



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYOPULMONER BYPASS İLE KORONER ARTER
CERRAHİSİ HASTALARINDA PRE VE POSTOPERATİF BNP
SEVİYELERİ İLE POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON
GELİŞME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Musa GAYIBOV

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

KARDİYOPULMONER BYPASS İLE KORONER ARTER
CERRAHİSİ HASTALARINDA PRE VE POSTOPERATİF BNP
SEVİYELERİ İLE POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON
GELİŞME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Musa GAYIBOV

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Işık ŞENKAYA SİĞNAK

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Genel Bilgiler	
I. Koroner Arter Bypass Cerrahisi ve Kardiyopulmoner Bypassın Tarihi	3
II.Kardiyopulmoner Bypass ve Prensipleri.....	5
III.Natriüretik Peptidler.....	11
IV. Natriüretik Peptidlerin Etki Mekanizmaları.....	15
V. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Etkileri.....	17
VI. Natriüretik Peptidlerin Tedavide Kullanımları.....	21
VII. Aritmiler.....	22
VIII. Atriyal Fibrilasyon.....	24
IX. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon.....	25
X. BNP ve Koroner Arter Bypass Cerrahisi.....	31
XI. BNP ve Kapak Operasyonları.....	33
XII. Kardiyak Transplantasyonda BNP Düzeyleri.....	35
XIII. Atriyal Fibrilasyonda BNP Düzeyleri.....	35
Gereç ve Yöntem	
I. Hasta Seçimi.....	37
II. Anestezi.....	38
III. Cerrahi Yaklaşım.....	39
IV. Kan Örnekleri ve Laboratuar Çalışması.....	42
V. Yoğun Bakım.....	42
VI. İstatiksel Analiz.....	43
Bulgular	
I. Klinik Verilerin Analizi.....	45
II. Laboratuar Verilerin Analizi.....	51
III. Postoperatif AF Verilerinin Analizi	53

Tartışma ve Sonuç.....	65
Kaynaklar.....	76
Teşekkür.....	91
Özgeçmiş.....	92

ÖZET

Çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığı sebebiyle kardiyopulmoner bypass (KPB) kullanılarak izole koroner arter bypass cerrahisi (KABC) uygulanan hastalarda brain natriüretik peptidin (BNP) postoperatif dönemde nasıl etkilendiği ve preoperatif BNP düzeyinin postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi açısından prediktif değerini araştırmaktır.

Kliniğimizde ve Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Servisi'nde elektif olarak ilk kez KPB eşliğinde izole KABC uygulanan 7 kadın, 23 erkek toplam 30 hastanın preoperatif, operatif ve postoperatif bulguları toplanarak prospektif olarak çalışmaya alındı. Olguların plazma BNP düzeylerine 5 kez (T0: preoperatif, T1: kardiyopulmoner bypass sonrası, T2: postoperatif 4. saat, T3: postoperatif 12. saat, T4: postoperatif 24 saat) bakılmak üzere venöz kan örnekleri alındı. Hastalar preoperatif BNP T0 düzeyleri ≤ 100 pg/ml olanlar (Grup A), BNP T0 düzeyleri >100 pg/ml olanlar (Grup B) şeklinde iki gruba ayrıldı. Postoperatif atriyal fibrilasyon (AF) gelişen hastalar AF grubu olarak adlandırıldı.

Grup A'nın ortanca BNP T0 düzeyleri 43 pg/ml, BNP T1 35,4 pg/ml, BNP T2 231,4 pg/ml, BNP T3 740,8 pg/ml, BNP T4 873,3 pg/ml olarak bulundu. Grup B'nin ortanca BNP T0 düzeyleri 302,7 pg/ml, BNP T1 288,3 pg/ml, BNP T2 609,4 pg/ml, BNP T3 1415 pg/ml, BNP T4 1627 pg/ml olarak bulundu.

Postoperatif AF 9 (%30) hastada gelişti. Grup AF'nin ortanca BNP T0 düzeyleri 689,4 pg/ml, BNP T1 481,6 pg/ml, BNP T2 1040 pg/ml, BNP T3 1574 pg/ml, BNP T4 1687 pg/ml olarak bulundu. Grup AF'de univaryant analizi sonucunda ortanca preoperatif BNP T0, ortanca preoperatif ejeksiyon fraksiyonu ve ortanca postoperatif BNP T3, BNP T4 değeri anlamlı derecede yüksek idi (689,4 pg/ml vs 171,5 pg/ml, $P=0,022$; 40 vs 55, $P=0,032$; 1574 pg/ml vs 1415 pg/ml, $P=0,004$; 1687 pg/ml vs 1627 pg/ml, $P=0,001$).

Bu anlamlılık lojistik regresyon analizi sonucunda da Logistic Regression modelinin istatistiksel anlamını sürdürdü (P=0,005). Preoperatif BNP T0 değerinin postoperatif AF gelişimi açısından tanısal değeri Receiver Operating Characteristics eğrisi çalışıldığında eğri altında kalan alan 1,000; P<0,001olarak ve preoperatif >102,9 pg/ml ve üzeri BNP T0 değerinin postoperatif AF gelişmesi açısından %88,89 duyarlılık, %100 özgüllük, %100 pozitif kestirim değeri, % 87,5 negatif kestirim değeri gösterdiği görüldü.

BNP düzeyleri kardiyopulmoner bypass kullanılarak uygulanan izole KABC sonrası anlamlı seviyede yükselmektedir. Yüksek preoperatif BNP düzeyi ve düşük ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte postoperatif dönemde AF gelişmesi açısından istatistiki olarak anlamlı prediktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter bypass cerrahisi, kardiyopulmoner bypass, beyin natriüretik peptid, atriyal fibrilasyon.

SUMMARY

Assessment of Relation Between Preoperatif and Postoperative BNP Levels and Incidence of Atrial Fibrillation Development in Patients with Cardiopulmonary Bypass and Coronary Artery Surgery

Our aim was in patients that undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) using the isolated coronary artery bypass grafting (CABG) due to coronary artery disease to investigate how brain natriuretic peptide (BNP) is affected in postoperative period, and the predictive value for atrial fibrillation (AF) development of postoperative BNP levels in postoperative period.

7 female, 23 male patient's that undergoing electively isolated CABG with CPB for the first time, preoperative, operative and postoperative findings were prospectively collected in our clinic and Bursa Training and Research Hospital's Cardiovascular Surgery Service, and included in the study. For detection of plasma BNP levels in patients, venous blood samples were taken 5 times (T0: preoperative, T1: after cardiopulmonary bypass surgery, T2: postoperative 4 th hours, T3: postoperative 12 th hour, T4: postoperative 24 hours).

Patients were divided into two groups as preoperative T0 BNP levels ≤ 100 pg/ml (Group A), T0 BNP levels > 100 pg/ml (Group B). Postoperative atrial fibrillation (AF) was called as a group of patients who developed AF.

In group A the median levels of BNP T0 43 pg/ml, BNP T1 35,4 pg/ml, BNP T2 231,4 pg/ml, BNP T3 740,8 pg/ml, BNP T4 873,3 pg/ml was found.

In Group B, the median levels of BNP T0 302,7 pg/ml, BNP T1 288,3 pg/ml, BNP T2 609,4 pg/ml, BNP T3 1415 pg/ml, BNP T4 1627 pg/ml was found.

Postoperative AF was developed in 9 patients (30%). In AF Group the median levels of BNP T0 689,4 pg/ml, BNP T1 481,6 pg/ml, BNP T2 1040 pg/ml, BNP T3 1574 pg/ml, BNP T4 1687 pg/ml was found. In Group AF

ejection fraction, and the median postoperative BNP T3, T4 value of BNP univariate analysis revealed that the median preoperative BNP T0, the median preoperative was significantly higher (689,4 pg/ml versus 171,5 pg/ml, $P = 0,022$; 40 versus 55, $P = 0,032$; 1574 pg/ml versus 1415 pg/ml, $P = 0,004$; 1687 pg/ml vs 1627 pg/ml, $P = 0,001$). Logistic Regression model of logistic regression analysis as a result of this significance remained the meaning of statistical ($P = 0,005$).

The diagnostic value of preoperative BNP T0 value of the Receiver Operating Characteristics curve for the development of postoperative AF area under the curve when attempting to 1,000, $P < 0,001$, and the preoperative $> 102,9$ pg/ml and higher, cut-off BNP value of T0 for the development of postoperative AF sensitivity of 88,89 %, specificity 100 %, positive predictive value 100 %, negative predictive value of 87,5 % was observed.

BNP levels rise significantly lower after isolated CABG performed using cardiopulmonary bypass. With higher preoperative BNP levels and low ejection fraction, a statistically significant predictors for the development of postoperative AF.

Key words: Coronary artery bypass surgery, cardiopulmonary bypass, brain natriuretic peptide, atrial fibrillation.

GİRİŞ

Tedavisinde devam eden gelişmelere karşın kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünya ülkelerinde daha ileri yaşlarda görülmekle beraber, günümüzde halen birincil mortalite sebebi olmaya devam etmektedir (1). Gerek ilaç tedavisi, gerek girişimsel revaskülarizasyon metodları son yıllarda yaygın olarak kullanıma girmiş olsada koroner arter bypass cerrahisi (KABC) halen seçkin tedaviyi oluşturmaktadır. Hayat standartlarının yükselmesi ve beklenen hayat süresinin uzaması ile KABC ileri yaş grubunda, ek hastalıklar ve ilaç kullanımının fazla olduğu gruplarda uygulanmaya başlamıştır. Bundan dolayı postoperatif dönemde komplikasyonlarda göreceli olarak artış görülmüştür.

KABC günümüzde tüm dünyada sıklıkla uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Koroner arterlere yönelik direkt cerrahi girişim ilk kez Alexis Carrel (2) tarafından 1910 yılında laboratuvar hayvanları üzerinde denenmiştir. KABC'nin tarihsel gelişimine bakıldığında bugün için altın standart teknik olarak, konvansiyonel yöntemle (tam median sternotomi, kardiyopulmoner bypass ile (KPB) ve kardiyoplejik arrest) yapılanlar ve son yıllarda popüler hale gelen off-pump ve minimal invaziv tekniklerin hakim olduğu yeni teknikler şeklinde iki ana gruba ayrılabilir.

Kalbin endokrin bir doku olduğu fikri ilk olarak 1956'da Kisch (3) tarafından domuz kalbinde atriyumlarda sekretuar granüllerin gösterilmesi ile ileri sürülmüştür. Aynı yıl Henry ve ark. (4) köpeklerde sol atriyumun balon ile gerilmesi sonucu üriner akımlarda artış kaydetmişlerdir.

Natriüretik peptidler daha çok kalpten salgılanan vazoaktif hormonlardır. Natriüretik peptidler atriyumlardan salgılanan Atriyal Natriüretik Peptid (ANP), daha çok ventriküllerden salgılanan Brain Natriüretik Peptid (BNP), vasküler endotel, santral sinir sistemi ve böbrekten salgılanan C tip Natriüretik Peptid (CNP) ve intestinal natriüretik peptidlerden oluşur.

Yapılan bazı çalışmalarda natriüretik hormonlarının sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede ve postoperatif erken dönemde ortaya çıkan

komplasyonların ortaya çıkışını öngörmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (5-7).

Atriyal fibrilasyon (AF) ilk olarak 1909 yılında Lewis (8) tarafından tarif edilmiştir. AF etkili kasılma olmadan düzensiz, dakikada 350-600 atriyal depolarizasyonla karakterize, elektrokardiyogramda (EKG) küçük düzensiz ve değişken atriyal amplitüd ve morfolojiye sahip bir aritmi çeşitidir. KABC sonrası görülen AF insidansı geniş serilerde %10 ile %40 arasında bildirilmektedir (9-11) ve halen önemli bir morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Cerrahi ve anesteziadaki gelişmeler ile miyokard korumasındaki ilerlemelere rağmen bu aritmilerin sıklığında önemli bir azalma sağlanamamıştır. Literatürde AF'nin, hemodinamik instabilite, artmış strok riski, uzamış hastane kalım süresi, artmış antiaritmik ajan ve pacemaker kullanımı ve artmış tedavi maliyetleri ile ilişkisi bildirilmiştir (9, 12-14). KABC'si sonrası görülen AF'nin etiolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, literatürde pek çok risk faktörü ve tetikleyici olaylar öne sürülmüştür. Nispeten benign kabul edilen AF'nin postoperatif dönemde ortaya çıkışını öngörebilecek prediktor ajan, biyolojik markırlar veya oluşturulacak risk endeksleri profilaktik olarak medikal ya da cerrahi tedavi yöntemlerinin bu hasta grubunda uygulanması açısından bir algoritma oluşturulmasına yardımcı olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

I. Koroner Arter Bypass Cerrahisi ve Kardiyopulmoner Bypass

Tarihi

Adam Hammer 1876 yılında, anjina ağrısı ile koroner kan akımının engellenmesi arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmış ve kalp krizlerinin en az bir koroner arterin tıkanıklığı ile meydana geldiğini ifade etmiştir (15).

Koroner arterlere yönelik direkt cerrahi girişim ilk kez Alexis Carrel (2) tarafından laboratuvar hayvanları üzerinde denenmiştir (16). Anastomoz teknikleri ve vasküler greftler üzerinde 1902-1939 yılları arasında deneysel çalışmalar yapan ve bu çalışmaları nedeni ile Nobel ödülü alan Alexis Carrel, inen aortayla sirkumfleks arter arasına otojen karotis arter segmentinin implantasyonu şeklindeki KABC operasyonunu köpeklere uygulamıştır. Alexis Carrel bu operasyonun kalbin durdurulup, beynin anastomoz sırasında koruna bileceği bir kalp-akciğer makinesinde yapılması gerekliliğinden bahsetmiştir (16).

Kanadalı bir cerrah olan Arthur Vineberg (17), 1949 yılında internal torasik arterin (İTA) miyokardiyal bir tünel içine implantasyonunu gerçekleştirmiştir.

KPB'la ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulamalar ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşmiştir. John Gibbon (18) 1953 yılında KPB'yi kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyon gerçekleştirmiştir. Sonraki yıllarda gelişen KPB ve miyokard koruma yöntemleri ile kalp kapak operasyonları, konjenital operasyonlar, büyük damar operasyonları, koroner bypass operasyonlarında KPB başarılı şekilde yıllarca kullanılmış ve halen kullanılmaktadır (19).

William Longmire 1958 yılında sağ koroner artere endarterektomi uygularken arterin yırtılması üzerine İTA'ı ilk kez bir koroner artere anastomoz etti (20). Daha sonraki dönemde Mason Sones insanda ilk kez selektif koroner anjiyografiyi uygulayarak koroner arter hastalığının tedavisinde önemli bir

değişimi gerçekleştirdi (21). Mason Sones ve Rene Favaloro (22) oluşturdukları ekip ile 1968 yılında aorta koroner safen ven interpozisyonunun birden fazla koroner damarda da uygulanabilen, başarılı ve güvenilir bir yöntem olduğunu gösterdiler. Bu girşimlerden sonraki on yıl içinde KPB'la yapılan KABC'si gelişerek Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) en sık yapılan operasyon oldu.

Cleveland klinikten Loop ve ark. (23) İTA kullanarak gerçekleştirdikleri geniş bir seride, konvansiyonel yöntemle, KPB kullanarak yapılan koroner bypass operasyonlarının hasta yaşam kalitesi ve süresine olan olumlu sonuçlarının yayınlanması, KABC'de önemli bir adım oldu.

İlk olarak 1970'li yıllarda ortaya atılan koroner arter hastalığının tedavisinde cerrahi / ilaç ikilemi 1984 ve 1988 yıllarında yapılan iki çalışma ile European Coronary Surgery Study (ECSS) ve Coronary Artery Surgery Study (CASS) değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar sonucu doğru endikasyonlarla yapılan cerrahi tedavinin, yaşam kalitesi, yaşam süresi açısından ilaç tedavisine üstünlüğü kanıtlandı (24-26).

İlk KPB makinesi Von Frey ve Gruber (27) tarafından 1885'te yapılmış ve 1895'te Jacobi (28) tarafından hayvan modelinde uygulanmıştır.

Derin hipotermi süreyle ile geçici sirkulatuar arrest düşüncesi ilk kez 1934 yılında ortaya atılmış, soğutma işleminde buz banyosu kullanılmıştır. İnsan üzerinde KPB makinesiyle ilk operasyon 1951 yılında Clarence Dennis (29) tarafından gerçekleştirilen atriyal septal defekt (ASD) tamiridir. Beş yaşında kız hasta kan kaybı ve iyatrojenik triküspid darlığı sebebiyle kaybedilmiştir.

Melrose 1953 yılında dönen disk oksijenatörleri geliştirmiştir. Lillehei (30) 1954 yılında kontrollü kros sirkülasyon adını verdiği tekniği uygulamıştır. 12 aylık erkek çocukda ventriküler septal defekt (VSD) tamiri yapmış, destek olarak da babasının dolaşımını kullanmıştı. Hasta hızla iyileşmesine rağmen postoperatif 11.ci günde pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir.

Mayo klinikde John Kirklin ve ark. (31) 5 Mart 1955 yılında Gibbon-IBM makinesini temel alarak, modifiye edip, geliştirdikleri KPB makinesiyle açık kalp operasyonlarını başarıyla uygulamışlar.

KPB'nin gelişiminde bir diğer köşe taşı Kammermeyer tarafından 1957 yılında oksijen ve karbondioksite yüksek oranda geçirgen ve dayanıklı malzeme olan silikon membranları ortaya konuldu. DeWall (32) 1966 yılında, ilk kez bubble oksijenatörü ısı değiştirici ile birlikte kullanmıştır. Nazih Zuhdi KPB'nin sadece kan ile yapılmasının hem gereksiz, hem de zararlı olduğunu ortaya koyduktan sonra, hemodilasyon prensibi KPB işleminde yerini almaya başladı (33).

KPB'nin kötü etkileri 1980 yıllarında tanımlanmaya başlanmış ve bunun üzerine daha biyouyumlu yüzeyler, heparin kaplı yüzeyler geliştirilmeye başlandı (34).

Günümüzde KPB kullanılarak yılda 500 binin üzerinde açık kalp ameliyatı gerçekleştirilmektedir. Bu ameliyatların da %80'i KPB ile yapılan KABC'dir (35).

II. Kardiyopulmoner Bypass ve Prensipleri

II. A. KPB Ana ve Yardımcı Sistemleri

II. A. a. Ana Komponentler

- Arteriyel ve venöz hatlar
- Venöz / venoarteriyel rezervuar
- Arteriyel filtre
- Oksijenatör
- Isı değiştirici

II. A. b. Kardiyopleji Sistemi

- Arter hat konneksiyonu
- İnfüzyon portu
- Isı değiştirici
- Roller pompa

II. A. c. Kardiyotomi Sistemi

- Aspirasyon kanülü
- Roller pompa veya vakum sistemi
- Filtre ve rezervuar

- Pompa

II. A. d. Sol Ventrikül Vent Sistemi

- Atriyum veya ventrikül kateteri
- Roller pompa

II. A. e. Cell Saver Sistemi

- Aspirasyon kanülü
- Vakum sistemi
- Santrifüj ve sıvı solüsyonu
- İnfüzyon torbası

II. A. f. Diyaliz / Ultrafiltrasyon

- Değişim ünitesi
- Roller pompa (36)

Kan, yerçekimi etkisiyle kalp akciğer makinesine drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca hareket eder (bubble veya membran oksijenatör) ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla asendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteryel sisteme pompalanarak geri döner. Pompa; bubble oksijenatör kullanıldığında oksijenatörden sonra, membran oksijenatör kullanıldığında ise önce yer alır. KPB'ta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler gereklidir. Isı değiştirici bobinler oksijenatörden önce yerleştirilmiştir (36).

II. B. KPB'a Hazırlık Basamakları

Hastanın KPB için hazırlandığı safhadır. Bu safhada kardiyovasküler fonksiyonların ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve operasyona hazırlık için gerekli olan; monitörizasyon, arteryel ve venöz yolların takılması, pulmoner arter kateterizasyonu, arter ve ven greftlerinin hazırlanması, otolog kan toplanması, pompanın hazırlanması işlemleri yapılır. KPB'a hazırlık safhasında antikoagülasyon ve kanülasyon uygulanır.

II. B. a. Antikoagülasyon

Bir asit mukopolisakkarid olan heparin, hala KPB sırasında kullanılan tek antikoagülandır. Tam heparinizasyon, majör trombozis riskini engellemek

için, mutlaka kanülasyondan önce yapılmalıdır. Heparin 3 mg/kg (300-400 ünite/kg) dozda yapılır. Kanülasyona geçilmeden önce elde edilen antikoagülasyon düzeyi Activated Clotting Time (ACT) ile kontrol edilmelidir. ACT heparine aPTT'den daha duyarlıdır. Normal kişilerde ACT 80–120 saniyedir. KPB sırasında ACT en az 400–470 saniye üzerinde olacak şekilde heparin dozuyla ayarlanmalıdır. KPB'in sonlandırılmasından sonra, protamin verilmesiyle ACT normale döndürülür.

II. B. b. Vasküler Kanülasyon

Vasküler kanülasyonun amacı; olası en düşük venöz basınçla sistemik venöz kanı oksijenatör pompaya almak ve oksijenlenmiş kanı sistemik homeostazisi koruyacak basınç ve akım hızında arteryel dolaşıma vermektir. İlk önce arteryel kanülasyon yapılır. Bu sayede oluşabilecek herhangi bir komplikasyona karşı sistemik transfüzyon ve oksijenizasyon olanağı sağlanmış olur. Arteryal kanülasyon için genellikle aort ve ya femoral ve aksiller arterler tercih edilir. Arteryal kanülasyondan sonra venöz kanülasyon yapılır.

II. B. c. Pompalar

II. B. c.1. Oklüziv (Pulsatil) Pompalar

Her dönüşte vücudun arter sisteminde pulsasyon oluşturan pompalardır.

II. B. c. 2. Non-oklüziv (Non-pulsatil) Pompalar

Çizgi çizen akım elde eden pompalardır.

Roller Pompa: 200°'lik kavsi olan metal bir çark aracılığı ile kendi ekseninde dönen 180°'lik iki ayrı kutupta olan iki silindirden oluşur. Rollerlar ve çark arasına polivinil, silikon lastik veya poliüretan tüp yerleştirilir. Bir taraftaki roller tüpü sıkıştırırken, diğer taraftaki gevşer, böylece kan devamlı olarak tek yönde ileriye doğru ilerler. Bu pompalar pulsatildir. Basit, güvenilir, ucuz ve hazırlanması kolaydır.

Sentrifugal Pompalar: Kompartman içinde hızla dönen pervanelerden oluşurlar (konsantrik koni veya pervane kanadı). Bu pervaneler kanın çok yüksek hızla dönmesini sağlarlar ve kan pompa çıkışına ulaştığında merkez kaç kuvveti kanın ileriye doğru itilmesini sağlar.

II. B. d. Oksijenatörler

Günümüzde bu amaçla 2 tip oksijenatör kullanılmaktadır.

- Bubble oksijenatörler
- Membran oksijenatörler

II. B. e. Isı Değiştiriciler

KPB süresince perfüzeat ısısının ayarlanması için gereklidir. İki bölümden oluşur; biri kanın, diğeri suyun dolaştığı bölümdür. İkisinin arasında alüminyum, paslanmaz çelikler ya da plastik spiral ısı değiştirici vardır. Kan kardiyopleji solüsyonun ısıtılmasında da yararlanılabilir.

II. B. f. Priming Solüsyon (Başlangıç Solüsyonu)

Başlangıç volümü, plazmanın pH ve iyonik dağılımına benzer bir şekilde dengeli elektrolit solüsyonlarıyla hazırlanan ve bazende starch solüsyonları eklenmiş genelde eritrosit içermeyen volümdür. Erişkinde yaklaşık 2 litre civarındadır. Sadece kan ile hazırlanmış prime solüsyonları ile ilk deneyimler başarısız olmuş ve kanın splanknik yatakta göllenmesi ve şok tablosu ile karakterize homolog kan sendromuna neden olmuştur (37). Prime sıvısına kan eklenmemesi ve perfüzeatın kana karışmasıyla elde edilen hemodilüsyonun birçok avantajı vardır. KPB esnasında hemodilüsyon, kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, idrar miktarını arttırarak sodyum ve potasyum klirensini arttırır, kan viskozitesini özellikle hipotermi esnasında düzeltir (38).

II. B. g. Total Sistemik Kan Akımı

Total KPB esnasında sistemik kan akımı perfüzyonist ve cerrahın işbirliği ile ayarlanır. Normotermide vücudun oksijen ihtiyacı 80-125 ml/dk/m²'dir ve 2,2 lt/dk/m²'nin altında bir akım yeterlidir. Klinik uygulamada 28 derece ve üstünde, çocuklarda 2,5 lt/dk/m²'lik akım gerekli iken, erişkinde bu ısı değerinde 2,2 lt/dk/m² akım yeterli perfüzyon sağlar. Geniş yüzeyli hastalarda (2 m² üstü) oksijenatöre giden yüksek akımın dezavantajlarından kurtulmak amacıyla akım 1,8-2,0 lt/dk/m²'ye düşülebilir. 28 derecenin altında 1,6 lt/dk/m² lik akım 2 saatlik güvenli bir periyot sağlar (39).

II. B. h. Hipotermi

Hafif (35-32° C)

Orta (31-26° C)

Derin 25-20°(C)

Çok derin (19-14° C) olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmıştır (40).

II. B. i. Hipotermi Esnasında pH'nın Değerlendirilmesi

Isının düşüşü hidrojen ve hidroksil iyon konsantrasyonlarını değiştirir, bu iyonlar arasındaki elektrokimyasal nötrülüğün devam edebilmesi için eşit oranda bulunmaları gerekir. Yani ters logaritmik ilişki vardır (41). Çözünürlük vücut sıcaklığı düştükçe azalır. Hipotermide pH, arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂) azalacağı için alkalozaya kayar. Fakat, hipotermi ile tampon sistemlerinde de değişiklik olduğundan pH değeri metabolik olarak problem oluşmayacak düzeyde kalır. pH'nın optimal düzeyde olması, bazı çok önemli enzim sistemlerinin (laktat dehidrojenaz, fosfofruktokinaz, Na⁺K⁺ATPaz) optimal fonksiyonunu sağlayacağı için, pH değerlerindeki hipotermiyle oluşan değişiklikler yakından izlenmelidir (42). Bunun için iki yöntem kullanılır:

Alfa-stat: Bu yöntemde hastanın kan sıcaklığı dikkate alınmaz. Perfüzyonun pH ve PaCO₂'i, PaCO₂'nin hiperventilasyon yolu ile 30-40 mmHg arasında ve pH'nın 7,40 civarında tutulması ile sağlanır (43). Bu hastanın kan sıcaklığına göre düzeltilmemiş pH değeridir. İçindeki PaCO₂, pH ve PaO₂ miktarları ve aralarındaki dengeler değil, sadece çözünürlükleri değişmiştir. Svensson ve ark. (44) 656 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pH'nın alfa-stat'a göre düzenlenmesinin en uygun yöntem olduğunu ileri sürmüşlerdir.

pH-stat: Gaz basınçlarının ısıya göre düzeltilmesi ve hipotermi sırasında PaCO₂'nin 40 mmHg, pH'nın da 7,40'ta tutulmasına pH-stat denir.

II. B. i. Hipotermi Esnasında Diğer Organ Sistemlerinin Değerlendirilmesi

Hipotermi; kan viskozitesini artırır, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır, vasküler geçirgenliği artırır, eritrosit esnekliğini azaltır, mikrovasküler staza neden olur ve sonucunda doku perfüzyonunu bozarak doku hasarına neden olur (45, 46). Koroner kan akımı durduğunda, kreatin fosfat ve anaerobik metabolizma sellüler enerji için ana kaynak olmakta ve yağ

oksidasyonu zayıflamaktadır. Ancak bu enerji depoları da boşalmakta ve glikolizisi sınırlayan progresif asidoz oluşmaktadır (47, 48). Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamı ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir.

Bu teknik ile ayrıca;

1- Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.

2- Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.

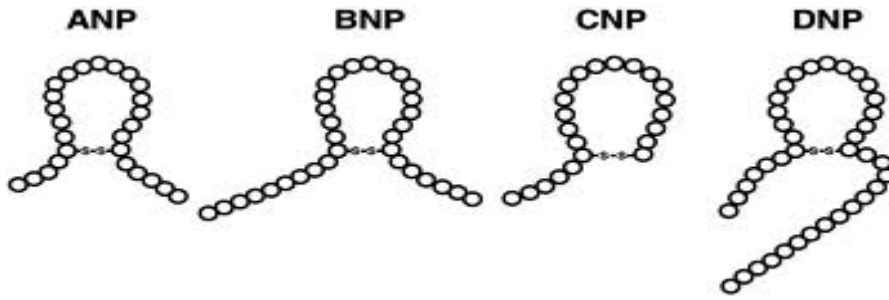
3- Eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yokedicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür. Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non-koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20 dakika aralıklarla kardiyopleji tekrarı gereklidir. Hipoterminin dışarıdan verilen soğuk izotonik solüsyonlar ile, frenik sinir felci ve dolayısıyla respiratuar komplikasyonlara yol açabileceğinden bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır. Hipoterminin mitokondri fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ile terminal sıcak kan kardiyoplejisi, normotermik indüksiyon ve hatta bu ikisinin kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların özellikle riskli hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Normotermik indüksiyon iskemik hasara uğramış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransını artırabilir (49). Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29°C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir. Uygun kan kardiyoplejisi sıcaklığının saptanması için halen klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Doku perfüzyon yeterliliğinin monitörizasyonu en iyi belirteci postoperatif organ disfonksiyonunun görülmemesidir. Venöz oksijen miktarı ve oksijen tüketimi KPB esnasında kalp debisi ve doku perfüzyon indikatörü olarak kullanılabilir.

II. C. KPB'tan Çıkış

Öncelikle cerrah, anesteziist ve perfüzyonist pompadan çıkışta tam koopere olmalıdır. Yeterli kardiyak kontraktilite, hız ve hemodinamik stabilite

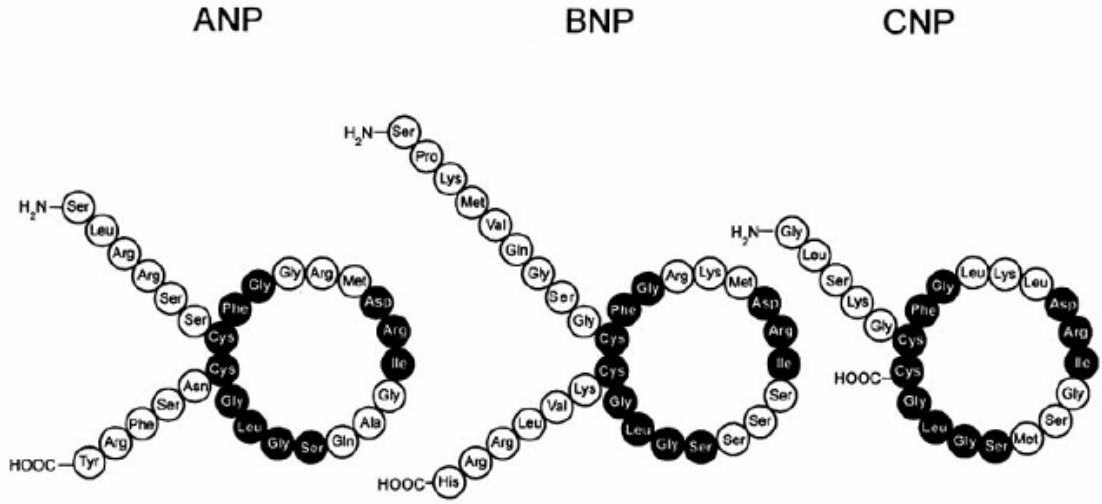
sağlandıktan sonra, sol ve sağ atriyum basıncı, arteryal basınç dikkate alınarak perfüzyonist öncelikle venöz dönüşü klempe eder ve kademeli olarak KPB'ya son verilir. Kardiyak hız ve ritm, arteryal basınç, santral venöz basınç monitörize edilir ve duruma göre volüm verilir veya diurez sağlanır. Pulse oksimetrede saturasyon %100'e yakınsa, end-tidal CO2 25 mmHg'dan fazlaysa ve miks venöz oksijen saturasyonu %65'ten fazlaysa ventilasyon ve sirkülasyon başarılı olarak değerlendirilir, heparin nötralize edilir ve tüm kanüller alınır (50).

III. Natriüretik Peptidler



Natriüretik peptidler, daha çok kalpten salgılanan vazoaktif hormonlardır. Ancak bu peptidler kalp dışı organ ve dokulardan da salgılanmaktadır; böbrek, adrenal bez, beyin, hipofiz bezi, plasenta, over, testis, aortik endotelial hücreler, dalak ve timus. Natriüretik peptidler, atriyumlardan salgılanan Atriyal Natriüretik Peptid, daha çok ventriküllerden salgılanan Brain Natriüretik Peptid, vasküler endotel, santral sinir sistemi ve böbrekten salgılanan C tip Natriüretik Peptid ve intestinal natriüretik peptidlerden oluşur.

Atriyal Natriüretik Peptid ve Brain Natriüretik Peptid, pro-hormon olarak sentezlenir, peptidaz tarafından C-terminal aktif hormon ve N-terminal prohormon parçalarına ayrıştırılır (51).



Şekil-1: ANP, BNP ve CNP'nin yapısı.

III. A. Atriyal Natriüretik Peptid (ANP)

ANP, primer olarak atriyumlarda sentezlenir ve salgılanır. Sol ventrikül disfonksiyonu ve ventriküler hipertrofide, ventriküllerden de sentezlenir (52). Endotelin, arginin, vazopressin ve katekolaminler ANP'nin direkt olarak salgılanmasını sağlarlar (52). ANP salgılanmasının en önemli mekanizması, intravasküler volüm artışına bağlı atriyum duvar gerginliğinin artmasıdır. ANP 126 aminoasitlik proANP'den 98 aminoasidin çıkarılmasıyla oluşan 28 aminoasitlik bir peptiddir. ANP, fetüs ventrikülü ve hipertrofik ventriküllerde olduğu gibi normal yetişkin ventrikülünden de salgılanır (53). Böbrekte üretilen ANP geni ürodilatin isimli 32 aminoasitlik peptid üretilmesini sağlar. Ürodilatin böbrekte sodyum ve suyun lokal düzenlenmesinde önemli rol oynar (54). 126 aminoasitlik proANP'nin aktif plazma ömrü 2,5 dakika olup ANP'den elli kat daha fazla konsantrasyonu vardır. N terminal proANP'nin yarılanma ömrü ise 1 saattir (55). Kronik kalp yetersizliğinde ve asemptomatik kalp yetersizliğinde ANP düzeyi yükselir. Sağ atriyal basınç yükselmese bile sağ atriyum gerilmesi ile ANP salgılanır (56).

III. B. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

BNP'nin Brain Natriüretik Peptid olarak adlandırılması yanıltıcı olabilir. Bunun nedeni, BNP'nin ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş oluşudur. Oysa BNP özellikle kalp kaynaklıdır ve yüksek konsantrasyonlarda

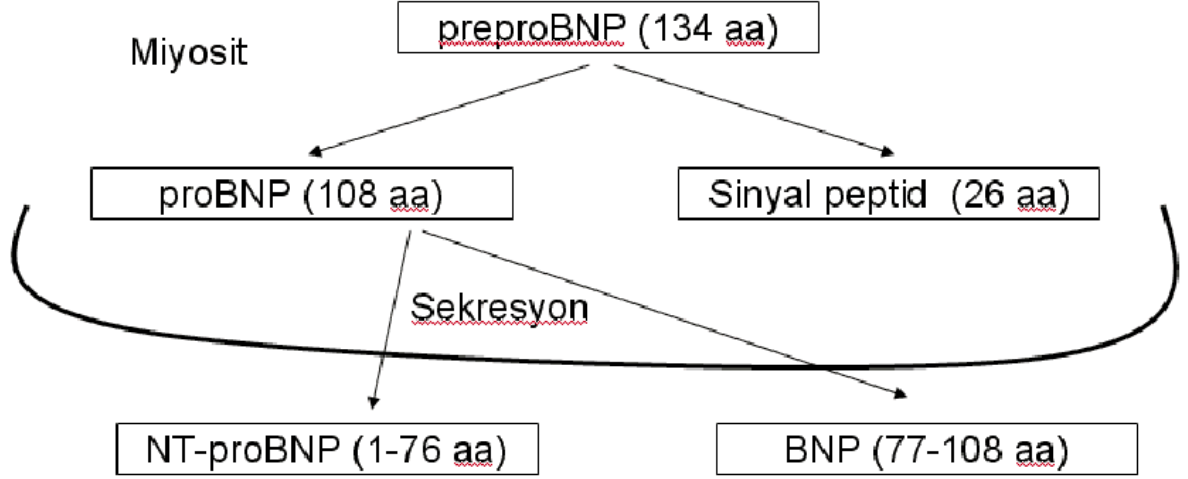
miyokardda bulunur. BNP, 32 aminoasit içeren bir polipeptiddir (57). BNP ventrikülden salgılanmasına rağmen küçük bir miktar atriumlardan da salgılanır (52). Kalp ventrikülleri plazmadaki BNP'nin asıl kaynağıdır. Miyosit içinde sentez edilen preproBNP 134 aminoasitten oluşur. ProBNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. Atriyal miyositlerde sentezlenen ANP'nin, granüllerde depo edilmesi ve egzersiz gibi atriyum duvar gerilimini değiştiren herhangi bir durumda yüksek düzeylerde kana salınmasına karşılık, preproBNP geninin nükleik asit dizilimi, mRNA yapım-yıkım hızının yüksekliğine ve peptidin sekretuar granüller içinde depo edilmeyip direkt sentez edildiğine işaret eder. Salınım, ventrikül genişlemesi ve basınç yükü ile doğru orantılı olarak artar (58).

İnsanda BNP geni, 1. Kromozomda yerleşmiştir ve bir prohormon olan 108 aminoasitlik proBNP'yi kodlar (58).

Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda proBNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (59). ProBNP'nin C-terminal-BNP (32 aminoasit, biyolojik aktif form) ve NT-proBNP parçalarına ayrılması, salgılanım sırasında mı yoksa sonradan serumda mı gerçekleştiği kesin değildir. NT-proBNP ve BNP'nin kardiyomiyositlerde varlığını bildiren yayınlar vardır (59, 60). NT-proBNP'nin işlevi kesin olarak bilinmemektedir (60). İn vitro deneylerde proBNP'nin NT-proBNP ve BNP'ye ayrılmasında furin adlı proteolitik bir enzimden yararlanılmaktadır.

BNP miyokardiyumun artmış iş yüküne bağlı primer olarak miyokardiyumdan salgılandığından, dolaşımdaki BNP düzeyi ventrikül yüklenmesinin duyarlı belirleyicilerindedir (61). Konjestif kalp yetersizliği, hipertrofik kardiyomyopati, akut MI ve normal kişilerde tuz yüklemesi sonucu BNP düzeyinde artma gözlenmiştir. Ayrıca gebeliğe bağlı hipertansiyonda, primer pulmoner hipertansiyonda, diyastolik disfonksiyonda, semptomatik aort stenozunda ve kardiyak amiloidozda plazma BNP düzeyi artar (62-71). Hipoksik miyokardiyumun BNP gen ekspresyonuna sebep olması BNP artışından sorumlu mekanizma olarak açıklanmıştır (70). Endokrin bir organ olan kalpten salgılanan BNP sadece kardiyak fonksiyondan değil, diğer uyarılar-

dan da etkilenir. Ani hemodinamik değişiklikler nörohormonal yollarla direkt olarak natriüretik peptid salgılanmasına sebep olur (72).



Şekil-2: BNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu.

III. C. C Tip Natriüretik Peptid (CNP)

CNP'nin invivo olarak 22 ve 53 aminoasitlik iki formu belirlenmiştir. 22 aminoasitlik formu santral sinir sisteminde, böbrekte, ön hipofiz bezinde, vasküler endotel hücrelerinde ve plazmada 53 aminoasitlik formundan daha fazla bulunur. Plazma CNP düzeyi düşüktür (52). CNP'nin natriüretik etkisinin daha az olduğu gözlenmiştir.

III. D. Dendroaspis Natriüretik Peptid (DNP)

Schweitz ve ark. (73) yapısal olarak diğer natriüretiklerle benzerlik gösteren yeşil Afrika yılanının zehirinde bulunan ve DNP olarak adlandırılan 38 aminoasitlik bir peptid izole etmişlerdir. DNP benzeri immünreaktivite insan plazmasında ve atriyal miyokartta bulunur ve insan plazmasında kalp yetmezliğinde artış gösterir (74). Köpeklerde intavenöz sentetik DNP uygulanması ile natriürezin arttığı, plazmada ve idrarda c-GMP'nin arttığı gösterilmiştir (75). Hemodinami, sol ventrikül fonksiyonları ve c-GMP üretimi üzerine olan etkilerine bakıldığında DNP'nin, ANP ve BNP benzeri kardiyak yüklenmeyi azaltıcı ve lüsotropik etkileri vardır (76).

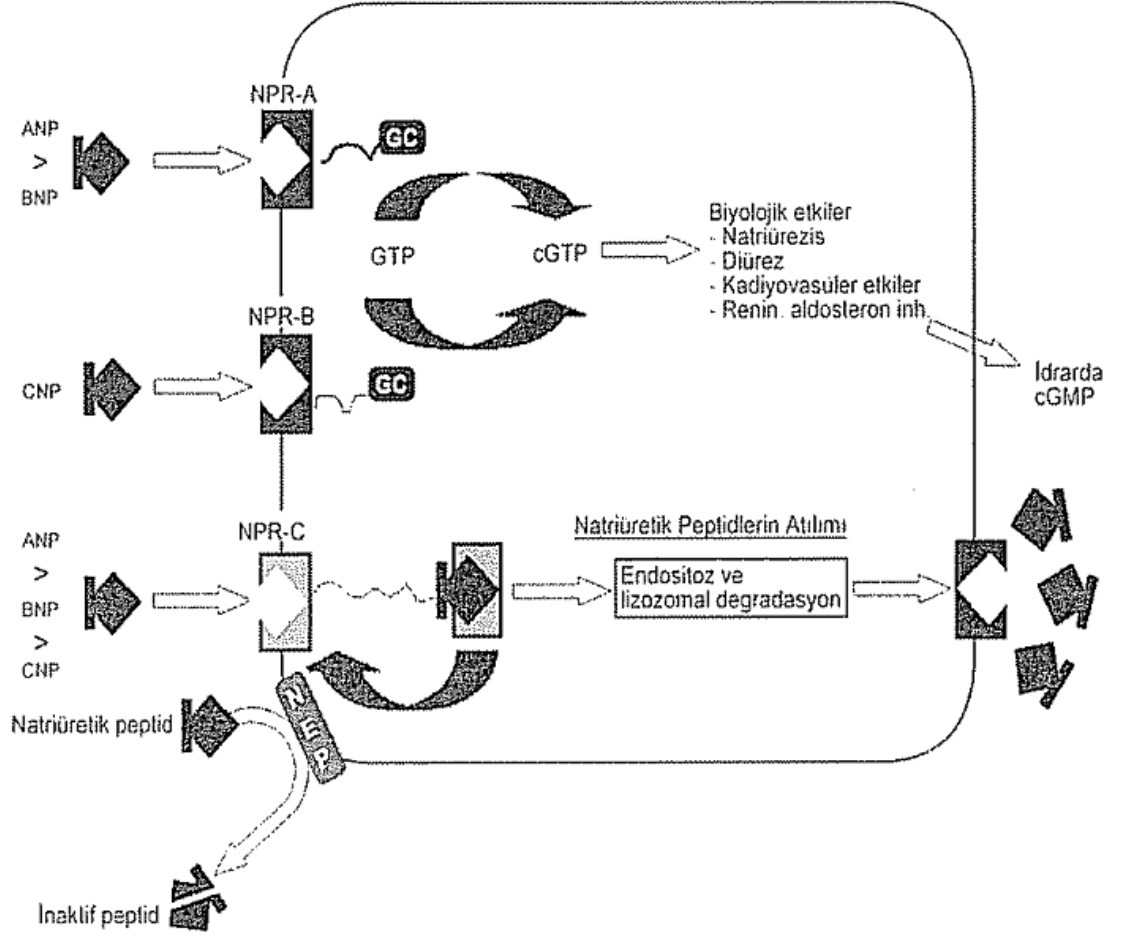
III. E. İntestinal Natriüretik Peptidler

Gastrointestinal sistem mukozasında üretilen 15 aminoasitlik guanylin ve 16 aminoasitlik uroguanylin isimli natriüretik peptidler bulunmaktadır. Bu peptidler intestinal mukozadan su ve tuz emilimini düzenler ve böbrekle kordineli çalışırlar (77).

IV. Natriüretik Peptidlerin Etki Mekanizmaları

Natriüretik peptidler etkilerini hedef hücre üzerindeki yüksek afiniteli reseptörler ile gösterirler. Natriüretik peptid reseptörleri, endotelyal kaynaklıdır. Bu reseptörler 53 aminoasitlik karboksi terminal grubu ve 22 aminoasitlik aktif formdan oluşur. Memeli dokularında üç tip (A, B, C) natriüretik peptid reseptörleri gösterilmiştir. A ve B tipi reseptörler kardiyovasküler ve renal etkilerini siklik-guanozin 3', 5' monofosfata (c-GMP) bağlı sinyaller ile gerçekleştirilirler (78). Her iki reseptör yapısal olarak birbirine benzerdir. Ekstraselüler ligant bağlanma bölgeleri %44 benzerlik gösterir (79). A tip reseptörlere ANP ve BNP'nin ikisinde bağlanır, ama daha çok ANP bağlanır. CNP ise B tipi reseptörlerin doğal liganıdır. A tip reseptör, kan damarlarında bolca bulunur.

B tip reseptör ise beyindeki baskın reseptördür. Adrenal bez ve böbrekte her iki reseptörden de bulunur. Reseptörlerin hücre içi bölgeleri guanil siklaz katalitik bölgesi içerir. Natriüretik peptidlerin bağlanması ile guanil siklaz aktive olup hücre içinde c-GMP düzeyi artar (52).



Şekil-3: Natriüretik peptidlerin klirensi.

C tipi reseptör homodimer peptidten oluşur. Her üç peptid bu reseptöre eşit afinite ile bağlanır. Dolaşımdaki natriüretik clearance-temizleyici reseptörler bu peptidlerin plazmadan temizlenmesinden sorumludur (80). C tip reseptörler guanilat siklaz aktivitesi göstermezler. Bu reseptörlere bağlanan peptidler hücre içine alınıp enzimatik olarak yıkılırlar, peptidler ise renal tübüler hücrelerde ve vasküler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz ile inaktive edilirler (81).

V. Natriüretik Peptidlerin Fizyolojik Etkileri

V. A. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

ANP ve BNP dolaşımdaki esas kalp kökenli hormonlar iken CNP, damar dokusu üzerinde antiproliferatif ve vazorelaksan etkiye sahip parakrin bir faktördür.

Deneyisel çalışmada düşük doz ANP infüzyonuyla periferik rezistans ve kan basıncı azalmıştır (82), yüksek dozlarda ise kan basıncının azalmasına rağmen baroreseptörlerin ters etkisi ile periferik rezistans artmıştır (83). ANP'ye bağlı kan basıncında düşme, intravasküler volümün ekstrasvasküler alana geçmesiyle olur ve kardiyak önyük azalır (84). Önyük azalmasına venöz kapasitenin ve natriürezisin artması da katkıda bulunur. ANP'nin böbrek üzerinde renin-anjiyotensin aksını direkt baskılayıcı etkisi vardır (85). ANP periferik damarlarda sempatik tonusu azaltır ve özellikle santral sinir sisteminde sempatetik yolu bastırarak baroreseptör aktiviteyi azaltır (86). Böylece vagal afferentlerin aktivasyon eşiğini azaltıp, önyük düşmesine bağlı refleks taşıkardi ve vazokonstrüksiyonu önler. Bu nedenle ortalama arteryel basıncın sürekli düşük kalması sağlanır.

BNP'nin fizyolojik etkileri ANP'ye benzerdir, ancak hormonal veya hemodinamik strese olan cevabı ANP'den çok daha hızlıdır. CNP ise her iki peptidden daha güçlü bir vazodilatatördür (52). Natriüretik peptidlerin üçünün de kardiyovasküler ve diğer sistemler üzerine antimitojenik özelliği vardır (87). Bu özellikleri c-GMP'ye bağlı mekanizmalarla olmaktadır. BNP infüzyonu normal insanlarda kalp atım sayısını, kan basıncını ve idrar miktarını değiştirmeden distal tübüler sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederek natriüretik etki sağlar (88). Ayrıca vazodilatasyon ve natriüretik etki ile kardiyak doluş basıncı azalır. Kapiller permeabilededeki artışın sebebi ile intravasküler sıvı interstisyel mesafeye geçme eğilimindedir.

V. B. Renal Hemodinamiye ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemine Olan Etkileri

Natriüretik peptidler afferent arteriyolları genişletip, efferent arteriyolları daraltarak glomerüler kapiller basıncı artırır (89). Böylece glomerüler filtrasyon artar. Ayrıca mezankimal hücrelerde c-GMP artışını sağlayıp bu hücrelerin gevşemesi ile efektif filtrasyon alanını artırırlar (90). Böbrekte natriüretik etkiler, hem lokal üretilen ürodilatın isimli natriüretik peptidin parakrin etkisi ile de plazma natriüretik peptidlerinin sistemik etkileri ile oluşur (58). ANP proksimal tübülde anjiyotensin II'nin aktive ettiği sodyum ve su transportunu inhibe eder (91). Kortikal toplayıcı tübüllerde vazopressine ters etki edip tübüler su transportunu engeller (92). Medüller toplayıcı tübüllerde c-GMP üretimini artırıp sodyum absorpsiyonunu engeller (93). ANP ve BNP'nin plazmaya infüzyonu ile renin-anjiyotensin konsantrasyonu ve anjiyotensinin uyardığı aldosteron düzeyinde azalma olur (84).

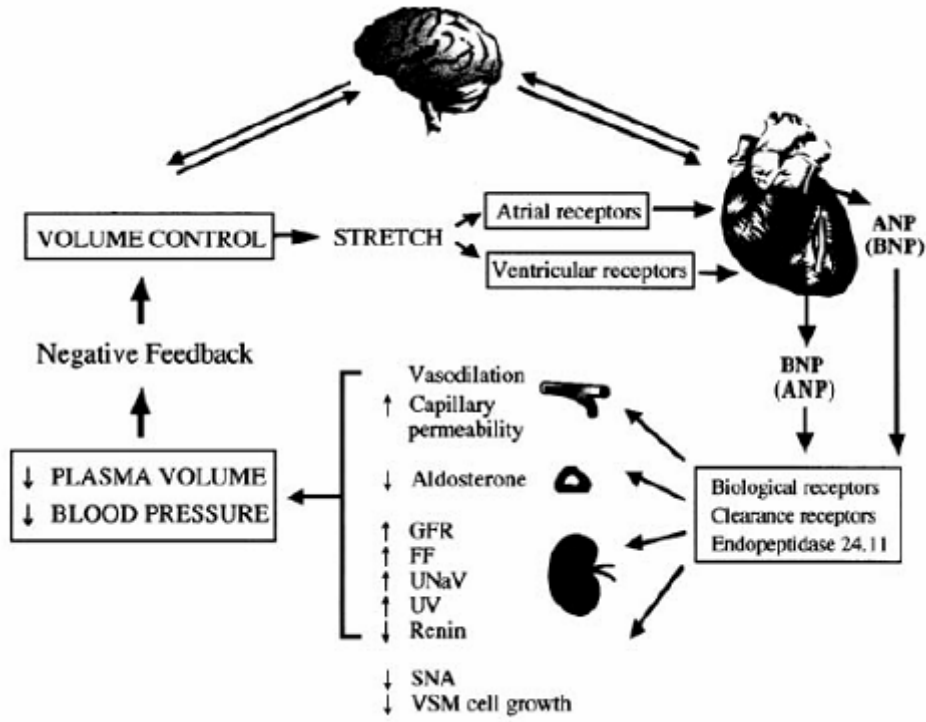
ANP ve BNP renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin (RAAS) doğal antagonistidir. Vücudu santral ve periferik etkileri ile mineralokortikoide ve tuza bağlı hipertansiyon ve sıvı yüklenmesinden korurlar. Genel olarak kan basıncının regülasyonu, kan volümü ve sodyum dengesinden sorumludurlar. Natriüretik peptidler vazokonstrüktör peptidlerin üretilmesini, etkilerini ve sempatik tonusu azaltarak su ve tuz artışını önlerler. RAAS ise vazopressin ve sempatik sinir sistemi aracılığıyla sodyum ve su tutulumunu artırıp kan basıncını yükseltir. Natriüretik peptidler, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) ve santral sinir sisteminin sempatik çıkışını azaltır. Periferik olarak glomerüler filtrasyon hızını, natriürezi ve diürezi artırıp, sistemik olarak da vasküler rezistansı ve plazma volümünü azaltırlar. Böylece kalbi akut volüm yüklenmesinden korurlar (93).

V. C. Vasküler Hücre Fonksiyonlarına Olan Etkileri

ANP'nin vasküler düz kas hücrelerinde düşük seviyelerde, inositol fosfat oluşumunu stimüle ettiği, böbreklerde medüller kolektör tübül hücrelerinde ise yüksek dozlarda, inositol fosfat üretimini inhibe ettiği, bununla beraber c-GMP üretimini artırdığı ve bu yollarda hücre içinde sitozolik kalsiyumun azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (93, 94).

V. D. Santral Sinir Sistemine Olan Etkileri

ANP ve BNP hematoensefalik bariyerini geçemez. Fakat bu bariyerin dışında hipotalamik median eminente ve area postrema da bolca bulunurlar (52). Her üç peptid özellikle de CNP ayrıca beyinde de üretilir (51). Su ve tuz alımının santral kısıtlanması ile natriüretik peptidlerin periferik etkileri güçlenir (95). Beyin sapını etkileyerek sempatik tonusta azalma oluştururlar (86). Kalp yetersizliğinin erken döneminde kardiyak debi azaldığı için baroreseptörler yardımı ile sempatik sistem ve RAAS aktive olur. Aynı zamanda atriyal gerilme ve ventriküler basıncın artması ile ANP ve BNP salgılanıp artmış su ve tuz tutulumunu dengeler. Semptomu olmayan ve tedavi edilmemiş sol ventrikül yetmezlikli hastalarda RAAS natriüretik peptidler tarafından baskılanacağı için çok fazla etkisini gösteremez. Kalp yetersizliği ilerlediği zaman natriüretik peptidler, RAAS'ı yeteri kadar baskılayamaz. Bunda baroreseptör refleksinin bozulmasının önemli etkisi vardır. Belirgin kalp yetersizliğinde plazma norepinefrin ve renin-anjiyotensin-aldosteron düzeyi yükselir ve natriüretik peptidlere üstünlük sağlar. Natriüretik peptidlerin vazodilatatör etkileri, sistemik vasküler direnç ve intrakardiyak doluş basınçlarını azaltarak kardiyak performansı artırır. Ayrıca kardiyak fibroblastların büyümesini engelleyerek remodelingi hızlandıran kollajen sentezini azaltır (96).



Şekil-4: Natriüretik peptidlerin genel şeması.

V. E. Hücre Büyümesi ve Çoğalması Üzerine Etkileri

ANP'nin böbrek, kalp, nöronlar, timus ve vasküler dokular üzerinde büyümeyi engelleyici etkileri vardır. ANP ayrıca fibroblastların mitojen aktivitelerini inhibe eder. ANP fibroblastlarda kollajen sentezini ve kardiyak miyositlerde hipertrofiyi inhibe eder (97). Kardiyak hipertrofi durumlarında ANP ve BNP'nin ekspresyonunun arttığı, bunun da natriüretik peptidlerin otokrin ve parakrin etkilerinin hastalık durumunda patolojik kardiyak hipertrofiyi engellemeye yönelik olduğu gözlenmiştir (98).

V. F. Gonadlara ve Üreme Hücre Fonksiyonlarına Etkileri

ANP ve BNP'nin reseptör aracılı etkilerinden biri, normal Leydig hücrelerinde testesteron yapımını stimüle etmesidir. Birçok farklı doku arasından ANP'ye en yüksek guanilat siklaz stimülasyonu yanıtını veren doku testistir. Bunun sebebinin testis hücrelerinde çok fazla miktarda immünreaktif ANP-benzeri maddelerden ve yüksek yoğunlukta Natriüretik Peptid Reseptör A (NPRA)'dan dolayı olduğu daha sonra yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

CNP'nin Leydig hücrelerinde testesteron üretimini stimüle edici etkileri diğer natriüretik peptidlere göre çok zayıftır (99-102).

VI. Natriüretik Peptidlerin Tedavide Kullanımları

Hipertansiyon, renal yetersizlik ve kalp yetersizliğinde natriüretik peptidlerin faydalı etkileri gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyonda sodyum atılımını arttırarak kan basıncını düşürürler (103). Kronik kalp yetersizliğinde kan basıncının azalması ve kardiyak indeksin artması ile natriüretik peptidler klinik durumda düzelme sağlarlar (104). Yoshimura ve ark. (105) sınıf II-IV kalp yetmezlikli hastalara ve kontrol grubu olarak normal insanlara sentetik BNP (nesiritide) infüzyonu verdiklerinde, her iki grupta pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ve sistemik vasküler rezistans düşmüş, atım volüm indeksi, idrar çıkışı, sodyum ve klor ekskresyonu artmıştır. Kalp yetmezliği olan grupta idrar çıkışı ve sodyum itrahi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fazla olmuştur. Oral olarak kullanılan nötral endopeptidaz inhibitörleri plazmadaki natriüretik peptidlerin yıkılmasını engelleyerek düzeylerini arttırmaktadırlar. Kronik kalp yetersizliğinde nötral endopeptidaz inhibitörü olan "candoxatrilat" ile yapılan çalışmada sodyum atılımı önemli düzeyde artmıştır (106).

Avrupa Kronik Kalp Yetmezliği Tanı ve Tedavisi Kardiyoloji Çalışma Kolu Topluluğu kılavuzlarında BNP dahil olmak üzere natriüretik peptidlerin "tutarlı ve oldukça yüksek neqatif tahmin değerlerinden dolayı klinik açıdan bir dışlama testi olarak en faydalısı olabileceği" önerilmiştir (107). BNP, damar yapısının tekrar modellenmesinin değerlendirilmesinde kullanım için de uygundur ve bu nedenle kişileştirilmiş rehabilitasyon prosedürlerinin belirlenmesine katkıda bulunur (108). BNP aynı zamanda kardiyak fonksiyonu da temsil eder ve sıvı retansiyonu veya sıvı yüklenmesine neden olan potansiyel olarak kardiyotoksik ilaçların veya müdahalelerin uygulanması planlanan hastalarda artan riski işaret eder (örn. COX-2 inhibitörleri, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar) (109).

VII. Aritmiler

Kalbin fizyolojik uyarı odağı, kalp kası kontraksiyonun başlatıldığı ve çoğunlukla pacemaker olarak adlandırılan Sinoatriyal Nod'dur (SA nod) ve sinüs düğümü olarak adlandırılır. Kalp sinüs nodundan çıkan ritmik uyarılarla çalışır ve bu ritmik çalışma sinüs ritmi olarak isimlendirilir. Sinüs düğümünden çıkan uyarı miyokard kitlesi içinde belirli bir yol izleyerek yayılır. Kalbin özel ileti sisteminde yer alan bütün hücreler ritmik uyarılar doğurabilirler, bu uyarıların frekansı sinüs düğümünden Purkinje sistemine doğru gidildikçe azalır. Elektrik uyarısının ulaştığı miyokard buna kasılma ile cevap verir. Aksiyon potansiyelinin olduğu bölümdeki miyokard kasılır ve normal seyrini tamamladıktan sonra gevşer. Normal kalp çalışması, bu kasılma-gevşeme döngüsüyle ortaya çıkar. Miyokardın kasılması, kalp odacıklarının içindeki kanı sıkıştırarak, kan dolaşımı için itici gücü oluşturan basıncı doğurur. Kalbin çalışma döngüsü içinde uyarı çıkışında, uyarı çıkış hızında veya uyarının iletiminde sorun olduğunda klinikte karşımıza kalp hızı değişiklikleri, ileti blokları veya aritmiler çıkar (110).

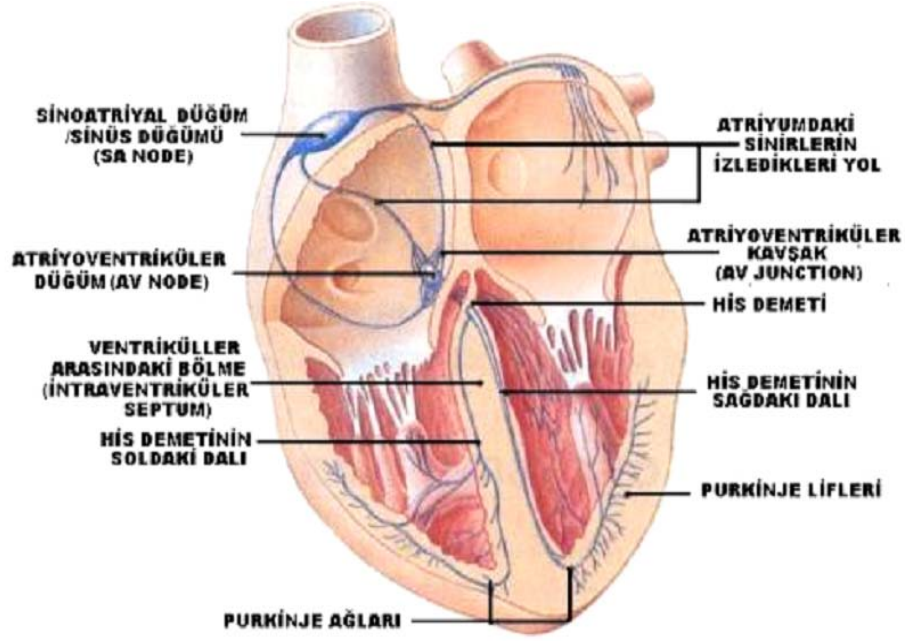
Kalp ritm bozukluğu 3 temel süreçle veya bunların kombinasyonu ile oluşmaktadır:

a-Anormal otomatisite/impuls formasyon değişiklikleri

b-İmpuls ileti değişiklikleri

c-Triggered-tetiklenmiş aktivite

Aritmi oluşumunun anlaşılabilmesi aksiyon potansiyeli elektriki temelinin ve ileti sistemi anatomisinin iyi bilinmesine bağlıdır.



Şekil-5: Kalpte iletim sistemi.

Normal şartlarda kalbin pacemakeri sinoatriyal noddur ve sağ atriyum ile superior vena kava birleşim yerinde subepikardiyal yerleşimlidir. İnsanların %55-%60'ında sağ koroner arter (RCA)'den çıkan sinüs nod arterinden ve %40-%45'inde sirkumfleks arter (Cx)'den beslenir. Sinüs nodundan çıkan uyarı daha sonra atriyoventriküler (AV) kavşak bölgesine ulaşır. Bu bölge hem arka inen arter (PDA), hem de sol ön inen arter (LAD)'den kan alır. AV nod dakikada 40-60 uyarı çıkarabilir. Uyarı bundan sonra His hüzmesine, buradan da sağ ve sol bantlara ayrılır. İleti yolunun son kısmını Purkinje lifleri oluşturur. Purkinje liflerinde uyarı çıkarma hızı dakikada 30-40 kadardır. Normal uyarı oluşumu veya iletimi bozulursa hız veya ritimde çeşitli bozukluklar oluşur. Sinüs nodu dışındaki pacemakerlar hakim duruma geçerse escape-kaçış ritim gelişir. Kardiyak pacemaker hücreleri spontan diyastolik depolarizasyon özelliğine sahipken non-pacemaker'lar bu özellikte değildir. Günümüzde çoğu aritmilerin membran potansiyel kaybına bağlı geliştiği düşünülür. Normal durumda spontan depolarizasyonu en hızlı olan hücreler bütün ileti sisteminin depolarizasyonunu kontrol eder (SA nod hücreleri). Ancak bir takım nedenlerle bazı hücrelerin istirahat membran potansiyeli azalarak anormal otomatiziteye sebep olurlar (SA nod dışı ektopik odak).

Uyarı çıkış hızı şu durumlardan etkilenir:

a-Eşik potansiyel seviyelerini değiştiren durumlar

b-Spontan depolarizasyon eğimindeki değişiklikler

c-Repolarizasyon sonunda maksimal potansiyeli değiştiren durumlar

Parasempatometik ajanlar vagal uyarı çıkışına sebep olarak Faz 4 depolarizasyonu yavaşlatır ve kalp hızı azalır. Ekstrasellüler Ca^{+2} artışı transmembran potansiyelini yükseltir ve otomatik hücre depolarizasyonu yavaşlar. Hipokalsemi, hiperkalsemi, hiperkalemi, hiperkapni, asidoz, alkaloz, miyokard lif gerilmesi, norepinefrin, dijital otomasi de bozukluk yapabilir. Aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltan herhangi bir durum (hiperkalsemi, ileti lifi kalsifikasyonu, iskemi, fibrosis) ileti bozukluğu sebebi olabilirler. Bu durumda blok ya da re-entry oluşabilir:

a-Fonksiyonel olarak iki farklı ileti yolu bulunmalı

b-İleti yollarından birinde tek yönlü blok olmalı

c-Diğer ileti yolunda aşağı doğru ileti yavaş olmalı

İnisiyal depolarizasyon sırasında tek yönlü blok sebebi ile uyarılmayan bir grup lif, eksitabilite için hazır hale geldiğinde tekrar uyarılır. Bu devamlı olursa taşikardi ile sonuçlanır. Sonuçta kalbin yeterli pompa fonksiyonu normal elektriksel aktivasyon ile oluşan normal kalp kontraksiyonları ile gerçekleşir. Bu uyum bozukluğu gelişimi:

a-Uygun zamanlı atriyal kontraksiyonun kaybolmasına

b-Miyokard oksijen tüketiminin artmasına

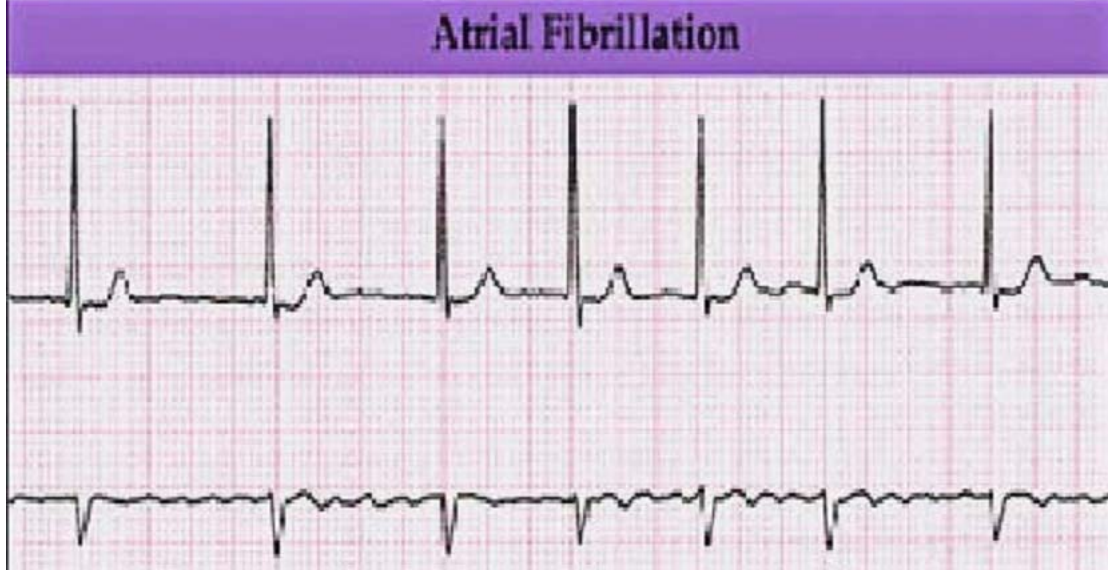
c-Ventrikül kontraksiyon yetersizliğine yol açabilir.

Bunlara ilave sirkülatuar cevap gelişirse, temelde bir kalp hastalığı bulunan ve kalp rezervi azalmış olan, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda özel problemler doğabilir.

VIII. Atriyal Fibrilasyon

AF etkili atriyal kasılma olmaksızın tamamen düzensiz dakikada 350-600 arasında atriyal depolarizasyonla karakterize, EKG'de küçük, düzensiz ve değişken atriyal amplitüd ve morfolojiye sahip bir aritmi çeşitidir.

EKG’de P dalgalarının görümediği düzensiz, çok hızlı fibrilatuar aktivitelere oluşun bir atriyal ritmdir.



Şekil-6: EKG (Atriyal Fibrilasyon).

Atriyumun elektriksel aktivitesi EKG’de küçük, düzensiz izoelektrik hat oynamaları şeklindedir ve değişken amplitüd ve formda hızlı f dalgalarından oluşmaktadır. Atriyum hızı 350–500/dak arasında, ventrikül hızı ise 60-170/dak arasındadır. AF sık görülen bir aritmi tipidir. Sıklığı yaşın ilerlemesi ile artar. Sık olarak ciddi kalp yetersizliği ile birlikte dir.

Atriyal katkının olmaması nedeniyle kardiyak debi düşebilir. Hemodinamik değişikliklere ek olarak sol atriyum kavitesi, yada apendiksindeki trombüs oluşumu ile pulmoner ve sistemik emboli riski doğurur. Mitral stenoz ve AF olanlarda bu risk daha yüksektir.

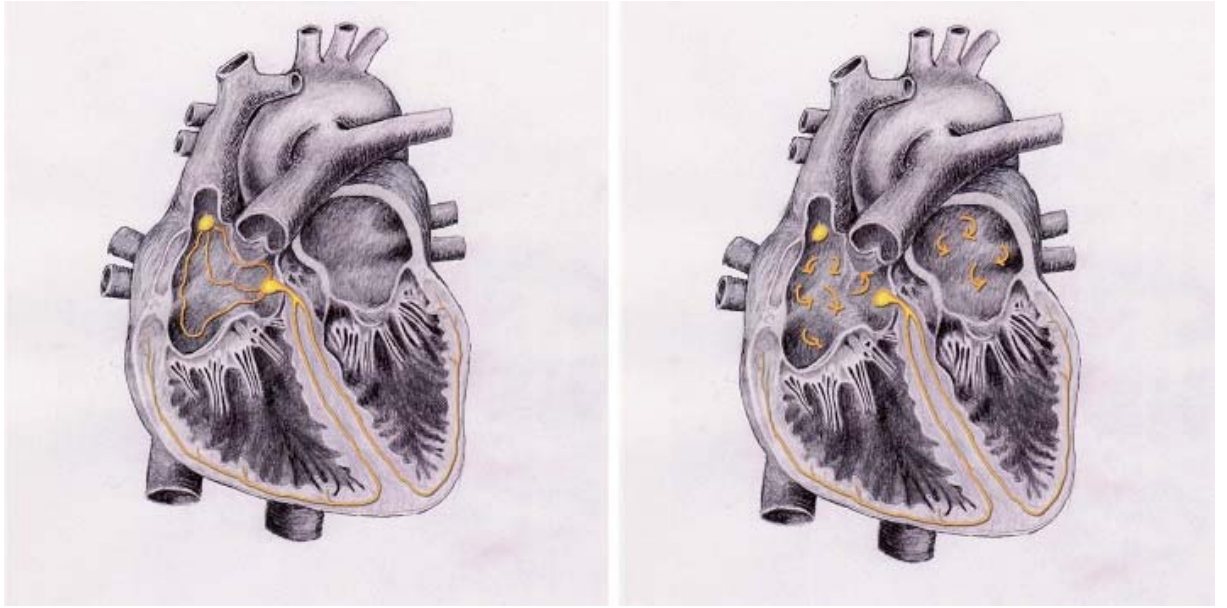
IX. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon

IX. A. Postoperatif AF Etyolojisi

Atriyum içinde çok sayıda, eş zamanlı ilerleyen birbirinden bağımsız elektriksel dalgalar AF’nin mekanizmasını oluşturmaktadır (111).

Genel olarak AF'nin sağ ve sol atriyumun her ikisinde de çoğalan multipl reentran dalgalarla, sıklıkla yavaş iletimli bölgeye rastlayan bir atriyal ekstrasistolle başladığı kabul edilir.

Kardiyak cerrahi sonrası popülasyonda yaşla ilişkili atriyal substratlarda oluşan elektrofizyolojik değişiklikler ve uzamış atriyal refrakterlik yavaş iletim ve bölgesel blok yaratarak postoperatif AF etyolojisinde önemli bir yer tutar (112).



Şekil-7: Atriyal fibrilasyonun mekanizması.

IX. B. Postoperatif AF'da Aritmojenik Mekanizmalar

a-Perikardiyal inflamasyon ya da efüzyon (113).

b-Katekolaminlerin aşırı yapımı ve otonom dengesizlik.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu postoperatif 1. günde en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Ayrıca vagal tonusun artması ve sempatik aktivasyonda azalma da taşikardi ve fibrilasyonu tetikler. Sempatik ve parasempatik sistemin ikisinde atriyal refrakterliği değiştirirler. Bazı hastalarda yüksek sempatik tonus mevcutken, bazılarında hem yükselmiş vagal tonus, hem de bozulmuş otonomik kalp hızı kontrolü mevcuttur. Bu yüzden yalnızca kardiyak sempatik tonusu azaltmak için yapılan girişimler hastalarda postoperatif AF'yi önlemede yetersiz kalabilmektedir (113).

c-Atriyal aktivitedeki yapısal farklılıklar (111).

d-İntersitisyel sıvının postoperatif mobilizasyonu ile intravasküler volüm artışı sonucu atriyumun mekanik gerilmesi selüler elektrofizyolojik değişikliklerle AF oluşturabilir (113).

e-Atriyal dokuda kardiyak operasyondan önce sarkoplazmik retiküler Ca-ATPaz'ın ve m-RNA ile ilgili Ca²⁺ kanallarının down-aşağı yönelen regülasyonu da AF'nu tetiklemektedir (113).

IX. C. Postoperatif AF Risk Faktörleri

Postoperatif AF gelişimini değerlendirmek için, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif risk faktörlerinin gözden geçirilmesi gerekir.

A-Preoperatif Riskler

a-Hastada önceden var olan AF atağı öyküsü (113).

b-İleri yaş: Hasta yaşı postoperatif AF insidansını %50'den fazla artıran en önemli bağımsız risk faktörüdür (113). Yaşın artması ile birlikte atriyal dilatasyon gibi yapısal değişiklikler, kas atrofisi, azalmış iletim dokusu ve kalbin uyarı-iletim hızında azalma olmaktadır (113, 114). Nodal liflerin kaybı, sinoatriyal düğümde fibröz ve adipoz doku artışı, atriyumda fokal amiloid birikimi, diğer yapısal değişikliklerdir (115). Ayrıca ileri yaş, sirkülasyonda artmış norepinefrin seviyeleri ile ilişkilidir (116).

Bert ve ark. (117) yaptıkları bir çalışmada 40 yaş altındaki hastaların %4'de, 70 yaş ve üzeri hastaların %30'da postoperatif AF geliştiği, riskin her dekada ikiye katlandığı bildirilmiştir.

c-Preoperatif β blokör tedavinin kesilmesi (111).

Preoperatif dönemde β blokör tedavisi kesilenlerde postoperatif dönemde AF gelişimi %37,5; sinüs ritminde kalanlar %7,1 bulunmuştur ki, bu KABC sonrası β -blokajın kesilmesiyle Postoperatif AF insidansının 2-5 kat arttığını gösteren diğer çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur (115). β -blokör tedavileri kesilen hastalarda norepinefrin seviyeleri de yüksektir (116).

d-Hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu, angina pectoris ve geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), sağ koroner arter (RCA) stenozu (111, 118). Hipertansiyon tek başına değil, ama ileri yaşla birlikte bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (118). Hipertansiyona bağlı hipertrofik kalpte oluşan fibrozis gibi ultrastrüktürel değişiklikler reentri sonucu aritmiye yol açabilir.

Aritmisi olan hipertansif hastaların endomiyokardiyal biyopsi örneklerinde artmış miyokardiyal fibrozis gösterilmiştir. Ayrıca hipertrofik kalplerde diğer biyopsi çalışmaları anormal depolarizasyon, iletim hızı anormallikleri, reentran iletiye zemin hazırlayan uyarı artışı gibi elektrofizyolojik anormallikler göstermiştir (118).

e-Sistemik nedenler; hiperkalsemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, asidoz, üremi, feokromasitoma, hipertiroidizm (111).

f-Romatizmal kalp hastalıkları, sol ventrikül hipertirofisi, preoperatif digoksin kullanımı, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), periferik vasküler hastalıklar (113).

g-Erkek cinsiyet. Kadın hastalardaki daha düşük AF insidansı hormonal koruyucu mekanizmalarla ilişkili olabilir (118).

h-İnotrop ve intraaortik balon pompası (İABP) ihtiyacı da postoperatif AF gelişiminin başka bağımsız bir risk faktörüdür (118).

i-Pnomoni, uzamış ventilasyon ihtiyacı (24 saatten fazla), hipoksi, hipovolemi, sepsis (118).

j-Birlikte bulunan kapak hastalıkları (119).

k-Kronik böbrek yetmezliği (120).

B-İntraoperatif Riskler

a-Kalbin kan akımının azalması (111).

b-Çok uzamış operasyon posoperatif AF sıklığını arttırırken, aortik kross klemp süresi ve kardiyopulmoner bypass süresi ile böyle bir ilişki bulunamamıştır. Kardiyopleji yöntemleri ile postoperatif AF arasındaki ilişki saptanamamıştır (111).

c-İnhalasyon anestezikleri miyokardın katekalamine karşı duyarlılığını arttırarak intraoperatif veya postoperatif atriyal taşiaritmilere neden olabilirler (111).

d-Genel anestezi sırasında görülen atriyal taşiaritmilerin diğer bir nedeni de solunum depresyonu ile yetersiz ventilasyona bağlı hipoksidir (111).

e-Kardiyopulmoner bypass (KPB) postoperatif AF için tetikleyici bir faktör olmasına rağmen, off-pump koroner arter bypass cerrahisi ve non-kardiyak

cerrahi sonrası görülen yüksek AF insidansı bu görüşlerle çelişmektedir (116, 121).

C-Postoperatif Riskler

a-PO2 saturasyonunun düşüklüğü, kalp yetmezliği, yüksek sol ve sağ atriyal basınçlar.

b-Artmış inotrop ihtiyacı, sternum infeksiyonu, hastahane kalış süresinin uzaması (122).

AF geçici bir aritmidir. Genellikle iyi tolere edilir. Fakat taşikardi ve organize atriyal kontraksiyonun kaybı hipotansiyon ve kalp yetmezliğine yol açar. Düşük kardiyak output sonucu stroke riski 3 kat artar (113). Hastaların büyük bir kısmında tekrarlar. Hemodinamik insitabiliteye yol açar. Postoperatif AF geçiren hastalar yoğun bakımda 2 kat daha fazla yatarlar ve total hastahanedeki kalış süreleri 3-4 gün kadar uzar. Postoperatif AF tromboemboli riskini 3 kat artırır (111).

IX. D. Postoperatif AF Tedavisi

Tedavinin asıl amacı sinüs ritminin sağlanması ve idamesidir. Ancak, sinüs ritmi sağlanamıyorsa ventrikül hızının yavaşlatılması ve tromboemboli profilaksisi yapılmalıdır (113).

A-Sinüs Ritminin Sağlanması ve İdamesi

Elektriksel kardiyoversiyon, hemodinamik dezoryantasyonla ilişkili AF varlığında endikedir. Sinüs ritmi spontan olarak geri dönebilir. Spontan düzelmeyen hastalarda antiaritmik ilaçlar ve elektrikli kardiyoversiyon kullanılabilir. Kardiyoversiyon, AF gibi reentri mekanizmaları ile oluşan aritmilere karşı en etkili tedavi yöntemidir. Kardiyoversiyonun tek kısa süreli elektriksel şoku reentri akımı durdurur ve aritmeyi önler (113). Eğer 24 saat içinde sinüs ritmine dönüş sağlanamamışsa elektriksel kardiyoversiyon düşünülmelidir (119).

Postoperatif AF için ilaç tedavisinin ne zaman başlayacağına dair fikir birliği yoktur (113). Antiaritmik olarak amiodaron, propofenon, prokainamid, kinidin kullanılabilir (119).

B-Ventrikül Hızının ve Cevabının Azaltılması

a-Digoksin: AV kavşak bölgesine iki tür etkisi vardır. Düşük dozlarda indirekt olarak vagal tonusu artırır, iletimi yavaşlatır. Bu etki sempatik tonus artırılarak

ortadan kaldırılır. Yüksek dozlarda AV kavşak bölgesine direkt olarak etki eder (119). Pozitif inotropik etkisi nedeniyle sol ventrikül disfonksiyonu olan postoperatif AF'li hastalarda tercih edilmesi gereken ilaçtır (111).

b-Kalsiyum Kanal Blokörleri: Diltiazem ve verapamil hız kontrolünde etkilidir.

Verapamil sol ventrikül yetmezlikli hastalarda daha iyi tolere edilebilmesine rağmen hipotansif etkisi fazladır (113).

c- β Blokörler (113).

C-Tromboembolik Olayların Önlenmesi

Mural trombüs formasyonu AF'nin en ciddi komplikasyonudur (113). 24 saat ve daha fazla süren AF'de mutlaka antikoagulan verilmelidir. Antikoagulan tedavi verilirken postoperatif kanama her zaman akılda tutulmalıdır (111). Kardiyak cerrahi sonrası AF gelişen sol ventrikül yetmezliği, ya da ilgili kapak hastalığı varlığında devam eden aritmilerde antikoagulasyon unutulmamalıdır (113).

Alternatif bir düşünce olarak, miyokardiyal iskemik preconditioning'in, hayvan deneylerinde postiskemik reperfüzyon aritmilerini azalttığı gösterilmiş ve bu etkiler görünüşe göre antiaritmik ilaçlar kadar etkin bulunmuştur. İskemik preconditioning'in insan kalbinde atriyal ve ventriküler aritmilerin ikisini de azalttığına dair kanıtlar rapor edilmiştir. Ayrıca kardiyak cerrahide postoperatif AF'dan koruduğu ileri sürülmüştür. İyon kanallarının inhomojenitesini azaltır ve modifiye eder. Transmural reentride gerekli ileti uzamasını sağlar (123).

IX. E. Postoperatif AF'nin Önlenmesindeki Öneriler (ACC/AHA/ESC Practice Guidelines)

Class 1 Öneriler

1-Kontrendike değil ise β bloker kullanılması

2-Postoperatif AF'da hız kontrolünün AV nodu bloke eden ajanlarla sağlanması

Class 2 Öneriler

1-Riskli hastalarda profilaktik sotalol ve amiodarone kullanımı

2-Sinüs ritmine döndükten sonra sinüs ritminin korunması amacıyla ibutilide kullanılması ya da kardiyoversiyon

3-Rekürren, ya da refrakter postoperatif AF'da, koroner arter hastalığında AF gelişmiş gibi tedavi

4-Antitrombotik tedavi mutlaka eklenmeli (124).

X. BNP ve Koroner Arter Bypass Cerrahisi

Konjestif kalp yetmezliğinde, BNP düzeyi ölçümü klinik sonuçların ve hastalığın ağırlığını değerlendirmede bağımsız bir prediktördür. Yüksek düzeyleri ventrikül disfonksiyonu ve ileri dönem kalp yetmezliği ile ilişkilidir (125-128). Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinin tanısını kolaylaştırırlar ve tedavisinde rehberlik ederler (129). Düzeylerinin artışları NYHA sınıflaması ve kötü prognoz ile doğrudan ilişkilidir (130). Bu bilgiler ışığında BNP düzeyleri kronik kalp yetmezliği tanı ve tedavi algoritması içinde oldukça belirleyici bir şekilde yerini almıştır (131).

Geçmişte sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda revaskülarizasyon perioperatif yüksek mortalite ve morbiditeye sahipti (132). Cerrahi teknik ve miyokardiyal korumadaki gelişmeler ile daha başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Revaskülarizasyon anjinayı kontrol altına almada etkili ve hayat kurtarıcı olmasına rağmen, bu hastalarda ölüm genellikle preoperatif kalp yetmezliğinin ilerlemesi, postoperatif düşük kalp debisi sendromu ve KPB'nin renal, pulmoner, kardiyak, santral sinir sistemi ve koagülasyon sistemine olan olumsuz etkileri sonucu görülen postoperatif komplikasyonlarla ilişkilidir. Akut ve kronik miyokard iskemisi ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda KABC'in sağ kalımı iyileştirdiği, anjinayı kontrol altına aldığı ve aritmi ile, ani ölüm oranını azalttığı gösterilmiştir (133). Önceden yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda %10-37 mortalite oranları bildirirken, günümüzde bu oran %2,8-8 arasında değişmektedir (134).

Kalp cerrahisi sonrasında gelişen kalp yetmezliği, prognozu kötü etkileyen bir faktör olduğu için erken tanınıp uygun tedavi yaklaşımı hayat kurtarıcıdır. BNP seviyesi rutin olarak pek çok merkezde miyokardiyal iyileşme veya kalp yetmezliğinin risk faktörlerinin bir belirleyicisi olarak gösterilmektedir (135). Bununla birlikte kardiyak cerrahi sonrası BNP değeri BNP'nin

sekresyon paterni ve BNP konsantrasyonundaki artış miktarı cerrahinin tipine bağlı olabilir. Son olarak önceden gösterilmese de BNP salınımı operasyon sırasındaki miyokard hasarı ve reperfüzyon hasarına bağlı da artabilir. BNP değerlerinin perioperatif dönemdeki belirleyici rolünü inceleyen çalışmalarda, operasyon sırasında ve öncesindeki BNP sekresyonu ve BNP'nin bir inaktif formu olan NT-proBNP düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır (136-137).

KPB ile KABC uygulanırken kardiyoplejik kardiyak arrest veya kros klemp sonrası fibrilasyon, intraoperatif miyokardiyal korumanın konvansiyonel metodlarıdır. Her iki yöntemde de global bir miyokardiyal iskemi süresini oksijence zengin bir reperfüzyon izlemektedir. Böylece reperfüzyon hasarı ortaya çıkmakta, buna bağlı olarak da çeşitli aritmiler ve miyokardiyal "stunning" gelişebilmektedir. KPB kullanılan hastalarda boşalan kalpteki ventrikül geometrisinin bozulduğu ve buna bağlı kollateral dolaşımın, dolayısıyla kollaterallerden kanlanan iskemik alanın beslenmesinin azaldığı gösterilmiştir (138).

KPB ve kardiyoplejik arrestin teorik ve pratik dezavantajları geniş bir şekilde tanımlanmıştır. Bunlar multiorgan yetmezliğine yol açabilen sistemik inflamatuvar cevap, miyokardiyal hasar, nörolojik hasar, renal ve pulmoner yetmezlik, daha fazla kan ve kan ürünü ihtiyacı olarak sıralanabilir (139). Bu dezavantajlarına rağmen hareketsiz, içi boşalmış kalpte hedef damarlara ulaşmak ve kansız ortamda çalışarak komplet revaskülarizasyon uygulamak KPB'nin en önemli getirisidir. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda canlı miyokardın tümünün kanlandırılması sağ kalımı etkileyeceği için komplet revaskülarizasyon yapılması önemlidir.

KABC uygulanan hastalarda ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Fibrozis varlığı dışında canlı hiberne miyokard varlığında sol ventrikül disfonksiyonu her zaman kalıcı değildir. Hiberne miyokardın en önemli özelliği revaskülarizasyon sonrası kontraktilite fonksiyonunu geri kazanabilme yeteneğidir. Geniş hiberne dokuya sahip hastaların, revaskülarizasyondan en büyük faydayı görmesi ve buna bağlı kalp yetmezliği semptomlarının gerilemesi, sağ kalımın uzaması beklenir (140).

Ciddi konjestif kalp yetmezliğinde ve akut MI'da BNP düzeyleri artar ve bu artım sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesidir (141). KABC sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış fakat bunun nedeni tam olarak çözülememiştir (142). Minör perioperatif miyokardiyal iskemi varlığında BNP'nin, postiskemik disfonksiyonun sensitif göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (143).

Aortik kros klemp ile BNP'nin ilişkisini inceleyen Avidan ve ark. (144) yaptıkları çalışmada, aortik klemp yerleştirildikten sonra BNP değerlerinde azalma saptamışlardır. Klemp açıldıktan 5 dakika sonra BNP salınımında artış başlamış ve KPB sonlandırıldıktan sonrada devam etmiştir. Postoperatif dönemde yükseliş gösteren BNP seviyeleri ile AF ritmi ve plevral efüzyon gelişiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir (145).

Preoperatif BNP değerlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korele olduğunu ve KABC'den sonra sol ventrikül fonksiyonlarının ne kadar iyileşebileceğini Chello ve ark. (146) göstermişlerdir. Bununla birlikte postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonundaki gelişme ile paralellik göstererek BNP düzeylerinde azalma saptanmıştır.

Son dönemde bazı çalışmalarda peroperatif BNP düzeylerinin postoperatif dönemde ortaya çıkan inotropik ajan kullanımı, intraaortik balon pompası kullanımı, hastane yatış süresi, postoperatif AF ve mortalite gibi komplikasyonlar ile ilişkisi sorgulanmaya başlanmıştır (6, 7, 147-149).

XI. BNP ve Kapak Operasyonları

Semptomatik Aort darlığı olanların öncelikli operasyon gerektiğine dair ortak görüş olmasına rağmen asemptomatik ciddi Aort darlığı olanlarda operasyon zamanı tam olarak aydınlatılamamıştır (150). Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki tekrarlayıcı bozulma ve ani ölüm riski nedeniyle aort darlığı olan olgularda erken ve doğru olarak semptomları tanımak önemlidir (151). Natriüretik peptidlerin konjestif kalp yetmezliğinin semptomlarını tanımada, kardiyak ve kardiyak olmayan dispnenin ayırımını yapmada yardımcı olduğu gösterilmiştir (152). Bu hastalarda operasyon kararını vermek için

ekokardiyografik inceleme ve egzersiz testi önerilmektedir. Genellikle ejeksiyon fraksiyonu, hastalığın gec evrelerine kadar korunur. Fakat ejeksiyon fraksiyonu normal değerlerde iken, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi varlığında dikkate değer miyozit disfonksiyonu olabilir. Sol ventrikül fonksiyonlarının dekompanse dönemine geçişinde BNP üretimi ve salınımında artış olur. Bu geçiş süreci ekokardiyografik ölçümlerle güvenilir bir şekilde tespit edilemeyebilir. Ekokardiyografik inceleme için eğitimli ve tecrübeli personel gerekmesine rağmen BNP ölçümü, basit, operatörden bağımsız, relatif olarak ucuz ve tekrarlanabilir (153). Yapılan çalışmalarda aort darlığı olan hastalarda BNP düzeylerinin, transvalvüler gradient, sol ventrikül diyastol sonu duvar stresi, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve sol ventrikül hipertrofi miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (152, 154, 155). BNP değerlerinin koroner arter hastalığı olanlardan daha yüksek ve postoperatif düşüşün daha fazla olduğu saptanmıştır (156). Yapılan iki çalışmada hastalık ciddiyetinin ve semptomlarının artması ile BNP düzeylerinde artış saptanmıştır. Asemptomatik hastalarda ise artış saptanmamıştır (157, 158).

BNP'nin hastalığın progresyonu ve sol ventrikül disfonksiyonun erken göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Bergler-Klein ve ark. (158) yaptıkları çalışmada asemptomatik olup BNP düzeyleri 130 pg/ml olan hastaların 6-9 aylık takiplerinde semptomların oluşmasının ve cerrahi gereksiniminin nadir olduğunu saptamışlardır. Diğer taraftan BNP düzeyleri daha yüksek asemptomatik hastalarda kısa sürede semptomların gelişmesi ve cerrahi gereksiniminin arttığı tespit edilmiştir. Asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda BNP düzeylerinin 6-9 aylık periyotlarda ölçülerek erken elektif cerrahiden yararlanabilecek hastaların belirlenebileceğini bildirmişlerdir. Nörohormonlar asemptomatik hastalarda cerrahi zamanlamayı tayin etmede büyük önem taşırlar (155). Preoperatif BNP, sağ kalımla ilişkilidir ve postoperatif iyileşme, semptomatik durum ve sol ventrikül fonksiyonunun bağımsız göstergesidir (158).

XII. Kardiyak Transplantasyonda BNP Düzeyleri

İnotrop desteği bağımlı son dönem konjestif kalp yetmezliği olanlarda transplantasyon veya ventrikül destekleyici cihaz yerleştirilmesi en uygun tedavi seçeneğidir (159). Gittikçe artan görüşe göre nörohümorale ve immün sistem, konjestif kalp yetmezliğinin progresyonunda önemli rol oynamaktadır. Bunlardan BNP en çok ilgi gösterilenlerden biridir (160). İnotrop bağımlı konjestif kalp yetmezliğinin klinik takibinde BNP yol gösterici olarak kullanılabilir. Rutin parametrelerin klinik dışı göstermediği klinik bozulmadan bir gün önce, BNP değerlerinde yükselme saptanmıştır (161). Ventriküler destekleyici cihaz yerleştirilen hastalarda BNP düzeylerinde dramatik düşüşler saptanmıştır. Desteğe son verme kararında BNP düzeylerinden faydalanılabilir (162). BNP temel olarak ventriküllerden salgılandığı için disfonksiyone kalbin replasmanı sonrası BNP düzeylerinin düşmesi beklenebilir. Fakat beklenilene aksine BNP düzeyleri yüksek bulunmuştur (163). Günümüzde bu fenomeni açıklayabilecek spesifik bir mekanizma bulunamamıştır. Kronik miyokardiyal inflamasyonda natriüretik peptidlerin artmış üretimi nakledilen kalpte en erken bir hafta sonra ortaya çıkan hipertrofi ile ilgili olabilir. Bu hipertrofik cevabın nedeni bilinmemektedir (164). İlerleyen zamanda BNP'nin daha da yükselmesi rejeksiyon göstergesi olabilir. Masters ve ark. (165) yaptıkları çalışmada, tedavi sonrası rejeksiyonu gerileyen hastalarda BNP düzeylerinin azaldığını saptamışlardır. Terapötik girişim gerektiren tüm rejeksiyon vakalarında BNP>400 pg/ml olması ile beraberdir. Biyopsinin yorumlanmasının ve girişimin zor olduğu vakalarda rejeksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Rejeksiyonun erken safhalarından itibaren değerleri yükseldiği için BNP değerleri, erken tanı ve tedavide faydalıdır.

XIII. Atriyal Fibrilasyonda BNP Düzeyleri

Atriyal fibrilasyon (AF) KABC olan hastaların %10-40 oranında görülmektedir (166, 167). AF selim ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık gibi görünmesine rağmen hemodinamik bozulma, renal yetmezlik, uzamış ventilatör

gereksinimi ve inme gibi anlamlı ciddi yan etkileri olabilir (168, 169). Bu da artmış yandaş hastalık ve uzamış hastane kalışı ile ilişkilidir. Postoperatif AF'nin operasyon öncesi öngörülmesi, etkin tedaviye yönelmesi yüksek riskli hastalarda önemlidir.

Postoperatif AF kompleks ve multifaktöriyeldir. Kesin risk faktörleri ileri yaş, düşük ejeksiyon fraksiyonu ve elektrolit imbalansıdır. Ancak bu konuda yapılan araştırmalarda ortak parametre ileri yaştır. Postoperatif AF patogenezinin multifaktöryel olduğu, yaşın yanında operasyon sırasındaki kalbin manüplasyonu, iskemik süreç, atriyal gerginlik, inflamasyon ve kalbin yapısal bozukluğunun da etkili oldukları düşünülmektedir (170, 171). Konvansiyonel yöntemle yapılan KABC'den sonra gelişen AF'nin artmış sol ventrikül dolum basıncı ile öngörüldüğü gösterilememiştir (172, 173). Buna rağmen BNP ve NT-proBNP'nin diğer değişkenler ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir. Buna ek olarak önceki bilgilere ve uluslararası kılavuzlara göre β blokörler kontrendikasyonu olan hastalar dışındaki bütün hastalarda koruyucu olarak kullanılmalıdır (174). KABC sonrasında gelişen AF gelişiminde BNP'nin belirleyici rolünün net olarak ortaya konması riskli hasta grubunu tanımamızı sağlayacaktır. Ne varki postoperatif AF'nin preoperatif değişkenlerle predikasyonu oldukça güçlüdür.

Yapılan çalışmalarda preoperatif BNP düzeyinin postoperatif BNP düzeyine göre, KABC uygulanan hastalarda postoperatif AF gelişiminde daha iyi bir prediktör olduğu gösterilse de, bu bulguları destekleyecek daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bilgilerin ışığında çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığı sebebiyle KPB kullanılarak, konvansiyonel yöntemle izole KABC uyguladığımız hastalarda BNP'nin postoperatif dönemde nasıl etkilendiği ve preoperatif BNP düzeyinin postoperatif dönemde AF gelişimi açısından prediktif değerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20 Aralık 2011 tarih ve karar no: 2011-3/8 ile onay alındıktan sonra Helsinki bildirgesi temel alınarak çalışmaya başlandı.

I. Hasta Seçimi

Kliniğimizde ve Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Servisi'nde elektif olarak kardiyopulmoner bypass kullanarak izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan sinüs ritmindeki 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirisine daha önceden KABC uygulanmamıştı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Preoperatif BNP düzeyi 100 pg/ml ve altında olanlar (Grup A), bu değer üstünde olanlar ise (Grup B) olarak To ölçümlerine göre gruplandırıldı, ayrıca postoperatif atriyal fibrilasyon gelişen hastalar AF grubu olarak adlandırıldı. Çalışma prospektif olarak planlandı.

Acil vakalar, off-pump koroner arter cerrahisi uygulanan, preoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) < % 30'un altında olanlar, renal yetmezlikli hastalar (kreatinin > 1,5 mg/dl), hipertiroidisi olan, 80 yaşından büyükler, kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar, geçirilmiş pulmoner emboli hikayesi olanlar, daha önce atriyal fibrilasyon hikayesi olan, daha önce serebrovasküler hadise geçiren hastalar, son bir ay içerisinde MI geçiren hastalar ve konkamitan kapak operasyonu gerektirenler, reoperasyonlar ve kombine operasyon yapılacaklar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların preoperatif yaş, cins, vücut kitle indeksleri (BMI), kalp ritm hızları ve EKG bulguları, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF), preoperatif fonksiyonel durumu (NYHA Class), geçirilmiş MI, periferik arter ve karotis arter hastalıkları, sigara kullanma ve ailede koroner arter hastalığı öyküleri, Additive euroSCORE değerleri, preoperatif β bloker kullanımı, operasyonda kros

klemp ve KPB süreleri, distal anastomoz sayısı, peroperatif MI, IABP kullanımı, postoperatif ilk 16 saatde drenaj miktarı (ml), inotropik ilaç kullanımı (5-15 µg/kg/dak dobutamine infüzyonu eğer düşük debi veya hipotansiyon devam ederse noradrenaline), postoperatif AF gelişmesi, postoperatif renal disfonksiyon ve serebrovasküler olay (SVO) gelişmesi, yoğun bakım ünitesi ve hastanede yatış süreleri kaydedildi.

Çalışmaya iki ve üç damar koroner arter hastalığı olan (%70 ve üzeri kritik koroner darlık) olan hastalar alındı. Bütün hastalar alınacak kan örnekleri konusunda bilgilendirildi, bilgilendirilmiş onam formu okutularak yazılı izinleri alındı.

Olguların tamamı kardiyoloji ve kalp ve damar cerrahisi ortak konseyi kararına göre konvansiyonel yöntemle, elektif olarak KPB kullanılarak izole KABC kararı verilmiş hastalardı.

II. Anestezi

Olgular ameliyathaneye alındıktan sonra, önce periferik venlerinden iki adet 16G anjiyoketle periferik yol açıldı. Daha sonra radyal arterden arteriyel kateter takıldı ve tansiyon monitörizasyonu sağlandı.

Hastalara anestezi indüksiyonu için fentanil 5 µg/kg iv, ketamin 2 mg/kg iv ve veküronyum 0,1mg/kg iv olarak uygulandı. İdame gerektiği zaman fentanil 3- 5 µg/kg, veküronyum 0,1mg/kg iv, midazolam 0,03 mg/kg iv ve sevofluran MAC % 0,5-1 olarak uygulandı.

Efektif kas gevşeme sürecinde olgular ambu ile ventile edildi ve sonra entübe edildi. Daha sonra sağ vena jugularis internadan 8F kateter yerleştirildi. Bu kateter içerisinden Swan–Ganz kateteri ana pulmoner artere kadar monitör eşliğinde ilerletildi. Sırt bölgesine yerleştirilen 5 adet elektroped vasıtasıyla elde edilen elektrokardiyografik veriler monitörize edildi. Bütün hastaların vücut ısılarının ölçülmesi amacıyla rektal ısı probu anestezi indüksiyonu sonrasında yerleştirildi. Ayrıca diürez takibi amacıyla idrar sondası takıldı.

III. Cerrahi Yaklaşım

Tüm hastalarda vertikal cilt insizyonunu takiben tam mediyan sternotomi yapıldı. Perikard vertikal olarak açıldı. Bütün olgularda posteriyor perikarda bir adet askı sütürü konuldu. Damar çapı>1mm ve yeterli kanlandırılacak miyokardiyal alan varlığında bypass yapılmasına karar verildi. Hastaların tamamında sol internal torasik arter (LİTA) ve safen ven (vena safena magna) greft olarak tercih edildi. Heparin 350 İÜ/kg (3-4 mg/kg) dozunda ve hedef Activated Clotting Time (ACT)>450 saniye olacak şekilde yapıldı.

KPB için standart asendan aorta ve sağ atriyum aurikulasına yerleştirilen kese ağzı dikişleri sonrası, arteriyel kanül ve iki aşamalı venöz kanül kullanıldı. Aortaya kardiyopleji vermek ve kalbi boşaltmak için ikinci bir kanül (root kanül) yerleştirildi. Kanülasyondan sonra membran oksijenatör ve roller pompa kullanılarak KBP sağlandı. Hastalar vücut ısıları 30-32 °C olacak şekilde soğutuldu. Myokardiyal koruma için sistemik orta dereceli hipotermi uygulandı. Sistemik ısı 30 °C olduğunda aorta kanülasyon yerinin hemen proksimalinden klempe edildi. KPB'ta prime solüsyonu olarak; hedef hemotokrit %25 olacak şekilde 1100 cc ringer laktat, 3 cc/kg dozunda mannitol kullanıldı. Ayrıca bu solüsyona 10 ml kalsiyum glukonat, 30 ml sodyum bikarbonat, bir flakon 1000 mg sefazolin sodium ve 5000 ünite (İÜ) heparin eklendi.



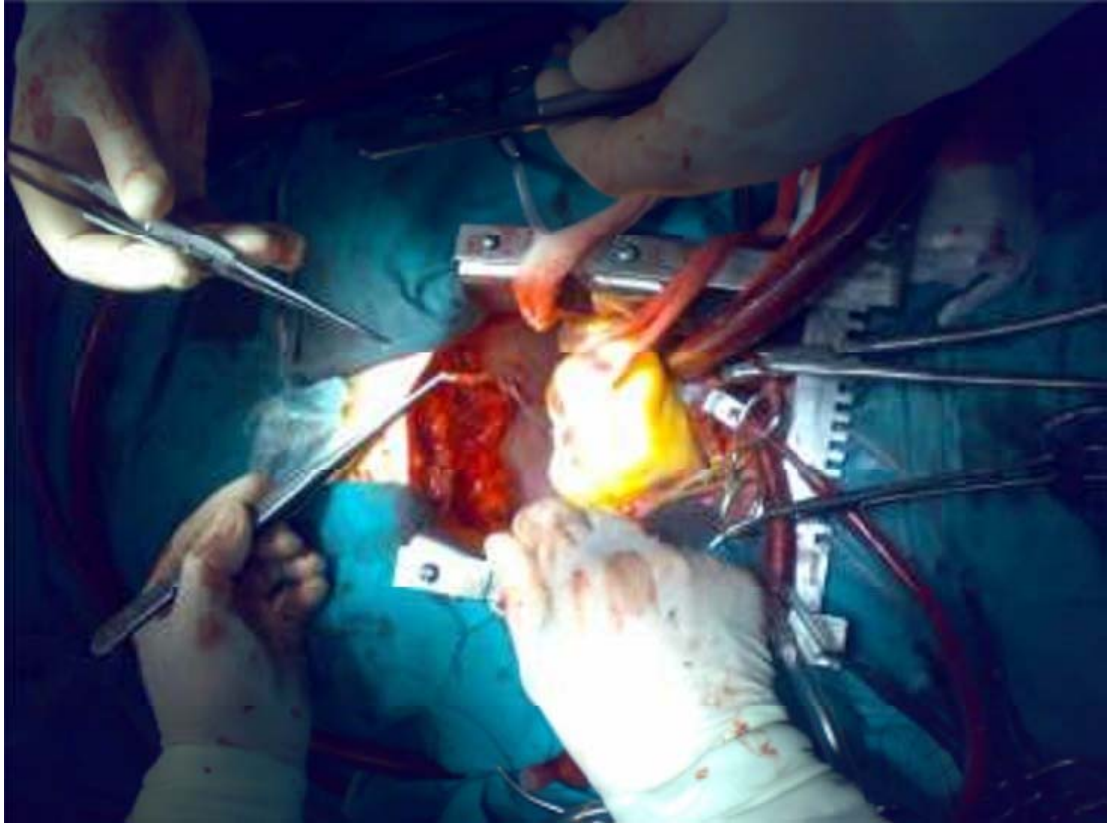
Şekil-8: Roller tip kardiyopulmoner bypass pompası.

Tüm olgularda aorta single kros klemp konuldu. Aort köküne kardiyopleji kanülü yerleştirildi ve bütün olgulara antegrad yoldan başlanğıçta 15 cc/kg'dan hiperkalemik, soğuk kristaloid kardiyopleji (plejisol, St. Thomas II, Minnesota, USA) verildi. Soğuk kan kardiyoplejisi ile idame miyokard koruması yapıldı. Operasyon süresince intermittan antegrad kardiyopleji ve 30°C orta dereceli hipotermi uygulandı.

Roller pompa akımı 2-2,4 lt/dk/m² arasında, nonpulsatil ve ortalama arter basıncı kros klemp süresince 60-70 mm/Hg düzeyinde kalacak şekilde sağlandı. KPB süresince hematokrit %20-25 arasında tutuldu. Bütün olgular da membran oksijenatör kullanıldı.

Kros klemp altında öncelikli olarak safen ven greftlerle distal anastomozlar yapıldıktan sonra, en son distal anastomoz olarak LİTA grefti sol ön inen artere (LAD) anastomoz edildi. Hastaların tamamında LİTA kullanıldı ve LAD'ye anastomoz edildi. Tüm distal anastomozlarda 7/0 prolon

sütür kullanıldı. Her 20 dakikada bir $\frac{1}{4}$ oranında soğuk kan-kardiyoplejik solüsyon karışımı ile diyastolik kardiyak arrest devam ettirildi. LİTA–LAD anastomozu yapılırken ısınma başlatıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce reperfüzyon hasarının önlenmesi ve kontrollü reperfüzyon sağlamak amacıyla 5 dakika süreyle terminal sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Proksimal anastomozlar ısınma fazında kros klemp kalktıktan sonra, asendan aortaya konulan parsiyel, side klemp eşliğinde 6/0 prolene sütürle yapıldı. Operasyon sahasındaki kan aspire edilip venöz rezervuarda toplanarak hastalara geri verildi.



Şekil-9: Kardiyopulmoner bypass ile koroner arter cerrahisi.

Vücut ısısı 37°C olduğunda ve kalbin kasılması iyi olduğu zaman KPB sonlandırıldı. Venöz kanül çıkarıldıktan sonra 1mg/kg dozdan protamin sülfat verilerek ACT<150 saniyenin altında olacak şekilde heparin nötralize edildi. Operasyondan sonra hastalara kanamayı önleyici herhangi bir ilaç uygulanmadı. Kanama kontrolünün ardından dokular katlar usulüne uygun ola-

rak kapatıldı, toraks ve mediastene drenler konuldu. Postoperatif bütün hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak ilk bir kaç saat respiratörde takip edildi.

IV. Kan Örnekleri ve Laboratuvar Çalışması

Hastalardan anestezi indüksiyonundan önce santral kateter takıldıktan sonra (T0), KPB sonlandırıldığı sırada (T1), operasyondan 4 saat (T2), 12 saat (T3), 24 saat (T4) sonra santral kateterden BNP düzeylerini ölçmek için venöz kan örnekleri alındı. B tipi natriüretik peptid düzeylerinin egzersiz ile arttığı saptandığı için kan örnekleri, hastalar 20 dakika supin pozisyonunda dinlendikten sonra antekübital venden lithium heparin içeren İSOTHERM markalı (4 ml) tüpüne alındı. Daha sonra 4°C derecede, 3000 devirde, 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan plazma 1,5 ml'lik ependorflara alınarak 150 adet örnek birikinceye kadar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda -80°C dolabında saklandı. 150 adet plazma örneği tamamlanınca ependorflar -80°C dolabından çıkartıldı ve oda temperaturunda eriyerek çözüldü. Plazma örnekleri, Elecsys proBNP II test sisteminde (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) bakılmıştır. Bu analiz sisteminde plazmada BNP molekülü electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" (elektrokemilüminesans immünolojik test) yöntemiyle analiz edilip ölçülmekte ve sonuçlar Elecsys ve Cobas'e immünolojik analizörleri ile okunmaktadır. Testin ölçüm aralığı 5-35000 pg/ml'dir, referans aralığı ise 5-100 pg/ml'dir.

V. Yoğun Bakım

Postoperatif bütün hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak ilk birkaç saat respiratörde takip edildi. Ekstübasyon kriterlerinin oluşmasını takiben hastalar ekstübe edildi. İdame sıvılar kristaloid olarak tercih edildi. Oral almaya başlayan tüm hastalara asetilsalisilik asit başlandı. Yoğun bakım süresince hastaların kan gazı, biyokimyasal testleri ve klinik bulguları değerlendirilerek kontrollere göre gerekli müdahale ve medikasyonlar uygulandı.

Operasyondan sonra, tüm hastaların kalp hızı ve ritmi ilk 72 saat boyunca yatak başı monitörler (Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland) ile sürekli gözlendi. Operasyon öncesi, operasyondan 2 saat sonra ve hastaneden çıkış gününe kadar günlük 12 lead'li EKG kaydı alındı. Tüm inatçı aritmiler 12 lead'li EKG ile kaydedildi. Postoperatif 72. saate kadar her 4 saatde bir deneyimli hemşireler tarafından klinik gözlemler yapıldı. Potasyum eksikliğine, elektrolit dengesi normal sınırlar içinde kalacak şekilde derhal müdahale edildi. Klinik seyri normal olan hastalar postoperatif çoğunlukla birinci veya ikinci gün drenleri alınarak servise çıkarıldı. Servise alınan hastalar, hastaneden çıkış gününe kadar günlük 12 lead'li EKG kaydı yapıldı. Klinik olarak şüpheli aritmi saptanan ve çarpıntı şikayeti olan hastalara 12 derivasyonlu EKG çekildi. Hastada elektrokardiyografik olarak AF'nin saptandığı gün, atriyal fibrilasyonun başlangıç günü, saati olarak kabul edildi.

Biz çalışmamıza 10 dakikadan daha uzun süren AF epizodlarını dahil ettik. Çalışmaya alınan toplam 30 hastadan 9'unda (%30) postoperatif dönemde AF geliştiği görüldü.

VI. İstatiksel Analiz

Çalışmada sürekli ve kesikli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle, kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli ve kesikli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları Mann Whitney testi kullanılarak yapılmış olup kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımlı zaman dilimlerine göre elde edilen BNP ölçüm değerlerinin gruplar arasındaki karşılaştırmalarının yapılabilmesi amacıyla her bir zaman diliminde yapılan ölçümün bazal değere göre yüzde değişim değerleri hesaplanmış olup ilgili değerler gruplar arasında yine Mann Whitney testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla korelasyon analizi yapılmış olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. BNP düzeyi için AF oluşumuna yönelik kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmış olup ilgili kesim noktası

değeri eğri altında kalan alan, duyarlık ve özgülük değerleriyle birlikte verilmiştir. AF oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) orıgramında yapılmış olup $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

I. Klinik Verilerin Analizi

Operasyon öncesi iki grubun hasta verileri karşılaştırıldı (Tablo-1).

Grup A'nın (n=7), medyan yaşı 57 minimum-maximum değerleri (29-63) yıl iken; Grup B'nin (n=23) medyan yaşı 63 min-max değerleri (48-79) yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaşa göre farklılık bulunmamıştır (P=0,086).

Grup A'da 3 kadın (%42,9), 4 erkek (%57,1); Grup B'de 4 kadın (%17,4), 19 erkek (%82,6) vardı. Gruplar arasında cinsiyete göre farklılık bulunmamıştır (P=0,306).

Grup A'nın medyan BMI'si 26,8 (23,9-34,0) iken; Grup B'nin medyan BMI'si 27,3 (22,9-34,7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında BMI'ne göre farklılık bulunmamıştır (P=0,811).

Grup A'nın preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) medyan skoru 60,0 (55-60) iken; Grup B'nin EF medyan skoru 45,0 (30-60) olarak bulunmuştur. İki grup arasında preoperatif EF skorlarına göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,001).

Grup A'nın Additive euroSCORE medyan değeri 2,0 (0-4) iken; Grup B'nin Additive euroSCORE medyan değeri 3,0 (0-7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında Additive euroSCORE'a göre farklılık bulunmamıştır (P=0,501).

Grup A'da preoperatif fonksiyonel durum (NYHA Class I-IV) medyan skoru 2,0 (2-3) iken; Grup B'de NYHA Class I-IV medyan skoru 3,0 (2-4) olarak bulunmuştur. İki grup arasında NYHA Class I-IV skorlarına göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,006).

Grup A'da preoperatif β blokör kullanım oranı %28,6 (n=2) iken; Grup B'de preoperatif β blokör kullanım oranı %47,8 (n=11) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında β blokör kullanıma göre farklılık bulunmamıştır (P=0,427).

Grup A'da ailede KAH öyküsü oranı %71,4 (n=5) iken; Grup B'de bu oran %47,8 (n=11) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında ailede KAH öyküsü açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,399).

Grup A'da sigara kullanımı oranı %57,1 (n=4) iken; Grup B'de bu oran %65,2 (n=15) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında preoperatif sigara kullanımı açısından farklılık bulunmamıştır (P=1,0).

Grup A'da hastaların hiperkolesterolemi oranı %71,4 (n=5) iken; Grup B'de bu oran %82,6 (n=19) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında preoperatif hiperkolesterolemi açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,603).

Grup A'da diabetes mellitus (DM) oranı %57,1 (n=4) iken; Grup B'de DM oranı %30,4 (n=7) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında DM açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,372).

Grup A'da hipertansiyon (HT) oranı %85,7 (n=6) iken; Grup B'de HT oranı %95,7 (n=22) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında HT açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,418).

Grup A'da geçirilmiş MI oranı %0 (n=0) iken; Grup B'de bu oran %82,6 (n=19) olarak bulunmuştur. İki grup arasında geçirilmiş MI açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (P<0,001).

Çalışmaya katılan hastaların hepsi preoperatif sinüs ritminde idi. Hastalarda preoperatif periferik arter hastalığı ve karotis arter hastalığı öyküsü görülmedi.

Tablo-1: Preoperatif hasta karakteristikleri.

	Grup A n = 7 BNP ≤ 100	Grup B n = 23 BNP > 100	P
Yaş (yıl)	57.0 (29-63)	63.0 (48-79)	0,086
Cinsiyet			
Kadın	% 42.9 (3)	% 17.4 (4)	0,306
Erkek	% 57.1 (4)	% 82.6 (19)	
BMI	26.8 (23.9-34)	27.3 (22.9-34.7)	0,811
EF	60.0 (55-60)	45.0 (30-60)	0,001
euroSCORE	2.0 (0-4)	3.0 (0-7)	0,501
NYHA Class	2.0 (2-3)	3.0 (2-4)	0,006
Preop β Bloker	% 28.6 (2)	% 47.8 (11)	0,427
KAH Öyküsü	% 71.4 (5)	% 47.8 (11)	0,399
Sigara	% 57.1 (4)	% 65.2 (15)	1,000
Hiperkolesterolemi	% 71.4 (5)	% 82.6 (19)	0,603
Diabetes Mellitus	% 57.1 (4)	% 30.4 (7)	0,372
Hipertansiyon	% 85.7 (6)	% 95.7 (22)	0,418
Geçirilmiş MI	% 0 (0)	% 82.6 (19)	<0,001

BMI: Vücut kitle indeksi. **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu. **EuroSCORE:** Açık kalp cerrahisi sonuçlarının Avrupa kardiyak risk skorlama sistemi. **NYHA Class:** New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflaması. **KAH:** Koroner arter hastalığı. **MI:** Miyokard infarktüsü. Veriler medyan (min-max) ve n-sayı (%) şeklinde ifade edilmiştir, P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tüm hastalara konvansiyonel yöntemle KPB kullanılarak izole KABC uygulandı. Her iki gruptaki hastalara LİTA kullanıldı ve LİTA-LAD anastomozu uygulandı.

Grup A'nın medyan kros klemp süresi 81,0 (38-123) dakika iken; Grup B'nin medyan kros klemp süresi 57,0 (33-148) dakika olarak bulunmuştur. Gruplar arasında kros klemp süresi açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,311).

Grup A'nın medyan KPB süresi 91,0 (58-137) dakika iken; Grup B'nin medyan KPB süresi 87,0 (48-172) dakika olarak bulunmuştur. Gruplar

arasında KPB süresi açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0,811$). Grup A'nın medyan distal anastomoz sayısı 4,0 (2-5) iken; Grup B'nin medyan distal anastomoz sayısı 3,0 (2-5) adet bulunmuştur. Gruplar arasında distal anastomoz sayısı açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0,631$).

Grup A'nın LAD sahasına yapılan medyan bypass sayısı 2,0 (1-2) iken; Grup B'nin LAD sahasına yapılan medyan bypass sayısı 2,0 (1-3) adet olarak bulunmuştur. Gruplar arasında LAD sahasına yapılan bypass açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0,962$).

Grup A'nın Cx sahasına yapılan medyan bypass sayısı 1,0 (0-2) iken; Grup B'nin Cx sahasına yapılan medyan bypass sayısı 1,0 (0-2) adet olarak bulunmuştur. Gruplar arasında Cx sahasına yapılan bypass açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0,962$).

Grup A'nın RCA sahasına yapılan medyan bypass sayısı 1,0 (1-1) iken; Grup B'nin RCA sahasına yapılan medyan bypass sayısı 1,0 (0-1) adet olarak bulunmuştur. Gruplar arasında RCA sahasına yapılan bypass açısından farklılık bulunmamıştır ($P=0,413$).

Operasyona ait veriler Tablo-2'de özetlendi.

Tablo-2: Operasyona ait veriler.

	Grup A n=7 BNP≤100	Grup B n=23 BNP>100	P
Kros Klemp Süresi (dakika)	81.0 (38-123)	1.0 (1-1)	0,311
KPB Süresi (dakika)	91.0 (58-137)	87.0 (48-172)	0,811
Distal Anastomoz Sayısı	4.0 (2-5)	3.0 (2-5)	0,631
LİTA Kullanımı	100%	100%	a.d.
LAD Sahasına Bypass	2.0 (1-2)	2.0 (1-3)	0,962
Cx Sahasına Bypass	1.0 (0-2)	1.0 (0-2)	0,962
RCA Sahasına Bypass	1.0 (1-1)	1.0 (0-1)	0,413

KPB: Kardiyopulmoner bypass. **LİTA:** Sol internal thorasik arter. **LAD:** Sol ön inen arter. **Cx:** Sirkumfleks arter. **RCA:** Sağ koroner arter.

Grup A'nın postoperatif MI oranı %14,3 (n=1) iken; Grup B'nin postoperatif MI oranı %0 (n=0) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında perioperatif MI açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,233).

Grup A'nın postoperatif IABP destek oranı %14,3 (n=1) iken; Grup B'nin perioperatif IABP destek oranı %0 (n=0) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında perioperatif IABP açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,233).

Grup A'nın postoperatif inotrop destek oranı %71,4 (n=5) iken; Grup B'nin postoperatif inotrop destek oranı %60,9 (n=14) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında postoperatif inotrop destek açısından farklılık bulunmamıştır (P=1,000).

Grup A'nın medyan postoperatif ilk 16 saatde drenaj miktarı 300 (100-900) ml iken; Grup B'nin medyan postoperatif ilk 16 saatde drenaj miktarı 350 (150-1000) ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında postoperatif ilk 16 saatde drenaj miktarı açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,413).

Grup A'nın postoperatif AF gelişme oranı %0 (n=0) iken; Grup B'nin postoperatif AF gelişme oranı %39,1 (n=9) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında postoperatif AF gelişme oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (P=0,071).

Grup A'nın ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 2,0 (2-5) gün iken; Grup B'nin ortalama yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 2,0 (2-7) gün olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yoğun bakım ünitesi kalış süresi açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,924).

Grup A'nın ortalama hastanede yatış süresi 13,0 (10-26) gün iken; Grup B'nin ortalama hastanede yatış süresi 14,0 (9-25) gün olarak bulunmuştur. Gruplar arasında hastanede yatış süresi açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,207).

Postoperatif olarak iki grupta da renal disfonksiyon ve serebrovasküler olay görülmedi. Kanama veya başka nedenle reoperasyon ihtiyacı olmadı. İki grupta da mortalite gözlenmedi.

Perioperatif erken bulgular ve postoperatif sonuçlar Tablo-3'te özetlendi.

Tablo-3: Postoperatif sonuçlar.

	Grup A n = 7 BNP ≤ 100	Grup B n= 23 BNP > 100	P
Postoperatif MI	% 14.3 (1)	% 0 (0)	0,233
Postoperatif IABP	% 14.3 (1)	% 0 (0)	0,233
Postoperatif İnotrop	% 71.4 (5)	% 60.9 (14)	1,000
Drenaj (ml)	300 (100-900)	350(150-1000)	0,413
Postoperatif AF	% 0 (0)	% 39.1(9)	0,071
YBÜ Kalış Süresi (gün)	2.0 (2-5)	2.0 (2-7)	0,924
Hastane Yatış Süresi (gün)	13.0 (10-16)	14.0 (9-25)	0,207

MI: Miyokard infarktüsü. **IABP:** İntra aortik balon pompası. **AF:** Atriyal fibrilasyon. **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi.

II. Laboratuvar Verilerin Analizi

Grup A'nın medyan preoperatif BNP T0 değeri 43,09 (19,3-94,4) pg/ml iken; Grup B'nin medyan preoperatif BNP T0 değeri 373,4 (102,9-12225) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında preoperatif BNP T0 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P<0,001).

Grup A'nın medyan KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 değeri 35,4 (15,6-63,3) pg/ml iken; Grup B'nin medyan KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 değeri 291,8 (62,3-1930) pg/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 zamandaki ölçümler açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,598).

Grup A'nın medyan postoperatif 4 saatde BNP T2 değeri 231,4 (151-319,2) pg/ml iken; Grup B'nin medyan postoperatif 4 saatde BNP T2 değeri

856,6 (194,1-4098) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında postoperatif 4 saatde BNP T2 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,002).

Grup A'nın medyan postoperatif 12 saatde BNP T3 değeri 740,8 (450-5044) pg/ml iken; Grup B'nin medyan postoperatif 12 saatde BNP T3 değeri 1581(444-20430) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında postoperatif 12 saatde BNP T3 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,001).

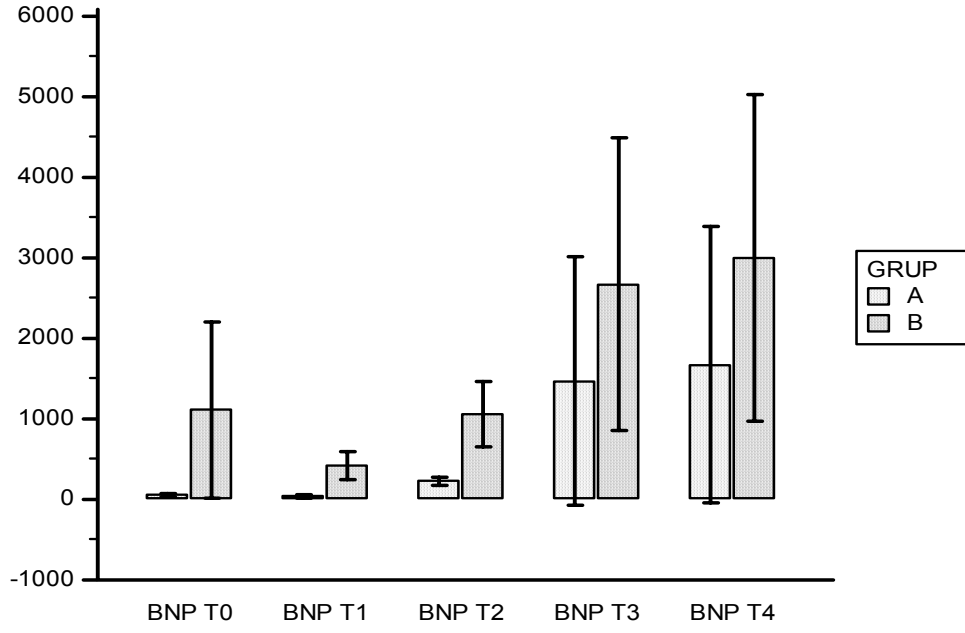
Grup A'nın medyan postoperatif 24 saatde BNP T4 değeri 873,3 (573-5742) pg/ml iken; Grup B'nin medyan postoperatif 24 saatde BNP T4 değeri 1687(394-22516) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında postoperatif 24 saatde BNP T4 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P<0,001) (Tablo-4).

Tablo-4: Grup A ve B'nin pre ve post-op BNP değerleri.

	Grup A n=7 BNP≤100	Grup B n=23 BNP>100	P
Preoperatif BNP T0	43.09 (19.3-94.4)	373.4 (102.9-12225)	<0,001
Peroperatif BNP T1	35.4 (15.6-63.3)	291.8 (62.3-1930)	0,598
Postoperatif BNP T2	231.4 (151.0-319.2)	856.6 (194.1-4098)	0,002
Postoperatif BNP T3	740.8 (450-5044)	1581 (444-20430)	0,001
Postoperatif BNP T4	873.3 (573-5742)	1687 (394-22516)	<0,001

BNP: Brain natriüretik peptid. **T:** Zaman.

Veriler medyan (min-max) şeklinde ifade edilmiştir, P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil-10: A ve B gruplarının pre ve post-op BNP düzeyleri.

III. Postoperatif AF Verilerinin Analizi

Çalışmaya alınan hastalarda (n=30), postoperatif AF ritmi (n=9) %30 oranında görüldü. Postoperatif AF gelişen hastaların hepsi grup B'deki hastalardı. AF grubunda (n=9) hastaların, postoperatif AF gelişmeyen hastalarla (n=21) operasyon öncesi, operasyon verileri, operasyon sonrası verilerini karşılaştırırken sadece preoperatif EF ve preoperatif Üre değerlerinde AF grubu için istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Bu veriler Tablo-5, 6, 7'de özetlendi.

Tablo-5: AF grubu ve AF gelişmeyen hastaların preoperatif verileri.

	AF Grubu n= 9	AF Gelişmeyen Grup n= 21	P
Yaş (yıl)	57.0 (48-74)	60.0 (29-79)	0,790
Cinsiyet			
Kadın	% 11.1 (1)	% 28.6 (6)	
Erkek	% 88.9 (8)	% 71.4 (15)	0,393
BMI	27.4 (24.2-33)	26.8 (22.9-34.7)	0,283
EF	40.0 (30-55)	55 (35-60)	0,032
euroSCORE	3.0 (1-7)	2 (0- 7)	0,722
NYHA Class	3.0 (2-4)	3.0 (2-4)	0,283
β Bloker	% 44.4 (4)	% 42.9 (9)	1,000
KAH öyküsü	% 44.4 (4)	% 57.1 (12)	0,694
Sigara	% 55.6 (5)	% 66.7 (14)	0,687
Hiperkolesterolemi	% 100 (9)	% 71.4 (15)	0,141
Diabetes Mellitus	% 33.3 (3)	% 38.1 (8)	1,000
Hipertansiyon	% 100 (9)	% 90.5 (19)	1,000
Geçirilmiş MI	% 77.8 (7)	% 57.1 (12)	0,419
Üre	41.0 (25-56)	34.0 (20-59)	0,008
Kreatinin	0.88 (0.7 - 1.46)	0.88 (0.55 - 1.12)	0,209

BMI: Vücut kitle indeksi. **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu. **EuroSCORE:** Açık kalp cerrahisi sonuçlarının Avrupa kardiyak risk skorlama sistemi. **NYHA Class:** New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflaması. **KAH:** Koroner arter hastalığı. **MI:** Miyokard infarktüsü. Veriler medyan (min-max) ve n-sayı (%) şeklinde ifade edilmiştir, P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo-6: AF grubu ve AF gelişmeyen hastaların operatif verileri.

	AF Grubu n= 9	AF Gelişmeyen Grup n= 21	P
Kros Klemp Süresi (dakika)	57.0 (33 - 81)	74.0 (38-148)	0,125
KPB Süresi (dakika)	85.0 (48-139)	91.0 (53-172)	0,209
Distal Anastomoz Sayısı	3.0 (2-4)	3.0 (2-5)	0,594
LAD Sahasına Bypass	2.0 (1-2)	2.0 (1-3)	0,657
Cx Sahasına Bypass	1.0 (0-1)	1.0 (0-2)	0,397
RCA Sahasına Bypass	1.0 (0-1)	1.0 (0-1)	0,756

KPB: Kardiyopulmoner bypass. **LAD:** Sol ön inen arter. **Cx:** Sirkumfleks arter. **RCA:** Sağ koroner arter

Tablo-7: AF grubu ve AF gelişmeyen hastaların postoperatif verileri.

	AF Grubu n= 9	AF Gelişmeyen Grup n= 21	P
Postoperatif MI	% 0 (0)	% 4.8 (1)	1,000
Postoperatif IABP	% 0 (0)	% 4.8 (1)	1,000
Postoperatif İnotrop	% 55.6 (5)	% 66.7 (14)	0,687
Drenaj (ml)	300.0 (250-550)	350.0 (100-1000)	0,824
YBÜ Kalış Süresi (gün)	2.0 (2-7)	2.0 (2-6)	0,894
Hastane Yatış Süresi (gün)	14.0 (9-22)	14.0 (10-25)	0,563

MI: Miyokard infarktüsü. **IABP:** İntra aortik balon pompası. **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi.

Grup AF'nin medyan preoperatif BNP T0 değeri 689,4 (102,9-12225) pg/ml iken; AF gelişmeyen grubun medyan preoperatif BNP T0 değeri 171,5 (19,3-1841) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında preoperatif BNP T0 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,022).

Grup AF'nin medyan KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 değeri 481,6 (62,31-1930) pg/ml iken; AF gelişmeyen grubun medyan KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 değeri 140,5 (15,61-721,5) pg/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında KPB sonlandırıldıktan sonra peroperatif BNP T1 zamandaki ölçümler açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,304).

Grup AF'nin medyan postoperatif 4 saatde BNP T2 değeri 1040 (302,7-4098) pg/ml iken; AF gelişmeyen grubun medyan postoperatif 4 saatde BNP T2 değeri 467,7 (151-3255) pg/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arasında postoperatif 4 saatde BNP T2 zamandaki ölçümler açısından farklılık bulunmamıştır (P=0,094).

Grup AF'nin medyan postoperatif 12 saatde BNP T3 değeri 1574 (444-8564) pg/ml iken; AF gelişmeyen grubun medyan postoperatif 12 saatde BNP T3 değeri 1415 (450-20430) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında postoperatif 12 saatde BNP T3 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,004).

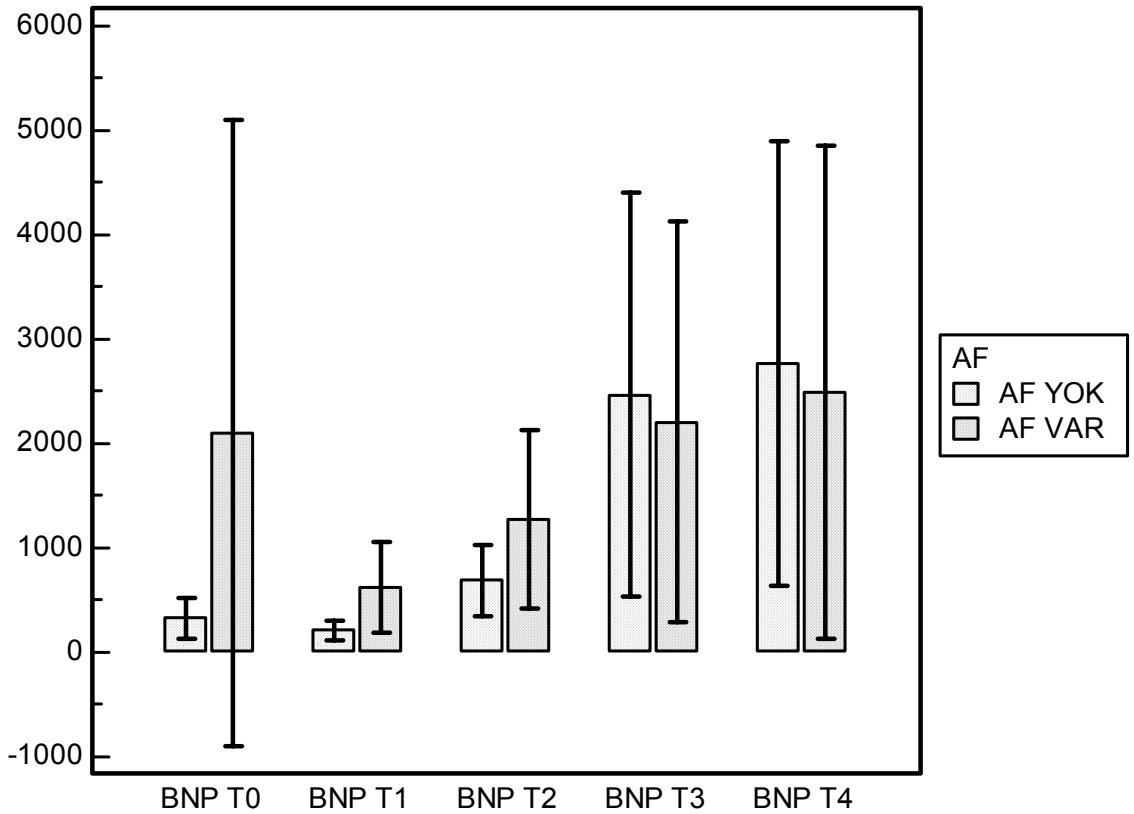
Grup AF'nin medyan postoperatif 24 saatde BNP T4 değeri 1687 (394-10382) pg/ml iken; AF gelişmeyen grubun medyan postoperatif 24 saatde BNP T4 değeri 1627 (470-22516) pg/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında postoperatif 24 saatde BNP T4 zamandaki ölçümlere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (P=0,001). İki grup arasında pre ve postoperatif BNP düzeyleri Tablo-8'de özetlendi.

Tablo-8: AF grubu ve AF gelişmeyen hastaların pre ve post-op BNP değerleri.

	AF Grubu n=9	AF Gelişmeyen Grup n=21	P
Preoperatif BNP T0	689.4 (102.9-12225)	171.5 (19.3-1841)	0,022
Peroperatif BNP T1	481.6 (62.31-1930)	140.5 (15.61-721.5)	0,304
Postoperatif BNP T2	1040.0 (302.7-4098)	467.7 (151-3255)	0,094
Postoperatif BNP T3	1574.0 (444-8564)	1415.0 (450-20430)	0,004
Postoperatif BNP T4	1687.0 (394-10382)	1627.0 (470-22516)	0,001

BNP: Brain natriüretik peptid. **T:** Zaman

Veriler medyan (min-max) şeklinde ifade edilmiştir, P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil-11: AF grubu ve AF gelişmeyen hastaların pre ve post-op BNP düzeyleri.

Tablo-9: A grubu hastalarının BNP düzeyleri ile korelasyonu

		BNP_T0	BNP_YD1	BNP_YD2	BNP_YD3	BNP_YD4
YAŞ	r	-	-	-,955**	-	-
	p	0,09	0,699	0,001	0,192	0,129
BMI	r	-	-	-	-	-
	p	0,76	0,148	0,645	0,702	0,645
EF	r	-	-	-	-	-
	p	0,758	0,332	0,53	0,758	1
euroSCORE	r	-	-	-	-	-
	p	0,29	0,842	0,628	0,29	0,383
NYHA Class	r	-	-	-	-	-
	p	0,144	1	0,144	1	0,661
ÜRE	r	-	-	-	-	-
	p	0,641	0,908	0,758	0,613	0,613
KRETİNİN	r	-	-	-	-	-
	p	0,337	0,819	0,482	0,094	0,18
X_KLEMP	r	-	-	-	-	-
	p	0,355	0,969	0,848	0,969	0,758
KPB	r	-	-	-	-	-
	p	0,76	0,819	0,819	0,819	0,939
DAS	r	-	-	-	-	-
	p	0,873	0,408	0,658	0,905	0,968
LAD	r	-	-	-	-	-
	p	0,758	0,758	1	0,53	0,758
CX	r	-	-	-	-	-
	p	1	0,174	0,486	0,865	0,865
DRENAJ	r	-	-	-	-	-
	p	0,846	0,111	0,35	0,938	0,816
YB_SÜRE	r	-	-	-	-	-
	p	0,867	0,463	0,579	0,18	0,18
HAST_YATIŞ	r	-	-	-	-	-
	p	0,432	0,052	0,589	0,702	0,383

BMI: Vücut kitle indeksi. **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu. **EuroSCORE:** Açık kalp cerrahisi sonuçlarının Avrupa kardiyak risk skorlama sistemi. **NYHA Class:** New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflaması. **KAH:** Koroner arter hastalığı. **MI:** Miyokard infarktüsü. **KPB:** Kardiyopulmoner bypass. **LAD:** Sol ön inen arter. **Cx:** Sirkumfleks arter. **RCA:** Sağ koroner arter. **DAS:** Distal anostomoz sayısı. **X_KLEMP:** Kros klemp. **YB_SURE:** Yoğun bakım kalış süresi. **HAST_YATIŞ:** Hastane yatış süresi.

Pre ve postoperatif BNP düzeyleri ile A grubu hastalarının preoperatif, operatif ve postoperatif veriler arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo-9). Analiz sonucunda sadece yaş ile BNP T2 düzeyleri arasında

anlamli korelasyon, negatif yonlu dogrusal iliski vardir (r= -0,96; P=0,001). Yas arttikca BNP T2 degeri azalir. Diğer bulgular için korelasyon saptanmadı.

Pre ve postoperatif BNP duzeyleri ile B grubu hastalarinin preoperatif, operatif ve postoperatif veriler arasin da korelasyon analizi yapıldı (Tablo-10).

Tablo-10: B grubu hastalarinin BNP duzeyleri ile korelasyonu.

		BNP T0	BNP T1	BNP T2	BNP T3	BNP T4
YAŞ	r	-	-	-	-	-
	p	0,158	0,174	0,545	0,955	0,866
BMI	r	-	-	-	-	-
	p	0,13	0,481	0,056	0,108	0,157
EF	r	-,468*	-	-	-	-
	p	0,024	0,812	0,074	0,062	0,053
euroSCORE	r	-	-	-	-	-
	p	0,561	0,544	0,494	0,59	0,459
NYHA Class	r	,686**	-	-	-	-
	p	0,000	0,685	0,294	0,068	0,153
ÜRE	r	-	-	-	-	-
	p	0,521	0,767	0,228	0,447	0,428
KREATİNİN	r	-	-	-	-	-
	p	0,129	0,93	0,571	0,458	0,404
X_KLEMP	r	-	-	-	-	-
	p	0,861	0,402	0,297	0,433	0,47
KPB	r	-	-	-	-	-
	p	0,886	0,277	0,524	0,222	0,209
DAS	r	-	-	-	-	-
	p	0,368	0,943	0,796	0,323	0,483
LAD	r	-	-	-	-	-
	p	0,616	0,568	0,568	0,525	0,722

CX	r	-	-	-	-	-
	p	0,967	0,25	0,477	0,981	0,691
RCA	r	-	-	-	-	-
	p	0,186	0,943	0,469	0,161	0,102
DRENAJ	r	-	-	-	-	-
	p	0,793	0,888	0,856	0,396	0,337
YB_SÜRE	r	-	-0,474*	-	-	-
	p	0,081	0,022	0,263	0,14	0,352
HAST_YATIŞ	r	-	-	-	-	-
	p	0,181	0,833	0,593	0,582	0,961

BMI: Vücut kitle indeksi. **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu. **EuroSCORE:** Açık kalp cerrahisi sonuçlarının Avrupa kardiyak risk skorlama sistemi. **NYHA Class:** New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflaması. **KAH:** Koroner arter hastalığı. **MI:** Miyokard infarktüsü. **KPB:** Kardiyopulmoner bypass. **LAD:** Sol ön inen arter. **Cx:** Sirkumfleks arter. **RCA:** Sağ koroner arter. **DAS:** Distal anostomoz sayısı. **X_KLEMP:** Kros klemp. **YB_SURE:** Yoğun bakım kalış süresi. **HAST_YATIŞ:** Hastane yatış süresi.

BNP T0 değeri ile preoperatif EF arasında negatif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r = -0,468$; $P = 0,02$). Preoperatif EF arttıkça BNP T0 değeri azalır. BNP T0 değeri ile NYHA Class I-IV arasında pozitif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r = 0,686$; $P = 0$).

NYHA Class I-IV azaldıkça BNP T0 değeri arttır. Yoğun bakım süresi ile BNP T1 değeri arasında negatif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r = -0,474$; $P = 0,02$). Yoğun bakımda kalış süresi arttıkça BNP T1 değeri azalır.

Pre ve postoperatif BNP düzeyleri ile AF grubu hastalarının preoperatif, operatif ve postoperatif verileri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo-11).

Tablo-11: AF grubu hastalarının BNP düzeyleri ile korelasyonu.

		BNP T0	BNP T1	BNP T2	BNP T3	BNP T4
YAŞ	r	-	-	-	-	-
	p	0,748	0,966	0,983	0,472	1
BMI	r	-	-	-	-	-
	p	0,732	0,265	0,765	0,406	0,224
EF	r	-	-	,690*	-	-
	p	0,069	0,629	0,04	0,286	0,213
euroSCORE	r	-	-	-	,667*	-
	p	0,632	0,914	0,269	0,05	0,248
NYHA Class	r	-	-	-	-	-
	p	0,127	0,638	0,217	0,476	0,638
ÜRE	r	-	-	-	-	-
	p	0,814	0,651	0,486	0,284	0,529
KREATİNİN	r	-	-	-	-	-
	p	0,139	0,732	0,668	0,7	0,966
X_KLEMP	r	-	-	-	-	-
	p	0,295	0,366	0,318	0,731	0,574
KPB	r	-	-	-	-	-
	p	0,057	0,295	0,075	0,915	0,731
DAS	r	,882**	-	-,757*	-	-
	p	0,002	0,219	0,018	0,199	0,63
LAD	r	-	-	-	-	-
	p	0,334	0,815	0,217	0,127	0,638
CX	r	-	-	-	-	-
	p	0,127	0,217	0,064	0,638	1
RCA	r	-	-	-	-	-
	p	0,154	0,593	0,791	1	0,791
DRENAJ	r	-	-	-	-	-
	p	0,896	0,464	0,522	0,694	0,253
YB_SÜRE	r	-	-	-	-	-

	p	0,117	0,399	0,344	0,742	0,851
HAST_YATIŞ	r	-	-	-	-	-
	p	0,099	0,798	0,516	0,576	0,606

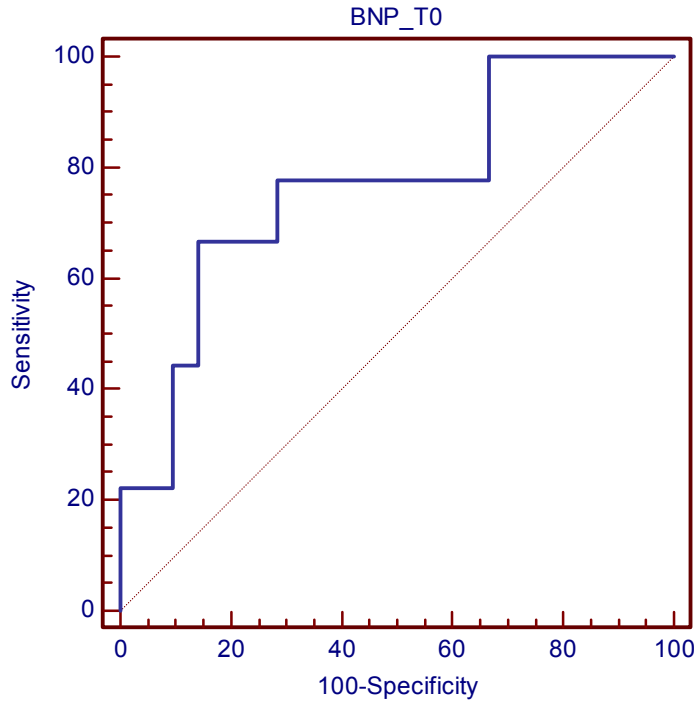
BMI: Vücut kitle indeksi. **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu. **EuroSCORE:** Açık kalp cerrahisi sonuçlarının Avrupa kardiyak risk skoruması sistemi. **NYHA Class:** New York kalp cemiyeti fonksiyonel sınıflaması. **KAH:** Koroner arter hastalığı. **MI:** Miyokard infarktüsü. **KPB:** Kardiyopulmoner bypass. **LAD:** Sol ön inen arter. **Cx:** Sirkumfleks arter. **RCA:** Sağ koroner arter. **DAS:** Distal anastomoz sayısı. **X_KLEMP:** Kros klemp. **YB_SURE:** Yoğun bakım kalış süresi. **HAST_YATIŞ:** Hastane yatış süresi.

BNP T2 değeri ile preoperatif EF arasında pozitif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r=0,690$; $P=0,04$). Preoperatif EF azaldıkça BNP T2 değeri artır. BNP T3 değeri ile euroSCORE arasında pozitif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r=0,667$; $P=0,05$), euroSCORE azaldıkça BNP T3 değeri artır. Distal anastomoz sayısı ile BNP T0 arasında pozitif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r=0,882$; $P=0,002$). Distal anastomoz sayısı azaldıkça BNP T0 değeri artır. Distal anastomoz sayısı ile BNP T2 arasında negatif yönlü doğrusal ilişki vardır ($r= -0,757$; $P=0,018$). Distal anastomoz sayısı çoğalınca BNP T2 değeri azalır.

Perfüzyon süresi ile BNP T0 arasında anlamlı korelasyon ilişkisi vardır ($P=0,05$).

AF oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Lojistik Regresyon Analizi yapıldı. Modele preoperatif EF, preoperatif Üre, BNP T0, BNP T3, BNP T4 değerleri alındı. Lojistik Regresyon (LR) modeli anlamlı bulunmuştur ($P= 0.05$).

AF grubu hastalarının en yüksek, peak BNP T0 değerini belirlemek için ROC Analizi yapılmıştır. Pik değer, cut off değeri $>576,4$ pg/ml olarak bulundu. ROC eğrisinin altında kalan alan (EAK) = $0,767$; $P=0,0094$ bulundu. Duyarlılık % $66,67$; özgüllük $85,71$ olarak hesaplanmıştır.



Şekil-10: AF grubu hastalarının en yüksek, BNP T0 pik değeri.

BNP T0 için AF gelişimine yönelik cut-off (kesim noktası) değerini belirlemek için ROC Analizi yapılmıştır. Tanısal değer, ilgili kesim noktası 102,9 pg/ml olarak bulunmuştur. ROC eğrisinin altında kalan alan (EAK) = 1,000; P<0,001 bulundu. Duyarlılık %88,89; özgüllük %100 olarak hesaplanmıştır. Preoperatif 102,9 pg/ml BNP değerinin postoperatif AF gelişmesi açısından % 88,89 sensitif, % 100 spesifik, % 100 pozitif prediktif kestirim değeri, % 87,5 negatif prediktif kestirim değeri görüldü.

Tablo-12: BNP T0'ın postoperatif AF gelişimi açısından tanısal değerleri.

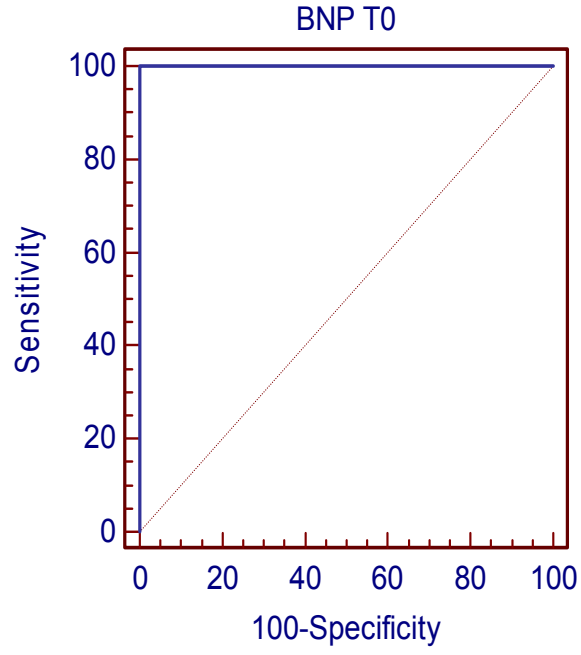
BNP(pg/ml)	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
102,9	88,89	100	100	87,5

Eğri altında kalan alan 1.0 (% 95 confidence interval 0,792-1,000)

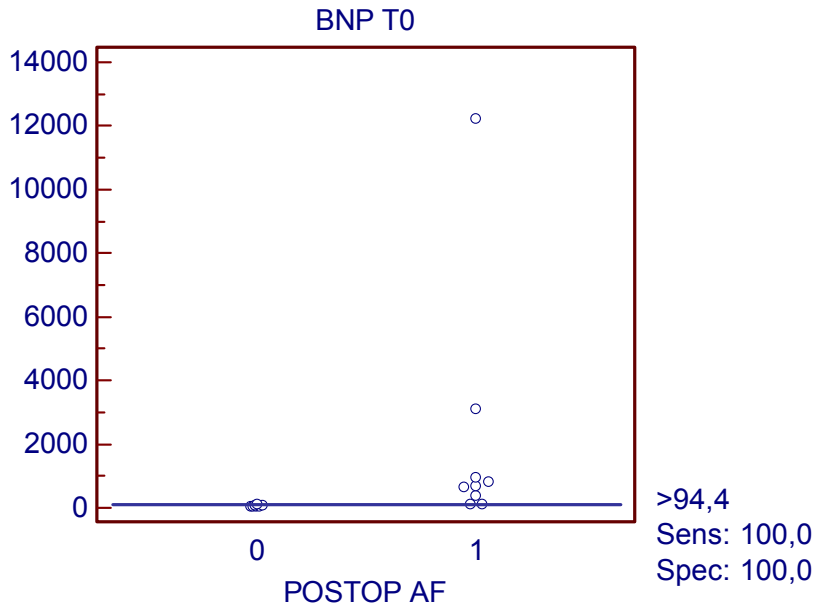
BNP= Brain Natriüretik Peptid

PPD= Pozitif Prediktif Değer

NPD= Negatif Prediktif Değer



Şekil-11: BNP T0 için ROC eğrisi.



Şekil-12: BNP T0'ın postoperatif AF gelişimi için prediktör, tanı değeri.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Açık kalp cerrahisi, postoperatif kardiyak olaylar için önemli risk ile birliktelik gösterir. Kalp cerrahisi hastalarında postoperatif mortalite, morbidite ve hastanede yatış süresi için prediktör olması düşünülen multifaktöriyel risk indeksleri henüz geliştirilme aşamasındadır. Kalp cerrahisi hastalarında halen preoperatif risk değerlendirmesi için bir altın standart bulunmamaktadır (6).

Açık kalp cerrahisi sonrası komplikasyon ve mortalite için erken tanı ve risk derecelendirilmesi çok önemlidir. Postoperatif inotropik desteğe gereksinim, atriyal fibrilasyon (AF) gibi ritm bozukluğu gelişimi, intraaortik balon pompası gibi mekanik destek ihtiyacı, hemodiyaliz gereksinimi, uzamış ventilasyon süresi, uzamış yoğun bakım ve hastane yatış süreleri, postoperatif enfeksiyon gelişimi ve postoperatif serebrovasküler hastalık kardiyak cerrahi sonrasında görülen başlıca morbidite belirteçleridir (136).

Postoperatif kardiyak komplikasyonları öngörmeye biyolojik markırlar kullanılabilir (147). Plazma norepinefrin, faktör- α , ANP ve yakın zamanda çalışılmaya başlanan BNP kardiyak performans ve postoperatif kardiyak komplikasyonlar için prediktör olduğu düşünülen biyokimyasal markırlardır (175). Yapılan çalışmalarda, açık kalp ameliyatlarından sonra BNP seviyeleri ile miyokardiyal iskemi, kreatin kinaz-MB ve ventriküler fonksiyonun iyileşmesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (177, 178).

BNP atriyal doku ve beyinde bulunmakla birlikte ana üretim yeri ventrikül miyokardıdır (179). İlk keşfinden sonra genellikle kardiyolojik açıdan kullanılmış ve bir biyolojik markır olarak kalp yetmezliğinin tanısında, prognozunun ve medikal tedavinin başarısının takibinde kullanılmıştır (180, 181). Benzer olarak BNP seviyelerinin koroner arter hastalığı, ventrikül hipertrofisi, diastolik fonksiyon bozukluğu ve yaş ile bağlantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (181, 182).

Preoperatif BNP ve NT-proBNP düzeyinin kardiyak cerrahi sonrası postoperatif komplikasyonları öngörmeye euroSCORE kadar değerli olabileceği bildirilmiştir (183). Ayrıca koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası

kısa ve orta dönem sonuçları tahmin etmede yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (184, 185).

Postoperatif BNP ve NT-proBNP düzeylerinin yüksekliğinin, postoperatif kardiyak disfonksiyon, uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış süresi, postoperatif kısa-orta dönemde yeni kardiyak olay, hastane içi mortalite ve bir yıllık mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (186, 187).

Kerbaul ve ark. (188) off pump yapılan olgularda preoperatif ve postoperatif erken dönem BNP ölçümlerinin postoperatif kardiyak olayları öngörebileceğini belirtmişlerdir.

Danova ve ark. (189) çalışan kalpte ve konvansiyonel yöntemle KABC yapılan olgularda postoperatif BNP düzeylerini karşılaştırmışlar ve iki cerrahi teknik arasında anlamlı bir fark saptamamışlar.

KABC sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış fakat bunun nedeni tam olarak çözülememiştir (142). Çeşitli çalışmalarda BNP seviyelerinde artışın 4. saatte başladığı, 4-6. günlerde pik seviyeye ulaştığı ve bu durumun haftalarca devam ettiği gösterilmiştir (142, 147, 190). Bizim çalışmamızda KPB kullanılarak izole KABC uygulanan hasta grubunda postoperatif BNP T2, BNP T3 ve BNP T4 değerleri preoperatif BNP T0 değerlerine göre anlamlı şekilde yükselmiştir.

Mair ve ark. (191) yaptıkları çalışmada koroner sinüsteki akut BNP yükselmelerinin, kardiyoplejik KPB sonrası reperfüzyon esnasında meydana geldiğini saptamışlardır.

Morita ve ark. (192) tarafından akut MI sonrası BNP seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Goetze ve ark. (193) üç damar hastası koroner baypas yapılan, stabil angina pectorisli perkütan intrakoroner girişim yapılan, koroner arter hastalığı olmayan dilate kardiyomyopati hastaları ve kontrol grubunu karşılaştırmışlar. Sol ventrikül disfonksiyonu olmayan miyokardiyal iskemili olgularda, kardiyak BNP gen ekspresyonunun ve plazma BNP ve NT-proBNP konsantrasyonlarının arttığını tespit etmişler. Böylece artmış BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ille de kalp yetmezliğini göstermek zorunda olmadığı, miyokardiyal iskemi nedeniyle de yükselebileceği sonucuna varılmıştır.

KPB sırasında ve sonrasında gelişen iskemi reperfüzyon hasarına karşı kalbin korunması KABC yapılan hastalarda önemli bir durumdur. Ventrikül orijinli olup miyokard hasarına karşı koruyucu mekanizma ile salınımı artan BNP ve NT-proBNP düzeyinin operasyon sırasındaki değişikliklerini Avidan ve ark. (144) incelemiş ve kros klemp konulduktan 5 dakika sonra azalma, sonraki iki saatde sürekli artış saptamışlardır. Kros klemp sırasındaki düşüşün nedenini koroner sinüsten aldıkları kan örneğinin bu bölgedeki staza bağlamışlardır. Ayrıca BNP salınımının ventriküler dolum ve ejeksiyon sırasında daha fazla olduğu düşünüldüğü için ikinci saatten sonra görülen artış bu şekilde açıklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kros klemp altında ve KPB sonlandığı zaman BNP T1 değerlerinde azalma, postoperatif 4.12. 24. saatlerdeki BNP T2, BNP T3, BNP T4 değerlerinde artış görülmüştür.

Sarıbülbül ve ark.(176)'nın yaptığı, BNP ile KABC ile ilişkili durumların incelendiği ve 26 hastanın değerlendirildiği prospektif çalışmada BNP düzeyi preoperatif, kros klemp konulduktan 3 saat sonra, 24 saat sonra ve postoperatif 5. günde olmak üzere toplam dört kez ölçülmüş ve BNP düzeylerinin değişiklikleri değerlendirilmiştir. Miyokard infarktüsü öyküsü ve preoperatif EF düşüklüğü ($EF \leq 40$) olan hastalarda BNP düzeyi belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada preoperatif yüksek BNP seviyelerine sahip hastalarda kros klemp süreleri de daha yüksek olarak bildirilmiştir. Bu pozitif ilişki yüksek BNP seviyeleri ve uzamış kros klemp sürelerinin her ikisi de koroner arter hastalığının yaygın olması ile ilgili olabilir.

Berendes ve ark. (194), preoperatif BNP düzeyleri ile kros klemp süresi, perfüzyon süresi arasında korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir.

Bu çalışmaları göz önünde bulundurursak KABC sonrası BNP düzeyindeki artışı, aortik kros klemp ve iskemi reperfüzyon hasarına bağlamamız kabul edilebilir bir hipotez olabilir. Bizim çalışmamızda da preoperatif BNP düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığının bir belirteci olarak sayılabilecek olan preoperatif EF, NYHA Klas I-IV, KPB süresi, distal anastomoz sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı.

Kardiyak cerrahi sonrası erken iyileşme döneminde supraventriküler taşiaritmiler, özellikle atriyal aritmiler sık görülür. Postoperatif erken dönemde cerrahi ve anestezideki teknik ilerlemeler, miyokard korunmasındaki değişiklikler bile postoperatif atriyal aritmileri azaltmamıştır. Halen konvansiyonel yöntemle yapılan izole KABC sonrası %10–40 oranında atriyal aritmi gözlenmektedir (195). Bu aritmiler geçici ve benign olarak düşünülse de önemli klinik sonuçlara yol açar. AF, atriyal flutter ve atriyal taşikardi, kardiyak cerrahi sonrası sık görülen supraventriküler aritmilerdir. Bütün bu aritmiler benzer klinik bulgu verir ve benzer şekilde takip edilirler. Bu aritmilerin en sık görüleni ve klinik olarak en önemlisi atriyal fibrilasyondur (196). KABC sonrası ilk hafta içinde AF insidansı %5–40'dır (115).

Postoperatif atriyal fibrilasyon genellikle operasyondan 24–98 saat sonra görülür, en sık görüldüğü zaman postoperatif 2. gündür. Postoperatif atriyal fibrilasyonun olası komplikasyonları tromboembolik olaylar, hemodinamik insitabilite, uzamış hastane kalış süresi ve artmış tedavi maliyetidir. Postoperatif atriyal fibrilasyon bir hasta için tek başına en pahalı komplikasyon değildir, ama yarattığı ağırlaşma ve neden olduğu sonuçlarla kümülatif olarak çok pahalıya mal olur (197). AF ile atriyal kontraksiyonların kaybı sol ventrikül dolumunu %20–30 azaltır. Bu ise kalp hızının bozulması, kardiyak outputun düşmesi, pulmoner kapiller wedge basıncının ve sağ atriyal basıncın artması, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi ve hemodinaminin bozulmasıyla sonuçlanır (198).

Postoperatif AF'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak ileri yaş, erkek cinsiyet, intraaortik balon gereksinimi, postoperatif pnömoni gibi bazı prediktörler tespit edilmiştir (199).

Postoperatif AF patogenezinin multifaktöriyel olduğu, yaşın yanında operasyon sırasındaki kalbin manüplasyonu, myokardiyal iskemi, atriyal gerginlik, inflamasyon, kalbin yapısal bozukluğu ve sol atriyal basınç artışı nedeniyle oluşan diyastolik disfonksiyonunda etkili oldukları bilinmektedir (175). Sol atriyal basıncın operasyon sırasında da artabilmesi AF'yi tetikleyebilir. Eğer preoperatif dönemde sol atriyal basınç artıyor ve de beraberinde BNP düzeyi artıyorsa bu preoperatif BNP yüksekliği olan hastalardaki postoperatif

AF gelişimini açıklar. Preoperatif dönemde AF gelişebilecek hastaların belirlenmesi profilaktik antiaritmik, ya da β bloker kullanımı açısından bize yardımcı olacaktır. Bir biyolojik markır olarak BNP'nin bu oldukça sık ve önemli komplikasyonun gelişmesindeki prediktif özelliğini araştırdığımızda univaryant analiz sonucunda düşük preoperatif EF ile birlikte postoperatif AF gelişiminde en önemli prediktörler olduğunu gördük.

Jazi ve ark. (200) yaptıkları çalışmada minimum P dalga süresi, P dalga dispersiyonu ve preoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonunun izole KABC sonrası gelişen postoperatif AF'nin iyi prediktörleri olduğunu göstermişler. Bizim çalışmamızda postoperatif AF gelişen hastaların preoperatif EF değerleri ortalama %40 iken; postoperatif AF gelişmeyen hastaların preoperatif EF değerleri ise ortalama %55 olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak preoperatif düşük EF ile postoperatif AF arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (P=0,032).

Framingham çalışmasında tüm popülasyonda AF görülme oranı %1,7 olarak bildirilmiş ve yaşa bağımlı olarak 70 yaş ve üzeri grupta %2-4 seviyesine ulaşmaktadır (201). İskemik kalp hastalığı olan grup hastalarda ise bu oran cinse ve hastalığın yaygınlığına bağımlı olarak %4,8-%6,8 aralığındadır. İleri yaş KABC sonrası postoperatif dönemde AF gelişimi açısından iyi dökümante edilmiş bir risk faktörüdür. Yaşın artması ile birlikte atriyal dilatasyon gibi yapısal değişiklikler, kas atrofisi, azalmış iletim dokusu ve kalbin uyarı iletim hızında azalma olmaktadır (113, 114). Nodal liflerin kaybı, sinoatriyal düğümde fibröz ve adipoz doku artışı, atriyumda fokal amiloid birikimi, diğer yapısal değişikliklerdir (115). Ayrıca ileri yaş, sirkülasyonda artmış norepinefrin seviyeleri ile ilişkilidir (116, 118, 121, 202-206).

Ata ve ark. (207) yaptıkları 144 hasta sayısı olan çalışmada postoperatif AF gelişen hastalarla ileri yaş arasında anlamlı ilişki tespit etmişler. Çalışmada gösterilen postoperatif AF gelişen 36 hastanın yaşı 64 yaş ve üstü olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların preoperatif BNP seviyeleri ile postoperatif AF arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda postoperatif AF ile ileri yaş arasında ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın mali imkanlar dolayısıyla azlığı ve

çalışmamızda postoperatif AF gelişen hastaların yaş ortalamasının 57 (48-74) bulunmasıydı. Bunun yanı sıra daha önce bazı çalışmalar tarafından postoperatif AF gelişmesi açısından risk faktörleri olduğu gösterilen hipertansiyon, erkek cinsiyet, postoperatif göğüs drenajı gibi faktörler bizim çalışmamızda univaryant analiz sonucunda istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (144, 208-210).

Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif BNP'nin yüksek değerlerinin postoperatif AF gelişmesi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (136, 175). Hatta BNP'nin ileri yaştan daha kuvvetli bir belirleyici olduğu düşünülmektedir.

Preoperatif EF'nin yanı sıra bizim çalışmamızda preoperatif BNP seviyesi de postoperatif AF gelişimi açısından önemli bir prediktör olarak bulunmuştur ($P=0,022$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde Wazni ve ark. (175) koroner bypass cerrahisi ve kapak cerrahisi geçiren retrospektif 1087 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada preoperatif yüksek BNP düzeylerinin postoperatif AF gelişimi açısından bağımsız risk faktörü, güçlü bir prediktörü olduğunu buldular. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması ve KPB kullanılarak izole KABC sonrası atriyal fibrilasyon gelişimini göstermemesi çalışmayı sınırlamıştır.

Song ve ark. (211) KPB olup olmamasına göre off-pump ve on-pump olmak üzere 20'şer kişi olarak iki gruba ayrılan toplam 40 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada ANP ve BNP'nin ve bununla birlikte 14 ayrı faktörün koroner bypass operasyonu geçiren hastalardaki düzeyleri incelenmiş ve postoperatif dönemde BNP düzeyinin çok yavaş bir şekilde düştüğünü ve operasyon öncesi düzeylerine ulaşmadığını saptamışlardı. Peak plazma BNP düzeyinin kros klemp zamanı ve postoperatif AF ile ilişkili olduğunu, AF gelişen tüm hastalarda BNP peak düzeyinin 450 pg/ml'in üzerine çıktığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda literaturla uyumlu olarak, postoperatif AF gelişen tüm hastalarda preoperatif BNP peak düzeyi yapılan ROC analizi sonucu $>576,4$ pg/ml olarak bulunmuştur ($P=0,022$). Bu da bize preoperatif BNP düzeyi yüksekliğinin postoperatif gelişen AF için güçlü bir prediktör olduğunu ve klinikte yararlı bir markır olarak kullanabileceğimizi göstermektedir.

Tekrarlayan atriyal fibrilasyonu olan radyofrekans ablasyon ile sinüs ritmine dönen 87 hastanın ANP ve BNP düzeyleri Uijl ve ark. (212) yaptıkları çalışmada incelenmiş ve sinüs ritmine dönen hastaların proBNP düzeylerinde belirgin bir azalma saptamışlardır. BNP düzeylerinde azalma ventrikül fonksiyonunun iyileşmesinin göstergesidir. Postoperatif 6 ay boyunca holter EKG ile takip edilerek rekürren AF gelişen hastalar saptanmıştır. Radyofrekans ablasyon sonrası sinüs ritmine dönen hastaların %24'ünde rekürren AF görülmüş ve bu hastaların BNP düzeyleri incelendiğinde sinüs ritminde kalan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Cuthbertson ve ark. (136) postoperatif AF'yi natriüretik peptidler ve ekokardiografik parametlerle öngörmek amacıyla KPB kullanılarak izole KABC yapılan (kapak cerrahisi ve AF öyküsü olan hastalar çıkarılarak) 275 hasta sayılı çalışmada preoperatif ekokardiografileri yapılmış, BNP ve NT-proBNP düzeyleri operasyondan 24 saat önce incelenmiş ve postoperatif 30 gün AF gelişimi elektrokardiyografi ile izlenmiştir. Postoperatif 107 (%39) hastada AF gelişmiş ve ekokardiografik parametrelerden sadece transmitral akım velositesinin atriyal fibrilasyonu öngördüğü saptanmıştır. KABC sonrasında AF gelişen hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli analiz sonucu her iki natriüretik peptidin bağımsız bir prediktör olduğu tespit edilmiş, ancak sol ventrikül sistolik fonksiyon ve dolum basıncını da içeren ekokardiografik parametrelerin hiçbirisinin bağımsız bir prediktör olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların sadece preoperatif LVEF ölçümleri yapılmış olup LVEF>%30 olanlar çalışmaya alınmıştır. Postoperatif dönemde AF gelişen hastaların izlemi sırasında uzun süre persiste eden artmış ventriküler yanıtı AF ve hemodinamik bozukluğa sebep olacak komplikasyon gelişmediğinden hastalarda LVEF ölçümleri tekrarlanmamıştır.

Gasparovic ve ark. (213) KABC'ne alınan 215 hastanın NT-proBNP, troponin T, transkoroner laktat gradiyenti ve CRP'nin postoperatif AF gelişimi ile ilişkisini incelemişler. Sadece NT-proBNP ve ileri yaşın bağımsız bir belirteç olduğu, ancak CRP'nin prediktif olmadığı gösterilmiştir.

Provenchere ve ark. (147) KABC ve mitral kapak cerrahisine alınan 93 hastada yaptıkları çalışmada preoperatif BNP düzeyleri ile postoperatif AF gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır ve ayrıca KPB ve kros klemp süreleri ile postoperatif BNP düzeyleri arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada her iki parametrede de anlamlı ilişki saptanamama nedeni çalışmaya kapak cerrahisine alınan hastaları dahil edilmesi olabilir.

Cosgrave ve ark. (148), yaptıkları çalışmada sol ventrikül disfonksiyonu olmayan ve KABC'ne alınan hastalarda, postoperatif AF gelişen hastalarla AF gelişmeyen hastaları karşılaştırdılar. Postoperatif 24. saatteki BNP düzeylerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadılar. Ancak postoperatif 48. saat BNP düzeylerinde AF gelişen grupta diğer gruba oranla anlamlı yükselme olduğu saptanmış ve ortalama AF başlanğıc zamanı 60 ± 27 saat olarak ölçtüler. Avidan ve ark. (144) yaptıkları çalışmada, postoperatif yüksek BNP değerleri ile AF'nin birliktelik gösterdiğini saptadılar. Provenchere ve ark. (147)'da AF gelişen hasta grubunda postoperatif 24. saat BNP değerinin, preoperatif BNP değerine oranla anlamlı şekilde yükseldiğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalar ile korele olarak postoperatif yüksek BNP değerleri ile atriyal fibrilasyon birlikteliği mevcuttu (BNP T3 için $P=0,004$; BNP T4 için $P=0,001$).

Bizim çalışmamız preoperatif BNP değerinin postoperatif AF gelişimi açısından bir risk faktörü olduğunu gösterirken, ROC analizi sonucu postoperatif AF gelişimi açısından $>102,9$ pg/ml değerini cut-off, tanısal değeri olarak belirledik ki; bu değer literatürde çeşitli çalışmalarda prognostik cut-off değeri olarak bulunan 100–500 pg/ml değerleri aralığına uyum göstermektedir (6, 214–216). Yinede bu geniş aralıktaki cut-off değerlerinin netleştirilmesi için daha geniş ve farklı çalışmaların yapılması gereklidir. Ayrıca postoperatif AF gelişen hastaların preoperatif BNP peak, en yüksek değerini de ROC analizi sonucu $>576,4$ pg/ml olarak belirledik. Bu değerde literatürde bulunan preoperatif BNP peak değeri ile uyum göstermektedir (211).

Bizim çalışmamızda %100 özgüllük, % 88,89 duyarlılık, % 87,5 negatif prediktif değer, %100 pozitif değer ve $>102,9$ pg/ml tanı değerinin bu-

lunması preoperatif BNP seviyelerinin postoperatif AF gelişimi açısından geliştirilecek risk endekslerinin önemli bir parçası olarak kullanılmasının daha doğru olacağını düşündürmektedir. Bu amaçla oluşturulacak risk endekslerinin içerisinde özellikle ejeksiyon fraksiyonu ve preoperatif BNP düzeyi kullanılabilir. Örneğin; bizim çalışmamızda preoperatif ortalama EF %40 değeri ve 103 pg/ml düzeyi üzerinde preoperatif BNP seviyesi görülen 9 hastada (%30) postoperatif AF geliştiği tespit edilmiştir. Bu şekilde oluşturulacak risk endeksleri içerisinde eklenecek diğer bazı risk faktörleri ile bu öngörü yüzdeleri daha üst düzeylere taşınabilir.

Çalışmamıza alınan olgu sayısının mali imkanlar dolayısıyla azlığı, postoperatif dönemde sürekli holter monitorizasyonu yapılmayışı çalışmamızın limitasyonları olarak sayılabilir. Sürekli holter monitorizasyonu kullanılan bir çalışmada postoperatif AF insidansı %41 bulunmuş iken, aralıklı EKG takibi ile bu oran %20 olarak bulunabilmiştir (118). Ancak bizim çalışmamızda izole koroner arter bypass cerrahisi sonrası klinik olarak önemli kabul edilebilecek olan ve tedavi gerektiren postoperatif AF olguları çalışmaya tamamı ile dahil edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızın limitasyonlarını da göz önünde bulundurarak preoperatif BNP düzeyleri kardiyopulmoner bypass kullanılarak uygulanan izole koroner arter cerrahisi sonrası hastalığının yaygınlığı, distal anastomoz sayısı ve perfüzyon süresinin uzunluğu ile korele olarak postoperatif dönemde yükselmektedir. Ayrıca yüksek preoperatif BNP düzeyi düşük ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte postoperatif dönemde AF gelişmesi açısından istatistiki olarak anlamlı seviyede birliktelik göstermektedir.

Kalp cerrahisi hastalarında halen preoperatif risk değerlendirmesi için bir altın standart bulunmamaktadır. Postoperatif mortalite ve morbidite için prediktör olması düşünülen multifaktöriyel risk endeksleri henüz geliştirilme aşamasındadır. Postoperatif kardiyak komplikasyonları öngörmede biyolojik markırlar kullanılabilir. Bu markırlardan BNP son zamanlarda üstünde sıklıkla çalışılan kardiyak bir hormondur. Biz çalışmamızda preoperatif ve postoperatif BNP düzeyleri ile kardiyopulmoner bypass kullanılarak izole koroner arter cerrahisi uygulanan hasta grubunda BNP düzeylerinin

postoperatif dönemde nasıl etkilendiğini ve postoperatif AF gelişimi açısından prediktif özelliğini inceledik.

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

Preoperatif BNP düzeyleri ile ejeksiyon fraksiyonu, uygulanan distal anastomoz sayısı, kullanılan greft sayısı ve perfüzyon süresi arasında anlamlı korelasyon olduğunu ve postoperatif dönemde BNP düzeylerinin preoperatif BNP düzeyi ile korele olarak artış gösterdiğini gözlemledik. Postoperatif BNP düzeylerindeki artışın distal anastomoz sayısı ve euroSCORE değerleri arasında postoperatif AF gelişen hastalarda anlamlı korelasyon olduğunu gözlemledik. Postoperatif AF gelişen hastalarda postoperatif BNP T3 ve BNP T4 düzeylerindeki yüksekliğin distal anastomoz sayılarının fazlalığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu korelasyonlar preoperatif yüksek BNP düzeylerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile bağlantılı olduğunun göstergesi olabilir.

Univaryant analizi sonucunda preoperatif BNP T0 ve postoperatif BNP T3, BNP T4 düzeyleri ile postoperatif AF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Çalışmamızda lojistik regresyon analizi sonucunda düşük preoperatif ejeksiyon fraksiyonu ve yüksek preoperatif BNP düzeyleri mevcutsa bu iki değişkenin postoperatif AF gelişimi açısından lojistik modelin istatistiksel anlamını devam ettirdiğini gözlemledik. Yapılan ROC curve analizi sonucunda preoperatif BNP düzeyinin %100 pozitif prediktif değerinin bulunması izole KABC sonrası AF gelişiminin öngörülmesi açısından preoperatif BNP düzeyinin ve düşük ejeksiyon fraksiyonunun da değerlendirme içerisine alındığı, daha iyi homojenize edilmiş geniş hasta gruplarında yapılacak risk endekslerinin oluşturularak bu önemli komplikasyondan korunma amaçlı

profilaktik önlem alınması için bir tedavi algoritması oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fuster V. Epidemic of cardiovascular and stroke: the three main challenges. *Circulation* 1999; 1132-7.
2. Carrel A. On the experimental surgery of the thoracic aorta and the heart. *Ann Surg* 1910; 52: 83-95.
3. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I Guinea pig *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
4. Henry JP, Pearce JW. The possible role of cardiac atrial stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956; 131: 572-85.
5. Maisel A. B type natriuretic peptide levels: diagnostic and therapeutic potential. *Cardiovasc Toxicol* 2001; 1: 159-64.
6. Fox AA, Sherman SF, Collard CD, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 452-61.
7. Tavakol M, Hassan KZ, Raushan K, et al. Utility of brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 802-8.
8. Lewis T. Auricular fibrillation: a common clinical condition. *Br Med J* 1909; ii: 1528.
9. Cresswell LL, Schuessler RB, Rosenblom M, Cox JL. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 539-59.
10. Ommen SR, Odel JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *NEJM* 1997; 336: 1429-34.
11. Creswell LL: Postoperative atrial arrhythmias. Risk factors and associated adverse outcomes. *Thorac an Cardiovasc Surg* 1999; 11: 303-7.
12. Siebert J, Anisimowicz L, Lango R, et al. Atrial fibrillation after coronary artery surgery bypass grafting: Does the type of procedure influence the early postoperative incidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 455-9.
13. Mathew JP, Parks R, Savino JS, 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.
14. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, Aggarwald A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: A major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-13.
15. Connolly JE. The development of coronary artery surgery: Personal recollections. *Texas Heart Inst J* 2001; 29: 10-4.
16. Beck CS, Tichy VL, Moritz AR. Production of a collateral circulation to the heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1935; 32: 759-61.

17. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *J Thorac Surg* 1949; 18: 839-50.
18. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171.
19. Kirklin JW, Brian G. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease. In: Kirklin JW, Brian G (eds). *Cardiac surgery*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone Inc; 1993. 285-382.
20. Shumacker HB. *The evolution of cardiac surgery*. Bloomington:Indiana University Press; 1992.
21. Favalaro RG. Critical analysis coronary artery bypass graft surgery: A 30-year journey. *J An Coll Cardiol* 1998; 31: 1B-63B.
22. Favalaro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg* 1968; 5: 334-9.
23. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, et al. Influence of the internal mammary artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986; 314: 1-6.
24. European Coronary Surgery Study Group. Long term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.
25. Coronary Artery Surgery Study (CASS) Group. Principal investigators and their associates. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery randomized trial. *N Engl J Med* 1988; 310: 750-8.
26. Coronary artery surgery study (CASS) Group. A randomized trial of coronary artery bypass surgery randomized study. *Circulation* 1983; 68: 951-60.
27. Von Frey M, Gruber M. Untersuchungen uber den Stoffwechsel Isolierter Organe. Ein respirations-apparat fur isolierte organe. *Virchows Arch Physiol* 1885; 9: 519-32.
28. Jacobjc. Ein Beitrag zur technik der kunstlichen durchblutung uberlebender organe. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1895; 36: 330-48.
29. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE, et al. Development of pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients and application to one case. *Ann Surg* 1951; 134: 709-21.
30. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. The result of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 101: 446.
31. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Mayo Clinic Proc* 1955; 30: 201.
32. De Wall RA, Fraser JG, Najafi H, et al. A hard-shell temperature-controlling disposable blood oxygenator. Use in clinical open- heart surgery. *JAMA* 1966; 197: 1065-8.
33. 100,000 Hearts: A Surgeon's Memoir by Denton A. Cooley. MD. Allen B. Weisse Proc (Bayl Univ. Med Cent) 2012; 25: 297-9.

34. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW. Cardiopulmonary bypass: studies on its damaging effects. *Blood Purif* 1987; 5: 168-78.
35. Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, et al. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures. 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg* 2002; 73: 480.
36. Büket S, Engin Ç, Uç H. Kardiyopulmoner bypass. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T (editörler). *Kalp ve damar cerrahisi: Kalp-akciğer makinesi*. 1. baskı. Ankara: MN& Medikal Nobel Türkiye: 2004: 115-50.
37. Dow JW, Dickson JF, Hammer NA, Daddoys HL. Anaphylactoid hchock due to hom ologous. *Blood Exchange in the dog. J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 39: 449-56.
38. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypas. *An Thorac Surg* 2002; 74: 296-7.
39. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Steward RW, Samuelson P. Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypotermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 239-48.
40. Schaff HV. New Surgical technigues; implications for the cardiac anesthesiologist; mini thoracotomy without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 112: 6-9.
41. Ergin MA, Gala JD, Lansman SL, et al. Hypotermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinations of operative mortality and neurologic out-come. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 788-9.
42. Johnson M, Haddix T, Pohlman T, Varrier ED. Hypothermia reversibly inhibits endothelial cell expression of e-selectin and tissue factor. *J Card Surg* 1995; 10: 428-35.
43. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneursym surgery: clinical observation, experimental investigations and statistical analyses part 1. *Curr Probl Surg* 1992; 29: 819-912.
44. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 106: 19-31.
45. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacol Ther* 1988; 38: 169-200.
46. Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG, et al. The effects of shivering on oxygen consumption and carbondioxide production in patients rearming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 1988; 35: 332-7.
47. Hearse DJ, Steward DA, Braimbridge. Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res* 1975; 36: 481-9.
48. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ Res* 1991; 55: 135-7.
49. Beyesdorf F MD, Allen BS MD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL, Verrior ED (eds). *Advanced therapy in cardiac surgery*. Hamilton: B C Decker; 1999.

50. Demirkılıç U. Ekstrakorporal dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2008.
51. Levin ER, İsackson PJ, Hu RM. Endothelin increases atrial natriuretic peptide production in cultured rat diencephalic neurons. *Endocrinology* 1991; 128: 2925-30.
52. Ellis R, David G, Willis S. Natriuretic Peptides. *New Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
53. Saito Y, Nakao K, Arai H, et al. Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298-305.
54. Schulz-Knappe P, Forsmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forsmann WG. Isolation and structural analysis of urodilatin, a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 752-59.
55. Yandle TG, Richarda AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. Metabolic clearance rate and plasma half-life of alfa-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 1986; 38: 1827-33.
56. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic peptide. *Circ Res* 1988; 62: 191-5.
57. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
58. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-6.
59. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-36.
60. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 132-42.
61. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
62. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC Jr. BNP: Pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272: 1077-83.
63. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372-80.
64. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biyophys Res Commun* 1991; 180: 431-6.
65. Lang CC, Coutie WJ, Khong TK, Choy AM, Struthers AD. Dietary sodium loading increases plasma natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 1991; 9: 779-82.
66. Itoh H, Sagawa N, Nanno H, et al. Impaired guanosine 3',5' cyclic phosphate production in severe pregnancy induced hypertension with

- high plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides. *Endocr J* 1997; 44: 389-93.
67. Noritoshi N, Toshio N, Masaaki U, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patient with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
 68. Emily L, Anthony DM, Padma K, et al. Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
 69. Ivor G, Ralph S, Malcolm L, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aort stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
 70. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 754-65.
 71. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17: 1105-7.
 72. Goetze JP, Yongzhong W, Rehfeld JF, Jorgensen E, Kastrup J. Coronary angiography transiently increases plasma pro B type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2004; 25: 759-64.
 73. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis Angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-32.
 74. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, et al. Presence of *Dendroaspis* natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 126-30.
 75. Schirger JA, Heublein DM, Chen HH, et al. Renal actions of synthetic *dendroaspis* natriuretic peptide. *Kidney Int* 1999; 56: 502-8.
 76. Lainchbury JG, Lisy O, Burnet JCJ, Meyer DM, Redfield MM. Actions of a novel synthetic natriuretic peptide on hemodynamics and ventricular function in the dog. *Am J Physiol Reg Integrat Comp Physiol* 2002; 282: 993-8.
 77. Greenberg RN, Hill M, Crytzer J, et al. Comparison of effect of uroguanylin, guanylin and *Escherichia coli* heat stable enterotoxin Sta in mouse intestine and kidney: evidence that uroguanylin is an intestinal natriuretic hormone. *J Investig Med* 1997; 45: 276-83.
 78. Song DL, Kohse KP, Murad F. Brain natriuretic factor: Augmentation of cellular cyclic GMP, activation of particulate guanylate cyclase and receptor binding. *FEBS Lett* 1988; 232: 125-9.
 79. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-8.
 80. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238: 675-8.
 81. Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24. 11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol* 1996; 271: 373-80.

82. Charles CJ, Espiner EA, Richards AM. Cardiovascular actions of ANF contributions of renal, neurohumoral and hemodynamic factors in sheep. *Am J Physiol* 1993; 264: 533-8.
83. Lappe RW, Smits JF, Todt JA, Debets JJ, Wendt RL. Failure of atriopeptine II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ Res* 1985; 56: 606-12.
84. Wijayarante CN, Moulton PJA. The effect of human atrial natriuretic peptide on plasma volume and vascular permeability in normotensive subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 343-6.
85. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3871-6.
86. Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarius. *Hypertension* 1992; 19: 198-205.
87. Furuya M, Aisaka K, Miyazaki T, et al. C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 248-53.
88. Stockand JD, Sansom SC. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 9: 971-81.
89. Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature* 1987; 326: 697-8.
90. Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 1986; 231: 1572-3.
91. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250: 963-6.
92. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59: 132-42.
93. Kumar R, Cartledge WA, Lincoln TM, Pandey KN. Expression of guanylyl cyclase-A/ atrial natriuretic peptide receptor blocks the activation of protein kinase C in vascular smooth muscle cells. Role of cGMP dependent protein kinase. *Hypertension* 1997; 29: 414-21.
94. Kumar R, von Geldern TW, Calle RA, Pandey KN. Stimulation of atrial natriuretic peptide receptor/ guanylyl cyclase-A signaling pathway antagonizes the activation of protein kinase C-alpha murine Leydig cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1356: 221-8.
95. Blackburn RE, Samson WK, Fulton RJ, Stricker EM, Verbalis JG. Central oxytocin and ANP receptors mediate osmotic inhibition of salt appetite in rats. *Am J Physiol* 1995; 269: 245-51.
96. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblast. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
97. Calderone A, Thaik CM, Takahashi N, Chang DLF, Colucci WS. Nitric oxide, atrial natriuretic peptide and cyclic GMP inhibit the growth

- promoting effects of norepinephrine in cardiac myocytes and fibroblasts. *J Clin Invest* 1998; 101: 812-8.
98. Masciotra S, Picard S, Deschepper CF. Cosegregation analysis in genetic crosses suggests a protective role for atrial natriuretic factor against ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1999; 84: 1453-8.
 99. Bex F, Corbin A. Atrial natriuretic factor simulates testosterone production by Mouse interstitial cells. *Eur J Pharmacol* 1985; 185: 125-6.
 100. Waldman SA, Rappoport RM, Murad F. Atrial natriuretic factor selectively activates particulate guanylyl cyclase and elevates cyclic GMP in rat tissues. *J Biol Chem* 1984; 259: 14332-4.
 101. Pandey KN. Stoichiometric analysis of internalization, recycling and redistribution of photoaffinity labeled guanylate cyclase/ atrial natriuretic factor receptors in cultured murine Leydig tumor cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 4382-90.
 102. Khurana ML, Pandey KN. Receptor mediated stimulatory effect of atrial natriuretic factor, brain natriuretic peptide and C type natriuretic peptide on testosterone production in purified Mouse Leydig cells: activation of cholesterol side chain cleavage enzyme. *Endocrinology* 1993; 133: 2141-9.
 103. Shi SJ, Vellaichamy E, Chin SY, Smithies O, Navar LG, Pandey KN. Natriuretic peptide receptor A mediates renal sodium excretory responses to blood volume expansion. *Am J Physiol* 2003; 285: 694-702.
 104. Fifer MA, Molina CR, Quiroz AC, et al. Hemodynamic and renal effects of atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 211-6.
 105. 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; 1581-8.
 106. Munzel T, Kurz S, Holtz J, et al. Neurohormonal inhibition and hemodynamic unloading during prolonged inhibiting of ANF degradation in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1089-98.
 107. Remme WJ, Swedberg K, et al. The European Society of Cardiology Task Force Report: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
 108. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al. Diagnostic value of B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Patients With Acute Myocardial Infarction. *A J Cardiol* 1996; 78: 284-7.
 109. Blankfield RP. Can natriuretic peptide levels predict the cardiovascular complications of COX-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs? *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 178-82.
 110. Türkoğlu T. Kardiyopulmoner bypassa girilmeden atan kalpte ve kardiyopulmoner bypass kullanılarak kardiyak arrest ile uygulanan koroner bypass cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon gelişiminin karşılaştırılması. *T. C. Siyami Ersek Göğüs- Kalp- Damar Cerrahisi Eğitim ve*

- Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Uzmanlık Tezi İstanbul 2004; 11-16.
111. Manduz Ş. Torakal ve Kardiyovasküler cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon gelişimini etkileyen parametreler. T. C. Cumhuriyet Üniversitesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas 1998; 11-16.
 112. Taylor AD, Groen JG, Thoron SL, Lewis CT, Marshall AJ. New insights into onset mechanisms of atrial fibrillation and flutter coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2002; 88: 499-504.
 113. Hogue Jr CW, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300-6.
 114. Yorğancıoğlu AC, Tokmakoğlu H. Kardiyovasküler fonksiyon ve fizyoloji. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi. MN Medikal&Nobel Ankara 2004; 22.
 115. Jideus L, Blomstrom P, Nilsson L, Stridsberger M, Hansel P, Lundqvist CB. Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1064-9.
 116. Alhan C, Toraman F, Karabulut EH, et al. Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1256-62.
 117. Bert AA, Reinert SE, Singh AK. A beta-blocker, not magnesium, is effective prophylaxis for atrial tachyarrhythmias after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2001; 15: 204-9.
 118. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery graft surgery: Current trends and impacts on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
 119. Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *N Engl J Med* 1997; 336: 1229-34.
 120. Treggiari-Venzi MM, Waeber JL, Perneger TV, et al. Intravenous amiodarone or magnesium sulphate is not cost-beneficial prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 690-5.
 121. Turk T, Vural H, Eris C, Ata Y, Yavuz S. Atrial fibrillation after off-pump coronary artery surgery: a Prospective, Matched Study. *J Int Med Res* 2007; 35: 134-42.
 122. Ascione R, Caputo M, Calori G, et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery. *Circulation* 2000; 102: 1530.
 123. Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J, et al. Fibrillation in patients subjected to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1477-82.
 124. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association; European Society of Cardiology ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700-52.
 125. Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, et al. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 965-72.

126. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
127. Dicstein K, Larsen AI, Bonarjee V, et al. Plasma pro atrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 679-83.
128. Sagnella GA. Practical implications of current natriuretic peptide. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1: 304.
129. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-88.
130. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
131. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
132. Elefteriades JA, Tolis G, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-7.
133. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnson TS, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1632-9.
134. Milano CA, White WD, Smith R, et al. Coronary artery bypass in patients with severely depressed ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 487-93.
135. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1347-51.
136. Cuthbertson BH, Croal BL, Rael D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2009; 103: 647-53.
137. Sartipy U, Albage A, Larsson PT, Insulander P, Lindblom D. Changes in B-type natriuretic peptides after surgical ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 922-8.
138. Menninger FJ, Rosenkranz ER, Utley JR, et al. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 181.
139. Hammon J, WI. Extracorporeal circulation: Organ damage. Cohn LH, ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill. 2008; 389-414.
140. Shivalkar B, Maes A, Borges M, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996; 94: 308-15.
141. Choy AM, Darbar D, Lang CC, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical,

- echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994; 72: 16-22.
142. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998; 28: 23-9.
 143. 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.
 144. Avidan MS, Meehan M, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Change in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 127-32.
 145. Long AC, O'Neal HR Jr, Peng S, Lane KB, Light RW. Comparison of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic-32 peptide levels. *Chest* 2010; 137: 1369-74.
 146. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 140-6.
 147. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 995-1000.
 148. Cosgrave J, Foley JB, McGovern E, et al. Brain natriuretic peptide elevation and the development of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2006; 5: 111-4.
 149. Hakala T, Hedman A, Turpeinen A, et al. Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting by measuring atrial peptide levels and preoperative atrial dimensions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 939-43.
 150. Rosenhek R, Maurer G, Baumgartner H. Should early elective surgery performed in patients with severe but asymptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 1417-1213.
 151. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012-7.
 152. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid beta natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
 153. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, et al. Plasma levels of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular endsystolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 307-14.
 154. Talwar S, Downie PF, Squire IB, et al. Plasma N terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Hear Fail* 2001; 107: 1884-90.

155. Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 477-9.
156. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 147: 725-32.
157. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
158. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109: 2302-8.
159. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. Support Investigators. The study of understand prognosis and preferences for outcomes and risk of treatments. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1081-9.
160. Sharma R, Anker SD. Immune and neurohormonal pathways in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 23-8.
161. Potapov EV, Henning F, Wagner FD, et al. Natriuretic peptides and Eselectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 899-905.
162. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, et al. Effect of implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 1995; 92: 191-5.
163. Geny B, Follenius M, Epailly E, et al. Anxiety reduction without normalization of brain natriuretic peptide early after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 473-5.
164. Rowan RA, Billingham ME. Sustained myocardial hypertrophy seven years or more after heart transplantation: a morphometric study of endomyocardial specimens. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 350-2.
165. Masters RG, Davies RA, Veinot JP, et al. Discordant modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation* 1999; 100: 287-91.
166. Banach M, Rysz J, Drozd JA, et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report. *Circ J* 2006; 70: 438-41.
167. Halpin LS, Barnett SD, Burton NA. National databases and clinical practice specialist: Decreasing postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *Outcomes Manag* 2004; 8: 33-8.
168. Guo Y, Hu S, Wu Q, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Chin Med J* 2002; 115: 232-4.
169. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery predictors, outcomes and resource utilization. *JAMA* 1996; 276: 300-6.
170. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 742-8.

171. Hogue CW, Creswell LL, Gutterman DD, Fleisher LA. American college of chest physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American college of chest physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128: 9-16.
172. Kara H, Önem G, Gökşin I ve ark. Koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyonda risk faktörleri. *TGKDC Dergisi* 2003; 11: 14-9.
173. Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the cardiovascular health study. *Circulation* 2009; 120: 1768-74.
174. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot J-S, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 457-62.
175. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004; 110: 124-7.
176. 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.
177. Shirasawa B, Hamano K, Kawamura T, et al. Does the serum brain natriuretic peptide level after open heart surgery reflect myocardial protection? *Kyobu Geka* 2000; 53: 123-6.
178. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-9.
179. 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 normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
180. Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A. Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 215-9.
181. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.
182. Wendelboe Nielsen O, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 275-9.
183. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 182-7.
184. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anaesth Analg* 2004; 98: 11-9.

185. Hutfless R, Kazaneqra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1873-9.
186. Turk T, Ata Y, Ay D, et al. Plasma brain natriuretic peptide after isolated on-pump coronary artery bypass grafting: prediction of postoperative adverse outcomes. *The Heart Surgery Forum* 2008; 1185: 77-81.
187. Watanabe M, Egi K, Hasegawa S, et al. Significance of serum atrial and brain natriuretic peptide release after coronary artery bypass grafting. *Surg Today* 2003; 33: 671-3.
188. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, et al. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1799-1806.
189. Danova K, Pechan I, Olejarova I, Liska B. Natriuretic peptides and endothelin-1 in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Gen Physiol Biophys* 2007; 26: 194-9.
190. Guerin V, Ayed SB, Varnous S, et al. Release of brain natriuretic-related peptides (BNP, NT-proBNP) and cardiac troponins (cTnT, cTnI) in on-pump and off-pump coronary artery bypass. *Surgery Surg Today* 2006; 36: 783-9.
191. Mair P, Mair J, Bleier J, et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clinica Chimica Acta* 1997; 261: 57-68.
192. 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.
193. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17: 1105-7.
194. Berendes E, Schmidt C, Aken HV, et al. A-type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anaesth Analg* 2004; 98: 11-9.
195. Arthur Bauca AA, Alexander S, Geha GL, Hammond HL, Keith S. In: Glenn' s Thoracic and Cardiovascular Sugery. USA: Appleton-Lange. Vol1, 1991: 39-40.
196. Kouchoukos NT, Blakstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Postoperative care. In: Kirklin/Barrat-Boyes Cardiac Surgery. Third Edition. USA: Churchill Livingstone. Vol 1, 2003; 213-4.
197. Solomon AJ, Berger AK, Trivedi KK, Hannan RL, Katz NM. The combination of propranolol and magnesium does not prevent postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 126-9.
198. Frick M, Ostergen J, Rosenqvist M. Effect of intravenous magnesium on heart rate and variability in patients chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 104-8.
199. Ducceschi V, D' Andrea A, Liccardo B, et al. Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 453-9.
200. Jazi MH, Amirpour A, Zavvar R, Behjati M, Gharipour M. Predictive value of P-wave duration and dispersion in post coronary artery bypass

- surgery atrial fibrillation. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2012; 8(2): 59-62.
201. Donald M, Lloyd-Jones MD, Thomas Wang, et al. Life time Risk for Development of Atrial Fibrillation The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6.
 202. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, Harris PJ. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 338-42.
 203. Crstyal E, Connolly SJ, Sleik K, et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patient undergoing heart surgery heart surgery: A meta analysis. *Circulation* 2002; 106: 75-80.
 204. Almassi GH, Schowalter T, Nicolsi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390-7.
 205. Kitzman DW, Edwards WD: Age-related changes in the anatomy of the normal heart. *J Gerontol* 1990; 45: M33-M39.
 206. Mueller XM, Tevæarai HT, Ruchat P, Stumpe F, von Segesser LK. Did the introduction of minimally invasive technique change the incidence of atrial fibrillation after single internal thoracic artery-left anterior descending artery grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 683-8.
 207. Ata Y, Turk T, Ay D, et al. Ability of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum* 2009; E 1014: 211-6.
 208. White HD, Antman EM, Glynn MA, et al. Efficacy and safety of timolol for prevention of supraventricular tachyarrhythmias after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1984; 70: 479-84.
 209. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 1037-46.
 210. Mendes LA, Connelly GP, McKenney PA, et al. Right coronary artery stenosis: an independent predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 198-202.
 211. 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.
 212. Uijl DW, Delgado V, Tops LF, et al. Natriuretic peptide levels predict recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter. *Am Heart J* 2011; 161: 197-203.
 213. Gasparovic H, Burcar I, Kopjar T, et al. NT-proBNP, but not C-reactive protein is predictive of atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 100-5.
 214. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Breathing Not Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
 215. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for

decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.

- 216.** Wendeboe Nielsen O, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 275-9.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde bilimsel desteğini esirgemeyen, çalışma azmi, isteği ve kararlığı ile bana örnek olan tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Işık ŞENKAYA SIĞNAK'a, gönüllü olarak çalışmaya katılan tüm hastalara, istatiksels analizi gerçekleőtiren Uzm. Dr. Gökhan OCAKOĞLU'na, Uludağ Üniversitesi Personel Bürosu őefi Müberra RODOPLU'ya, bu çalışmanın finansal giderlerinin yarısını karőtlayan Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araőtırmaları Projeleri Birimi'ne, çalışmanın finansal giderinin diğer yarısını karőtlayan, tüm hayatım boyunca bana destek olan, beni büyütüp yetiőtirerek bu günlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim sevgili babam Vagif GAYIBOV'a, annem Nüşaba BAYRAMOVA'ya, halam Genire GAYIBOVA'ya, kız kardeőtım Nergiz GAYIBOVA'ya, tez alıőmarım boyunca manevi desteğini benden esigemeyip, hep yanımda olan sevgili eőtım Dr. Ülkü GAYIBOVA'ya ve hayatımın anlamı canım oğlum Hemid'e sonsuz teőtekkürler.

Dr. Musa GAYIBOV

ÖZGEÇMİŞ

5 Aralık 1979 tarihinde Azerbaycan Respublikası'nın Ağstafa rayonunda doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Bakü şehri "İlgar ELİYEV" adına 96 sayılı okulda tamamladım. 1996–2002 yılları arasında "Neriman NERİMANOV" adına Azerbaycan Tıp Üniversitesi'ni üstün başarılı diploma ile tamamladım. 2002–2003 yılları arasında Bakü Şehri Acil Tıbbi Yardım Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde çalıştım. 28 Eylül 2004'te geldiğim Ege Üniversitesi Türkçe Araştırmalar Enstitüsü'nde bir yıl Türkçe dil eğitimi gördüm. Azerbaycan Cumhuriyeti Tahsil Nazirliği ile Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı arasında imzalanan Uluslararası Eğitim Protokolü gereğince 2005 yılı Ocak–Haziran ayları Ege Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda cerrahi staj gördüm, staj sonunda sözlü ve yazılı sınava tabi tutuldum. 12 Ekim 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.

İyi düzeyde Türkçe ve Rusca, orta düzeyde İngilizce bilmekteyim.

Evliyim ve bir çocuk babasıyım.