

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

KORONER ARTER CERRAHİSİ HASTALARINDA
PREOPERATİF ve POSTOPERATİF NT-PROBNP
DÜZEYLERİ İLE POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON
SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Mazhar ESERDAĞ

Danışman Doç. Dr. İhsan İŞKESEN

Manisa 2009

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

KORONER ARTER CERRAHİSİ HASTALARINDA
PREOPERATİF ve POSTOPERATİF NT-PROBNP
DÜZEYLERİ İLE POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON
SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Mazhar ESERDAĞ

Danışman Doç. Dr. İhsan İŞKESEN

Manisa 2009

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince yetişmemde büyük katkı ve emekleri olan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yaralandığım, her dönemde yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Bekir Hayrettin ŞİRİN başta olmak üzere, tezimin hazırlanmasında bana yol gösterip bilgi ve deneyimlerini aktaran tez danışmanım, değerli hocam sayın Doç. Dr. İhsan İŞKESEN'e, değerli hocam sayın Doç. Dr. Mustafa CERRAHOĞLU'na ve uzmanım sayın Op. Dr. Adnan Taner KURDAL'a teşekkürlerimi arz ederim.

Uzun yıllardır birlikte çalıştığım, çalışma arkadaşlığının yanı sıra dostluk ve kardeşliği de paylaştığım, aynı ekipte bulunmaktan gurur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarımın hepsine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın tüm dönemlerinde olduğu gibi, bu uzun ve yorucu eğitim sürecinde her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşim Sibel' e ve çocuklarım Güliz' e ve Ata' ya sevgilerimi sunarım.

Dr. Mazhar ESERDAĞ

Manisa, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
1. Atriyal Fibrilasyon	4
2. Kardiyak ritm	4
3. Atriyal Fibrilasyona genel bakış	6
4. Koroner arter bypass cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon	13
5. Natriüretik peptitler	18
III. GEREÇ VE YÖNTEM	29
IV. BULGULAR	33
V. TARTIŞMA	41
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
VII. ÖZET	48
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	50
IX. KAYNAKLAR	52

I. GİRİŞ

Son yıllarda, medikal tedavide yeni ilaçların kullanılmaya başlanması, perkutan koroner girişimlerin uygulanma sıklığının artması, koroner kalp ameliyatlarının daha yaşlı ve daha geç dönemdeki hastalara yapılması sonucunu doğurmuştur. Bu da hastalarda, cerrahi riski, mortalite ve morbidite oranını arttırmaktadır. Hastanın ameliyat öncesi riskinin belirlenmesi de bu nedenle önem kazanmaktadır.

Koroner arter bypass cerrahisi (KABC) operasyonu sonrası yeni gelişen Atriyal Fibrilasyon (AF) en sık rastlanılan ve önemli sonuçları olabilen bir kardiyak ritim problemidir. Patofizyolojisi tam olarak açıklanamadığından, korunma ve tedavisi de yeterli düzeyde olmamaktadır¹. Gerek anestezi ile kalp cerrahisindeki gerek intraoperatif miyokard korunmasındaki gelişmelere rağmen, ne yazık ki sıklığı azalmamıştır. KABC sonrası AF insidansı %5-50 arasında olabilmektedir^{2, 3}

İleri yaş, KABC sonrası yeni ortaya çıkan postoperatif AF (PostAF) için tanımlanan en önemli risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Seksen yaşından daha büyük olan hastalarda bu oran % 80 olarak bildirilirken, 50 yaşından küçük olanlarda %5 olarak belirtilmiştir⁴. Ayrıca PostAF insidansı kapak cerrahisi ile kombine KABC'nde daha da yüksek (yaklaşık % 50) bulunmuştur⁵. Ancak izole gruplarla çalışılması amaçlandığından bizim çalışmamıza bu grup hastalar dahil edilmemiştir. PostAF' un en sık cerrahi sonrası iki ila dördüncü günlerde görüldüğü bildirilmektedir⁵. Çalışmalar arasında tam bir uyumluluk bulunmamakla beraber, KABC sonrası AF gelişimi için başka risk faktörleri de belirlenmiştir. Bunlar; romatizmal kalp hastalığı öyküsü, sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, preoperatif digoksin kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), periferik damar hastalığı ve uzun aortik kros

klemp zamanıdır. AF genelde selim bir komplikasyon olsa da, subjektif olarak huzursuzluk ve anksiyete, sistemik tromboemboli, hipotansiyon, kalp yetmezliği^{2,3,5} ve hastane yatış süresinde uzama gibi sonuçlara neden olabilmektedir^{6,7}. Farklı antiaritmik ilaçlar örn; digoksin^{7,8}, beta adrenerjik reseptör blokerleri^{7,9}, kalsiyum antagonistleri^{10,11}, kinidin⁷, propafenon¹² ve amiodaron^{13,14} AF tedavisinde veya profilaksisinde kullanılmış ilaçlardır. Bu ilaçların profilaktik kullanımı hem hastalara ilaç yan etki risklerini yüklemekte, hem de hastalığın tedavi maliyetini arttırmaktadır.

Halen KABC sonrası görülen AF'un etiyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, literatürde pek çok risk faktörü ve tetikleyici olaylar öne sürülmüştür. Atriyal manipülasyon, kanülasyon, kardiyoplejik arrest, uzamış aortik kros klemp zamanı, atriyum dokusunun iskemiden korunmaması, sistemik mediyatörlerin salınımı uzun mekanik ventilasyon süreleri sıklıkla suçlanmış faktörlerdendir^{5,15,16,17}. Birçok hastada yaşla birlikte artan oranda atriyum dokusunda dejeneratif değişiklikler gözlenmektedir. Bu dejenerasyonun sonucunda gelişen anormal atrium dokusundaki belirli öncü uyarı epizotları postoperatif dönemde elektrofizyolojik parametrelerde değişikliklere neden olarak AF gelişimine neden olabilir.

Günümüzde, "Brain Natriuretic Peptide" (BNP) ve bunun amino terminal kısmı (NT-proBNP), sol ventrikül fonksiyonunu ve prognozu göstermede çok değerli olmaya başlamıştır^{18,19}. BNP ve NT-proBNP, daha çok; sol ventrikül duvar gerilimindeki artıştan dolayı salgılanmaktadır²⁰. Natriüretik peptidlerin salgılanmasındaki bu artış, sol ventrikül duvar gerilimi ve dolma basıncı ile yakın ilişkilidir. Bunun sonucu olarak, kalp yetmezliğinde, natriüretik peptidlerin konsantrasyonu kanda artmaktadır²¹.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda preoperatif NT-proBNP değerlerindeki artışın miyokardiyal stres ve PostAF gelişmesi için bir marker olabileceği bildirilmiştir^{22,23}.

Çalışmamızda, koroner bypass uygulanan olgulardaki ameliyat öncesi ve sonrasındaki dönemde ölçülen NT-proBNP düzeyi ile ameliyat sonrası dönemde ortaya çıkan AF ritmi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. ATRİAL FİBRİLASYON:

II.1.1. TARİHSEL GELİŞİM

Framingham çalışması ile AF'nin selim bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkilediği ortaya çıkmış ve böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır^{24, 25}.

AF, sinüs ritmindeki hastalara göre mortalite ve morbiditede önemli bir artışa neden olduğu halde, klinik tablosunun değişkenliği nedeni ile ideal tedavisi henüz netleşmemiştir. AF'a bağlı kronik semptomlar, genel iyilik hali ve yaşam kalitesini azaltmakta, ayrıca bu hastalarda sistemik emboli, konjestif kalp yetersizliğine kadar giden hemodinamik fonksiyon bozukluğu, kardiyomiyopati (KMP) gibi önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesi amacıyla yapılacak tedaviler uzun süreli ve yüksek maliyetlidir. Antiaritmik ilaçlar her hastada etkili olmamakta veya yan etkileri nedeniyle bazı durumlarda kullanılamamaktadır.

II.1.2.KARDİYAK RİTM

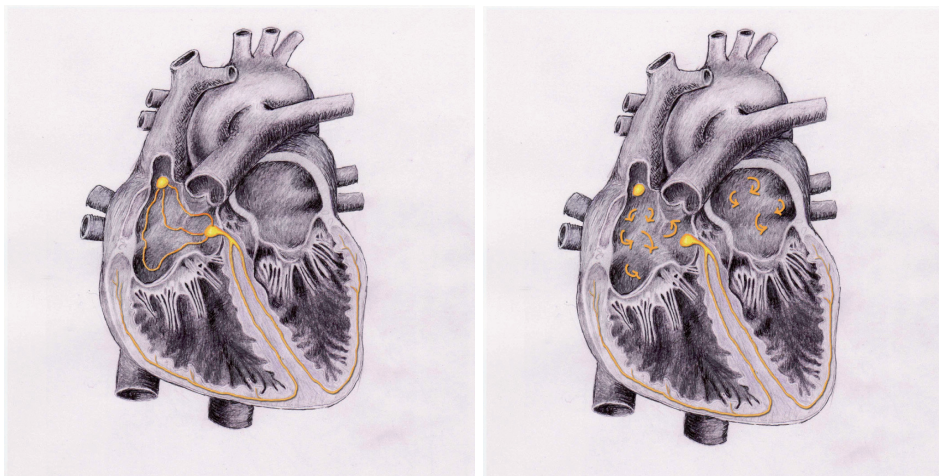
SİNÜS RİTMİ – NORMAL KARDİYAK RİTM

İnsan kalp kası iletim sistemi, elektriksel uyarıları oluşturma ve iletmeye yeteneğindeki özelleşmiş hücrelerden oluşur. Elektriksel uyarı hücre membranındaki iyon kanalları değişiklikleri tarafından oluşturulur. İletim

sisteminde başlangıç noktası olan sinüs düğümü içindeki özelleşmiş hücreler doğal pace maker olarak davranırlar, iletim sistemini en yüksek frekans ile depolarize eder ve dolayısıyla kalp hızını belirlerler. Bu depolarizasyonlar önce her iki atriyuma, sonra Atriyoventriküler (AV) Nod'a ilerlemektedir. AV Nodda diyastol sonunda, atriyum sistolünü sağlamak amacıyla ileti hızı yavaşlatılır ve böylece optimal ventrikül doluşu sağlanır. Sonra ileti His Hüzmesine ve oradan da sağ, sol dallara ayrılan purkinje sistemi ile her iki ventriküle yayılır. Normal bir kalpte, kalp ritmi sinüs nodu tarafından belirlendiğinden ritme sinüs ritmi denir. Sinüs nodu, kalp hızının fizyolojik koşullara uyumu için otonom sinir sistemi ve hormonlar tarafından etkilenmektedir²⁶.

ATRIYAL FİBRİLASYON

AF organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriki aktivite ve atrial mekanik fonksiyonda bozulma ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. AF, atriumların etkili kasılmadan, dakikada 350-600 kez atriyal depolarizasyonun olduğu, tamamen düzensiz, elektrokardiyografide büyüklüğü, şekli ve zamanlaması değişken, atriyal fibrilatuar morfolojideki dalgalar ve düzensiz R-R mesafelerinin izlendiği, genelde 120-180/dak ventriküler hızın olduğu bir aritmi çeşididir.



Resim. 1: Normal sinüs ritminde ve AF'da ileti sistemi

Atriumların düzensiz mekanik aktivitesi atrial kontraksiyon kaybına ve AV senkronizasyon bozukluğuna yol açar. AV nod sağlam ise, sinus ritminin kaybıyla ortaya çıkan düzensiz atriyal aktivite ve düzensiz ventriküler kasılmalar tipik olarak düzensiz taşikardi olarak izlenir.

ATRIYAL FLATTER

Atriyal Flutter'de düzenli atriyal aktivasyona bağlı olarak EKG' de tipik olarak testere dişi görünümünde flutter dalgaları izlenir. Atriyal hız tipik olarak dakikada 240 – 320 dir. 2. Derece AV Blok sıktır, ventriküler hız dakikada 120 – 160 olur. Postoperatif ortaya çıkan AFL'in tedavisi ve klinik sonuçları PostAF ile aynıdır.

II.1.3. ATRİYAL FİBRİLASYONA GENEL BAKIŞ

SINIFLANDIRMA²⁷

- İlk AF Atağı

Semptomatik veya asemptomatik olabilir. Tek atak olarak kalabileceği gibi ataklar tekrarlayabilir.

- Paroksizmal AF

Nöbetler halinde tekrarlayan aritmi atağı spontan olarak sonlanır ve ritm sinüse döner. Atağın süresi genellikle 7 günden daha kısadır ve çoğunlukla 48 saatten azdır.

- Persistent AF

Aritmi atağı spontan sonlanmaz, 7 günden uzun sürer. Sinüs ritminin sağlanması için farmakolojik tedavi veya elektrokardiyoversiyon gerekebilir.

- Permanent AF

Bir süredir devam eden, kardiyoversiyonun etkisiz olduğu veya düzelmeyi takiben 24 saat içinde tekrar olduğu kalıcı AFdir.

EPİDEMİYOLOJİ:

AF, klinikte en sık karşılaşılan aritmi tiplerinden olup aritmi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların üçte birini oluşturur. Son yirmi yılda dünya nüfusunun yaş ortalamasının artması, kronik kalp hastalığı prevalansının artması, tanı yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle daha sık tanı konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında yaklaşık %66 oranında artış olduğu tespit edilmiştir^{28, 29}. ABD'de yıllık AF'li yeni hasta sayısının yaklaşık 360000 olup bunların da yaklaşık %50'si acil olmak üzere 227000' inin hospitalize edildiği bildirilmiştir³⁰. ABD'de AF'nin tetkik ve tedavisi için yıllık 6,6-7 milyar dolar harcama yapılmaktadır.

AF'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik araştırma yapılmıştır³¹. AF'nin genel popülasyonda prevalansı %0,4 olup, yaşla birlikte artış göstermektedir^{32, 33}; prevalansı 60 yaş altında %1'den az ve 80 yaş üstünde % 6'dan fazla bulunmuştur^{34, 35}.

Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında 40-59 yaş grubunda atriyal fibrilasyon/flutter prevalansı 1990'da binde 6,3, 1998'de binde 1, 6, 60 yaş üzerindeki grupta ise prevalans 1990'da binde 12,2, 1998'de binde 21,6 bulunmuştur³⁶.

AF İNSİDANSI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER:

AF insidansı yaşla birlikte, her on yılda iki kat artmakta ve 80 yaşındaki kişilerin %10'unda AF'a rastlanmaktadır³⁷. AF gelişen kişiler genellikle yaşlı hastalardır ve beraberinde sıklıkla kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği (KY), sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, inme, diabetes mellitus ve ekokardiyografik bozukluklar bulunmaktadır^{38, 39}. Kadınların üçte biri ve erkeklerin %20'sinde kalp kapak hastalığı, erkeklerin %28'i ve kadınların yarısında koroner arter hastalığı (KAH), her iki cinsin %25'inde KY vardır. Bugüne kadar yapılmış olan çok değişkenli analizlerde AF gelişimi için yaş, kapak hastalığı, hipertansiyon

(HT) konjestif kalp yetmezliği (KKY)ve diabetes mellitusun bağımsız birer risk faktörü olduğunu gösterilmiřtir⁴⁰. Enflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu gelişimi veya duvar geriliminin artması gibi atrium dokusunu etkileyen her patolojik süreç AF gelişimine neden olabilir.

ETYOLOJİ:

AF, alkol alımı, cerrahi müdahale, elektrik çarpması, miyokart infarktüsü, perikardit, miyokardit, pulmoner emboli ve ya diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer bazı metabolik bozukluklar gibi akut ve geçici durumlara bağlı geliştiğinde altta yatan hastalığın uygun tedavisi genellikle AF'yi de tedavi eder. Hastalarda AF'ye yatkınlık oluşturan etiyolojiler ve faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastalarda AF'ye yatkınlık oluşturan etiyolojiler ve faktörler²⁷

1. Elektrofizyolojik anomaliler:

- Artmış Otomatisite (fokal AF) ;
- İleti anormalliği (reentry)

2. Atriyal basınç artışı:

-Mitral ve triküspit kapak hastalıđı; Sistolik ya da diyastolik iřlev bozukluđuna yol ačan miyokard hastalıđı; Ventrikül hipertrofisine yol ačan aort kapak anomalileri; Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli); İnrakardiak tümörler veya trombüsler

3. Atriyal iskemi:

- Koroner arter hastalığı

4. Enflamatuar veya infiltratif atriyal patoloji:

-Perikardit; Amiloidoz; Myokardit; Yaşa bağlı atriyal fibrotik değişiklikler

5. İlaçlar:

- Alkol; Kafein

6. Endokrin Bozukluklar:

-Hipertiroidizm; Feokromositoma

7. Otonom tonus değişiklikleri:

-Parasempatik aktivite artışı; Sempatik aktivite artışı

8. Atrium duvarında ya da komşu dokularda birincil ya da metastatik hastalık

9. Postoperatif:

-Kardiyak, Pulmoner, Osefageal

10. Konjenital kalp hastalığı

11. Nörojenik

-Subaraknoid hemoraji; Nonhemorajik major stroke

12. İdiopatik (lone AF, tek başına AF)

13. Familial AF

PROGNOZ:

AF, uzun vadede, kadınlarda daha belirgin olarak⁴¹; inme, kalp yetmezliği ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artmaya neden olur⁴². Altta yatan hastalığın getirdiği risklerle de ilişkili olarak, AF'li hastalardaki mortalite oranları, sinüs ritmindeki hastalara göre yaklaşık iki kat artmıştır^{43, 44, 45}. AF, geniş hasta gruplarında yapılan KY çalışmalarında, mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

PATOFİZYOLOJİ

Sıklıkla AF gelişimi zemininde yatkınlık oluşturan kardiyak ya da nonkardiyak bir hastalık bulunur. Ek olarak AF'un başlaması için bir tetikleyici gereklidir. AF'de izlenen en sık patolojik değişiklik, atrial fibrozis ve atrial kas kitlesinin kaybıdır⁴⁶. Tetikleyici faktörler otonomik tonusta ve

atriyal duvar geriliminde ani ya da kronik değişiklikler sonucu atriyal ektopik odak oluşturarak ya da lokal faktörler aracılığı ile AF'ü başlatırlar. Kardiyotorasik cerrahi AF için etkili bir tetikleyicidir ⁴⁷.

AF, interatrial ileti gecikmesi ve refrakter periodun değişkenlik göstermesi ile ilişkilidir ⁴⁸ ve buna bağlı olarak AF, atrial remodeling ve aritminin devamlılığını sağlayan değişikliklere neden olan sürece sebep olmaktadır. Atrial yapısal remodeling ile ilgili bilgiler sınırlıdır^{49, 50} ve yaşla ya da kalp hastalığında görülen dejeneratif değişikliklerden ayırımı zordur⁴⁹.

Yeni oluşan AF sıklıkla kendiliğinden sonlanır. İlk kez AF atağı gelişen hastaların %70'inde ritim, sinüs ritmine döner. Spontan dönüşlerin sıklığı atriyal remodeling nedeni ile sonraki ataklarda giderek azalır.

AF'DE MİYOKARDİAL VE HEMODİNAMİK SONUÇLAR

AF sırasında, atrial senkronizasyonun kaybı, ventriküler yanıtta düzensizlik, kalp hızında artış ve koroner kan akımında azalma gibi hemodinamik etkiler oluşur. Atrial kontraksiyonun kaybı özellikle, ventriküler diyastolik doluşa atriyal kontraksiyonun katkısının arttığı, ventriküler diyastolik doluşun bozulduğu; mitral stenoz, HT, restriktif KMP veya hipertrofik KMP gibi durumlarda kardiyak output' u oldukça düşürür. Diyastol süresi, koroner vasküler rezistans, koroner arter stenoz ya da oklüzyonunun olup olmaması, ve aort diyastolik basıncı ile diyastol sonu sol ventrikül basıncı arasındaki fark (miyokardial perfüzyon basıncı) miyokardial kan akımını belirleyen faktörlerdir. AF, bu faktörlerin birçoğunu etkileyebilir. AF'de azalmış koroner kan akımı özellikle, kompensatuar koroner vazodilatasyon yeteneğini sınırladığından, koroner arter hastalığına sahip hastalarda önemlidir. Bu durum, ilk kez AF ile başvuran hastalardaki göğüs ağrısı semptomunu açıklayabilir.

TROMBOEMBOLİZM

Sistemik arteriel embolizmin genellikle atrial trombüse bağlı olduğu düşünülse de, AF'li hastalarda oluşan inmenin %25'i serebrovasküler hastalık, diğer kardiyak emboli kaynakları ya da aortadaki ateromatöz patolojiden kaynaklanır^{51, 52}. Beraberindeki risk faktörlerine bağlı olarak yıllık inme riski AF'de %3 ila %8 arasındadır¹⁵⁸. AF'de görülen trombotik olay genellikle sol atrial apandixte (LAA) oluşur ve LAA transözafagial ekokardiyografi (TEE) ile trans torasik ekokardiyografi (TTE)'ye göre daha net değerlendirilebilir.^{53,54}. TEE ile yapılan çalışmalar trombüs oluşumunun, azalmış LAA akımı, sol atrial mekanik kontraksiyon kaybı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, LAA'da trombüs oluşumu için AF'nin 48 saat ve ya daha uzun süre devam etmesi gerektiği yönünde olsa da, trombüs daha kısa sürede de oluşabilir^{55, 56}.

ATRIYAL FİBRİLASYONLU HASTAYA YAKLAŞIM:

AF'nin kendiliğinden sonlanması sık rastlanan bir durumdur. İlk kez AF atağı gelişen hastaların %80'inde ritim sinüs ritmine döner⁵⁷. Spontan dönüşlerin sıklığı atriyal remodeling nedeni ile sonraki ataklarda giderek azalır.

AF'lu hastanın değerlendirilmesinde önemli olan nokta aritminin klinik önemi ve eşlik eden durumların iyi tanımlanmasıdır. Aritminin tedavisinde kullanılan bazı antiaritmik ilaçların da aritmojenik oldukları ve negatif inotropik etkili oldukları unutulmamalıdır. Dikkatli bir öykü alımı ve fizik muayene son derece önemlidir. EKG, kardiyak anomalileri değerlendirmede çok önemlidir.

AF hastalarının tedavisinde 3 hedef vardır ve bunlar birbirini dışlamaz.

1. Kalp hızı denetimi,
2. Tromboembolinin önlenmesi ve
3. Ritim bozukluğunun düzeltilmesi

TEDAVİ:

1. AF'un Cerrahi Dışı Tedavisi

- A. Farmakolojik tedavi
- B. Elektriksel kardiyoversiyon
- C. Pacemaker tedavisi ve kateter ablasyonu
- D. Cerrahi tedavi teknikleri ve değişik enerji kaynakları ile ablasyon

2. AF'un Cerrahi Tedavisi

AF'li hastaların birçoğunda farmakolojik tedavinin yetersiz olması sonucu AF'yi tamamen ortadan kaldırmaya yönelik alternatif arayışlar artmış ve cerrahi tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. Günümüzde uygulanan ve AF tedavisinde en başarılı yöntem olarak kabul edilen işlem modifiye Cox Maze III prosedüründe^{58,59}, insizyonlar ve kriyolezyonlar, AF'nin çoklu reentrant dolaşımını kesmek şeklinde gerçekleştirilir⁶⁰.

Bu yöntemlerden hangisinin kullanıldığına bakılmaksızın kardiyoversiyon sonrası en az üç hafta warfarin tedavisine devam edilmesi önerilir. Sinüs ritminin sağlanmasından sonraki ilk üç ay içerisinde AF'a geri dönüş en sıklıkla görüldüğünden eğer herhangi bir kontraendikasyon yoksa bu period içerisinde antikoagülan tedaviye devam etmek son derece önemlidir⁶¹.

II.1.4. KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON (PostAF)

Sık rastlanan bir komplikasyondur ve çok büyük mali kayıplara da neden olur. Koroner cerrahi sonrasındaki AF yüksek oranda spontan olarak normale dönmesi nedeni ile çok spesifiktir. Bu anlamda AF'un başarılı yönetimi son derece önemlidir ve bunu başarmada kullanılan strateji merkezden merkeze değişiklik göstermektedir⁶².

EPİDEMİYOLOJİ

Kardiyak cerrahi sonrası AF, hasta profiline, cerrahinin tipine, aritmi değerlendirme metoduna ve aritmi tanımlamasına göre değişmekle beraber %10 ile % 65 oranında karşılaşılan bir komplikasyondur^{63,64}. İzole KABC ameliyatına giden hastalarda, kapak ameliyatı yapılan ya da kombine kapak ve koroner arter ameliyatı yapılanlara göre insidansı daha düşüktür^{65,66}. PostAF en çok postoperatif 2. ve 4. günlerde ortaya çıkar. Çok az hastada daha erken ya da 4. günden sonra AF gelişir⁶⁷.

MEKANİZMA

Klasik bilgi olarak AF bir veya birkaç hızlı depolarizan odaktaki artmış otomatisiteye ve bir ve ya daha fazla döngü içeren reentran akımlara bağlanmıştır^{68, 69}. Koroner cerrahi sonrası AF görülmesinin sebebi net olmamakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Anormal atrial dokudaki belirli uyarı epizodlarının öncü olduğu düşünülmektedir. Birçok hasta yaşa bağlı olarak atriyum dokusunda dejeneratif değişiklikler göstermektedir. Postop dönemde elektrofizyolojik parametrelerde değişikliğe neden olabilecek bu öncü uyarılar AF gelişimine neden olabilir⁷⁰. Özellikle postop dönemde görülen artmış katekolamin seviyesinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir⁷¹.

Atriyal insizyon, atriyal iskemi ve zaten var olan kardiyak hastalık sadece anormal atriyal iletide artışa neden olmakla kalmayıp tetikleyici olayların sıklığında da artışa neden olur. Atriyal prematür vurular çoğunlukla AF'dan dakikalar, bazen de saatler önce ortaya çıkarak öncülük etmektedirler. Ayrıca buna ek olarak AF'dan hemen önce sempatik aktivasyonda bir artış olduğu da tespit edilmiştir⁶².

Her ne kadar koroner sirkülasyon aracılığı ile verilen kardiyopleji ventriküler mekanik ve elektriksel aktiviteyi başarılı bir şekilde durdurursa da, atriyal septum ventriküler septuma göre daha sıcak kalır⁷² ve genellikle elektriksel olarak aktif bir durumda kalmaya devam eder (bu, aynı zamanda yetersiz miyokardiyal korumanın bir işareti olarak kabul edilir). KABC esnasında elektriksel aktivitenin varlığı ile PostAF arasında güçlü bir ilişki mevcuttur^{73, 74, 75}.

Atriyal iskeminin sıklıkla olduğu, pediatrik kardiyak hastalarda ve transplant hastalarında PostAF insidansı daha düşüktür. Bu bilgilerden yola çıkılarak atriyal iskeminin PostAF gelişiminde başrolü oynamadığı söylenebilir.

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYONUN (PostAF) BELİRLEYİCİLERİ:

Kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimi için birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bu faktörler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olmak üzere üç sınıfa ayrılıp incelenebilir.

PREOPERATİF FAKTÖRLER

Yaşlı olmak kardiyak cerrahi sonrası AF gelişimi için en önemli faktördür. AF insidansı yaşlı hastalarda her 10 yılda 2 kat artar³⁷. İleri

yaşlardaki artmış atriyal fibrozis ve dilatasyon AF için bir risk faktörü oluşturur. Geniş katılımlı, iyi düzenlenmiş gözlemsel çalışmalar preoperatif dönemde AF için bağımsız risk faktörleri konusunda değişik ve birbiri ile çelişen sonuçlar vermiştir. Genel popülasyonda AF'un belirleyicilerinden biri olarak kabul edilen hipertansiyon, kardiyak cerrahi sonrası AF için de bir risk faktörü gibi gözükmemektedir. Erkek olmak da KABC sonrası AF gelişiminde risk faktörüdür⁷⁶. Geçirilmiş AF öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği de PostAF için belirleyicidirler. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda cerrahi öncesi sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artışın PostAF gelişiminin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir⁶²

İNTRAOPERATİF FAKTÖRLER:

Bazı çalışmalarda aortik kros klemp zamanı ile artmış PostAF gelişimi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir^{64, 66, 77}. Bunun bir olası nedeni de uzamış kros klemp nedeniyle atriyal iskeminin de uzamasıdır. Venöz kanülasyonun lokalizasyonu da PostAF gelişimi ile ilişkilidir^{64,65}. Atriyum insizyonundan kaçınılan bikaval kanülasyonun PostAF sıklığını azaltabileceği bildirilmiştir⁶⁴. Pulmoner ven aracılığı ile kalbin vent edilmesi da artmış PostAF nedenidir⁷⁸.

POSTOPERATİF FAKTÖRLER

Pnömoni⁶³, KOAH^{65, 66}, ve uzamış mekanik ventilasyon zamanının⁶³ PostAF gelişimi ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durum belki de altta yatan bir sinüs düğüm disfonksiyonuna ve hız kontrol edici ilaçların kullanımına bağlı olabilir.

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYON PROFİLAKSİSİ

KABC sonrası AF insidansı yüksek olduğundan ve önemli morbidite, mortalite, mali kayba neden olduğundan AF'un önlenmesine yönelik ciddi çaba harcanmalıdır⁶².

Çok sayıda randomize, kontrollü çalışmada KABC ameliyatına giden hastalarda beta adrenerjik blokaj yapıcı ajanların profilaktik kullanımının faydaları ortaya konmuştur⁷⁹. Beta bloker ilaçların preoperatif başlanması postoperatif başlanmasından daha etkilidir⁸⁰. Beta adrenerjik blokaj ile preoperatif profilaksinin yararı, kardiyak cerrahi sonrası sağ atriyal norepinefrin düzeylerindeki artış ile tesbit edilmiş olan artmış sempatik tonusu köreltmesi ile ilgili olabilir⁸¹. Profilaktik olarak kullanıldığında digoxin ve verapamil postoperatif aritmilerde azalma sağlamaz ancak; bu ajanların kullanımı AF'lu hastalardaki kalp hızını azaltarak yarar sağlar⁸⁰. Postoperatif azalmış plazma magnezyum düzeyleri de artmış AF insidansı ile ilişkilidir⁸¹, profilaktik magnezyum kullanımı kardiyak cerrahi sonrası AF'u önlemede etkilidir⁸².

Amiodaron en fazla ümit veren profilaktik ajan olarak öne çıkmaktadır. Profilaktik amaçla amiodaron kullanımının KABC sonrası AF'ları önleyici etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir⁸³.

Potasyum kanalı ve beta adrenerjik blokaj yapıcı etkiye sahip olan diğer bir sınıf III antiaritmik ilaç olan sotalolün de plasebo ile karşılaştırıldığında PostAF'u azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Tip IA antiaritmik ilaçların profilaktik değerlerini araştıran veriler azdır⁶². Prokainamid ve propofenonun PostAF'a giren hasta sayısında bir azalmaya neden olduğu gösterilememiştir⁸⁴.

Özet olarak, kontrendikasyonu olmayan her hasta kardiyak cerrahi öncesi ve sonrası mutlaka beta adrenerjik bloke edici ajan almalıdır. Profilaktik preoperatif ve postoperatif amiodaron tedavisi (cerrahiden 7 gün önce başlanmak kaydıyla) ve profllaktik postoperatif atriyal pacing PostAF riski yüksek olan hastalarda geçerli tedavi seçeneklerindedir.

KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI ATRİYAL FİBRİLASYONUN (PostAF) TEDAVİSİ

Kardiyak cerrahi sonrası AF sıklıkla spontan olarak sinüs ritmine dönmektedir⁵⁷. Hastaların %15-30' u ilk 2 saat içerisinde %25-80' i ilk 24 saat içerisinde hiçbir antiaritmik ajan kullanılmadan sinüs ritmine dönmektedirler⁸⁵. Persistan ya da rekürren AF' lu hastaları tedavi etmede iki alternatif tedavi yöntemi mevcuttur; 1) Hız kontrolü, 2) Ritim kontrolü. Hemodinamik olarak instable ya da yüksek oranda semptomatik olan ya da antikoagülasyonun kontrendike olduğu hastalarda ritm kontrolü tercih edilen yöntemdir. Sinüs ritminin yeniden oluşturulmasının daha az önemli olduğu hasta grubunda ise hız kontrolü tercih edilir⁶².

Cerrahi sonrası artmış sempatik aktivite nedeniyle, AF'a hızlı ventrikül cevabı olan hastalarda bu ventrikül cevabını kontrol etmek için beta adrenerjik blokaj yapıcı ilaçlar ilk seçenek olanlardır⁸⁰. Beta blokaj yapıcı ajanlar yetersiz kaldıklarında kalsiyum kanal blokerleri oral ya da intravenöz olarak verilebilir. Digoxin de istirahatte ventriküler cevabın hızını azaltabilir ancak sempatik aktivitenin arttığı bu durumlarda nadiren hızı kontrol altına alabilir. Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri hipotansiyon yapıcı etkilerinden dolayı kullanılmadıklarında amiodaron yeterli hız kontrolünü sağlayabilir⁸⁶.

ANTİKOAGÜLASYON:

48 saatten daha uzun süre AF'da kalan hastalar için mutlaka antikoagülasyon düşünölmelidir. Cerrahi dışı hastalarda günde 325 mg asetil salisilik asit uygulamasının plasebo ile karşılaştırıldığında tromboembolik olay oranını azalttığı gösterilmiştir⁸⁷. Ancak antiagregan ilaç ya da plasebo hastalarına göre warfarin, perikardiyal efüzyon ya da tamponada daha sık neden olur⁸⁸. PostAF'lu hastalarda heparinin trombüsü önleyici etkisinin iyi bilinmemesi ve yine postoperatif kanama riskini artırması nedeniyle yüksek riskli hastalar dışında heparin pek önerilmez. Ancak heparin, warfarin kullanımına başlanılan hastalarda uygun İNR değeri oluşması beklenen dönemde, inme öyküsü ve geçici iskemik atak öyküsü mevcut hastalarda olduğu gibi yüksek riskli grupta başlanabilir⁶².

KABC hastalarında postoperatif dönemde gelişen AF ile ilgili spesifik antikoagülasyon bilgileri mevcut olmadığından, AF da antikoagülasyon için Amerikan Kalp Derneği'nin antikoagülasyon kılavuzu kullanılabilir.

II.2. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Yıllar boyunca, kan basıncı ve volüm dengesinin hormonal kontrolünün, renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron ve vazopressin tarafından sağlandığı düşünölmüştür. 1981 yılında Bold'un atriyumdan salgılanan yeni bir peptidi bulması ile bu görüş tamamıyla değişmiştir⁸⁹. Bu peptid Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) olarak adlandırılmıştır. ANP, potent diüretik, natriüretik ve vazorelaksan etkileri ile birçok biyolojik özelliğe sahiptir. ANP'nin bulunması, kalbin sadece bir pompa olmadığını; bunun yanında vasküler tonüsü ayarlayan ve renal fonksiyonlara etkili hormon salgılama özelliğinin de olduğunu göstermiştir. İleri zamanlarda yapılan çalışmalarda, yapısal ve fonksiyonel olarak ANP'ye benzer iki peptid daha bulunmuştur. Bunlar

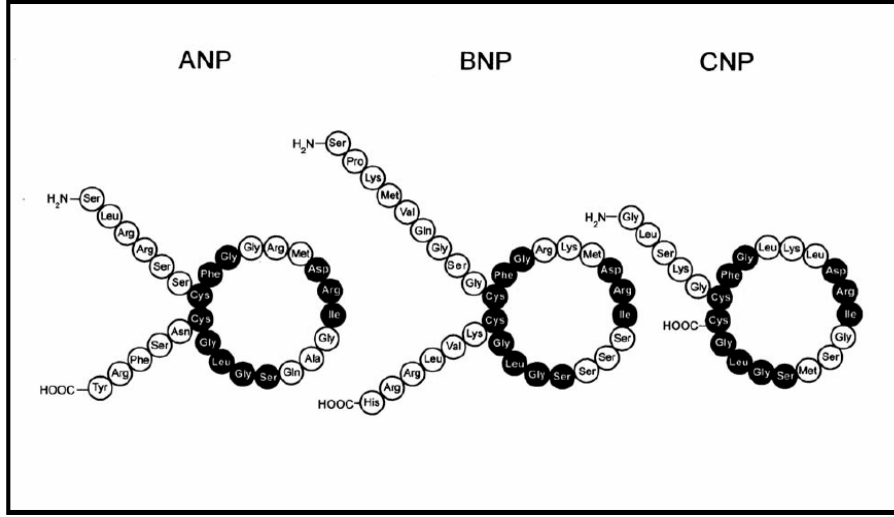
Brain Natriüretik Peptid (BNP) ve C-tip Natriüretik Peptid'dir (CNP) olarak adlandırılmışlardır. BNP kalpte; ANP'nin tersine daha çok ventrikülden salgılanmaktadır. BNP'nin de benzer olarak natriüretik ve diüretik etkisi görülmektedir. BNP Renin-Anjiyotensin aldosteron sisteminin antagonistidir; bu etkisi ile organizmada elektrolit ve sıvı dengesini düzenlemektedir. CNP de bir kalp hormonudur; ancak daha az miktarlarda bulunmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinden salgılanmakta ve vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesinde, beyin ve kemik gelişiminde rol oynamaktadır.

Sol ventrikül disfonksiyonu, koroner kalp hastalığı, arteriyel hipertansiyon, kapak hastalıkları ve primer miyokardiyal hastalıklarının sonucunda oluşabilmektedir. Eğer tedavi edilmezse ilerleyebilmekte ve kalp yetmezliği oluşmaktadır. Kronik kalp yetmezliği kardiyak pompalama fonksiyonunun yetersizliği nedeniyle oluşan klinik sendrom olarak tarif edilmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada kalp yetmezliğinde, atriyal ve ventriküler basınç artışlarına yanıt olarak, miyositlerden ANP ve BNP sekresyonunda artış görülmüştür^{90,91}. Bu peptidlerin artış düzeyi de bozulmuş kardiyak fonksiyonların derecesi ile doğru orantılı olarak bulunmuştur. Her iki peptidin de plazma seviyesi, kardiyak fonksiyonu göstermede yararlı bilgi sağlamasının yanısıra, özellikle BNP ventriküllerden salgılandığı ve ventriküller hakkında bilgi verdiği için daha önemli görülmüştür.

ANP ve BNP karboksiterminal uçlarından ayrıldığında, prekürsörleri olan proANP ve proBNP oluşmaktadır. Bunlardan aminoterminal grupların ayrılması ile NT-proANP ve NT-proBNP meydana gelmektedir. NT-proANP ve NT-proBNP dolaşımda saptanabilmektedir. Bunların düzeyleri ANP ve BNP düzeyleri ile yakın ilişkide bulunmuştur. Plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri özellikle, akut dispnenin kalp ve kalp dışı nedenlerini birbirinden ayırmak için değerli görülmektedir⁹². Şüpheli kalp yetmezliğinin tanısında kolaylık sağlamaktadır.

A. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN YAPISI

ANP, Bold tarafından ilk defa bulunduğunda “28 aminoasitlik peptid yapısında ve 17 aminoasitlik halka içeren bir yapı” olarak ifade edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Natriüretik peptidlerin aminoasit dizilimi

Her üç tip natriüretik peptidde de 11 aminoasitlik zincir benzer yapıdadır ve şekil 1’de bunlar içi dolu olarak gösterilmiştir.

Daha sonra domuz beyninden BNP izole edilmiş ve 17 aminoasitlik halka içeren 32 aminoasitlik peptid zinciri şeklinde tarif edilmiştir⁹³. Bunun insan BNP’si ile benzer yapıda olduğu bulunmuştur. BNP seviyesi kalp dokusunda, beyin dokusuna göre 100 kat daha fazla bulunmaktadır⁹⁴. Bu nedenle de BNP, kalp hormonu olarak ifade edilmektedir.

Natriüretik peptid ailesinin tüm üyeleri 17 aminoasitlik halka yapısına sahiptir. Her üç tipinde de 11 aminoasitlik zincir benzerdir (Şekil 2) sol ventrikülden salınan 32 aminoasitlik BNP 108 aminoasitlik pre-proBNP’den sentezlenmektedir. NT-proBNP ise 76 aminoasit içermektedir⁹⁵.

B. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN SALGILANDIKLARI YERLER VE DEPOLANMASI

ANP ve BNP, özellikle kalp ve beyinde bulunmasına rağmen; geniş bir yayılıma sahip olduğu görülmektedir. Özellikle ANP, beyin, spinal kord, hipofiz, böbrek ve böbrek üstü bezi olmak üzere daha geniş bir yayılıma sahiptir⁹⁶. BNP ise ANP'ye göre daha sınırlı dağılım göstermektedir. Kalp dışında adrenal bezlerde de bulunmaktadır⁹⁷. ANP ve BNP konsantrasyonları kalp dokusunda, diğer dokulardan üç kat daha fazla bulunmaktadır. Atriyum dokusundaki ANP ve BNP konsantrasyonlarının ventrikül dokusuna göre iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir⁽⁹¹⁻⁹⁸⁾. BNP hem atriyum hem de ventrikülden sentezlenmekte ve salınmaktadır. Bu ANP için de geçerlidir. Fakat iki peptidin depolanması ve salgılanması arasında önemli farklılıklar görülmüştür. ANP atriyal dokulardan sentezlenmekte ve prekursor peptid olan proANP olarak membrana bağlı granüller içinde depolanmaktadır⁹⁹. ANP Atriyal dokularda yüksek oranda bulunmaktadır. BNP ise bazı atriyal granüllerde bulunduğu halde, daha büyük oranda ventriküllerden sentezlenmekte, salgılanmakta; fakat depolanmamaktadır. Böylece BNP ventrikül dokusunda az bulunmaktadır⁹⁹.

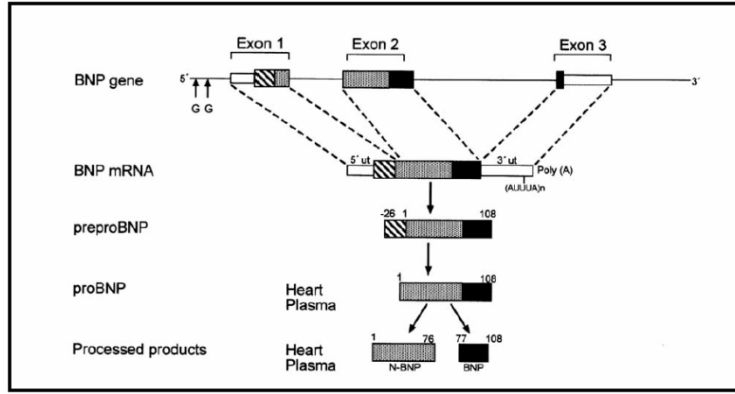
C. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN SENTEZİ

BNP geni 1.Kromozom üzerinde yer almaktadır¹⁰⁰. BNP geni üzerinde bir çok regülatör bölge tespit edilmiştir. Bunlar AP-1 bağlanma bölgesi, serum yanıt elementleri, M-CAT (Citozin, Adenin, Timin) ve GATA (Guanin, Adenin, Timin, Adenin) bölgeleridir^{101, 102}. BNP geni üzerindeki kodlama bölgeleri üç ekson içermekte ve bunu "ATTTA" motifleri (mRNA'da AUUUA) içeren translate edilmemiş bölgeler takip etmektedir (Şekil 2). Bu motifler mRNA'yı destabilize etmektedir. pre-proBNP'den 26 aminoasit sinyal peptidin ayrılması ile 108 aminoasitlik prekürsör pre-proBNP oluşmaktadır. proBNP 76. ile 77. aminoasitler

arasından ayrılarak biyolojik olarak aktif 32 aminoasitlik BNP ve 76 aminoasitlik NT-proBNP'yi oluşturmaktadır.

İnsan BNP'si prekürsörü pre-proBNP [1–108]'nin aminoasit sıralaması baz alınarak BNP [77–108] tarif edilmektedir. Fakat genelde BNP–32 veya sadece BNP olarak adlandırılmaktadır. Aminoterminal BNP ise proBNP [1–76], N-BNP veya NT-proBNP olarak isimlendirilmektedir.

Yapılan laboratuvar çalışmaları; kalpte, proBNP'nin işlenmesi ile BNP ve aminoterminal peptid [NT-proBNP {1–76}] oluştuğu gösterilmiştir (Şekil 2) ¹⁰³.



ŞEKİL 2: Açıklaması metin içindedir

pre-proBNP'nin kısmi olarak BNP ve NT-proBNP'ye dönüşümü, insan kalbinde sekresyondan önce ve sekresyon sırasında oluşmaktadır. Bunun kanıtı, ventriküler ve atriyal dokularda bu üç formun da (proBNP, BNP, NT-proBNP) bulunması ¹⁰⁴ ve proBNP'nin kanda BNP ve NT-proBNP'ye dönüşmemesidir ¹⁰⁵. Bu ürünler kalpte üretilmekte ve venöz akım ile koroner sinüslere verilmektedir. Bu yüzden bu kısımlardaki BNP ve NT-proBNP seviyeleri diğer arteriyel seviyelerden çok daha yüksek bulunmaktadır ⁹⁵. Bu üç peptid, BNP, NT-proBNP ve prekürsörleri olan pre-proBNP hem normal kişilerin hem de kalp yetmezliği olanların plazmasında değişik seviyelerde bulunmaktadır ^{95, 104, 106}.

pre-proBNP'nin aksine proANP normal kişilerde dolaşımda bulunmamaktadır; sadece kalp yetmezliğinde ANP'nin çok artmış olduğu durumlarda az sayıdaki olguda rastlanabilmektedir¹⁰⁷.

D. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RESEPTÖRLERİ

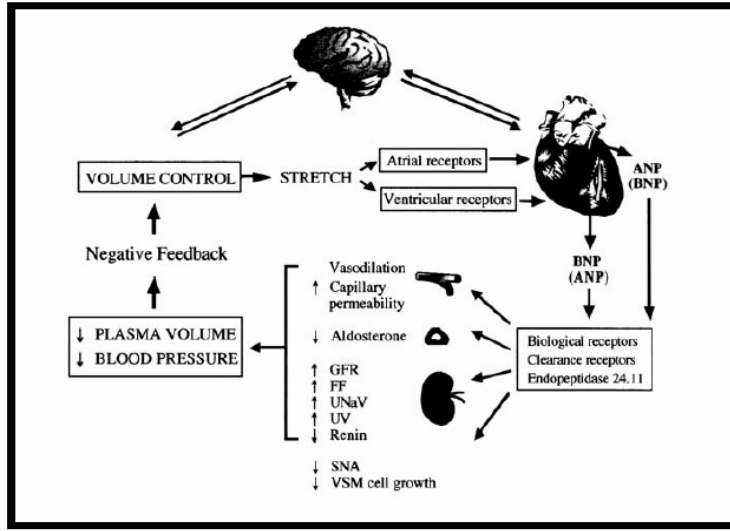
Her üç natriüretik peptid de (ANP, BNP, CNP) üç farklı reseptörü paylaşmaktadır. Üç reseptör de üç farklı isim almaktadır. Natriüretik peptid reseptör A (NPR-A), NPR-B ve NPR-C; fakat bu isimler peptid isimleri ile korele değildir. NPR-A reseptörüne ANP ve BNP¹⁰⁸ bağlanmaktadır. NPR-A reseptör bu peptidlere biyoaktivite uyarını gönderir¹⁰⁹. CNP, NPR-B'ye bağlanmaktadır ve bu reseptör CNP'e spesifiktir¹⁰⁸. Bu reseptörler benzer yapılarla sahiptir ve birbirlerinin homologudur¹⁰⁹. Reseptörlerin aktivasyonu bunların intrasellüler mesajcısı olan cGMP üretimi ile sonuçlanmaktadır. Sadece bir reseptör (NPR-A) hem ANP hem de BNP için sinyal göndermektedirler. ANP ve BNP için NPR-A reseptörü, ANP ve BNP'nin etki ettiği böbrek, adrenal bez ve damarlarda bulunmaktadır¹⁰⁰.

NPR-C reseptörü, NPR-A ve B'den farklı olarak guanil siklazın bulunmadığı kısa sitoplazmik segmente sahiptir. NPR-C üç natriüretik peptide de bağlanmakta¹¹⁰ ve devamlı olarak hücre içine alınıp hücre yüzeyine geri dönmektedir¹¹¹ NPR-C reseptörü vücutta yaygın dağılımına rağmen bazı dokularda daha fazla yoğunlukta bulunmaktadır¹¹². Bu da natriüretik peptidlerin yaptıkları görevleri, yıkılmalarını ve vücuttan atılmalarını açıklamaktadır.

E. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

Yapılan ilk çalışmalarda, yüksek doz ANP ve BNP infüzyonunun renal arter basıncındaki düşmeye sekonder renin-anjiyotensin sistem

aktivasyonu ile kan basıncında düşme ve diürez ile birlikte natriürez sağladığı gösterilmiştir¹¹². Sonraki zamanlarda yapılan çalışmalarda ANP ve BNP'nin daha düşük infüzyon hızları ile renin ve aldosteron sekresyonunun azaldığı görülmüş^{113,114,115, 116}. Bazal plazma BNP seviyelerinin 3–4 kat arttığı düşük infüzyon hızlarında, BNP natriürez sağlamaktadır; fakat kan basıncı değişmemektedir^{116, 117}. BNP kardiyak fibrozisi engellemede ve kan basıncını düşürmede önemli rol oynamaktadır.



Şekil 3: Natriüretik peptidlerin genel şeması gösterilmektedir.

Natriüretik peptidler, böbrek ve damar fonksiyonları üzerindeki etkileri ile doğrudan veya dolaylı olarak basınç ve volüm dengesine etkili olmaktadır (Şekil 3). Bu etkilerini, inen toplayıcı kanallarda, sodyum geri emiliminin doğrudan inhibisyonu, glomerular filtrasyon hızında artış, glomerulun afferent arteriyollerinde dilatasyon ve efferent arteriyollerde konstriksiyonu yaparak göstermektedir^{118, 119}. Natriüretik peptidlerin renin salınımını engelleyici mekanizmalarından biri de makula densaya sodyum akımını arttırmasıdır. Bunun sonucunda aldosteron sekresyonu, adrenal glomerul seviyesinde inhibe olmaktadır¹²⁰. Natriüretik peptidler

kapiller seviyede etki ederek, sıvının vasküler bölgeden, ekstravasküler alana kaçmasına ve plazma hacminin azalmasına yol açmakta ve damarlar üzerine direkt dilatatör etki de yapmaktadırlar^{121, 122}. Böbrekler üzerinde sodyum geri emilimini azaltıcı direkt etki, renin-anjiyotensin sisteminin antinatriüretik aktivasyonunun önlenmesi gibi etkiler, natriürez, diürez ve plazma hacminde azalmaya yol açmaktadır. Bu etkiler de kalp yetmezliği gibi hipervolemik durumlarda kalbin yüklenmesini önler. Natriüretik peptidler, renin-anjiyotensin sisteminin işleyişinde denge sağlamaktadır.

F. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİD'İN FİZYOLOJİSİ VE GÖREVİ

F-1. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİDİN DOLAŞIMDAKİ FORMLARI

Bunlar BNP ve NT-proBNP olup her ikisi de insan plazmasında bulunmaktadır. NT-proBNP, normal kişilerde, kalp yetmezliğinde^{106,123}, böbrek yetmezliğinde¹²⁴, miyokard infarktüsü sonrası¹²⁵ dolaşımda bulunmaktadır. NT-proBNP seviyesi, normal kişilerde, BNP seviyesinden 2-5 kat daha fazla olmakla birlikte, kalp yetmezliğinde NT-proBNP seviyesi, ortalama olarak, BNP seviyesinden daha fazla artış göstermektedir^{106, 123}. NT-proBNP insan plazmasında önemli bir immunoreaktif BNP komponentidir ve immunoassay yöntemi ile ortaya konmaktadır. Plazma BNP, NT-proBNP ve metabolitlerinin seviyesi ventrikül fonksiyonu bozuldukça artmaktadır. Tüm bu peptidlerin immunoreaktivitesi de ventriküler fonksiyonu yansıtmaktadır.

F-2. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİD'İN SEKRESYONU

Kalp içinde fazla sıvı nedeni ile volüm yüklenmesi olduğu zaman BNP sekresyonları artabilmektedir¹²⁶. Bu artışın sebebi ventriküler duvar basıncının artmasıdır. Ventriküler miyozitlerin genişlemesi hem BNP hem

de NT-proBNP salınmasını arttırmaktadır. Bu uyarı mekanizmasında hücre yüzeyinde ekstrasellüler matriks-integrin bağlanmasının rol alabileceği de çalışmalarda gösterilmiştir^{127, 128}. Bu da BNP gen transkripsiyon ve sekresyonunu arttırmaktadır. BNP geninde GATA elementleri GATA-4 proteinine bağlanmaktadır¹⁰¹. Bu gerilmenin uyardığı BNP sekresyonu, otokrin veya parakrin etki gösteren Endotelin 1 ve anjiyotensin II'ye de bağımlıdır^{129, 130 131}. BNP sekresyonu Endotelin 1 ve anjiyotensin II ile de artırılabilir. Östrojen¹³² ve interleükin 1 β ¹⁰² gibi diğer faktörler de natriüretik peptidlerin sekresyonunu arttırabilir.

F-3. BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD ve NT-proBNP'nin METABOLİZMASI

Natriüretik peptidler birçok dokudan kısmi şekilde temizlenmektedir; bu temizlenme hızı natriüretik peptidlerin yarı ömrünü göstermektedir. BNP'nin yarı ömrü yaklaşık 23 dakika kadardır. Metabolik temizlenme hızı 5,8 lt/dk'dır¹¹⁷. Natriüretik peptidlerin dokulardaki yıkılımı iki yoldan olmaktadır. Bu yollardan birincisi, "natriuretic peptide clearance receptor (NPR-C)" aracılığı ile olmaktadır.

Natriüretik peptidlerin temizlenme mekanizmasında ikinci önemli yol "nötral endopeptidaz enzimi" (NEP) sistemidir. Nöral endopeptidaz enzimi vücutta, birçok dokuda, hücre yüzeyinde bulunur. Bu enzimin görevi, böbrek hücre membranlarında natriüretik peptidleri hidroliz ile parçalamaktır. NEP sistemine sahip olan hücre membranları, daha çok böbrek tübüllerindeki hücrelerde bulunur ve yüksek miktarda NEP içerir. NEP'in BNP üzerine olan etkisi, ANP ve CNP üzerine olan etkisinden daha yavaş görülmüştür¹³³. İnsan BNP'sinin NEP ile hidroliz hızı önemli oranda düşük bulunmuştur¹³⁴. Bu da BNP'nin, ANP'ye kıyasla, daha uzun yarı ömürlü olmasını açıklamaktadır.

BNP'nin eliminasyonunda gördüğümüzün tersine, aminoterminal peptid NT-proBNP için spesifik eliminasyon sistemi gösterilememiştir. NT-proBNP vücuttan daha yavaş temizlenmektedir. Bu özellik de NT-proBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olmasında etken olarak sorumlu tutulmaktadır. NT-proBNP'nin yarı ömrü 60–120 dakika arasında değişebilmektedir.

F–4. BRAİN NATRIÜRETİK PEPTİDİN SAĞLIK VE HASTALIKTA DOLAŞIMDAKİ SEVİYELERİ

Normal olgularda ortalama immunoreaktif BNP seviyeleri, yapılan laboratuvar testine bağımlıdır. Normal kişilerde, plazma seviyesi erkek ve kadınlar arasında değişiklik göstermektedir. Yaş faktörü de plazma seviyelerini etkilemektedir^{91, 106, 123}. NT-proBNP seviyeleri doğumda daha yüksek tespit edilmiştir; ancak bu seviye üç ay içinde yetişkin düzeyine inmektedir^{135, 136}. NT-proBNP seviyelerinin kadınlarda daha yüksek seviyelerde olduğu görülmüştür^{93, 128}. Kalp yetmezliğinde plazma ANP ve BNP seviyeleri kardiyak disfonksiyonun derecesine göre artmaktadır. Normal kişilerde NT-proBNP seviyeleri BNP seviyeleri ile benzer olarak tespit edilmiştir. Hipertansif kişilerde NT-proBNP ve BNP seviyeleri artmakta; ancak bu artış normal kişilerden çok da farklı görülmemektedir⁹⁵.

Plazma BNP seviyesi, kalp yetmezliğinin derecesine göre değişiklik göstermektedir; NYHA sınıflamasına göre Grade I'den IV'e doğru progresif olarak artmaktadır^{91, 95, 137}. NT-proBNP seviyesi ise kalp yetmezliğinde BNP'den daha fazla artmaktadır⁹⁵. BNP seviyesi ise miyokard enfarktüsünü takip eden ilk haftada artmakta¹³⁸ ve hastalığın ciddiyeti hakkında bilgi verebilmektedir. Pulmoner Hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi sebeplerle plazma hacminin arttığı durumlarda da BNP seviyeleri artmaktadır¹²⁶.

Kalp yetmezliğinde, hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak BNP seviyesi de artış göstermektedir. BNP seviyesi, ventriküler fonksiyonu gösteren Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ile ters orantılıdır. BNP, teşhisi zor olan asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda da artmaktadır. Açık kalp cerrahisi sonrası hastalarda NT-proBNP seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. Bu artış da preoperatif dönemdeki NT-proBNP seviyeleri ile orantılı bulunmuştur. Sonuç olarak açık kalp cerrahisi sonrası da NT-proBNP seviyesi kardiyak yetmezlik hakkında bilgi vermektedir¹³⁹.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi;

Merkezimizde elektif KABC ameliyatı yapılan 39 yetişkin hasta çalışmaya alındı. Bütün ameliyatlar Kardiyopulmoner bypass (KPB) ile gerçekleştirildi. Ameliyatta tüm hastalara sol ön inen koroner artere (LAD) bypass için sol internal mammaryan arter (LIMA), diğer koroner arterlere bypass için safen grefti kullanıldı.

ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ^{140, 141}

1. Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar,
2. Kombine kapak hastalığı olan hastalar,
3. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu % 30'un altında olan hastalar
4. Ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar,
5. Böbrek yetmezliği olan hastalar (ameliyattan önceki dönemde kreatinin klirensinin 1,5'un üzerinde olması NT-proBNP düzeyinde artışa neden olacağından),
6. 80 yaş üzerindeki hastalar.

KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMA ZAMANLARI

Çalışmaya alınan hastalardan 5 farklı zamanda kan örnekleri alındı ve NT-proBNP düzeyi bakıldı.

Kan örneklerinin alınma zamanları;

T₀: Operasyondan önceki dönemde (Hasta anestezi tarafından uyutulmadan hemen önce)

T₁: KPB sonlandırıldığı sırada

T₂: Postoperatif 4. saat

T₃: Postoperatif 12. saat

T₄: Postoperatif 24. Saat

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Hastalarda alınan kan örneklerinin NT-proBNP düzeyi analizleri bekletilmeden, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Laboratuvarında yapıldı. Hastalarda Triage BNP analizleri ticari kitler ile (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue Business Park, Mervue, Galway, Ireland) analizörde (UniCel Dxl 800 Access Immunoassay System, Fullerton, CA, USA) immunoassay yöntemler ile analiz edildi. Analiz Normal aralığı 1- 100pg/ml, Deteksiyon limiti 1-5000 pg/ml' dir. Ölçülen NT-proBNP için 100 pg/ml ve altındaki değerler normal olarak kabul edildi.

HASTALARIN GRUPLANDIRILMASI

Hastalar, T₀ ölçümlerine göre (preoperatif değerler) NT-proBNP düzeyi **100 pg/ml ve altında** olanlar (**Grup A**); **bu değer in üstünde** olanlar (**Grup B**) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastanede yatış sürelerinde hastalarda PostAF gelişmesine göre gruplar karşılaştırıldı.

HASTALARIN TAKİBİ

Radiyal arter kanülü ile arteriyel basınç ve hasta başı monitörü ile kalp ritmi devamlı olarak izlendi. Yoğun Bakım Ünitesinde ve Servise alındıklarında günde iki kez EKG çekilerek kardiyak ritm takipleri yapıldı.

İZLENEN PARAMETRELER:

- 1- Hastaların yaş, vücut kitle indeksi,
- 2- İlk 16 saatteki drenaj miktarı (ml),
- 3- İlk gün inotrop ilaç ihtiyacı,
- 4- Preoperatif fonksiyonel durumu (NYHA Klas), hipertansiyon, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, periferik arter hastalığı, karotis arter hastalığı, sigara kullanma ve aile öyküleri
- 5- Euroscore değerleri,
- 6- Preoperatif betabloker kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.
- 7- Tüm hastalara KPB ile KABC ameliyatı yapıldı. KPB ve kros klemp süresi, distal bypass sayısı kaydedildi.
- 8- Postoperatif yoğun bakım ünitesinde yatış, hastanede yatış süreleri,
- 9- Renal disfonksiyon gelişip gelişmediği kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRMELER

Sonuçlar bilgisayar ortamında SPSS-10 istatistik programı ile değerlendirildi. Demografik veriler, hemodinamik değerler, gruplar arasında “Xi kare testi” ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda nonparametrik testlerden “Kruskall Wallis” testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Preop, postop 0., 4., 12. ve 24. saatlerde yapılan serum NT-proBNP değerlerini karşılaştırmak için “One Way Anova Varyans Analizi” kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal veriler $\text{mean} \pm \text{SE}$ (Standard error of mean) olarak verilmiştir.

V. BULGULAR

1. DEMOGRAFİK VERİLER

Her iki grup hastalarının demografik verileri ve temel klinik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

	GRUP A (n=20)	GRUP B (n=19)	P
Yaş (yıl)	64,73±7,1	67,95±11,8	0,07
Cinsiyet			
E	13 (% 46,4)	15 (% 54,6)	0,92
K	6 (% 55,5)	5 (% 45,5)	
Diabetes Mellitus	6 (% 50,0)	6 (% 50,0)	0,91
Hipertansiyon	8 (% 44,4)	10 (% 55,6)	0,86
KOAH	4 (% 50,0)	4 (% 50,0)	1,00
Euroskor	4,8±0,65	6,3±2,7	0,10
NYHA klas			
1-2	6 (% 50,0)	6 (% 50,0)	0,73
3-4	3 (% 42,9)	4 (% 57,1)	
BMI			
30≤	12 (%40,0)	18 (%60,0)	0,10
30>	7 (%77,8)	2 (% 22,2)	
Sigara	12 (% 44,4)	15 (% 55,6)	0,65
Ailede KAH öyküsü	9 (%69,2)	4 (%30,8)	0,14
Preoperatif beta bloker kullanımı	5 (%38,5)	8 (%61,5)	0,57

Tablo 2: Gruplara ait demografik veriler

Gruplar arasında, demografik veriler, diabetes mellitus, KOAH, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi preoperatif komorbid faktörler, Euroskor, aile öyküsü ve preoperatif beta bloker kullanımı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

2. SONUÇLAR

PostAF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve temel klinik özellikleri karşılaştırıldığında elde edilen bulgular Tablo 3'de gösterilmiştir.

	PostAF		P
	YOK (n=28)	VAR (n=11)	
Yaş (yıl)	59,6±10,2	69,0±7,02	0,05
Cinsiyet			
E	23 (% 82,1)	5 (% 17,9)	0,058
K	5 (% 45,5)	6 (% 54,5)	
Diabetes Mellitus	8 (% 66,7)	4 (% 33,3)	0,929
Hipertansiyon	13 (% 72,2)	5 (% 28,6)	1,000
KOAH	5 (% 62,5)	3 (% 37,5)	0,830
Euroskor	5,32±1,6	6,45±2,9	0,198
NYHA klas			
1-2	22 (% 68,8)	10 (% 31,3)	0,660
3-4	6 (% 85,7)	1 (% 14,3)	
Sigara	19 (% 70,4)	9 (% 29,6)	1,000
Ailede KAH öyküsü	11 (% 84,6)	2 (% 15,4)	0,378
KPB (dakika)	79,7±38,4	91,3±36,3	0,158
Kros Klemp (dakika)	43,7±21,9	56,8±32,0	0,124
Distal bypass sayısı	2,1±0,5	1,9±0,5	0,432
Preoperatif beta bloker kullanımı	11 (% 84,6)	2 (% 15,4)	0,378
Drenaj (ml)	508,9±271,5	581,8±202,8	0,124
YBÜ'nde kalış süresi	2,42±0,9	3,0±0,8	0,089
Hastanede kalış süresi	9,4±5,7	7,2±1,6	0,612

TABLO 3: PostAF gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve temel klinik özellikleri

Grup A ile Grup B hastalarının sonuçlarını ve PostAF gelişen ve gelişmeyen hastaların sonuçlarını ayrı ayrı karşılaştırabiliriz.

A. GRUPLAR ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMALAR

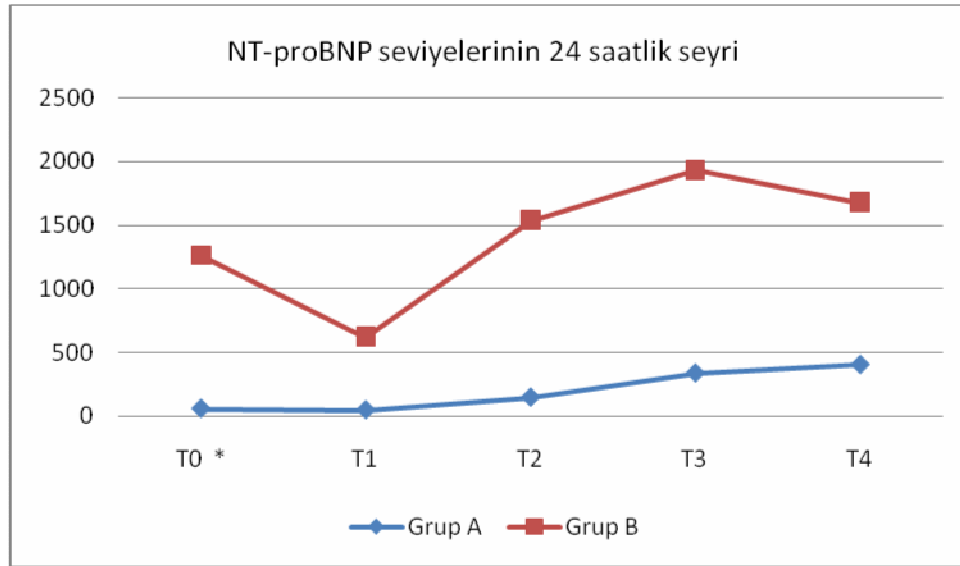
A.I. NT-proBNP seviyeleri: Grup A ve Grup B hastalarının ortalama NT-proBNP seviyeleri karşılaştırıldığında T₀ değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, diğer zamanlarda alınan örnekler arasındaki farkın ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Hastaların ortalama NT-proBNP seviyeleri tablo 4'te gösterilmiştir.

	Grup A	Grup B
T ₀ *	58	1205
T ₁	47	573
T ₂	146	1390
T ₃	336	1597
T ₄	402	1275

TABLO 4: Grup A ve Grup B hastalarının ortalama preop ve postop ilk 24 saat içerisindeki NT-proBNP seviyeleri

* P<0.05

Grup A ve Grup B hastalarının ortalama preop ve postop ilk 24 saat içerisindeki NT-proBNP seviyelerinin seyri Grafik 1'deki gibidir.



Grafik 1: Grup A ve Grup B hastalarının NT-proBNP seviyelerinin seyri

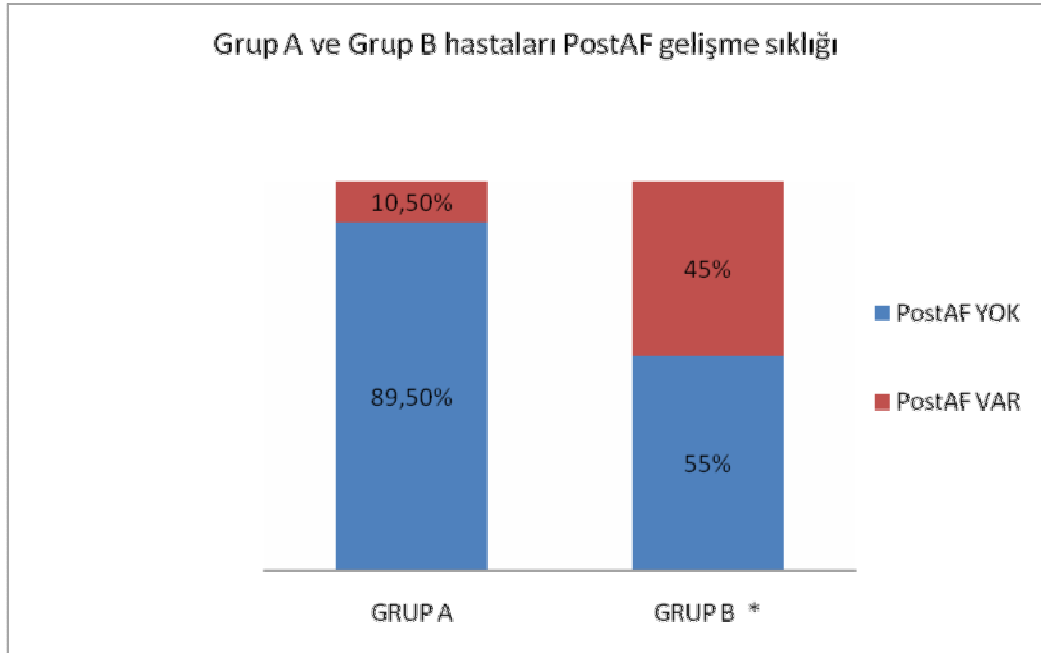
* P<0.05

		PostAF		P
		YOK	VAR	
GRUP A	19 Hasta	17 (%89,5)	2 (%10,5)	0,042*
GRUP B	20 Hasta	11(%55)	9 (%45)	

TABLO 5: Grup A veGrup B hastalarında PostAF gelişme sıklığı

A.II. AF gelişme sıklığı: Çalışmaya alınan toplam 39 hastadan 11'inde (% 28,2) postoperatif dönemde Atriyal Fibrilasyon geliştiği gözlemlendi.

Grup A ve Grup B, PostAF gelişmesi açısından karşılaştırıldığında Grup B'de'da Grup A'ya oranla **daha sık** olarak PostAF geliştiği gözlenmiştir. Grup A'da 19 hastanın 2'sinde (% 10,5), Grup B'de 20 hastanın 9'unda (%45) PostAF'nin gelişmiştir. İki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak **anlamlı** olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$). Gruplar ve PostAF gelişme sıklıkları Tablo 5'de gösterilmiştir.



Grafik 2: Grup A veGrup B hastalarında PostAF gelişme sıklığı

* $P<0.05$

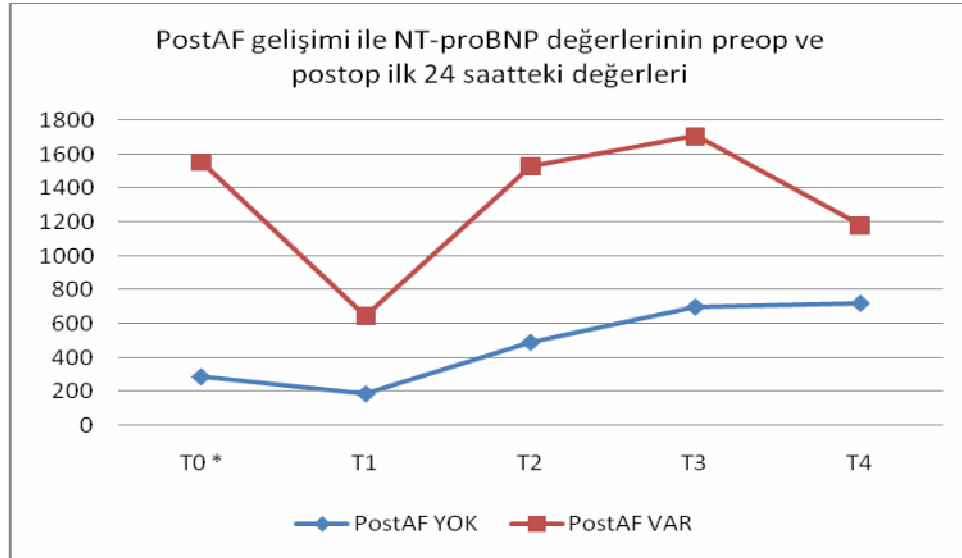
B. PostAF GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALAR ARASINDAKİ KARŞILAŞTIRMALAR

B.I. NT-proBNP düzeyleri: Hastaların T₀, T₁, T₂, T₃, T₄ zamanlarında kan örneklerinde tespit edilen NT-proBNP değerlerini karşılaştırıldığında;

	PostAF		P
	YOK	VAR	
T ₀	288,78±97	1555,45±558	0,048*
T ₁	188,96±68	643,63±321	0,052
T ₂	490,67±131	1530,63±548	0,092
T ₃	697,39±190	1709,00±527	0,095
T ₄	719,46±175	1181,54±253	0,149

TABLO 6: PostAF gelişen ve gelişmeyen hastaların farklı zamanlardaki ortalama NT-proBNP değerleri

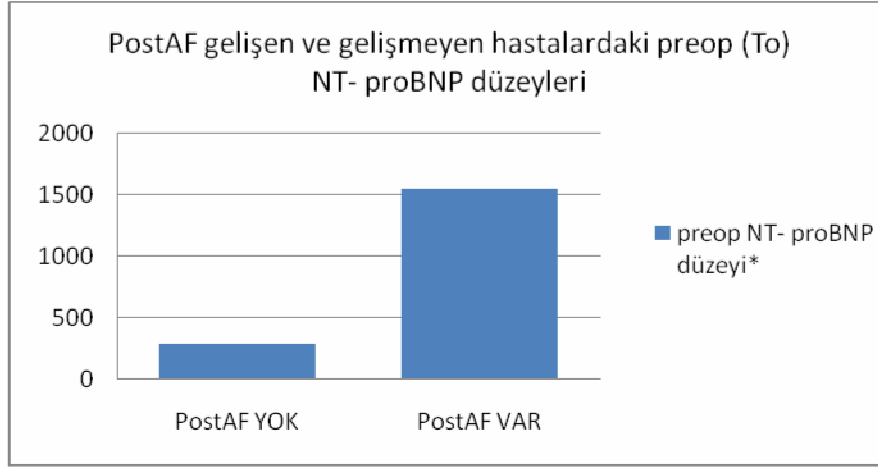
* P<0.05



Grafik 3: PostAF gelişimi ile NT-proBNP değerlerinin preop ve postop ilk 24 saatteki değerleri

* P<0.05

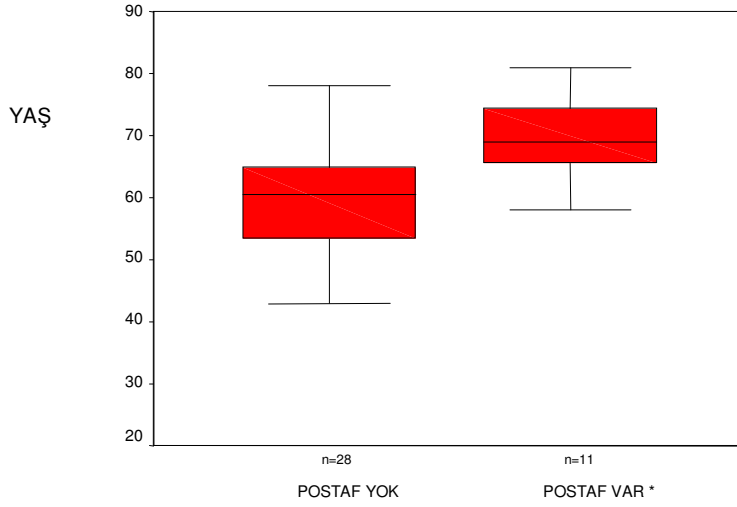
B.I.a- T₀ değerlerinin karşılaştırılması: PostAF gelişen hastaların preoperatif dönemde alınan kan örneklerindeki (**T₀**) **NT-proBNP düzeyleri** (1555,45±558), PostAF gelişmeyen hastaların preoperatif dönemde (T₀) alınan kan örneklerindeki NT-proBNP düzeylerinden (288,78±97) istatistiksel olarak **anlamli** derecede daha **yüksek** olarak bulundu. (p<0,05) (Tablo 6), (Grafik 4).



Grafik 4: PostAF gelişen ve gelişmeyen hastalardaki T₀ NT-proBNP düzeyleri
* P<0.05

B.I.b- T₁, T₂, T₃, T₄ değerlerinin karşılaştırılması: KPB sonlandırıldığında (T₁) ve sonraki saatlerde (T₂, T₃, T₄) alınan kan örneklerinde ise PostAF gelişen hastaların NT-proBNP düzeyleri, PostAF gelişmeyen hastalardan rakamsal olarak daha yüksek olarak bulunsa da bu fark istatistiksel olarak **anlamli bulunmadı** (p>0,05) (Tablo 6).

B.II- PostAF gelişme sıklığı ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak **anlamli** ilişki tespit edilmiştir (p<0,05) (Grafik 5).



Grafik 5: Yaş ile PostAF gelişme sıklığı arasındaki ilişki

* P<0.05

B.III- PostAF ile Cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, Euroskor, preoperatif fonksiyonel kapasite, sigara içiciliği, ailede KAH (Koroner Arter Hastalığı) öyküsünün olması, KPB ve kros klemp süreleri, distal bypass sayısı, preoperatif beta bloker kullanımı, drenaj miktarı, Yoğun Bakım Ünitesi'nde kalış süresi ve hastanede kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark **bulunmadı** ($p>0.05$) (Tablo 3).

B.IV- PostAF gelişen hastalarda YBÜ'nde kalış sürelerinin **arttığı** ancak hastanede kalış sürelerinin **artmadığı** gözlemlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

B.V- Çalışmaya alınan 11 kadın hastadan 6'sında (% 54,5), 28 erkek hastadan da 5'inde (% 17,9) PostAF gelişti PostAF gelişme oranı, **kadın hastalarda**, erkek hastalardan **daha yüksek** olarak bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı **bulunmadı** ($p>0.05$).

B.VI- PostAF gelişen hastalarda **Euroskor değerleri** $6,45\pm 2,9$, PostAF gelişmeyen hastalarda $5,32\pm 1,6$ olarak gözlemlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı **bulunmadı** ($p>0.05$).

B.VII- PostAF gelişmeyen hastaların % 84,6'ı preoperatif **beta bloker** kullanmakta iken, PostAF gelişmeyen hastaların % 15,4'ü preoperatif beta bloker kullanmakta idi. Preoperatif beta bloker kullanan hastalarda PostAF'un daha **az** geliştiği gözlemlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı **bulunmadı** ($p>0.05$).

Çalışmamızda preoperatif periferik arter hastalığı ve karotis arter hastalığı ile postoperatif renal disfonksiyon ve serebrovasküler olay görülme sıklığı sayıca çok az olduğundan ayrıca analizleri yapılmadı.

TARTIŞMA

Birçok çalışmanın sonuçlarına göre KABC operasyonu geçiren ve preoperatif dönemde sinüs ritminde olan hastaların %20-40'ında postoperatif dönemde AF ortaya çıkması, ameliyat sonrası dönemde morbidite açısından önemli bir etken olduğu tespit edilmiş ancak, herhangi bir etiyolojik faktörle postoperatif dönemde AF ortaya çıkması arasında kesin bir ilişki ve tam bir birlik sağlanamamıştır^{142,143, 144, 145}. Bu çalışmaların birçoğunda sol ventrikül performansı, ileri yaş, hipertansiyon, geçirilmiş MI, operatif iskemi süresi, önceden geçirilmiş kardiyak cerrahi, inkomplet revaskülarizasyon, koroner lezyonların miktarı, atrial korumanın yetersizliğinin AF sıklığını arttırdığı rapor edilmektedir^{145, 146, 147, 148, 149, 150}.

Çalışmamızın çıkış noktası, preoperatif dönemde PostAF için yüksek riskli hastaların doğru tespit edilerek, hem bu hastalarda AF'un mortalite ve morbidite artırıcı etkilerini en aza indirecek önlemlerin preoperatif, peroperatif ve postoperatif dönemlerde alınabilmesine yardımcı olmak, hem de gereksiz profilaktik ilaç kullanılmasını önleyerek, bu tedavilerin yan etkilerinden ve tedavi maliyet artışından hastaları korumaktır.

Literatürde koroner bypass operasyonlarında off-pump tekniğın ve konvansiyonel KPB tekniğının postoperatif dönemde AF gelişmesi üzerine etkisini kıyaslayan sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Ancak; bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir ve kesin bir yargıya varılamamıştır. Salamon ve arkadaşlarının bildirdiği 2569 hastalık seride, off-pump tekniğının kullanılmasının AF oluşumunu azaltmadığı bildirilmiştir¹⁵¹. Diğer yandan off-pump tekniğının kullanılması ile PostAF'un belirgin şekilde azaldığını iddia eden yayınlar da vardır¹⁵². Bunun gibi birçok

çalışma, KPB kullanılarak yapılan ve off-pump tekniğiyle yapılan operasyonlar sonrası gelişen AF sıklığını incelemiş fakat birbiriyle çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu durum nedeniyle off-pump tekniği kullanılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Wazni, 2004 yılında 177 hastalık serisinde, kalp cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif yüksek BNP değerlerinin PostAF gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğunu yayınlamıştır²³. Bir başka makalede ise 2007 yılında José ve arkadaşları¹⁵³ 102 hastalık seride preoperatif NT-proBNP değerleri ile artmış PostAF arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamıza dahil edilen 39 hastadan 11 (%28,2)' inde PostAF gelişirken 28 hastada (%28,2) PostAF gelişmemiştir. Bu değerler literatür ile uyumludur. PostAF gelişen 11 hastadan 9'u (%81) tanesinde preoperatif dönemde yüksek NT-proBNP değerleri ölçülmüş iken sadece 2 (%9) tanesinde preoperatif dönemde normal NT-proBNP değerleri ölçülmüştür. Bu gözlemler neticesinde bizim çalışmamızda da Wazni ve arkadaşlarının makalelerini destekler şekilde preoperatif yüksek NT-proBNP değerlerinin PostAF gelişmesi için risk faktörü olduğunu sonuca varılmıştır.

Toplumda AF insidansının yaş ile arttığını bildiren pek çok çalışma yayınlanmıştır^{37, 38}. Freinberg AF insidansının yaşla birlikte, her on yılda iki kat arttığını ve 80 yaşındaki kişilerin %10'unda AF'a rastlandığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da PostAF gelişen hastaların yaşları ortalama 69,0, PostAF gelişmeyen hastaların yaşları ortalama 59,6 olarak tespit edilmiştir. Yapılan analizde de PostAF gelişme sıklığı ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak **anlamlı** ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Song ve arkadaşları¹⁵⁴ yaptıkları çalışmada AF gelişen tüm hastalarında BNP peak'ini 450 pg/mL'in üzerinde bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda PostAF gelişen hastalardaki NT-proBNP peak'i 333 pg/mL'in üzerinde olarak tespit edilmiştir.

Bar-Yosef ve arkadaşları KABC operasyonu uygulanan 123 hastada PostAF gelişiminden önce yüksek preoperatif NT-proBNP seviyelerine sahip olan hastalarda NT-proBNP seviyelerinde hafif bir azalmanın olduğunu bunun da yüksek riskli hastaların belirlenmesinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir¹⁵⁵. Bizim çalışmamızda da PostAF gelişen hastaların T₀ NT-proBNP değerlerinin postop 0. saatte (T₁) ortalama % 58,6 oranında azaldığı (1555 pg/mL / 643 pg/mL) gözlenmiştir. Aynı zamanda PostAF gelişmeyen hastaların preoperatif NT-proBNP değerlerinde de benzer şekilde ortalama % 34,7 oranında bir azalma tespit edilmiştir (288 pg/mL / 188 pg/mL) (Tablo 7). PostAF gelişen ve gelişmeyen hastaların preop NT-proBNB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bu nedenle bizim çalışmamızda elde edilen bulgulara göre; postoperatif dönemdeki hastaların takibi sırasında, NT-proBNP seviyelerinin, preoperatif seviyelerine göre azalması, hastada PostAF gelişebileceğinin anlamlı bir göstergesi değildir.

PostAF gelişen hastaların preoperatif NT-proBNP düzeyleri (T₀: ortalama 1555 pg/ml) PostAF gelişmeyen hastalardan (T₀: ortalama 288 pg/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p<0.05). KPB çıkışında ve sonrasında alınan kan örneklerinde (T₁, T₂, T₃ ve T₄) ise PostAF gelişen hastaların NT-proBNP düzeyleri, PostAF gelişmeyen hastalardan rakamsal olarak daha yüksek olarak bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 7). Bunun bir nedeni hasta sayımızın azlığı olabileceği gibi bir nedeni de literatürde de bazı çalışmalarda¹⁵⁶ (her ne kadar aksini belirten pek çok yayın da olmakla birlikte¹⁵¹) belirtildiği gibi KPB' in NT-proBNP düzeylerini arttırıcı etkisi ile olmuş olabilir.

COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) çalışmasında, KY'li hastalarda takipleri sırasında AF gelişenlerde mortalitenin arttığı belirlenmiştir¹⁵⁷. Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasında da kronik KY hastalarında AF gelişiminin klinik sonuçları daha kötü yönde değiştirdiği izlenmiştir¹⁵⁸. KY AF'ye zemin hazırlamakta, AF KY'yi ağırlaştırmakta ve bu durumlardan herhangi biri olan ve diğeri de gelişen kişilerin hepsinde prognoz olumsuz olmaktadır¹⁵⁹. Non-valvuler AF'li hastalarda iskemik inme sıklığı, AF'nin olmadığı popülasyona göre 2 ila 7 kat fazladır^{42, 43, 45, 158, 160, 161}. İnmelerin altıda birinin AF'li hastalarda geliştiği bilinmektedir¹⁶². Geçici iskemik atak ve kranial görüntüleme yöntemleriyle saptanmış klinik olarak sessiz inmeler de değerlendirildiğinde non-valvüler AF'ye bağlı serebral iskemik sıklığı yıllık %7 seviyelerine ulaşmaktadır^{163, 164, 165}. Bizim çalışmamıza dahil edilen ve PostAF gelişen hastalarda genellikle benign problemler ile karşılaşılmış olup hiçbir hastada, hastanede yattığı sürede tromboembolik problem ya da hemodinamik bozukluğa sebep olacak komplikasyon gelişmemiştir. Bu durum hastaların PostAF potansiyel yan etkileri nedeniyle de hastaların yoğun bakımda kalış sürelerini arttırmıştır.

1996 da Aranki⁴, PostAF gelişmesinin hastaların hastanede kalış süresini 5 gün arttırdığını bildirmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hastaların takiplerinde major bir problem ile karşılaşılmaması nedeniyle PostAF hastanede total kalış süresini arttırmamıştır. Aynı makalede Aranki, PostAF gelişen hastalarda tedavi maliyetini arttığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda PostAF'un tedavi maliyeti üzerine olan etkisi araştırılmamıştır.

Uzun süre persiste eden AF'ye bağlı artmış ventriküler yanıt (>130/dak), hastalarda taşikardinin indüklediği dilate KMP'ye neden olabilir^{166, 167, 168}. Ventrikül hızının kontrolü böyle bir durumda myopati gelişimini geriye çevirebilir. Grogan ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada hız kontrolü ile ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonununun %25'den %52'ye yükseldiği izlenmiştir¹⁶⁹. Bizim çalışmamızda hastaların

sadece preoperatif LVEF ölçümleri yapılmış olup sadece LVEF >%30 olanlar çalışmaya alınmıştır. Postoperatif dönemde PostAF gelişen hastaların izlemi sırasında uzun süre persiste eden artmış ventriküler yanıtı AF ve hemodinamik bozukluğa sebep olacak komplikasyon gelişmediğinden hastalarda LVEF ölçümleri tekrarlanmamıştır.

Aranki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada holter monitorizasyonu kullanarak AF insidansını %41,3 olarak tespit etmiş iken aralıklı EKG çekilerek yapılan takipte bu oran %19,9'a düşebilmektedir⁴. Bizim çalışmamızda, hastaların PostAF gelişmesinin takibinde kardiyak ritm takibi, yoğun bakım süreci sonrasında hastalar servis koşullarında izlenmekte iken, sürekli monitorize edilmeyerek sadece günde 2 kez çekilen EKG ile yapıldığından, hastalardaki olası kısa süreli AF atakları tespit edilememiş ve atlanmış olabilir. Bu husus her ne kadar çalışmamız için bir kısıtlılık olarak kabul edilse de, çalışmamıza KABC sonrası klinik olarak önemli kabul edilebilecek, tedavi gerektiren PostAF olgularının dahil edildiği sonucu da çıkarılabilir.

Saina Attaran ve arkadaşları¹⁷⁰, preoperatif yüksek NTproBNP değerleri ile Eurocore değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiğini ancak daha önce benzer sonuçları bildiren Jogia'nın makalesinden¹⁷¹ de alıntı yaparak ve preoperatif yüksek NTproBNP değerleri ile PostAF gelişiminin ilişkilendirilemediğini bildirmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda her ne kadar Grup A hastalarının Euroscore değerleri (ortalama 6,3±2,7), Grup B hastalarının Euroscore değerlerinden (ortalama 4,8±2,7) daha yüksek olarak tespit edilmiş olsa da iki grup arasındaki bu rakamsal fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Aynı zamanda, söz konusu çalışmalarda hem Attaran hem de Jogia, NT-proBNP değerleri ile PostAF gelişiminin ilişkilendirilemediğini bildirildiğinden bizim çalışmamız bu makaleler ile gelişmektedir.

İdris M. Ali ve arkadaşları¹⁷², profilaktik preoperatif beta bloker kullanımının PostAF gelişimini azalttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PostAF gelişen 11 hastadan sadece ikisi (%15,4) preoperatif dönemde beta bloker kullanmakta iken bu 11 hastanın dokuzu (%84,6) preoperatif dönemde beta bloker kullanmıyordu. Her ne kadar bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa ($p < 0.05$) da, iki değer arasındaki rakamsal fark söz konusu makale ile uyumlu görülmektedir. Aynı makalede preoperatif dönemde beta bloker kullanan ancak yine de PostAF gelişen hasta grubunda sinüs ritmine dönüşün daha kısa sürede olduğu ifade edilmekle birlikte, bizim çalışmamızda bu konu araştırılmamıştır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Hasta sayısının göreceli olarak (mali imkanlar dolayısıyla) az olması çalışmamızın başlıca kısıtlılığıdır. Çalışmamızda preop hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarının ölçülmemiş olması, benzer şekilde mekanik ventilasyon süresi, solunum problemleri, psikolojik etmenler gibi sempatik tonus artışına neden olup PostAF sıklığına etki edebilecek faktörler de çalışmamızda değerlendirilmemiştir. Post-op dönemde yoğun bakım sonrası serviste EKG takiplerinin günde iki kere veya hastanın şikayetine göre yapılıp, telemetri veya ambulator holter EKG tetkiklerin kullanılamaması, şikayet oluşturmayan kısa süreli AF ataklarının gözden kaçmasına neden olmuş olabilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ameliyat öncesi dönemde NT-proBNP düzeyi bakılan ve açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda, ameliyat sonrası erken dönemde AF gelişiminin değerlendirildiği çalışmamızda, NT-proBNP seviyesi yüksek olan grupta ameliyat sonrası dönemde daha yüksek sıklıkta AF geliştiğini gördük.

Çalışmamızın klinik yansıması, ameliyat sonrası dönemde PostAF gelişimi açısından yüksek riskli olan hastalar yeterince doğru olarak tespit edilebilir ise bu hastalara ameliyat öncesi dönemde ve hatta operasyon sırasında (ablasyon teknikleri gibi) ve operasyon sonrasında (erken ekstübasyon protokollerinin uygulanması gibi) profilaktik tedavilerin uygulanabilecek olmasıdır. Böylece yüksek risk grubundaki hastalarda PostAF insidansı azaltılarak, hastaların hastanede yatış süreleri, tedavi maliyetleri ve AF'a bağlı morbiditeleri azaltılabilir.

Sonuç olarak; açık kalp ameliyatı öncesi dönemdeki NT-proBNP düzeyleri, ameliyattan sonraki dönemde hastada AF gelişmesi ile ilgili önemli bir göstergedir. Postop dönemdeki değerler ile AF gelişmesi arasında bir bağlantı gösterilememiştir. Peroperatif dönemde tedavi rejimi belirlenebilir. Bu konuda yeterli literatür bulunmadığından, daha geniş hasta grupları ile daha fazla çalışma yapılması konunun daha detaylı anlaşılabilmesi için daha faydalı olabilir.

VIII. ÖZET

KORONER ARTER CERRAHİSİ HASTALARINDA PREOPERATİF ve POSTOPERATİF NT-PROBNP DÜZEYLERİ İLE POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmanın amacı, kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi uygulanan hastalardaki postoperatif erken dönemde ortaya çıkan Atriyal Fibrilasyon sıklığı ile preoperatif “Brain Natriuretic Peptid” düzeylerinin yüksekliği arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

NT-proBNP, kalpte sentezlenen Natriuretik peptitlerden biridir. Atriyumların gerilmesi ve sol ventrikül basınçlarının artmasıyla bu hormonun salgısı artar. Postoperatif Atriyal Fibrilasyon, tromboembolik olaylara, hastanede yatış süresinde uzamaya ve sağlık harcamalarında artmaya neden olabilir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda, preoperatif NT-proBNP düzeyinin, postoperatif Atriyal Fibrilasyon gelişmesine etkisini değerlendirmektir.

Elektif koşullarda kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi uygulanan 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Böbrek yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kombine kalp kapak hastalığı, preoperatif dönemde ciddi obstrüktif akciğer hastalığı, olan hastalar ile ejeksiyon fraksiyonu % 30'un altında olanlar ve 80 yaş üzerindeki hastalar çalışmaya alınmadı. Bütün hastaların plazma NT-proBNP düzeyleri 5 kez (T₀: preoperatif, T₁: kardiyopulmoner bypass sonrası, T₂: postoperatif 4. saat, T₃: postoperatif 12. saat ve T₄: postoperatif 24. Saat) ölçüldü ve kaydedildi. Hastalar preoperatif NT-proBNP düzeyleri ≤100 pg/ml olanlar

(Grup A) ve 100 pg/ml'nin üzerinde olanlar (Grup B) olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta iken kalp ritmi devamlı olarak monitörize edildi. Yoğun Bakım Ünitesinden Servise alındıklarında günde iki kez EKG çekilerek kardiyak ritm takipleri yapıldı.

Çalışmaya alınan toplam 39 hastadan 11'inde (% 28,2) postoperatif dönemde Atriyal Fibrilasyon geliştiği gözlemlendi.

Grup A ve Grup B Atriyal Fibrilasyon gelişmesine göre karşılaştırıldığında Grup B'de Grup A'ya oranla daha sık olarak PostAF geliştiği gözlemlenmiştir. Grup A'da 19 hastanın 2'sinde (% 10,5), Grup B'de 20 hastanın 9'unda (%45) PostAF gelişmiştir. İki grup arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$).

Grup A ve Grup B hastaları arasında T_1 , T_2 , T_3 ve T_4 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak: preoperatif dönemdeki yüksek NT-proBNP düzeyleri, koroner arter cerrahisinden sonraki dönemde Atriyal Fibrilasyonun habercisi olarak değerlendirilip ona göre tedbir alınabilir.

VIII. SUMMARY

THE EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN PREOPERATIVE and POSTOPERATIVE NT-PROBNP LEVELS AND POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION FREQUENCY IN OPEN HEART SURGERY

The aim of this study is to evaluate the relationship between preoperative Brain Natriuretic peptide (BNP) levels and atrial fibrillation frequency following in the early postoperative period, in patients who underwent coronary artery bypass graft (CABG) with cardiopulmonary bypass.

NT-proBNP is one of the Natriuretic Peptide that is synthesized in the heart. This hormone is released when the atrial stretch and the left ventricle pressures increases. Atrial fibrillation is a common complication following coronary artery bypass surgery. Postoperative atrial fibrillation can lead to thromboembolic events, prolonged hospital stay and increased health costs. Our objective in this study is to evaluate the effect of preoperative NT-proBNP levels on the development of atrial fibrillation after coronary surgery with cardiopulmonary bypass.

39 patient who had elective CABG surgery with cardiopulmonary bypass were included this study. Those who had renal failure, new onset myocardial infarction, combined valvular diseases, severe obstructive pulmonary disease in the preoperative period, patients over 80 years old and ejection fraction less than 30% were excluded from the study. Plasma NT-proBNP levels were measured and the patients were divided into two groups according to the preoperative NT-proBNP levels under

100 pg/ml and above 100 pg/ml. Plasma NT-proBNP levels were measured 5 times: T_0 :in the preoperative period, T_1 : at the end of cardiopulmonary bypass, T_2 :at 4. hours postoperatively, T_3 :12. hours postoperatively and T_4 :24. hours postoperatively. Patients' heart rhythms were monitored in intensive care unit and electrocardiograms were taken at two times in a day after the intensive care unit.

Out of 39 patients who were included in this study, 11 of them (% 28,2) developed AF in the postoperative period.

Two groups were compared according to the development of AF in the postoperative period. In Group B (which T_0 NT-proBNP levels were high), the development of AF was found to be more frequent than Grup A. In Group A, 2 out of 19 patients (% 10,5) and in Group B, 9 out of 20 patients (%45) developed AF in the postoperative period. And the difference between these two groups was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

The differences between these two groups T_1 , T_2 , T_3 ve T_4 levels were not found to be statistically significant ($p > 0.05$).

We concluded that high NT-proBNP levels in the preoperative period may lead AF postoperatively.

VII. KAYNAKLAR

-
1. Aranki F, Shaw D, Adams D, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(2): 232-234.
 2. Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, De Sanotis RW. Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 31: 367-78.
 3. Crosby LH, Pifalo WB, Woll KR, Burkholder SA. Risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1520-2.
 4. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94:390-7.
 5. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 536-49.
 6. Mendes LA, Connelly GP, Mc Kenney PA, Podrid PJ, Cupples LA. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 198-202.
 7. Hashimoto K, Ilstrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 56-6.
 8. Weiner B, Rheinlander HF, Decker EL, Cleveland RJ. Digoxin prophylaxis following coronary artery bypass surgery. *Clin Pharm* 1986; 5: 55-8.
 9. Martinussen HJ, Lolk A, Szezepanski C, Alstrup P. Supraventricular tachyarrhythmias after coronary bypass surgery – a double blind randomized trial of prophylactic low dose propranolol. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36: 206-7.
 10. Williams DB, Misbach GA, Kruse AP, Ivey TD. Oral verapamil for prophylaxis of supraventricular tachycardia after myocardial infarction. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 592-6.
 11. Davison R, Hertz R, Kaplan K, Parker M, Feiereisel P, Michaelis L. Prophylaxis of supraventricular tachyarrhythmia after coronary bypass surgery with oral verapamil: a randomized, double-blind trial. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 336-9.

-
12. Gentili C, Giordano F, Alois A, Massa E, Bianconil L. Efficacy of intravenous proPostAFenon in acute atrial fibrillation complication open – heart surgery. *Am Heart J* 1992; 123: 1225-8.
 13. Butler J, Harriss DR, Sinclair M, Westaby S. Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: a randomized double-blind, plasebo controlled trial. *Br Heart J.* 1993; 70: 56-60.
 14. Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone; results of a prospective placebo-controlled study. *Am Heart J* 1991; 121: 89-95.
 15. Sibert J, Anisimowitz L, Lango R ve ark. Atrial fibrillation after coronary artery surgery bypass grafting: Does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(4): 455-59.
 16. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwald A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226:501-13.
 17. Ad N, Snir E, Vidne BA, Golomb E. Potential preoperative markers for the risk of developing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Semin Thorac and Cardiovasc Surg* 1999; 117:298-301.
 18. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normail subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195–203
 19. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921–9
 20. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961–70.
 21. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30
 22. Lo B, Fijnheer R, Nierich A, Bruins P, Kalkman C. C-Reactive protein is a risk for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1530-5. 2004;110:124-7.
 23. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation.* 2004;110:124-7.
 24. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation:a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561-4.
 25. Benjamin EJ, Levy D, D Agostino RB, Balenger AJ, Wolf PA. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Study (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1995;Feb:230 A.

-
- 26 Anders Ahlsson, Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery. Örebro University 2008 Sweden. Intellecta DocuSys, V Frölunda 08/2008,ISSN 1652-4063, ISBN978-91-7668-615-7
 27. Atrial Fibrilasyon Tedavisi ACC/AHA/ESC 2006 kılavuzu
 28. Freiberg J, Buch P, Scarling H, Gadsbphioll N et al. Rising rates of hospital admission for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666-72.
 29. Steward S, Macintyre K, Maclead MM, et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in scotland, 1986-1996. *Eur Heart J* 001;22:693- 701.
 30. Khairallah F, Ezzedine R, Ganz LI, London B, Saba S. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the US from 1996 to 2001. *Am J Cardiology* 2004;94:500-4
 31. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
 32. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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;285:2370-5.
 33. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155:469-73.
 34. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G, Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation (published erratum appears in *Lancet*1987;1:878). *Lancet* 1987;1:526-9.
 35. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:236-41.
 36. Onat A: TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı, Orhan Matbaacılık Ltd Şti, Ağustos 2000
 37. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.Stroke* 1997;28:1101-6.
 38. Cameron A, Schwartz MJ, Khronmal RA, et al. Prevention and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease. *Cardiol* 1988;61:714-17.
 39. Goldberg RJ, Sieley D, Becker RC, et al. Impact of atrial fibrillation on the hospital and long term survival of patients with an acute myokardial infarction: A community-wide perspective. *Am Heart J* 1990;119:991-1001.
 40. Kannell W, Abbott R, Savage D. Mc Namara P.Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation. The fremingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018.
 41. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.

-
42. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [published erratum appears in Arch Intern Med 1994;154: 2254]. Arch Intern Med 1994;154:1449–57.
 43. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation [published erratum appears in Lancet 1987;1:878]. Lancet 1987;1:526–9.
 44. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1983;106:389–96.
 45. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995;98:476–84.
 46. Bharti S, Lev M. Histology of the normal and diseased atrium. In: Fall RH, Podrid PJ, eds. Atrial Fibrillation: Mechanism and Management. New York: Raven Press; 1992. p15–39.
 47. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. N Engl J Med 1997;336:1429-34. [Erratum, N Engl J Med 1997;337:209.]
 48. Tai CT, Chen SA, Tzeng JW, et al. Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrial flutter and fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001;37:1651–7.
 49. Ausma J, Wijffels M, Thone F, et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation 1997;96:3157–63.
 50. Gulamhusein S, Ko P, Klein GJ. Ventricular fibrillation following verapamil in the Wolff-Parkinson-White syndrome. Am Heart J 1983; 106:145–7.
 51. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Lausanne Stroke Registry. Neurology 1990;40:1046–50.
 52. Miller VT, Rothrock JF, Pearce LA, et al. Ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: effect of aspirin according to stroke mechanism. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Neurology 1993;43:32–6.
 53. Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, et al. Transesophageal twodimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. J Am Coll Cardiol 1986;7:163–6.
 54. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. J Am Coll Cardiol 1994;23:599–607.
 55. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1995;25:452–9.

-
- 56 Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995;155:2193–8.
- 57 VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, Torchiana D, Ahern T, WakefieldLK, et al. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation*. 1999;100:369-75.
58. Cox JL, Schuessler RB, D’Agostino HJ Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:569-83.
59. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:15-9.
60. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The development of the Maze procedure for treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:2-14.
61. Rodneyh Falk M.D. Atrial Fibrillation,. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 14 April 5, 2001
62. William H. Maisel, MD, MPH; James D. Rawn, MD; and William G. Stevenson, MD. *Ann Intern Med*. 2001;135:1061-1073.
63. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94:390-7.
64. Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1996;276:300-6.
65. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwal A, Moritz TE, Henderson WG, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg*. 1997;226:501-11; discussion, 511-3.
66. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg*. 1993;56:539-49.
- 67 Fuller JA, Adams GG, Buxton B. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Is it a disorder of the elderly? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 97:821-5.
68. Braunwald, E. (2001). *Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine* (6th edition). Philadelphia: W.B. Saunders Company.
69. Fuster V, Ryden LE. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):1-69.
70. Cox, JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405.
71. Thompson AE, Hirsch GM, Pearson GJ. Assessment of new onset postcoronary artery bypass surgery atrial fibrillation: Current practice pattern review and the development of treatment guidelines. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:21-37.

-
72. Smith PK, Buhrman WC, Levett JM, Ferguson TB Jr, Holman WL, Cox JL. Supraventricular conduction abnormalities following cardiac operations. A complication of inadequate atrial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983; 85:105-15.
73. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Electrical behavior of the heart following high-potassium cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1983;36:314-9.
74. Chen XZ, Newman M, Rosenfeldt FL. Internal cardiac cooling improves atrial preservation: electrophysiological and biochemical assessment. *Ann Thorac Surg.* 1988;46:406-11.
75. Tchervenkov CI, Wynands JE, Symes JF, Malcolm ID, Dobell AR, Morin JE. Persistent atrial activity during cardioplegic arrest: a possible factor in the etiology of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1983;36:437-43.
76. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation.* 2000;101:1403-8.
77. Caretta Q, Mercanti CA, De Nardo D, Chiarotti F, Scibilia G, Reale A, et al. Ventricular conduction defects and atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Multivariate analysis of preoperative, intraoperative and postoperative variables. *Eur Heart J.* 1991;12:1107-11.
78. Rousou JA, Meeran MK, Engelman RM, Breyer RH, Lemeshow S. Does the type of venous drainage or cardioplegia affect postoperative conduction and atrial arrhythmias? *Circulation.* 1985;72:II259-63.
79. Janssen J, Loomans L, Harink J, Taams M, Brunninkhuis L, van der Starre P, et al. Prevention and treatment of supraventricular tachycardia shortly after coronary artery bypass grafting: a randomized open trial. *Angiology.* 1986;37: 601-9.
80. Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation.* 1991;84:III236-44.
81. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1709-15.
82. Fanning WJ, Thomas CS Jr, Roach A, Tomichek R, Alford WC, Stoney WS Jr. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:529-33.
83. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, Goyal R, Deeb GM, Bolling SF, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997;337:1785-91.
84. Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, DeSanctis RW. Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol.* 1996;78:975-9.
85. Campbell TJ, Morgan JJ. Treatment of atrial arrhythmias after cardiac surgery with intravenous disopyramide. *Aust N Z J Med.* 1980;10:644-9.

-
86. Cochrane AD, Siddins M, Rosenfeldt FL, Salamonsen R, McConaghy L, Marasco S, et al. A comparison of amiodarone and digoxin for treatment of supraventricular arrhythmias after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:194-8.
87. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation.* 1991;84:527-39.
88. Malouf JF, Alam S, Gharzeddine W, Stefadouros MA. The role of anticoagulation in the development of pericardial effusion and late tamponade after cardiac surgery. *Eur Heart J.* 1993;14:1451-7.
- 89 de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
- 90 Ruskoaho H. Atrial Natriuretic Peptide Synthesis, Release, and Metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.
91. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans - evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12
92. Yandle T, Nicholls A, Richards A. Brain natriuretic peptide- its function and diagnostic application. *Clin. Biochem.* 2002;23:3-21
93. Hino J, Tateyama H, Minamino N, et al. Isolation and identification of human brain natriuretic peptides in cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;167:693-700
94. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, et al. The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;155:740-6
95. Hunt P, Richards M, Nicholis T. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endoc.* 1997;47:287-96
96. De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, et al. N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in bronchoalveolar lavage fluid. *Intensive Care med* 1996;22:900-8
97. Lee YJ, Lin SR, Shin SJ, et al. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its Messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1476-82
98. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500
99. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-76

-
100. Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, et al. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the Mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1811–5
101. Marttila M, Hautala N, Paradis P, et al. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693–700
102. He Q, LaPointe MC. Interleukin-1beta regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras-, Rac-, and p38 kinasedependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999;33:283–9
103. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003;30:298–304
104. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Characterization of immunoreactive brain natriuretic peptide in human cardiac atrium. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;166:1080–7
105. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-81
106. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:832–8
107. Ando K, Hirata Y, Emori T, et al. Circulating forms of human atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1603–7
108. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229–39
109. Chang MS, Lowe DG, Lewis M, et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature* 1989;341:68–72
110. Goy MF, Oliver PM, Purdy KE, et al. Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide. *Biochem J* 2001;358:379–87
111. Maack T, Okolicany J, Koh GY, et al. Functional properties of atrial natriuretic factor receptors. *Seminars in Nephrology* 1993;13:50–60
112. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581–8
113. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871–6
114. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic factor has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1135–9

-
115. La Villa G, Stefani L, Lazzeri C, et al. Acute effects of physiological increments of brain natriuretic peptide in humans. *Hypertension* 1995;26:628–33
 116. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, et al. Low-dose brain natriuretic peptide infusion in normal men and the influence of endopeptidase inhibition. *Clin Sci* 1997;92:255–60
 117. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91–6
 118. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. *Am J Physiol* 1993;265:159–73
 119. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986;324:473–6
 120. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807–11
 121. Nicholls MG, Richards AM. Human studies with atrial natriuretic factor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:199–223
 122. Nakamura M, Arakawa N, Yoshida H, et al. Vasodilatory effects of B-type natriuretic peptide are impaired in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1998;135:414–20
 123. Tateyama H, Hino J, Minamino N, et al. Concentrations and molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;185:760–7
 124. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Tanaka M, et al. Molecular forms of human brain natriuretic peptide (BNP) in plasma of patients on hemodialysis (HD). *Clin Nephrol* 1995;43:237–42
 125. Togashi K, Fujita S, Kurosawa T, et al. Circulating forms of B-type natriuretic peptide after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1993;39:550–1
 126. Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:527–41
 127. Liang F, Atakilit A, Gardner DG. Integrin dependence of brain natriuretic peptide gene promoter activation by mechanical strain. *J Biol Chem* 2000;275:20355–60
 128. Ogawa E, Saito Y, Harada M, et al. Outside-in signalling of fibronectin stimulates cardiomyocyte hypertrophy in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:765–76
 129. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074–9
 130. Ruskoaho H, Leskinen H, Magga J, et al. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. *J Mol Med* 1997;75:876–85

-
131. Liang F, Gardner DG. Autocrine/paracrine determinants of strain-activated brain natriuretic peptide gene expression in cultured cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998;273:14612–9
132. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, et al. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in post menopausal women. *Clin Sci* 2001;101:447–53
133. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C receptor ligands by endopeptidase–24.11. *Biochem J* 1993;291:83-88
134. Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, et al. Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 2000;167:239–46
135. Yoshiyoshi M, Kamiya T, Saito Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *European Journal of Endocrinology* 1995;133:207–9
136. Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997;242:307–11
137. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004–9
138. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82–91
139. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998;28:23–9
140. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, et al. Automated measurement of N-terminal proBNP for biochemical detection of left ventricular dysfunction. *European Heart Journal* 2002; 4:572
141. Collinson P O, Barnes S, Gilbert A, et al. Serum N-terminal proBNP in perioperative cardiac surgical patients. *Clin Chem.* 2002;48(6):89
142. Rubin DA, Hieminski KE, Reed GE, Herman MY. Predictors, prevention and longterm prognosis of atrial fibrillation after coronary arter surgery. *J Thorac Cardiovascular Surgery.* 1987;94:331-335
143. Dimerod OJM, McGregor CGA, Stone DE. Arrhythmias after coronary bypass surgery. *Br. Heart j.* 1984;51:618-621
144. Vecht RJ, Nicolaide EP, Ikwenka JK, Liassider CH. Incidence and prevention of supraventricular tachyarrhythmia after coronary arter surgery. *Int J Cardiolaogy* 1986;13:125-134
145. Groves PH, Hall RJC. Atrial tachyarrhythmia after cardiac surgery. *European Heart J.* 1991;12:458-463
146. Tyras DH, Stoheart JC. Supraventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularisation. A randomized trial of prophylactic digitalisation. *J Thorac Cardiovasc Surgery.* 1979;77:310-31
147. Laitch JQ, Thomson D. The importance coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surgery.* 1990;100:338-342

-
148. Muller JC, Khan N. Atrial activity during cardioplegia and postop arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surgery*. 1987;94:558-565
149. Cameron A, Schwotz MJ. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary disease. *Am J Cardiology*. 1988;61:714-717
150. Smith PK, Buhrman WC. Supraventricular condition abnormalities following cardiac operations. A comparison of inadequate atrial preservation. *J Cardiovasc Surgery*. 1983;85:105-115
151. Salamon T, Michler RE, Knott KM, et al. Offpump coronary artery bypass grafting does not decrease the incidence of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* ;75:505- 07,2003.
152. Shahzad G. Raja, Ali A. Behranwala, J. Dunning. Does off-pump coronary artery surgery reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation?. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 3 (2004) 647–652
153. José M. Arribas-Leal, Domingo A. Pascual-Figal, Pedro L. Tornel-Osorio, Francisco Gutiérrez-García, Julio J. García-Puente del Corral, Víctor G. Ray-López, Mariano Valdés-Chavarrí, and Ramón Arcas-Meca Epidemiology and New Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Surgery. *Esp Cardiol*. 2007;60(8):841-7
154. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12:41-6. 31
155. Bar-Yosef S1, Grocott HP1, Newman MF1, Smith PK2, Mathew JP1 Departments of Anesthesiology1 and Surgery2, Duke University Medical Center, Durham, NC. B-type natriuretic peptide (BNP) and the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery.
156. M. S. Avidan, N. Meehan, J. Ponte, A. El-Gamel and R. A. Sherwood. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clinica Chimica Acta*. Volume 303, Issues 1-2, January 2001, Pages 127-132
157. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
158. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
159. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG: Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63:693-6
160. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–35.
161. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–4.

-
162. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention *Ann Intern Med* 1999;131:688–95.
163. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–4.
164. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340–4.
165. Petersen P, Madsen EB, Brun B, et al. Silent cerebral infarction in chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1987;18:1098–100.
166. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial fibrillation. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p1661.
167. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57:563–70.
168. Kieny JR, Sacrez A, Facello A, et al. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13:1290–5.
169. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69:1570–3.
170. Saina Attaran, Roy Sherwood, Jatin Desai, Rachel Langworthy, Peter Mhandu, Lindsay John, Ahmed El-Game Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*.2009
171. Jogia M, Kalkoff M, Sleigh JW, Bertinelli A, La Pine M, Richards AM, Devlin G. NT-pro BNP secretion and clinical endpoints in cardiac surgery intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:363–369
172. Idris M. Ali, Abulkasim A. Sanalla, Vida Clark. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 11 (1997) 1154–1157