadır. Menadion, parakuat, dikuat, nitrofurantoin, gibi bileşikler alternatif bir redoks siklusuna girerler. Bu bileşikler, ilave bir çiftlenmemiş elektron kazanma eğilimindedirler. Bu ajanlardan oluşan radikaller, tekrar ana bileşiğe dönüşmek için kolayca oksijenle oksitlenir ve süperoksit radikalini oluştururlar (78).

Oluşan ksenobiyotik ve süperoksit radikalleri intra sellüler ferritin depolarından demiri serbest hale getirirler. Sitozole salınan demir, serbest radikaller arasında en reaktif olan ve dolayısıyla daha yıkıcı olan hidroksil radikali gibi ikincil radikallerin oluştuğu Fenton reaksiyonunda katalitik rol oynar (79).

4.9.4 Araşidonik asit metabolizması

Hücre membranlarında prostaglandin için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü arşidonik asittir. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonu, plazma membranlarında arşidonik asidin salınımına yol açar. Araşidonik asidin siklooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu prostaglandinleri, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu lökotrienleri verir ve bu tepkimeler esnasında serbest radikaller oluşur.(80)

Araşidonik asit oksidasyonu başlatılmış bir serbest radikal reaksiyonudur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin her ikisi de aktiviteleri için peroksitlere ihtiyaç duyarlar. Siklooksijenaz aktivitesi daha sonra prostaglandinlerin sentezi içinde gerekli olan endoperoksitlerin oluşumuyla sonuçlanır. Öte yandan lipooksijenaz lipid peroksitleri üzerinden lökotrienlerin oluşumunu katalize eder (81). Aynı zamanda bazı ksenobiyotiklerden

bu esnada reaktif ara ürünler oluşmaktadır. Bu ara ürünler hedef yapılarla etkileşerek toksisite gösterir.

4.9.5 Fagositoz

Radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Aktive fagositler intrasellüler radikal oluşumuna neden olurlar. Aktive olmuş fagositlerde üretilen serbest radikaller patojenlerle savaşta önemli rol oynar. Kan monositleri, doku makrofajları (kupfer hücreleri, alveolar makrofajlar) gibi fagositik hücreler ve nötrofiller, eozinofiller, bazofiller gibi granülositler immunojenik veya özel bir uyararla uyarıldıktan sonra lizozomlarını dışarı vermeye başlarlar. Reaktif oksijen oluşumunun yanısıra, mitokondri dışındaki oksijen üretiminde bir patlama (respiratory burst) olur. Fagosit edilmiş, patojenler oksidan ajanlar tarafından öldürülür. Solunum yolu ile patlamanın (respiratory burst) amacı oksidan ajanlar sağlamaktır. Oluşan oksidan ajanlar patojenleri öldürmenin yanısıra myeloperoksidaz sistemine de etki eder. Hidrojen peroksit ve hipoklorit kombinasyonu myeloperoksidaz sistemine etkiyerek de güçlü bir antimikrobiyal aktivite gösterir. Bu radikaller memeli bakteri ve parazitlerine karşı sitotoksik etkiye sahip oksidan ajanlardır. Membran peroksidasyonu, membran proteinlerinin dekarboksilasyonu ve/veya oksidasyonuna yol açıp membran bütünlüğünü bozabilir ve DNA'yı okside ederek parçalayabilir. Fagositik kaynaklı oksidan ajanlar; ototoksik, immunosupresif ve mutajenik etki oluşturabilirler

4.9.6 Otoksidasyon

Doku bileşenlerinin çoğu molekülleri oksijenin varlığında kimyasal olarak stabil değildirler ve metabolik şartlar altında az yada çok otookside olurlar. Kolayca otookside olabilen bu bileşenler doku ve hücrelerin son derece önemli komponentleridirler (82). Bunlar arasında, Hemoglobin gibi metalloproteinler hormonlar, tiyoller, doymamış membran lipitleri sayılabilir.

Bütün otooksidasyonlar sırasında serbest radikal intermediyerleri kadar aktive oksijen türleri de üretilir. Böylece otooksidasyonlar vücudun radikal kaynaklarına katkıda bulunurlar

4.10 Serbest radikallerin vücuttaki etkileri

Serbest oksijen radikallerinin oluşum hızı ile tüketim hızı dengede olduğu sürece biyolojik sistemler dengede kalabilmektedir (83). Prooksidan ve antioksidan sistemler 41

arasındaki dengenin prooksidan sistemler lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır.(84)

Oksidatif stres ateroskleroz,diabetes mellitus,romatoid artrit,sepsis,respiratuar distres sendromu,Alzheimer,kronik böbrek yetersizliği gibi birçok patolojide ve yaşlılıkta artmış olarak bulunur. (85,86)

Oksidatif strese bağlı başlıca hasar mekanizmaları,

-Lipid peroksidasyonu ve sonucunda membran fonksiyonlarında bozulma

-Protein oksidasyonu

-DNA yapısının bozulması

-Mukopolisakkaridlerin yıkımı

-Monosit ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımı (83,87)

4.10.1 Lipid peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin başta HO* radikali olmak üzere serbest oksijen radikalleri tarafından oksitlenerek aldehit,peroksit gibi ürünlere yıkılmasını içeren reaksiyonlar dizisidir.(88,89).Oluşan primer ve sekonder yıkım ürünleri de hücre yapı ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açar.

4.10.2 Protein oksidasyonu

Oksidatif stres sürecinde proteinler geri dönüşümsüz ve nonenzimatik olarak modifiye edilirler. (90,91) Proteinlerin oksidatif hasarı dört farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir:

-Protein iskeletinin oksidasyonu

-Peptid bağlarının kırılması

-Aminoasid yan zincirlerinin oksidasyonu

-Kovalent çapraz bağlanma reaksiyonları (90,92)

Bu mekanizmalar üzerinden gerçekleşen oksidatif protein modifikasyonunun biyokimyasal sonuçları,

-Spesifik enzim aktivitesinde artma-azalma

-Protein fonksiyon kaybı (fibrinojen-fibrin pıhtısı)

-Proteaz inhibitör aktivitesinin kaybı (alfa-1 antitripsin)

-Protein aggregasyonu (Ig-G,LDL,amiloid)

-Anormal hücresele LDL alımı

-Artmış immünojenite

4.11 Antioksidan mekanizmalar

Antioksidan mekanizmalar enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalar olmak üzere iki gruba ayrılır.(Tablo 14)

Enzimatik antioksidanlar	Nonenzimatik antioksidanlar
Katalaz	Vitamin-E-C
Süperoksid Dismutaz (SOD)	Redükte glutatyon (GSH)
Glutatyon peroksidaz (Gpx)	Tiyoller
Glutatyon redüktaz (GR)	β -karoten
	Ürik asit
	Albümine bağılı bilirubin
	Metal bağlayıcı proteinler (Seruloplazmin,Ferritin,Laktoferrin)

Tablo 14: Antioksidan sistemler

4.11.1 Enzimatik antioksidanlar

4.11.1.1 Katalaz

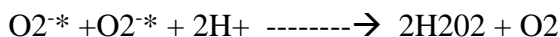
Hidrojen peroksidi suya ve oksijene çevirir.(68)



Katalaz hücre içerisinde daha çok hidrojen peroksid üretme yeteneğine sahip peroksizomlarda lokalizedir (%80).En fazla aktivitesi karaciğerde ve eritrositlerde olmasına rağmen tüm dokularda bulunur.(68,69,70)

4.11.1.2 Süperoksit dismutaz(SOD)

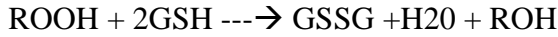
Süperoksid dismutaz süper oksidin hidrojen perokside dönüşümünü katalizleyen enzimdir (63,64,68,69,93,94)



Reaksiyon sonucu oluşan H₂O₂ katalaz ve glutatyon peroksidaz tarafından ortadan kaldırılır (68,94)

4.11.1.3 Glutatyon peroksidaz(Gpx) ve glutatyon redüktaz(GR)

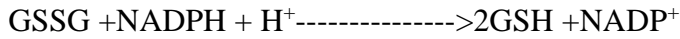
Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksid ve lipid hidroperoksid varlığında glutatyonun oksidasyonunu katalizler. (64,68,95)



Lipid hidroperoksidler bu enzim için substrat gibi davranır bu nedenle lipid peroksidasyonu sonucu oluşan membran hasarının tamirinde rol oynayabilirler .Bu enzim aktif kısmında selenyum bulunduran bir enzimdir ve selenyum eksikliğinde aktivitesi azalır. (68)

Gpx doku düzeyinde en fazla karaciğerde ,subselüler düzeyde ise sitozol ve mitokondride bulunur. GPx bu organellerde hidrojen peroksidi yok eden esas antioksidandır.(68)

Gpx aktivitesi redükte glutatyonun (GSH) sabit olarak üretimine bağlıdır.Redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) oranı glutatyon redüktaz (GR) tarafından belirlenir (96)



GR

4.11.2 Enzimatik olmayan antioksidanlar

4.11.2.1 Redükte glutatyon

Proteinlerdeki -SH (sülfidril) gruplarını redükte halde tutarak bu grupların oksidasyona karşı korunmasını sağlar,serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur. (98)

4.11.2.2 Askorbik asit (Vitamin C)

Hücre dışı sıvıların en önemli antioksidanıdır.Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki lipid peroksidasyonunu önler.Güçlü bir indirgeyici ajandır,süperoksid radikali,hidroksil radikali ve singlet oksijen ile reaksiyona girer (97)

4.11.2.3 Alfa tokoferol (Vitamin E)

Zarlarda bulunan fosfolipidlerin yapısındaki doymamış yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden korur. Aynı zamanda kuvvetli bir O₂ tutucudur.(98)

4.11.2.4 Beta-karoten

A vitamini ön maddesidir ve en etkili singlet oksijen tutucusudur (99)

4.11.2.5 Tiyoller (-SH)

Yapısında sülfür içeren bileşikler için kullanılan bir terimdir. Plazma tiyolleri fizyolojik koşullarda prooksidan ve antioksidan olarak davranabilirler ancak genellikle antioksidan olarak kabul edilirler.(100)

Sülfür içeren antioksidan bileşiklerden bazıları sistein, metiyonin, taurin, glutatyon, lipoik asid, N-asetik sistein ve alfa merkaptopropiyonilglisin (MPG)'dir.(101)

4.12 Antioksidanların etki mekanizmaları

4.12.1 Toplayıcı etki (scavenging etki) : Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

4.12.2 Bastırıcı etki (quencher etki) : Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

4.12.3 Onarıcı etki (repair etki)

4.12.4 Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki) : Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler

4.13 Total antioksidan durum(TAD)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stress ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar.

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden 45

gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.

4.14 Kardiyopulmoner by pass cerrahisi ve oksidatif stres

Kardiyopulmoner by pass cerrahisi sırasında oksidatif stresin oluşmasında birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları;

1-Kanın anormal olaylarla karşılaşması

2-Arteriyal kan akımı örneklerinin bozulması

3-Yetersiz miyokard perfüzyonu

4-Katekolaminler

5-Aortik kros klemp

6-İlaçlar

7-Reperfüzyon

8-Embolizm

9-Ventriküler distansiyon

10-İnflamatuvar yanıt

11-Kompleman aktivasyonu

12-By pass süresinin uzunluğu

13-Mikrovasküler geçirgenlikte artış

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan endotelial olmayan yüzeylerde temas halinde olduğundan zarar görmektedir. Temas yüzeyi artıkça nonendotelial yüzeye değen kan miktarındaki hasar da buna bağlı olarak artar. En hassas yüzey ise büyük bir kan miktarının gaz değişimine verildiği oksijenlenme yüzeyidir. Nonbiyolojik yüzeylerin kan üzerinde

doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Oksidatif stres oluşan bu etkilerde önemli bir yer tutar. Oksidatif stresin başlamasında; katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, aktiflenen nötrofillerden salıverilen sitokinler, iskemi-reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı, kallikrein kaskadı, endotoksin salıverilmesi rol almaktadır

4.14.1 Kardiyopulmoner bypass cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon hasarı ve oksidatif strese etkisi

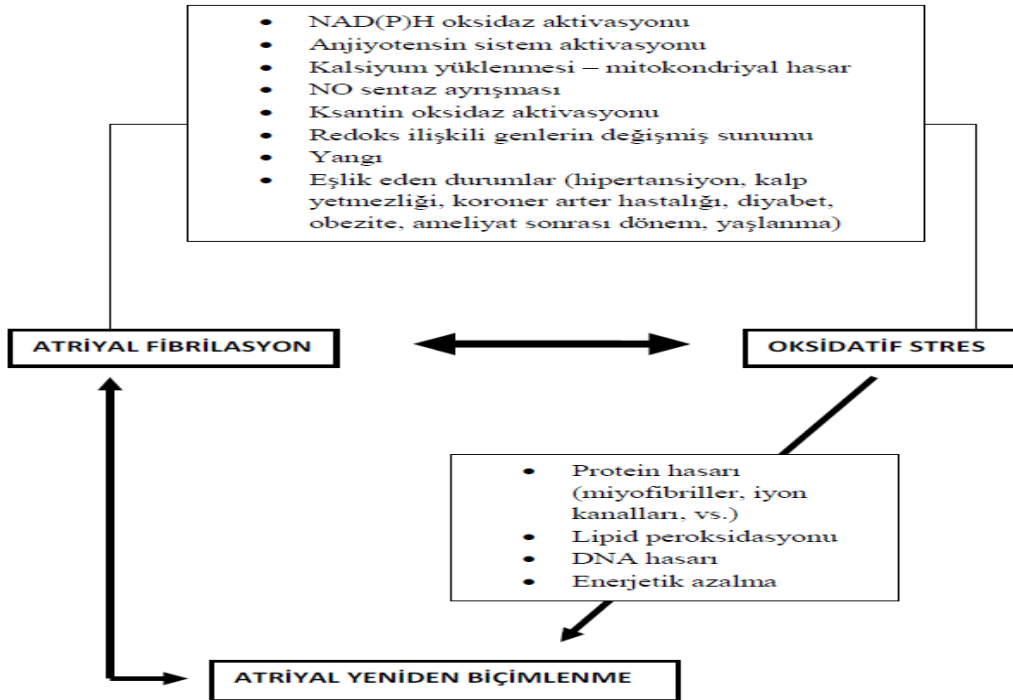
Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Oksidatif süreçler mitokondriyal enerji kapasitesinde azalma yoluyla hücrenin sonuç olarak ölümüne yol açabilecek bir dizi olayı başlatır. Kardiyak cerrahi sırasında hemen hemen tüm hastalarda bir miktar miyokard hasarı gelişir. CPB sırasında aortik kros klemp, koroner kan akımını tamamen durdurur. Emniyetli bir kros klemp süresini tayin etmek zor olsa da 120 dk'dan daha uzun CPB süreleri arzu edilmez. Bypass sırasında miyokardiyal iskemi, kros klemp'den önce veya sonra da görülebilir Düşük arteriyel basınçlar, koroner embolizm (trombüs, platelet, hava, yağ veya Ca) ve kalbin aşırı cerrahi manüplasyonu (koroner damarların kompresyonuna veya distansiyonuna neden olarak) buna katkıda bulunabilir. İskemi, yüksek enerjili tosfat tüketimine ve intrasellüler Ca birikimine yol açar. Ca, kontraktıl proteinler üzerine etkisi ile enerji tüketimini daha da artırır. CPB sırasında normal hücresel bütünlüğün sürdürülmesi, enerji gereksiniminin azaltılmasına ve yüksek enerjili fosfatların korunmasına bağlıdır. Koroner kan akımı kesildiğinde, yağ asidi oksidasyonu bozulur ve kreatin fosfat ile anaerobik metabolizma hücrenin başlıca enerji kaynağı haline gelir. Ne yazık ki bunlar da hızla tükenir, gelişen hızlı asidoz da glikolizi sınırlar. Ayrıca ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödemi artırır. Bu patolojinin gelişiminde proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun önemi vardır. Bu mediyatörler değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılar ve miyokard hasarı geliştirirler.

İskemi sonrası ani reperfüzyonla yaşayan hücrelerde tekrar aerobik metabolizmaya geçiş ve hücrelerin “kurtulması” görülmüştür. Dokuda reaktif hiperemi gelişmekte ve bunu sonucu olarak ortaya çıkan substratlar dolaşımında % 400-600 oranında artmaktadır. Bu etki reperfüzyonun ilk 5 dakikasında görülmekte ve daha sonra giderek azalmaktadır. Bu dönem içinde serbest O₂ radikalleri' de ortaya çıkmaktadır. İskemi- reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu fenomenin iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve hasarın oluşumundan serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumlu tutulmaktadır

(102,103). Çalışmalarda iskemik miyokarda moleküler oksijenin yeniden ulaşmasının serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açtığı görülmüştür (102,103). SOR'lar nötrofiller tarafından üretilip, iskemi-reperfüzyon esnasında endotel hasarına sebep oldukları tespit edilmiştir (104,105). Serbest radikal saldırısı ve hücre zararının "Oksidatif Zarar" olarak adlandırılır.

4.14.2 Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve postoperatif AF

Kardiyopulmoner bypass cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon hasarı başta olmak üzere birçok faktörün ortak sonucu olarak meydana gelen oksidatif stress postoperatif atriyal fibrilasyon patogenezinde gerek yapısal gerekse ileti yolları üzerinden meydana getirdiği değişiklikler neticesinde önemli yer tutmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde oksidatif stress ve inflamatuvar mediyatörlerin hem doku düzeyinde hem de sistemik dolaşımında artış gösterdiği aşikardır. Ancak tüm bulgulara rağmen oksidatif stresin ve buna karşıt gelişen antioksidan yanıtın postoperatif AF patogenezinde optimal olarak değerlendirilmesi halen tartışılmaya devam etmektedir. POAF patogenezinde oksidatif stresin rolü aşağıdaki şekilde kısaca özetlenmiştir. (Şekil 2)



Şekil 2: Atriyal fibrilasyon patogenezinde oksidatif stresin rolü

5.MATERYAL-METOT

Klinik çalışmaya şubat 2012 ile eylül 2012 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü'nde elektif salt koroner arter bypass cerrahisi uygulanan 118 hasta dahil edilmiştir.Çalışmaya dahil edilen hastalardan preoperatif (anestezi indüksiyonu öncesi),aortic kros klemp öncesi-sonrası ve postoperatif 24.saat olmak üzere toplam 4 venöz kan örneği alınmıştır.Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edilerek serum kısımları – 80 derecede total oksidatif stress(TOS), total antioksidan kapasite(TAK) ve oksidatif stress indeksi(OSI=TOS/TAK) çalışılmak üzere saklandı.Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişen hastalarla postoperatif sinus ritminde kalan hastaların TOS-TAK ve OSI seyirleri karşılaştırıldı.

Dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük
- Elektif koroner arter bypass cerrahisi uygulanan

Dışlanma kriterleri:

- Preoperatif AF öyküsü
- Öncesinde koroner arter bypass veya kalp kapak cerrahisi geçirmiş olma
- NYHA evre 3-4 kalp yetersizliği
- Tiroid fonksiyon bozukluğu
- Elektrolit imbalansı
- Eşlik eden kronik inflamatuvar hastalık
- Preoperatif yapılan TTE'de EF < %25 veya LA çapı > 70 mm olması

Postoperatif AF tanımı sure olarak 5 dakikadan uzun süren,EKG'de p dalgalarının izlenmediği,dal bloğu yokluğunda dar QRS formasyonunda olan ve düzensiz ritm olarak belirlenmiştir.Hastaların AF gelişimi açısından izlemi postoperatif dönemde kaldıkları cerrahi yoğun bakım ünitesi telemetri kayıtları incelenerek servis şartlarında ise günde 2 kez

12 derivasyonlu EKG çekilerek gerçekleştirilmiştir.Hastaların çarpıntı tariflemesi veya fizik muayenede ritm düzensizliği tespit edilmesi halinde EKG çekim sıklığı arttırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve kendilerinden aydınlatılmış onam formları alınmıştır.Tüm hastaların preoperatif fizik muayenesi yapılmış ayrıca demografik özellikleri,rutin laboratuvar değerleri,EKG örnekleri kaydedilmiştir.

Total oksidan status (TOS) tayini

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyona oksitlerler.Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarır.Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar.Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür.Elde edilen sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l}$ cinsinden verilmiştir.

Total antioksidan kapasite (TAK) tayini

Erel tarafından geliştirilen serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen tam otomatik bir yöntemdir.Prensip: Fe^{+2} -o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyona girerek OH^* (hidroksil) radikalini oluşturur.Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'de renksiz o-dianisidin molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisdyl radikalini oluşturur.Dianisdyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına girerek renk oluşumu artmaktadır.Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar.Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Elde edilen sonuçlar mmol Trolox Eq/l cinsinden verilmiştir.

Oksidatif stres indeksi (OSİ) tayini

Total oksidan status/Total antioksidan status x100 formülasyonu üzerinden hesaplanarak elde edilmiştir. $\text{OSI}=\text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/l})/\text{TAC} (\text{mmol Trolox Eq/l})$

İstatiksel analiz

Sürekli veriler ortalama \pm SD şeklinde ,kategorik veriler yüzdeler olarak verildi.Sürekli verilerin dağılımı Kolmogorow-Smirnov testiyle belirlenmiştir.Normal dağılan sürekli veriler Student's T testi ve çoklu veriler ANOVA testleriyle sürekli veriler karşılaştırılmıştır.Normal dağılmayan sürekli veriler Mann-Whitney-U ve Kruskal-Walis

testleriyle karşılaştırılmıştır.Kategorik veriler Ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır.Verilerin birbirleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi için Pearson ve Spearman Korelasyon analizleri kullanılmıştır.p<0,005 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

6.BULGULAR

Çalışmamıza 118 hasta dahil edilmiştir.Postoperatif AF 37 hastada tespit edilmiş(%31), 81 hasta sinus ritminde kalmıştır.(%69).AF gelişen grupta yaş ortalaması 65,69±7,29 iken sinus ritminde kalan hastalarda yaş ortalaması 59,69±9,07 idi.(p < 0,05). Cinsiyet dağılımına bakıldığında çalışmaya dahil edilen 29 hasta kadın, 89 hasta ise erkekti. Hastaların preoperative demografik özellikleri tablo 15’te verilmiştir.

	Atriyal fibrilasyon gelişen n=37	Sinüs ritminde kalan n=81	p değeri
Yaş,ortalama±SD	65,65±7,29	59,69±9,07	0,001
Kadın/Erkek (n)	7&30	22&59	0,33
Beden kitle indeksi(kg/m2)	27,51±5,04	28,03±4,78	0,59
Hipertansiyon(n) %	23(%32,9)	47(%67,1)	0,67
DM(n) %	15(%27,8)	39(%72,2)	0,44
Sigara(n) %	21(%32,8)	43(%67,2)	0,71
KOAH	0(%0)	1(%100)	0,49
Hiperlipidemi(n) %	14(%27,5)	37(%72,5)	0,42

Tablo 15: Hastaların preoperative demografik özellikleri

Cinsiyet özelliklerine bakıldığında çalışmaya dahil edilen 29 kadın hastadan 7’sinde POAF gelişmiştir.(%24,1).POAF gelişen tüm hastalar göz önünde bulundurulduğunda kadın cinsiyetin POAF gelişimine katkısı %18,9’dur.Tüm hasta sayısı baz alındığında kadın cinsiyette POAF sıklığı %5,9’dur.

Her iki grupta beden kitle indeksi açısından benzerlik bulunmaktadır

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 70 tanesinde hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Hipertansiyonu olan hastaların 23’ünde POAF gelişmiştir.(%32,9)POAF gelişen hastaların %62,2’si hipertansiyon hastasıydı.Tüm hastalar göz önüne alındığında POAF gelişip hipertansif olan hasta oranı %19,5’du

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 54 tanesi Tip 2 DM hastasıydı.(%45,8) Diyabetik hastalar arasında POAF gelişim sıklığı %27,8’di.POAF gelişen hastalarda TİP 2 DM oranı %40,5 olarak tespit edilmiştir.

Sigara içiciliği oranlarına bakıldığında hastaların % 54,2’si sigara kullanmaktaydı.

POAF gelişen hasta grubunda sigara içiciliği % 56,8'di.

KOAH açısından bakıldığında yalnız 1 hastanın KOAH tanısı aldığı ve bu hastada da POAF gelişmediği görülmüştür.

Hiperlipidemi tanısı olan hasta sayısı tüm hastaların %43,2'sini oluşturmaktaydı.HL tanısı olan hastalar arasında POAF gelişim sıklığı %37,8'idi.

Lojistik regresyon analizlerinde yaşlanmanın POAF gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır.(p < 0,02)

Hastaların preoperatif laboratuvar bulguları tablo 16'da gösterilmiştir.

	Atriyal fibrilasyon gelişen hasta grubu	Sinüs ritminde kalan hasta grubu	p değeri
Hemoglobin(g/dl)	12,16±1,83	12,62±2,33	0,29
Hematokrit %	37.49±5,16	39.27±6,85	0,16
Lökosit(WBC)	7,74±2,66	7,96±2,73	0,69
Trombosit(PLT)	238±63	237±79	0,96
Total Kolesterol	170±37	191±56	0,046
HDL	41±9	41±17	0,87
LDL	106±29	120±45	0,09
Trigliserid	123±45	162±72	0,004
BUN	18±6	18±7	0,56
Kreatinin	0,98±0,21	0,94±0,27	0,43
GFR(ml/dk)	85±32	91±27	0,35
Sodyum	141±2	139±15	0,55
Potasyum	4,43±0,4	4,39±0,38	0,56
Klor	102±2	101±11	0,48
ALT	19±12	23±17	0,19
AST	20±8	26±34	0,23
TSH	2,23±4,37	1,78±1,28	0,43
FT4	1,32±0,2	1,33±0,33	0,97
CRP	21,29±30,18	10,01±12,87	0,005
AKŞ	137±57	144±66	0,6

Tablo 16: Preoperatif laboratuvar değerlerin karşılaştırılması

Preoperatif laboratuvar değerlerin her iki grupta yapılan kıyaslamasında CRP düzeylerinin POAF gelişen grupta daha yüksek olduğu(21,29&10,01: p< 0,05), total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin ise postoperative sinus ritminde kalan hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmektedir(170&191/ 123&162 : p< 0,05).Yapılan lojistik regresyon

analizinde gruplar arasında farklılık gösteren CRP, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin POAF'yi öngermeyeceği tespit edilmiştir.

	POAF(+)	POAF(-)	p değeri
Beta bloker(n) (%)	35(%85)	69(%94)	0,14
ACEI/ARB(n) (%)	25(%67)	60(%74)	0,46
Statin (n) (%)	28(%75)	66(%81)	0,47

Tablo 17: Hastaların preoperatif up stream tedavi özellikleri

Tablo 17'de çalışmaya dahil edilen hastaların ameliyat öncesi aldıkları POAF gelişimini önlemede etkili olduğu bilinen ve up stream tedavi olarak adlandırılan ilaç kullanım özellikleri verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %88,1 i preoperatif beta bloker tedavisi almaktaydı. POAF gelişen hasta grubunda beta bloker kullanımı % 29,7 iken postoperative sinus ritmini koruyan hasta grubunda bu oran %58,5'tu.

ACEI/ARB kullanımı açısından bakıldığında hastaların toplam % 72'si ACEI veya ARB kullanmaktaydı. POAF gelişen hasta grubunda ACEI/ARB kullanımı %21,2 iken sinus ritminde kalan grupta bu oran %50,8'idi.

Statin kullanımı irdeleğinde hastaların % 79,7'si statin kullanmaktaydı. POAF gelişen hastalarda bu oran %23,7 iken gelişmeyen hasta grubunda bu oran %55,9'du.

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
LA(cm)	3,96±0,45	3,69±0,48	0,006
LVDSÇ(cm)	5,07±0,44	4,9±0,54	0,11
EF (%)	51,8±9,3	53,62±8,29	0,32
LVDD(n)	34	77	0,62

Tablo 18: Hastaların preoperatif ekokardiyografik özellikleri

Ekokardiyografik özellikler incelendiğinde sol atriyum (LA) çapının POAF gelişen grupta anlamlı olarak daha geniş olduğu görüldü. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDSÇ), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
Total Bypass Süresi (dk)	134±50	137±42	0,79
Aort Kros Klemp Süresi (dk)	74±30	77±31	0,6
Pompa Isısı (C)	30±1,69	29±1,72	0,07
Distal Anastamoz Sayısı	3,64±1,24	3,66±1,01	0,93
LIMA Kullanımı (n) (%)	33 (%89)	68 (%84)	0,71

Tablo 19: Hastaların operatif değişkenleri

LIMA:Left internal mamarian arter

Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında operatif değişkenler tablo 19’de verilmiştir. Total by pass süresi, aort kros klemp süresi ve pompa ısısı değerleri her iki grupta benzer olarak görülmüştür.

Distal anastamoz sayısı ve arteriyal greft kullanımı açısından da her iki grup arasında istatiki farklılık saptanmamıştır.

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
Postoperatif komplikasyon(n) (%)	5 (%13)	6 (%7)	0,29

Tablo 20: Postoperatif komplikasyon sayıları

Tablo 20’de çalışmaya dahil edilen hastalar içinde ameliyat sonrası gelişen komplikasyon sayıları belirtilmiştir. Her iki grupta da benzer komplikasyon sayısı meydana gelmiştir.

Gelişen komplikasyonların dağılımına bakıldığında 6 hastada enfeksiyon(mediastinit,

pnömoni vs.), 2 hastada sternum insizyon bölgesinde yara dehissensi,yine 2 hastada transfüzyon gerektiren kanama ve 1 hastada serebrovasküler olay gelişmiştir.Postoperatif dönemde 2 hasta kaybedilmiş ve bu 2 hasta da POAF gelişen hastalar grubunda yer almıştır.

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
Yoğun bakım kalış süresi(gün)	3,86±3,25	2,99±6,26	0,42
Hastane yatış süresi(gün)	10,84±13,14	8,19±6,66	0,14

Tablo 21: Yoğun bakım ve hastane kalış süreleri

Tablo 21’de yoğun bakım kalış süresi ve hastane yatış süreleri verilmiştir.POAF gelişen hasta grubunda hem yoğun bakım hem de toplam hastanede kalış süresi daha fazla gerçekleşmiş ancak bu istatiki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
TOS 1	19,69±18,92	24,05±41,29	0,54
TOS 2	18,09±11,55	19,9±11,43	0,43
TOS 3	34,37±18,99	32,86±15,01	0,64
TOS 4	6,08±7,04	7,00±9,41	0,6

Tablo 22: Total oksidatif stres(TOS) değerlerinin karşılaştırılması ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq}$)

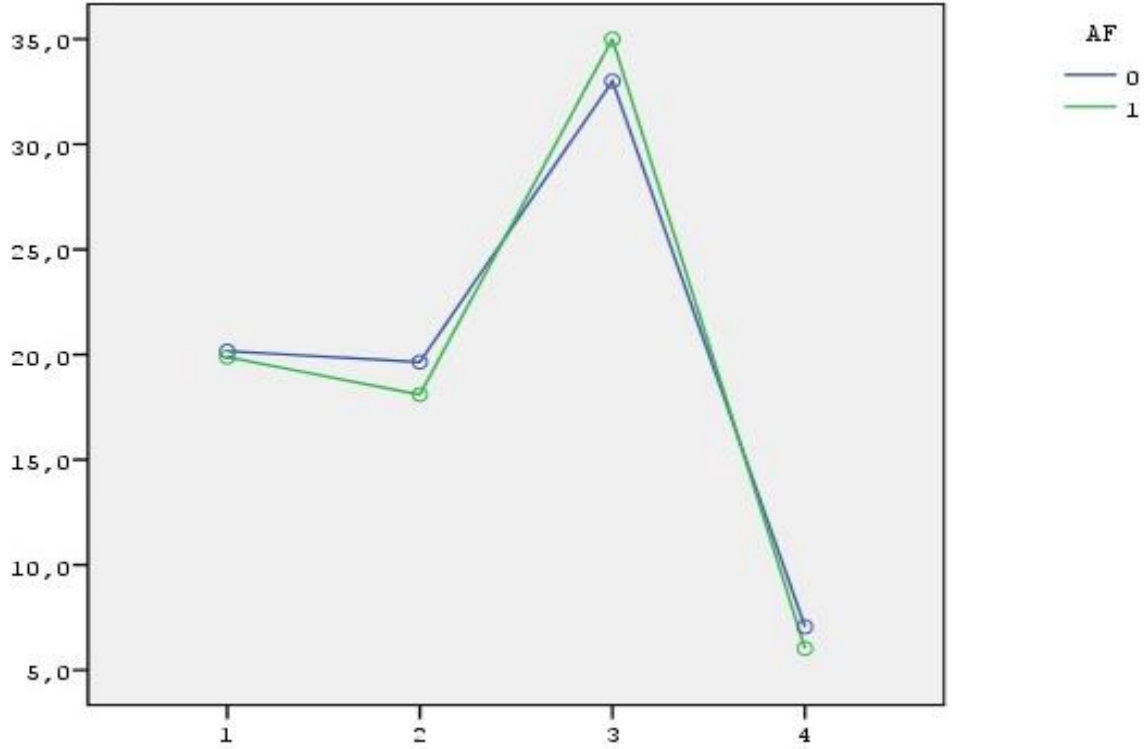
TOS 1: Anestezi indüksiyonu öncesi dönem

TOS 2: Aort kros klemp öncesi dönem

TOS 3: Aort kros klemp sonrası dönem

TOS 4: Postoperatif 24.saat

Tablo 22’de her iki grubun total oksidatif stres değerleri gsterilmiştir.Grafik 1’de de gdrldđđđgđ zere total oksidatif stress intraoperatif aort kros klemp uygulaması sonrası zirve yapmış, postoperatif 24.saatte en dđřđk seviyeye inmiştir. Her iki grup arasında TOS değerleri ve seyirleri açısından istatiki anlamlılık saptanmamıştır.



Grafik 1: Total oksidatif stres değerlerinin (pre-intra-post) operatif seyri

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
TAK 1	2,24±0,33	2,28±0,47	0,63
TAK 2	2,15±0,26	2,15±0,38	0,97
TAK 3	2,42±0,44	2,34±0,53	0,45
TAK 4	2,50±0,36	2,44±0,42	0,67

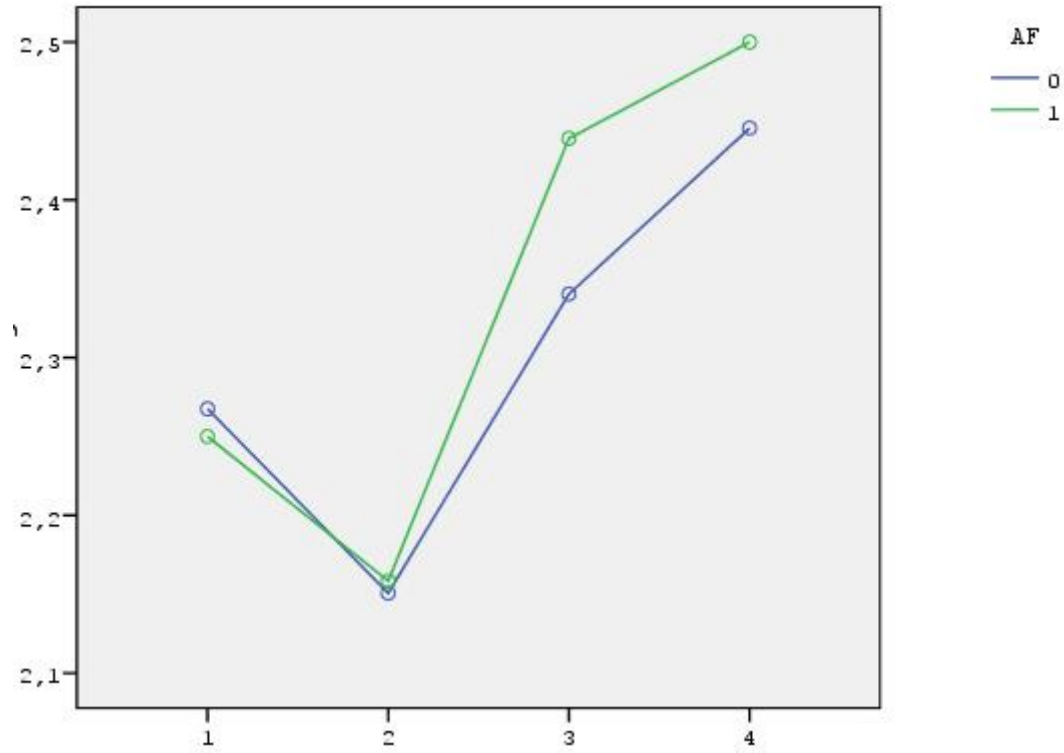
Tablo 23: Total antioksidan kapasite(TAK) değerlerinin karşılaştırılması(mmol Trolox Eq/l)

TAK 1 : Anestezi indüksiyonu öncesi dönem

TAK 2: Aort kros klemp öncesi dönem

TAK 3: Aort kros klemp sonrası dönem

TAK 4: Postoperatif 24. saat



Grafik 2: Total antioksidan kapasite değerlerinin (pre-intra-post) operatif seyri

Her iki grubun TAK değerlerinin Grafik 2'den de anlaşılacağı üzere anestezi indüksiyonu sonrası dönemle aort kros klemp uygulaması arasındaki dönemde azaldığı ancak sonrasında post operatif 24. saatte bile halen yükselmeye devam ettiği saptanmıştır. TAK artışının sayısal olarak aort kros klemp uygulaması sırasında meydana geldiği görülmektedir. Her iki grubun TAK değerleri ve seyri açısından istatiki anlamlılık saptanmamıştır.

	POAF (+)	POAF (-)	p değeri
OSI 1	8,48±7,18	9,44±10,5	0,61
OSI 2	8,52±5,67	9,23±5,03	0,49
OSI 3	13,96±6,90	14,27±6,39	0,81
OSI 4	2,65±3,38	2,94±3,96	0,68

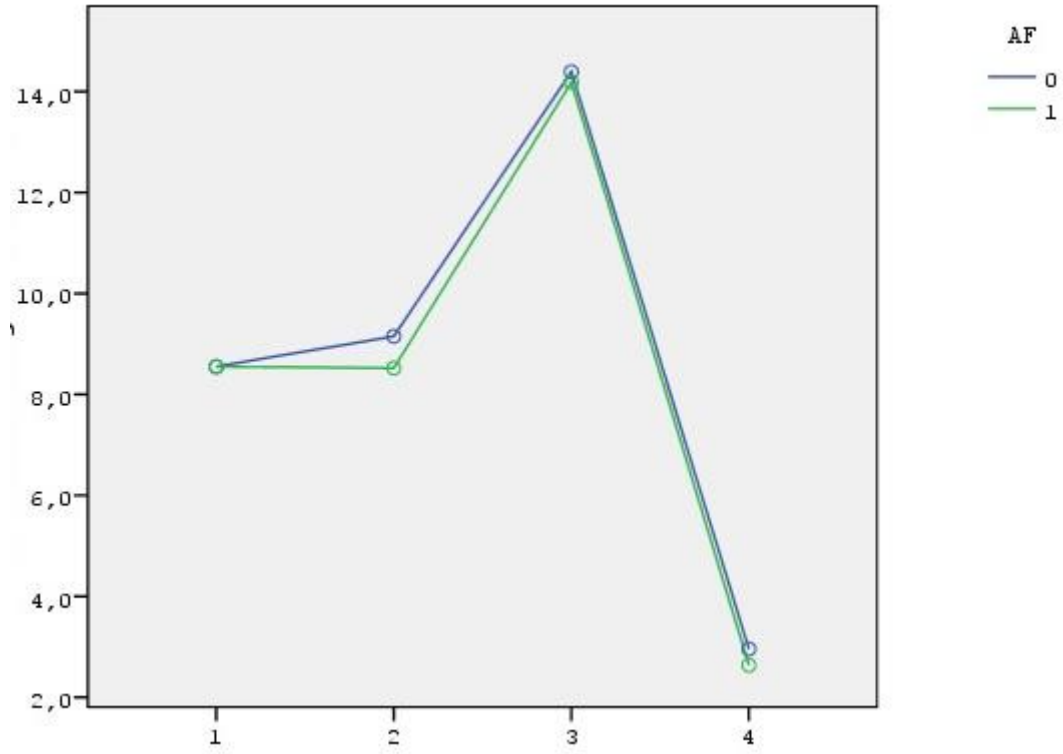
Tablo 24: Oksidatif stres indekslerinin(OSI) karşılaştırılması (OSI= TOS / TAS)

OSI 1: Anestezi indüksiyonu öncesi dönem

OSI 2: Aort kros klemp öncesi dönem

OSI 3: Aort kros klemp sonrası dönem

OSI 4: Postoperatif 24. Saat



Grafik 3: Oksidatif stres indeksinin (pre-intra-post) operatif seyri

		p değeri
TOS 1-TOS 3	19,69±18,92 - 34,37±18,99	0,002
TAK 1-TAK 3	2,24±0,33 - 2,42±0,44	0,044
OSI 1-OSI 3	8,48±7,18 - 13,96±6,90	0,002

Tablo 25: POAF gelişen hasta grubunda aort kros klemp öncesi ve sonrası Total oksidatif stres(TOS), Total antioksidan kapasite(TAK) ve Oksidatif stress indeks değerlerinin korelasyon analizi

POAF gelişen hasta grubunda aort kros klemp öncesi ve sonrası TOS,TAK ve OSI değerlerinin korelasyon analizinde her 3 değerin de istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyinde olduğu tespit edilmiştir.

		p değeri
TOS 1-TOS 3	24,24±41,52 - 32,95±15,09	0,073
TAK 1-TAK 3	2,29±0,47 - 2,34±0,53	0,386
OSI 1-OSI 3	9,50±10,55 - 14,32±6,42	0,060

Tablo 26: POAF gelişmeyen hasta grubunda Total oksidatif stress(TOS), Total antioksidan kapasite(TAK) ve Oksidatif stress indeks(OSI) değerlerinin korelasyon analizi

Postoperatif dönemde sinus ritminde kalan hasta grubunda aort kros klemp öncesi ve sonrası TOS,TAK ve OSI değerlerinin korelasyon analizinde TOS,TAK ve OSI değerlerinin istatiki açıdan anlamlılık düzeyinde olmadığı görülmüştür.

7.TARTIŞMA

Post operatif atriyal fibrilasyon gerek kardiyak gerekse non kardiyak ekstrakorporeal cerrahi teknik uygulanan hastalarda en sık karşılaşılan ve önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan aritmi türüdür.Oluşum mekanizmasındaki karmaşıklık ve birçok etmenin birlikte bulunuşu POAF gelişimini önlemede ve tedavisinde hedef stratejinin belirlenmesini güçleştirmektedir.Klasik AF gelişim risk faktörleri çoğu zaman POAF gelişimi açısından da göz önünde bulundurulmuş ve geçerliliği sınanmışsa da,her iki klinik durumun doğal süreçlerindeki farklılıklar nedeniyle tam bir örtüşme sağlanamamıştır.

POAF gelişimi preoperatif,intraoperatif ve postoperatif birçok faktörden etkilenebilmektedir.On pump kardiyak cerrahi sırasında gerçekleştirilen aort kros klemp uygulaması serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak miyokard dokusunu istenmeyen fakat kaçınılmaz olan iskemi-reperfüzyon hasarına uğratmaktadır(106).İskemi – reperfüzyon hasarı sadece kardiyak cerrahinin değil aynı zamanda miyokard iskemisinin yaşandığı ve kan akımının tekrar sağlanması gerektiği trombolitik tedavi ve anjiyoplasti

girişimleri esnasında da sorun teşkil etmektedir.

İskemi-reperfüzyon hasarı sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri hücresele düzeyde lipid peroksidasyonuna ve proteinlerin modifiye olup tiol gruplarının açığa çıkmasına neden olarak kompleman aktivasyonu, sitokin salınımı, lökosit aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi inflamatuvar yanıtın bileşenlerini oluştururlar(107)

Organizmada, oluşan oksidatif stresi karşılayan ve nötralize eden karşıt antioksidan sistemler bulunmaktadır. Hücresele düzeyde bu koruyucu sistemin ana öğeleri glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi enzim sistemleriyken plazmadaki antioksidan etkinin % 85'ini albumin, ürik asit ve askorbik asit oluşturmaktadır. Birbirini antagonize eden metabolizmanın dengeli çalışmasını sağlayan bu sistemler arası dengenin oksidan sistem lehine bozulmaması için yeterli antioksidan yanıtın oluşması zaruridir.

Oksidan ve antioksidan sistemlerin herbir alt grubunun ayrı ayrı değerlendirmesi mümkündür. Ancak bu zaman alıcı, zahmetli, komplike teknikler gerektiren ve çoğu zaman da maliyet arttırıcı bir durumdur. Ayrıca bu tarz bir ölçüm tekniği her iki sistemin değerlendirilmesi açısından homojen ve güvenilir değildir(108) Bu nedenle çalışmamızda koroner arter bypass cerrahisi sırasında oluşan oksidatif stresin ve antioksidan yanıtın değerlendirmesinde total oksidan stress(TOS) ve total antioksidan kapasite(TAK) ölçümleri kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine bakıldığında yaş artışının POAF gelişiminde bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır($p < 0,001$). İleri yaş POAF gelişiminde fikir birliği sağlanan tek predispozan faktördür. Yaşlanmayla birlikte sempatik aktivite artışı, atriyumda oluşan fibrozis ve dilatasyon yapısal değişikliklere zemin hazırlayarak POAF gelişiminde sorumlu tutulan re-entry odaklarının temelini oluşturur(109-112).

Hosokawa ve ark'nın koroner arter bypass cerrahisi sonrası POAF gelişimini öngördüren etmenlerin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada her 10 yıllık yaş artışının 1,44 kat daha fazla POAF gelişimine neden olduğu gösterilmiştir(113).

Amar ve ark'nın yaptığı çalışmada 60 yaş ve üstü olgularda POAF sıklığının daha fazla oranda gerçekleştiği ve bu hasta grubunda postoperatif dönemde hastanede kalış süresinin ve morbiditeye neden olan olay sıklığının daha çok oranda gerçekleştiği bildirilmiştir(114).

İnflamatuvar düzey açısından bakılan serum CRP düzeyleri POAF gelişen grupta sinus

ritmini idame ettiren gruba nazaran anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur($p < 0,005$).Sabol ve ark'nın yaptığı çalışmada POAF gelişen hastalarda serum CRP düzeylerinin POAF gelişmeyen hasta grubuyla kıyaslandığında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(115) Kinoshita ve ark'nın off pump koroner arter by pass cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif CRP düzeyleriyle POAF gelişimi arasındaki ilişkiyi sorguladıkları çalışmada CRP düzeylerindeki kademeli artışın POAF gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür.(116)

Preoperatif ekokardiyografik bulgular irdelendiğinde sol atriyum çapının POAF gelişen hasta grubunda daha geniş olduğu tespit edilmiştir.Artan sol atriyum çapı atriyal refrakter periyodun kısalmasına neden olarak atriyumun eksitasyon kontraksiyon eşleşmesini bozmakta ve postoperatif dönemde artan oksidatif stresin de katalizör etkisiyle atriyal fibrilasyon gelişme riskini arttırmaktadır.Özellikle sol atriyum dolum etkisinin önemli olduğu sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda POAF gelişimi ciddi hemodinamik sonuçlar doğurabilir.Bu nedenle preoperatif sol atriyum çapının değerlendirmesi POAF gelişme riskini belirlemede yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir. Iribarren ve ark'nın yaptığı çalışmada sol atriyal genişlemeye sekonder atriyum disfonksiyonunun kardiyak cerrahi sonrası yeni gelişen atriyal fibrilasyon patogenezinde önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir.(117)

POAF gelişimi hem morbidite hem de mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür. POAF gelişen hasta grubunda stroke,miyokard infarktüsü,kalp yetersizliği,periferik embolizasyon,infeksiyon ve akut böbrek yetersizliği gibi komplikasyonlar daha sık oluşmaktadır.Komplikasyon oranlarının POAF gelişen hastalarda artış göstermesi gerek posoperatif dönemde yoğun bakımda kalış süresini gerekse toplam hastane içi kalış süresini uzatarak tedavi maliyetlerinin yükselmesine neden olmaktadır.Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında POAF grubunda sinus ritminde kalan hasta grubuna kıyasla benzer sayıda komplikasyon gelişmesine rağmen oransal olarak POAF grubunda komplikasyon gelişme yüzdesi daha yüksek olarak tespit edilmiş ayrıca POAF grubunda karşılaşılan komplikasyonlar 2 hastada mortalite nedeni olmuştur.Stamou ve ark'nın yaptığı 206 hastanın dahil edildiği klinik çalışmada koroner arter bypass cerrahisi sonrası gelişen AF'nin hastane içi mortaliteyi 3 kat arttırdığı bildirilmiştir(118). Yine Almassi ve ark'nın yaptığı çalışmada POAF gelişen hastalar 6 ay süreyle takip edilmiş,hem erken hem de geç dönem mortalite oranları sinus ritminde kalan hastalar göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.(119) Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında da 2 hasta

postoperative dönemde ex olmuş, bu 2 vaka da POAF gelişen grupta meydana gelmiştir. Ex olan hastalardan biri POAF zemininde gelişen serebral tromboemboliye sekonder diğeri ise yine POAF zemininde gelişen inotrop tedaviye yanıtızs kardiyak pompa yetersizliğinden kaynaklanmıştır. Çalışmamızda POAF gelişen hasta grubunda hem postoperatif yoğun bakım kalış gün sayısı hem de toplam hastane yatış gün sayısı sinus ritminde kalan hastalara kıyasla daha uzun sürmüştür ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Operatif değişkenlerin karşılaştırılmasında her iki grupta da total bypass süresi, aort kros klemp süresi, pompa ısısı, distal anastomoz sayısı ve arter greft kullanımı (LIMA-RIMA) açısından benzer özellikler saptanmıştır.

Preoperatif up stream tedavi özellikleri açısından bakıldığında POAF gelişen grupta beta bloker, ACEI/ARB ve statin kullanım oranlarının sinus ritminde kalan hasta grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Ancak bu farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Beta blokerlerin POAF gelişim sıklığını azalttığına yönelik yapılan 27 çalışmanın meta analizinde preoperatif beta bloker kullanımının POAF sıklığını belirgin ölçüde engellediği sonucuna varılmıştır (120). Kontrendikasyon bulunmaması halinde 2010 yılında yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Atrial Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu POAF gelişimini engellemek veya azaltmak için preoperatif oral beta bloker kullanımını A kanıt düzeyi ve sınıf 1 endikasyonla önermektedir. Yine aynı kılavuz önceden beta bloker tedavisi alan hastalarda kardiyak cerrahi gününe kadar beta bloker tedavisinin idamesini B kanıt düzeyi ve sınıf 1 endikasyonla tavsiye etmektedir.

Statinlerin POAF gelişimi üzerine etkilerini lipid metabolizmasını iyileştirmesine, aterosklerotik süreci geriletmesine, endotel işlev bozukluğunu ve nörohumoral aktivasyonu hafifletmesine, doku düzeyinde yapısal tahribata yol açan metal bağımlı metalloproteinazları nötralize etmesine sekonder olarak atriyumun elektriksel ve yapısal olarak yeniden şekillenmesini engellemesine yorumlayabiliriz. Atrovastatin ile yapılan ARMYDA 3 çalışmasında preoperatif atrovastatin kullanımı halinde daha düşük bir POAF gelişim riski bildirilmiştir (121). Yine 17643 hastanın dahil edildiği 10 gözlemsel ve 3 randomize çalışmayı kapsayan meta analizde odds oranı statinler lehine olacak şekilde herhangi bir AF için 0,78 (%95 GA 0,67-0,90; $p < 0,001$) ve yeni başlangıçlı AF için 0,66 (%95 GA 0,51-0,84 $p < 0,001$) olarak belirlenmiştir (122)

POAF önlenmesinde ACEI/ARB kullanımı ile ilgili bilgiler yukarıda bahsi geçen beta bloker ve statin tedavisi kadar net değildir. Her ne kadar ACEI/ARB kullanımı ile doku düzeyinde yeniden şekillenme sürecinde önemli bir rol oynayan anjiyotensinojen oluşumu

büyük oranda engellense de bu durum klinik net sonuç açısından POAF önlenmesinde üstünlük yaratmamıştır.Ancak belirli klinik özellikler gösteren hasta grubunda ACEI/ARB kullanımını POAF gelişim sıklığını azaltabilmektedir.Özellikle sol ventrikül(LV) işlev bozukluğu ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu(EF) olan hastalarla, sol ventrikül hipertrofinin eşlik ettiği hipertansif hasta gruplarında preoperatif ACEI/ARB kullanımını POAF gelişme riskini azaltmaktadır(123).Eşlik eden herhangi bir yapısal kalp hastalığı olmayan hasta grubunda primer koruma amaçlı ACEI/ARB veya statin tedavisinin etkinliği gösterilememiştir.Ancak kanıt düzeyi çok kuvvetli olmamakla birlikte nüks eden AF'si olan ve antiaritmik tedavi alan hasta grubunda ACEI/ARB ile ön tedavi düşünülebilir.

Koroner arter bypass cerrahisi sırasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarının olguların %50'sinde görüldüğü ve postoperatif erken dönemde miyokard fonksiyonlarının baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir(124).Ancak yapılan çalışmalarda koroner arter bypass cerrahisi süresince oksidatif stress göstergeleriyle antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin her zaman klinik sonuçlarla korelasyon göstermediği görülmüştür.Bu çalışmaların bazılarında antioksidan moleküllerde azalma gösterilmiş olmasına rağmen oksidatif hasar gelişmediği,bazılarında ise antioksidan moleküllerin düzeyinde artış gösterilmiş olmasına rağmen oksidatif hasar gelişmemiştir(125-127).Bunun sebebi oksidatif stresi oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan sistemlerin toplam etki gücü belirlediği için oksidan veya antioksidan moleküllerin alt bileşenlerinin teker teker ölçülüp organizmanın total oksidatif ve antioksidan kapasite durumunun yansıtılmamasıdır. Bu nedenle çalışmamızda oksidatif stresin koroner arter by pass cerrahisi sonrası gelişen AF patogenezindeki etkisini araştırmak için serum total oksidan ve antioksidan seviye tayini yapılmıştır.

Oksidatif stres değerleri açısından bakıldığında hem POAF gelişen grupta hem de POAF gelişmeyen grupta ortak seyir gözlenmiştir.Oksidatif stress değerleri preoperatif dönemden(anestezi indüksiyonu öncesi) aort kros klemp uygulaması öncesine kadar hafif düşüş göstermiş,intra operatif dönem olarak adlandırdığımız aort kros klemp süresince zirve yapmış,postoperatif 24.saatte preoperatif değerlerin de altına inmiştir.Her iki grup arasında TOS değerleri arasında yapılan T testinde, POAF gelişen hasta grubunda postoperatif dönemde sinus ritmini koruyan hastalara göre iskemi reperfüzyon hasarının geliştiği dönem olan aort kros klemp öncesi ve sonrası periyotta oksidatif stres değerlerindeki artış oranı daha yüksek bulunmuştur(p =0,002).POAF gelişmeyen hasta grubunda aynı dönemler arası TOS değerlerinin karşılaştırılması için yapılan T testinde artış oranları arasında istatistiksel

farklılık saptanmamıştır($p=0,073$) Bu bulgu POAF gelişiminin introperatif aort kros klemp uygulaması neticesinde gelişen iskemi reperfüzyon hasarına sekonder oksidatif strese bağlı olabileceği tezini desteklemektedir.

Ramlawi ve ark'nın yaptığı çalışmada koroner arter by pass cerrahisi veya kalp kapak cerrahisi uygulanan hastalar arasında yeni başlangıçlı AF gelişen grupta oksidatif stress göstergesi olarak total peroksit değerleri değerlendirilmiş,POAF gelişen grupta preoperatif ve postoperatif total peroksit değerleri arasında postoperatif dönem lehine anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır(128).

Kim ve ark'nın yaptığı çalışmada POAF gelişimi ile atriyum dokusundaki bir lipid peroksidasyonu göstergesi olan NADPH oksidaz aktivitesinin ilişkisi araştırılmış POAF gelişen hastalarda NADPH oksidaz aktivitesinin POAF gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir(129). Elahi ve ark'nın yaptığı çalışmada da Kim ve ark'nın yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar alınmıştır(130).

Çalışmaya dahil edilen hastaların total antioksidan kapasite düzeyleri karşılaştırıldığında hem POAF gelişen grupta hem de sinus ritminde kalan hasta grubunda benzer seyir gözlenmiştir.Anestezi indüksiyonundan aort kros klemp uygulamasına kadar geçen sürede total antioksidan yanıtta oksidatif stresin eğrisine paralel olarak hafif bir düşüş gözlenmiştir.Aort kros klemp süresi boyunca antioksidan yanıt gittikçe artmış, bu artış postoperatif 24.saatte de aort kros klemp dönemine nazaran azalmakla beraber devam etmiştir.Her iki grup arasında TAK değerleri açısından istatistiksel fark bulunmamasına rağmen oksidatif stres değerlerinde olduğu gibi yapılan T testi sonucunda aort kros klemp öncesi ve sonrası TAK değerleri arasında POAF gelişen grupta TAK değerlerindeki artış yönünden istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p =0,044$).

Aort kros klemp uygulaması sırasında her iki grubun TAK değerlerindeki artışa bakıldığında POAF gelişmeyen hasta grubunda bu artışın POAF gelişen hasta grubundakine göre daha fazla düzeyde gerçekleştiği görülmüştür.Yine POAF gelişmeyen hasta grubunda preoperatif TAK değerlerinin POAF gelişen hasta grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır.Aort kros klemp sonrası dönemle postoperatif 24.saat arasındaki dönemde POAF gelişmeyen hasta grubundaki TAK artışı POAF gelişen hasta grubuna nazaran daha fazladır.Bu sonuçlar organizmanın intraoperatif dönemde gelişen iskemi reperfüzyon hasarına sekonder oluşan oksidatif strese yanıt olarak belirli ölçüde adaptif bir yanıt sergilediği ve antioksidan sistemleri devreye sokarak oksidatif stresi nötralize etmeye çalıştığının göstergesidir.Ancak oksidatif strese yanıt olarak meydana gelen antioksidan

cevabın yetersiz düzeyde kalması koroner arter by pass cerrahisi sonrası gelişen AF patogenezinde önemli bir yer tutabilir. Bu fikirden yola çıkılarak dizayn edilen, preoperatif dönemde profilaktik olarak uygulanıp oksidatif stresi azaltarak antioksidan yanıtı arttırmaya yönelik ajanların test edildiği klinik araştırmalarda POAF gelişiminin azaldığı gösterilmiştir.

Eslami ve ark'nın yaptığı çalışmada preoperatif beta bloker kullanımına ilaveten askorbik asit (Vitamin C) takviyesi verilen hastalarda POAF gelişim sıklığı %4 askorbik asit takviyesi almayan hasta grubunda ise POAF gelişim sıklığı %26 olarak gerçekleşmiştir(p=0,002)(131).

Papoulidis ve ark'nın 170 izole on pump koroner arter bypass cerrahisi uygulanan ve hepsi beta bloker tedavi altında olan hastayı dahil ettiği çalışmada Vitamin C tedavisi alan grupta POAF gelişim sıklığı %44,7 almayan hasta grubunda ise %61,2 olarak gerçekleşmiştir(p=0,041)(131).

Harling ve ark'nın 5 randomize çalışmayı dahil ettiği toplam 567 hastayı kapsayan meta analizde vitamin C ve vitamin E'nin birlikte kullanımının POAF gelişimini azalttığı bildirilmiştir(132).

Özaydın ve ark'nın koroner arter bypass cerrahisi veya kapak cerrahisi geçiren 115 hastayı dahil ettikleri çalışmada bir antioksidan molekül olan N-asetil sistein(NAC) kullanımının POAF gelişim sıklığını azalttığı gösterilmiştir(133)

Gu ve ark'nın 8 randomize çalışmayı kapsayan 578 hastanın dahil edildiği meta analizinde preoperatif NAC kullanımının POAF gelişim sıklığını %38 oranında azalttığı rapor edilmiştir(134).

Yukarıda belirtilen POAF gelişim sıklığını azalttığı yönünde birçok veri olan antioksidan molekül haricinde bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, lipid peroksidasyonunun güçlü bir stimülatörü olan NADPH oksidaz inhibitörü aposinin, nitrik oksit donörleri ve bir lipid düşürücü molekül olan probukol gibi antioksidan ajanlarla ilgili POAF sıklığını azalttıklarına yönelik birçok araştırma datası bulunmaktadır.(135-138)

Kunt ve ark'nın off pump ve on pump kardiyak bypass cerrahisi uygulanan hasta gruplarında yaptıkları çalışmada, kullanılan her iki yöntemde de introperatif ve postoperatif dönemlere ait oksidatif stress göstergesi olan total peroksit seviyelerinin arttığı total antioksidan kapasitenin ise on pump cerrahi uygulanan grupta daha fazla olmak üzere azaldığı bildirilmiştir.(139)

Starkopf ve ark'nın yaptığı çalışmada koroner arter by pass cerrahisi sırasında iskemi reperfüzyon dönemlerinde TAK'ın azaldığı ve oksidan hasarın olduğu gösterilmiştir. Postoperatif 72. saatte de TAK'ın baskılandığı, lipid peroksidasyonunun arttığı ve TAK'ın baskılanmasının lipid peroksidasyonu ile ters ilişkili olduğu gözlemlenmiştir(140).

Taşkıran ve ark'nın yaptığı çalışmada koroner arter bypass cerrahisi öncesi düşük plazma TAK değerlerinin intraoperatif gelişen iskemi reperfüzyon hasarı ve miyokard disfonksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Castillo ve ark'nın yaptığı çalışmada koroner arter bypass cerrahisi sırasında off pump tekniğin kullanılması, aort kros klemp süresi ve distal anastamoz süresinin kısa tutulmasının TAK değerleri üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir(141)

Sonuç olarak çalışmamızda oksidatif stres göstergesi olan TOS değerleri literatürle uyumlu olarak intraoperatif dönemde aort kros klemp uygulanması sırasında hem POAF gelişen hem de sinüs ritmini koruyan hasta grubunda artmış, ancak POAF gelişen hasta grubunda TOS değerlerindeki artış miktarı postoperative dönemde sinus ritminde kalan hasta grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Bu nedenle POAF gelişim olasılığını azaltmak için hastaların preoperatif dönemdeki oksidatif durumlarının belirlenmesi, preoperatif dönemde oksidatif stresi azaltıcı profilaktik antioksidan kullanımı, intraoperatif dönemde oksidatif stresi arttırıcı etkileri kanıtlanan total by pass süresi ve aort kros klemp süresi gibi değişkenlerin asgari düzeyde tutulması faydalı olabilir

Çalışmamızın bir diğer araştırma konusu olan TAK düzeylerinin POAF gelişimi üzerine etkisini irdelediğimizde literatürden farklı olarak preoperatif dönemden başlayıp intraoperatif dönemde devam eden ve postoperative süreçte de artış eğilimini sürdüren bir TAK seyri ile karşılaştık. TAK düzeylerinin literatürden bu farklı seyrini esas olarak mevcut 3 duruma bağladık. Birincisi çalışmaya dahil edilen hasta grubunda literatürden farklı olarak preoperatif dönemde up stream tedavi olarak adlandırılan ve antioksidan yanıtı pekiştiren beta bloker ve statin tedavisinin daha yüksek oranda kullanılmasıydı. İkinci olarak çalışmaya dahil edilen hasta grubunun literature oranla daha yaşlı olması ve artan yaşın antioksidan yanıtı güçlendirdiği gerçeğidir(142). Üçünü ve son olarak literature kıyasla operatif değişkenler olan kros klemp süresi ve total bypass süresi çalışmamıza dahil edilen hasta grubunda daha kısa sürmüştür.

POAF gelişiminin postoperative dönemde hem morbidite hem de mortalite açısından önemli bir sorun teşkil etmeye devam edeceği düşünüldüğünde ve etyopatogeneizde oksidatif stresin önemli bir yer tuttuğu gerçeği göz önüne alındığında, oksidan-antioksidan sistemler arası dengenin kurulmasına yönelik çabaların yoğunlaştırılması kaçınılmaz görülmektedir.

8.KAYNAKLAR

1-Crystal E.Garfinkle MS.Connolly SS.Ginger TT. Sleik K. Yusuf KK. Interventions for preventing post operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery Cochrane DatabaseSyst Rev 2004;4 CD 003611

2-Maqsood M.Elahi,Sam Flatman and Bashir M.Matata Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2008,15:735-741

3-Panaglati Korantzopoulos,Theofilos Kolettis,Kostas Slogas,John Goudevenos Oxidative Stress in CABG. Med Sci Monit,2003;9(9) RA225-229

4-Oral H.Postoperative Atrial Fibrillation and Oxidative Stress J Am Coll Cardio.January 2008;51:75-76

5-Pharmacologic prophylaxis of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery:beyond beta blockers. Davis EM.Packard KA Hilleman DE Pharmacotherapy 2010 Jul;30(7):749 274e-318e

6-Use of vitamins C and E as a prophylactic therapy to prevent postoperative atrial fibrillation. Ramon Rodrigo,Jose Vinay,Rodrigo Castillo, Rene Asenjo.International Journal of Cardiology 138(2010) 221-228

7-Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516–521.

8-Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375

9-Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota,

1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.

10-Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.

11-Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539

12-Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence Network (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817

13-Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.

14-Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019–1026

15-Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19

16- Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26:2422–2434.

17- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter

T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009;11:423–434

18- Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94:1600–1606.

19- Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851–2855.

20- Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference Research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:p2969–2977c

21-Olson TM, Michels VV, Ballew JD, Reyna SP, Karst ML, Herron KJ, Horton SC, Rodeheffer RJ, Anderson JL. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation. *JAMA* 2005;293:447–454

22-Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Walters GB, Thorgeirsson G, Gulcher J, Mathiesen EB, Njolstad I, Nyren A, Wilsgaard T, Hald EM, Hveem K, Stoltenberg C, Kucera G, Stubblefield T, Carter S, Roden D, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Gieger C, Wichmann HE, Gschwendtner A, Dichgans M, Kuhlenbaumer G, Berger K, Ringelstein EB, Bevan S, Markus HS, Kostulas K, Hillert J, Sveinbjornsdottir S, Valdimarsson EM, Lochen ML, Ma RC, Darbar D, Kong A, Arnar DO, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009;41: 876–878

23-Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemic Research Group. Atrial Fibrillation following coronary artery

bypass graft surgery:predictors,outcomes and resource utilization.JAMA.1996;276:300-6

24- Goette A,Juenemann G,Peters B,Klein HU,Roessner A,Huth C.Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery.Cardiovasc Res.2002;54:390-6

25- Wang GD,Shen LH,Wang L,Li HW,Zhang YC,Chen H.Relationship between integrated backscatter and atrial fibrosis in patients with and without atrial fibrillation who are undergoing coronary artery bypass surgery.Clin Cardiol.2009;32:56-61 ,

26-Olshansky B.Interrelationships between the autonomic nervous system and atrial fibrillation.Prog Cardiovasc Dis.2005;48:57-78

27-Dimmer C,Tavermer R,Gjorgov N, Van Nooten G,Clement DL,Jordaens L.Varistions of autonomic tone preceeding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol.1998;82:22-5

28-Chen PS,Tan AY.Autonomic nerve activity and atrial fibrillation.Heart Rhythm.2007;4:61-4

29-Wazni OM,Martin DO,Marrouche NF,Latif AA,Ziada K,Shaaraoui M.Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery.Circulation.2004;110:124-7

30-Tavakol M,Hassan KZ,Abdula RK,Brigs W,Oribabor CE,Tortolani AJ.Utility of brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac operations.Ann Thorac Surg.2009;88:802-7

31-Schmidt-Ott UM,Ascheim DD,Thyroid hormone and heart failure.Curr Heart Fail Rep. 2006;3:114-9

32-Park YJ,Yoon JW,Kim KI, Lee YJ,Kim KW,Choi SH.Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrillation after coronary bypass grafting.Ann Thorac Surg.2009;87:1846-52

33-Faggiano P,D'Aloia A,Zanelli E,Gualeni A,Musatti P,Giardano A.Contribution of left

atrial pressure and dimension to signal-averaged P wave duration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997;79:219-22

34-Song J, Kalus JS, Caron MF, Kluger J, White CM. Effect of diuresis on P wave duration and dispersion. *Pharmacotherapy.* 2002;22:564-8

35-Steinberg JS, Zelenkofske S, Wong SC, Gelerni M, Sciacca R, Menchavez E. Value of the P wave signal averaged ECG for predicting atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation.* 1993;88:2618-22

36-Zaman AG, Alamgir F, Richens T, Williams R, Rothman MT, Mills PG. The role of signal averaged P duration and serum magnesium as a combined predictor of atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery. *Heart.* 1997;77:527-31

37-Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:303-10

38-Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg.* 2009;88:326-33

39-Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Yamada K, Fu AS, Boineau JP. Inflammation of atrium after cardiac surgery is associated with inhomogeneity of atrial conduction and atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;111:2881-8

40-Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R, Di Castelnuovo A, Nasso G, Burzotta. The interleukin 6 polymorphism influences postoperative interleukin levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003;108:195-9

41-Matata B, Sosnowski A, Galinanes M. Off pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:785-791

42-Korantzopoulos P, Kolettis M, Galaris D, Goudevenos JA. Atrial fibrillation and electrical remodelling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci*

Monit.2003;225-229

43-Boos C,Anderson R,Lip GY.Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? Eur Heart J.2006;136-149

44-Yared JP,Starr NJ,Torres FK,Bashour CA,Bourdakos G,Piedmonte M.Effects of single dose postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. Ann Thorac Surg.2000 ; 69:1420-4

45-Yared JP,Bakri MH,Erzurum SC,Moravec CS,Laskowski DM, Van Wagoner DR.Effect of dexamethasone on atrial fibrillation after cardiac surgery:postoperative,randomised, double-blind,placebo-controlled trial.J Cardiothorac Vasc Anesth.2007;21:68-75

46-Ruffin RT,Kluger J,Baker WL,Wills SM,White CM,Coleman CI.Association between perioperative NSAID use and postcardiothoracic surgery atrial fibrillation,blood transfusions and cardiovascular outcomes:a nested cohort study from the AF Suppression Trials(AFIST) I,II and III.Curr Med Opin.2008;24:1131-6

47-Ramlawi B,Otu H,Mieno S,Boodhwani M,Sodha NR,Clements RT.Oxidative stress and atrial fibrillation after cardiac surgery:a case control study. Ann Thorac Surg.2007;84:116-72

48-Lip GY, Frison L, Halperin J, Lane D. Identifying patients at risk of stroke despite anticoagulation. *Stroke* 2010;in press

49-Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation(the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, (BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503

50-Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; March 18 [Epub ahead of print].

- 51-Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1669–1677
- 52-Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–2307
- 53-Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–1839.
- 54-. Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin–angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
- 55- Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin–angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217–222
- 56-Jibrini MB, Molnar J, Arora RR. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin–angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
- 57-Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002;106:331–336.
- 58-. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003;24:2090–2098

- 59-Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:678–686 e1.
- 60-Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455–1461
- 61-Savelieva I, Kourliouros A, Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010;381:1–13
- 62-Cerutti P.A. Free radicals in medicine.I.Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin.Proc.* 1988:388-389
- 63-Fang Y.Z, Yang S.,Wu G. Free radicals,antioxidants and nutrition. *Nutrition.*2002;18:872-879
- 64-Fridovich I.Oxygen toxicity:A radical explanation.The Journal of Experimental Biology. 1998;201:1203-1209
- 65-Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems:source,biochemistry and role in human disease.*Am.J.Med.*1991;91 (3C):14-22
- 66-Halliwell B.,Gutteridge J.M.C.,Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease.*Methods In Enzimology* 1990;186:1-85
- 67-Mantle D.,Preedy V.R.Free radicals as mediators of alcohol toxicity.*Adverse Drug React.Toxicol.Rev.*1999;18 (4):235-252
- 68-Zhou Z,Sun X,James Kang Y.Metallothionein protection against alcoholic liver injury through inhibition of oxidative stress.*Exp.Biol.Med. (Maywood).*20Mar;227:214
- 69-Halliwell B.Free radicals, antioxidants.A personal view. *Nutr. Rev.* 1994 52:253-265

- 70-Halliwell B.Free radicals,antioxidants and human disease:Curiosity,cause or consequence?The Lancet 1994;344:721-724
- 71-Halliwell B.Gutteridge J.M.C.Oxygen toxicity,oxygen radicals,transition metals and disease.Biochem.J.1984;219:1-14
- 72- Halliwell B.Mechanisms involved in the generation of free radicals. Path. Biol. 1996; 44:6-13
- 73-Halliwell B.,Gutteridge J.M.C.Lipid peroxidation,oxygen radicals,cell damage and antioxidant therapy.The Lancet 1984;June;23:1396-97
- 74-Stohs S.J.Bagchi D.Oxidative of mechanisms in the toxicity of metal ions.Free
- 75-Radic.Biol.Med.1995;18:321-336 Dormandy T.L.Free radical oxidation and antioxidants .The Lancet 1988;25:647-650
- 76- Dormandy T.L.An approach to free radicals.The lancet 1983;29:1010-14
- 77- Olinski R, Jaruga P, Zastawny TH; Oxidative DNA base modifications as factors carcinogenesis. Acta Biochem Polonica 1998; 45: 551–57
- 78- Rikans LE, Hornbrook LR; Lipid peroxidation, antioxidant and aging Biochim Biophys Acta. 1997; 1362:116-27
- 79- Sanni LA, Fu S, Dean RT, Bloomfield G, Stocker R, Chaudhri G, Dinauer MC, Hunt NH. Are reactive oxygen species involved in the pathogenesis of murine cerebral malaria. J. Infect. Dis. 1999; 179: 217–22
- 80- Soruga P, Zastawny TH, Skakowski J. and et. al; Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. FEBS Lett. 1997; 341: 59–6
- 81-Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC. and et. al; Mutagenic effects of high oxygen tension on *E.coli*. Proc Notl Acad Sc 1957; 43: 1027–32
- 82- Fisher SM, Flayd RA, Copeland ES; Workshop report from the divisions of research grants, national instite health. Oxyradicals in carcinogenesis – a chemical pathology study section workshop. Cancer Res 1983; 43: 5631–2pp

- 83-Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
- 84-Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-5.
- 85-Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izaković M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1- 40.
- 86-Abramson L. Association between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease, *Atherosclerosis*, 2005;178:115-21
- 87-Pire L, Deby-Dupont G, Lemineur T, Preiser JC. How to keep oxidative stress under control? *Current Nutrition & Food Science* 2007; 3: 222-35.
- 88-Gutteridge JM, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 129-35.
- 89-Uchida K. Lipid peroxidation and redox-sensitive signaling pathways. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 216-21.
- 90-Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-16.
- 91-Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies Mj. Biochemistry and pathology of Radical mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
- 92- Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 191-208.
- 93- Bast A., Guido R. Oxidants and antioxidants. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3C): 2-13
- 94- Fridovich I. Superoxide radicals and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64: 97-112
- 95- Townsend D.M., Tew K.D., Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine and pharmacotherapy* 2003; 57: 145-155
- 96- Exner R., Wessner B., Manhart N., Roth E. Therapeutic potential of glutathione. *Wien. Klin. Wochenschr* 2000; 112: 610-616

97-Kılınç K. Oksijen radikalleri: üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Derg.* 1985;10:60-89

98- Akkus. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları
1995:3-95-97

99- Bast A, Haenen GR, van den Berg R, van den Berg H. Antioxidant effects of carotenoids. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:399-403

100-Lynch SM, Campione AL, Moore MK. Plasma thiols inhibit hemin-dependent oxidation of human low-density lipoprotein. *Biochem. Biophys. Acta.* 2000 May 6; 1485 (1):11-22

101-Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing aminoacids. *Yonsei Med J.* 2004 Oct 31; 45 (5):776-88

102- Cross, CE., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W A., Ames, BN., SauL. R.L., McCord, J.M., Harman, D. (1987) Oxygen radicals and human disease. *Ann. intern Med.* 107(4), 526-545

103-McCord, JM. (1985) Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 312 (3), 159-163

104-Rikans LE, Hornbrook LR; Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1362:116-27

105-Soruga P, Zastawny TH, Skakowski J. and et. al; Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett.* 1997; 341: 59–

106-Van Wagoner DR. Oxidative stress and inflammation in atrial fibrillation role in pathogenesis and potential as a therapeutic target. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 852:306-

107- Biglioli P, Cannata A, Alamanni F. Biological effects of off pump vs. on pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Sur* 2003; 24:260-269

108- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 1:277-285

- 109-Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1429-34.
- 110- Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative Atrial Fibrillation and Mortality After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-48.
- 111- Hogue Jr CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005;128:9-16.
- 112- Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, Rayatzadeh H, Alaeddini F, Amouzadeh F. Prediction of atrial fibrillation via electromechanical interval after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2007;116:2012-17
- 113-Hosokawa K, Nakajima Y, Umenai T, Ueno H, Taniguchi S, Matsukawa T, Mizobe T. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery Br J Anaesth. 2007 May;98(5):575-80
- 114-Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Anesthesiology. 2002 Feb; 96(2):352-6. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation
- 115-Sabol F, Jakubova M, Mitro M, Bomba A, Is there a relationship between inflammatory markers, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation? *Vnitr Lek.* 2012 Oct;58(10):730-4
- 116-Kinoshita A, Asai T, Takashima N, Hosoba S, Suzuki T, Kambara A. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery *Eur J Heart Surgery.* 2011 Dec;40(6):1298-303
- 117-José L. Iribarren, Juan J Jiménez, Antonio Barragán, Maitane Brouard, Juan Lacalzada, Leonardo Lorente, Rosalía Pérez, Lorena Raja, Rafael Martínez, María L. Mora, and Ignacio Laynez. Left Atrial Dysfunction and New-Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(07) :774-80
- 118-Stamou SC, Dangas G, Hill PC, et al. Atrial fibrillation after beating heart surgery. *Am J Cardiol* 2000;86:64-7

119-Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226:501–11discussion 511–3

120-Eugene Crystal, MD; Stuart J. Connolly, MD; Khaled Sleik, MD; Tracy J. Ginger, MD; Salim Yusuf, MBBS, Dphi Interventions on Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Heart Surgery *Circulation*. 2002;106:75-80

121-Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455–1461

122-Liakopoulos OJ, Choi YH, Kuhn EW, Wittwer T, Borys M, Madershahian N, Wassmer G, Wahlers T. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:678–686

123-Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin–angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217–222

124-. De Vecchi E, Pala MG, Di Credico G, Agape V, Paolini G, Bonini PA, et al. Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery. *Heart* 1998;79:242-7

125-İşlekel H, Uçurlu B, Hazan E, Saydam N, Saydam O, Oto Ö, ve ark. Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant status in myocardial tissue and coronary sinus blood of patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999;24:5-13.

126- Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, Simeone F, Scolletta S, Rosi F, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2002;56:483-91.

127-. Kim KB, Chung HH, Kim MS, Rho JR. Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans. *Ann Thorac Surg* 1994;58:170-5.

128-Ramlawi B, Otu H, Mieno S, Boodhwani M, Sodha NR, Clements RT, Bianchi C, Sellke FW *Ann Thorac Surg*. 2007 Oct;84(4):1166-72

129-Kim Y.M,Kattach H,Pillai R,Channon K.M. Association of NADPH oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery, *J Am Coll Cardiol* 51:2008 68-74

130-Elahi MM.Flatman S.Matata BM. Tracing the origins of postoperative atrial fibrillation: the concept of oxidative stress-mediated myocardial injury phenomenon Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Dec;15(6):735-41

131-Liu T.Korantzopoulos P.Li G. Antioxidant Therapies in the Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation *Cardiol and Cardiovasc Med*.February 2013;10:532-577

132-Harling, S Rasoli, J. A Vecht, H Ashrafian, A Kourliouros, T Athanasiou, Do antioxidant vitamins have an anti-arrhythmic effect following cardiac surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2011;97:1636-1642

133- Ozaydn M. N-acetylcysteine for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot study *Eur Heart J*. 2008 Mar;29(5):625-31

134-**Wan-Jie Gu, Zhen-Jie Wu, Peng-Fei Wang, Lynn H Htet Aung, Rui-Xing Yin.** N-acetylcysteine supplementation for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis of eight randomized controlled trials *BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:10

135-Gong YT.Sheng L.Li BX. Probucol attenuates atrial autonomic remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing *Chin Med J*.2009 Jan 5;122:74-82

136-Cavolli R.Kaya K.Aslan A Does sodium nitroprusside decrease the incidence of atrial fibrillation after myocardial revascularization?: a pilot study *Circulation* 2008 Jul;118:476-81

137-Sovari AA.Morita N. Apocynin: a potent NADPH oxidase inhibitor for the management of atrial fibrillation *Redox Rep*. 2008;13:242-5

138-Kuwaraba M.Niwa K.Hyperuricemia is an independant risk factor of AF due to electrical remodeling through activation of uric acid transporter. *J Am Coll Cardio*.2012 Suppl A; A163

139-Kunt A.M. Decrease of Total Antioxidant Capacity during Coronary Artery Bypass Surgery. *J Mount Sinai* 2006; Vol 73 No:5

140-Starkopf, J., Zilmer, K., Vihalemm, T., KulHsaar, T., Zilmer, M., Samarotel. J.

(1995) Time course of oxidative stres during open-heart surgery.

Scandl.Thorac.Cardiovasc.Surg. 28 (4),181-186

141-Antonio Castillo Caparrós,Ángela M. Montijano Cabrera,Eduardo Olalla Mercadé,and Ignacio Narbona Vergara Comparative Analysis of Antioxidant Defense During On-Pump and Off-Pump Cardiac Surgery Rev Esp Cardiol. 2005;58:822-9

142-Rodrigo R.Guzman P.Fernandez R.Ageing improves the antioxidant response against postoperative atrial fibrillation Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2012; 15:209-214



