

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ  
SONRASI GELİŞEN ATRİYAL FİBRİLASYONU  
ÖNGÖRMEDE SERUM RESİSTİN DÜZEYİNİN YERİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hasan GÜNGÖR**

**Tez Sorumlusu**

**Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ**

**İZMİR - 2010**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İnan Soydan olmak üzere, tüm değerli hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun seçiminde ve çalışmanın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehdi Zoghi'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bir hayat daha fazla kurtarmak için canla başla çalışan ve her birinin bu ülkeye hizmet etmekten gurur duyduğunu bildiğim değerli asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

Asistanlığım boyunca büyük bir uyumla birlikte çalıştığımız başhemşiremize, klinik hemşirelerine, efor laboratuvarı, bilgi işlem ve ekokardiyografi laboratuvarı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Serum örneklerinin ilgili laboratuvara taşınmasında ve tüm eğitimim boyunca bana yardımcı olan değerli personellerimizden özellikle Metin, İlker, Nusret ve Murat bey başta olmak üzere her zaman yanımda olan yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer personellerimize sonsuz teşekkürler, sizleri hiçbir zaman unutmayacağım.

Gastroenteroloji bölümündeki bilimsel araştırma laboratuvarında serum örneklerinin ayrılması ve saklanmasıyla ilgili yardımlarını esirgemeyen tüm çalışanlara sonsuz teşekkürler.

Kalp damar cerrahisi bölümünde çalışan ve benimle beraber atriyal fibrilasyon kovalayan, kendi teziymiş gibi canla başla emek çeken başta Dr. Serkan Ertugay olmak üzere diğer meslektaşlarıma, hocalarıma, servis hemşirelerine, poliklinik hemşirelerine, yoğun bakım hemşirelerine ve personellerine sonsuz teşekkürler.

Her zaman yanımda olan, sonsuz desteğini benden esirgemeyen biricik eşim, yol arkadaşım Dudu Güngör'e, anneme, babama, kardeşlerime ve manevi desteğinden dolayı oğlum Yağız'a sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

**Dr. Hasan GÜNGÖR**

# İÇİNDEKİLER

1. Kısaltmalar.....	iv
2. Giriş ve Amaç.....	1
3. Genel Bilgiler .....	3
I) Atriyal Fibrilasyon .....	3
II) Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Atriyal Fibrilasyon	10
III) Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Gelişen Atriyal Fibrilasyonun Tedavisi ve Önlenmesine Yönelik AHA/ACC/ESC Kılavuz Önerileri	16
IV) Atriyal Fibrilasyon ve İnflamasyon İlişkisi.....	17
V) Resistin.....	20
VI) Resistin ve İnflamasyon İlişkisi .....	22
4. Materyal ve Yöntem.....	23
5. Bulgular .....	28
6. Tartışma .....	39
7. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	45
8. Sonuç ve Öneriler .....	46
9. Özet.....	48
10. Summary .....	50
11. Kaynaklar.....	52

## KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
KABC	: Koroner arter bypass cerrahisi
KAH	: Koroner arter hastalığı
HT	: Hipertansiyon
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
DM	: Diyabetes mellitus
SVO	: Serebrovasküler olay
KMP	: Kardiyomiyopati
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Mİ	: Miyokard infarktüsü
BKİ	: Beden kitle indeksi
RAAS	: Renin-Anjiyotensin Aldosteron sistemi
CRP	: C reaktif protein
hsCRP	: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
TZD	: Tiazolidindion
PPAR gama	: Peroksisom proliferatör aktive reseptör

## GİRİŞ VE AMAÇ

Atrial fibrilasyon (AF), koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası en sık görülen aritmidir. Yapılan çalışmalarda KABC sonrası AF insidansı %25 ile %40 oranında saptanmıştır ve bu oran kapak ameliyatlarında %50 ile %60'a kadar yükselmektedir. KABC ve kapak cerrahisinin bir arada olduğu girişimlerde ise bu oran yaklaşık %62 civarındadır. Anesteziye yeni gelen hastalar ve cerrahi tekniklerde gelişmelere rağmen AF sıklığında önemli bir azalma sağlanamamıştır. Bu oranların giderek yükselmesindeki en önemli etkenlerden biri yaşlı hastalara daha fazla kalp cerrahisi uygulanmasıdır(1,2,3). AF gelişen hastalarda, hastanede yatış süresi uzamakta ve tromboemboli gibi komplikasyonlardan dolayı mortalite oranı artmaktadır. Hastanede yatış süresinde uzama ve komplikasyonlar yüzünden hasta başına düşen harcama oranı da artmaktadır(1-4).

KABC sonrası AF en sık 2. ve 3. günler arasında gözlenmektedir. KABC sonrası gelişen AF'yi öngörmek için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, daha önce AF öyküsü, HT (Hipertansiyon), KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), sağ koroner arter darlığı, KKY (Konjestif Kalp Yetmezliği), geçirilmiş Mİ (Miyokard İnfarktüsü) öyküsü, kalp hızı, sigara, düşük BKİ (Beden Kitle İndeksi), sol atriyum genişlemesi, kapak hastalığı, postoperatif kanama, postoperatif hipokalemi ve böbrek yetmezliği tanımlanan risk faktörlerindedir(1,2,3,4).

AF gelişiminde sistemik inflamasyonun da rolü bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda KABC sonrası AF gelişen olgularda lökosit düzeyi, CRP (C-Reaktif Protein), hsCRP (high sensitive CRP), IL-6 (İnterlökin-6), IL-8, TNF-alfa (Tümör Nekroz Faktör-alfa) ve adezyon moleküllerinin düzeyinin AF gelişmeyen olgulara göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca lokal olarak gelişen kardiyak, perikardiyal ve mediastinal inflamasyonun da AF gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir(5).

Resistin son yıllarda keşfedilen yağ hücrelerinden salgılanan protein yapılı bir hormondur. Resistin hormonu iki bağımsız araştırma grubunun çalışmaları sonucunda keşfedilmiştir. Stepan ve ark. 1998'de FİZZ1 (Found in İnflammatory Zone) resistin benzeri bir proteinin ayırımını yapmışlardır. 2000 yılında Holcomb ve ark. resistini FİZZ3 olarak akciğer inflamasyonu ile ilgili bir protein olarak

saptamışlardır. Uluslararası komite tarafından insulin direncindeki rolü nedeniyle bu moleküle resistin adı verilmiştir. Resistin sisteinden zengin 108 aminoasitli 12.5 kDa ağırlığında bir hormondur. Resistinin invivo ve invitro uygulanması ile insulin direnci oluştuğu, ayrıca obezite ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğu bilinmektedir(6-10).

Resistin ile ilgili daha sonra yapılan çalışmalarda inflamasyon ile ilişkisi olduğu ve düzeyinin serum CRP düzeyi ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

Bu çalışmada inflamasyonun AF gelişimindeki rolünü gösteren kanıtlar ve serum resistin düzeyi ile CRP arasındaki korelasyonu gösteren kanıtlar ışığında KABC sonrası AF gelişimini öngörmeye serum resistin düzeyinin yeri araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### I) ATRİYAL FİBRİLASYON

#### -Tanım

AF, elektrokardiyografide (EKG) düzenli P dalgaları yerine düşük amplitüdü düzensiz ve hızı 350-600/dak olan fibrilasyon dalgaları ile beraber, düzensiz R-R mesafelerinin izlendiği, ventriküler hızın genelde 120-180/dak olduğu sık rastlanan bir aritmi çeşididir.



**Şekil 1:** Atriyal fibrilasyon EKG'si (R-R aralıkları düzensizdir ve P dalgaları gözlenmemektedir).

Hastaların nabızlarında yaptığı düzensizlik ile yüzyıllardan beri hekimlerin dikkatini çekmişse de, AF ile ilgili klinik ve deneysel araştırmalar ancak 19.yüzyılda başlayabilmiş ve ilk kez 1909 yılında Lewis tarafından EKG ile gösterilmiştir(11).

Framingham çalışması ile AF'nin benign bir aritmi olmadığı, mortalite ve morbiditeye olumsuz etkiler yaptığı ortaya çıkmış, böylece klinik önemi daha iyi anlaşılmıştır(12).

#### -Epidemiyoloji ve risk faktörleri

AF klinik uygulamada en sık karşılaşılan aritmi tiplerindedir ve ritim bozukluğu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %30'unu oluşturur. Amerika'da 2.2 milyon, Avrupa'da 4.5 milyon AF'li hasta olduğu tahmin edilmektedir. Geçtiğimiz yirmi yıl içerisinde popülasyonun yaş ortalamasının artması, kronik kalp hastalığı

prevalansının artması ve gelişmiş tanı yöntemleriyle daha sık tanı konulması gibi nedenlerden dolayı AF ile hastaneye başvuru oranında yaklaşık %66 oranında artış olduğu tespit edilmiştir(13,14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yeni tanı AF'li hasta sayısının yaklaşık 360000 olup bunların da yaklaşık %50'si acil olmak üzere 227000 tanesinin hastaneye yatırıldığı bildirilmiştir(15). Bu ülkede sağlık harcamalarının 6.6 milyar doları AF'nin tetkik ve tedavisi için yapılmaktadır. Bu miktarın yaklaşık %52'si hastane masrafları, %23'ü ilaçlar, %9'u konsültasyonlar, %8'i araştırma ücretleri ve %2'si paramedikal girişimlere harcanmaktadır(16).

AF'nin prevalansı ve insidansı ile ilgili pek çok epidemiyolojik araştırma yapılmıştır. AF'nin genel popülasyonda prevalansı %0.4 olup, yaşla birlikte artış göstermektedir(17). Kesitsel çalışmalarda prevalansı 60 yaş altında %1'den az ve 80 yaş üstünde %8-10 civarında bulunmuştur(18,19). Framingham çalışmasında AF prevalansının yaşla beraber arttığı ve 25-35 yaş arası bireylerde %0.05'ten az iken 65 yaş üzerinde %5, 75 yaş üzerinde de %10 civarında olduğu saptanmıştır. Toplum kaynaklı çalışmalarda lone AF'li hastalarda sıklığı bütün AF'li vakaların %12'sinden az olarak bulunmuştur. Bazı serilerde ise lone AF sıklığı %30'un üzerindedir(19-22). Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2000 yılı verilerine göre erişkinlerde AF sıklığı 1990 yılında %0,35 iken 1998 yılında %0,71 olarak saptanmıştır. Altmış yaş üzerindeki bireylerde ise oran 1990'da %1,22 iken 1998'da %2,16 olarak bulunmuştur(23).

AF gelişen kişiler genellikle yaşlı olup, beraberinde sıklıkla diyabetes mellitus (DM), sol ventrikül hipertrofisi, ekokardiyografik bozukluklar, KAH, kapak hastalığı, KKY ve inme bulunmaktadır(24,25).

Kadınların %30'u ve erkeklerin %20'si kapak hastalığı, erkeklerin %28'i ve kadınların %50'sinde KAH, her iki cinsin %25'inde KKY vardır. Çok değişkenli analizler AF gelişimi için, yaş, kapak hastalığı, KKY, HT ve DM'nin bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Erkeklerde kadınlara göre AF prevalansı daha fazladır. Erkeklerin AF eğiliminin daha fazla olmasının sebebi ise belli değildir. Atriyal dokuyu etkileyen inflamasyon, infiltrasyon, skar dokusu oluşumu veya gerilme gibi her tür patolojik süreç AF gelişimine neden olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda AF'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalığıdır(26,27).

## - Etiyoloji

**Tablo 1:** Atriyal fibrilasyon etiyojisi.

1. Elektrofizyolojik anormallikler: -Artmış Otomatisite (fokal AF) -İleti anormallikleri (reentry)
2. Atriyal basınç artışı: -Mitral ve triküspit kapak hastalığı -Koroner arter hastalığı -Semilunar kapak anomalileri -Sistemik veya pulmoner hipertansiyon (pulmoner emboli) -İntrakardiyak tümör veya trombüs
3. Atriyal iskemi: -Koroner arter hastalığı
4. İnflamatuvar veya infiltratif atriyal patoloji: -Perikardit -Amiloidoz -Myokardit -Yaşla indüklenen atriyal fibrotik değişiklikler
5. İlaçlar: -Alkol -Kafein
6. Endokrin Bozukluklar: -Hipertroidizm -Feokromositoma
7. Otonomik tonus değişiklikleri: -Artmış parasempatik aktivite -Artmış sempatik aktivite
8. Postoperatif: -Kardiyak, Pulmoner, Özefageal
9. Nörojenik hastalıklar: -Subaraknoid hemoraji -Nonhemorajik inme
10. İdiyopatik (lone AF) -Ailesel

## - Sınıflama

AF sınıflaması; altta yatan kalp hastalığı, ventrikül hızı, elektrofizyolojik özellikler ve aritmi süresine göre yapılabilir(28). AF'nin farklı klinik özelliklerini tanımlayan terminolojilerin çokluğu ve tanımlamalar arasındaki uyumsuzluklar, iletişimi ve klinik çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmayı güçleştirmektedir. Bu sorunu çözmek amacıyla ile Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti Aritmi Çalışma grubu ve Kuzey Amerika Pacing ve Elektrofizyoloji Cemiyeti bir çalışma grubu kurmuş ve AF terminolojisi ile sınıflaması hakkında bir fikir birliği oluşturmaya çalışmışlardır(29). Bu grubun oluşturduğu terminolojiler 30 saniyeden uzun süren ve geri döndürebilir bir nedene bağlı olmayan AF atakları için geçerlidir. Bu nedenler arasında belirlenebilir bir kalp hastalığı veya klinik semptomlar bulunabilir. AF atağı kendiliğinden sonlanabilir veya sonlandırılması için tıbbi müdahale gerekebilir. Her hastada uygun tedaviye karar verebilmek için AF'nin klinik tipini sınıflamak gerekmektedir.

Eğer hastada iki veya daha fazla atak meydana gelmişse AF'nin rekürren AF olduğunu söylemek mümkündür. *Paroksizmal* AF atakları genellikle 48 saat içerisinde veya tanıma göre 7 günden kısa sürede kendiliğinden sonlanır. Eğer AF atağı 7 günden uzun süre sebat ettiyse *persistan* AF olduğu belirtilir. Bu durumda farmakolojik tedavi veya elektriksel kardiyoversiyon ile AF'yi sonlandırmak gerekebilir. Eğer AF bir süredir devam ediyorsa ve kardiyoversiyon ile sonlanmazsa ya da sonlandıktan sonra 24 saat içinde tekrarlırsa kalıcı veya *permenant* AF'den bahsedilir. Kardiyoversiyon endikasyonu bulunmayan ve/veya denenmemiş ve/veya hasta tarafından istenmeyen uzun süreli AF olguları da permenant AF grubuna girer.

### **A) AF'nin geri dönüşümlü nedenleri:**

AF; alkol alımı, cerrahi müdahale, elektrik çarpması, akut miyokart infarktüsü (AMİ), perikardit, miyokardit, pulmoner emboli veya diğer pulmoner hastalıklar, hipertiroidi ve diğer bazı metabolik bozukluklar gibi akut ve geçici durumlara bağlı gelişebilir. Bu gibi durumlarda altta yatan bozukluğun uygun tedavisi genellikle AF'yi de tedavi eder. AMİ sırasında oluşan AF, infarkt öncesi AF ve ya sinüs ritminde gelişen AMİ'ne göre daha kötü prognoz göstergesidir(30,31). AF ayrıca WPW

sendromu ve ya A-V nodal reentran taşikardiler ile de ilişkili olabilir ve primer aritminin tedavisi AF görülme sıklığını da azaltacaktır(32).

### **B) Kardiyak patoloji ile ilişkili olmayan AF:**

Paroksizmal AF'nin yaklaşık %30-%45'i ve persistan AF'nin %20-%25'i, altta yatan herhangi bir kardiyak anomali olmadan genelde genç hastalarda görülür (lone AF). Bununla birlikte AF, altta yatan kardiyak patoloji olmadan yaşlı olgularda da görülebilir. İleri yaşta görülen miyokardiyal sertlik artışı gibi kalbin yapı ve fonksiyonunu değiştiren durumlar, AF ile ilişkili olabilir(20).

### **C) Kalp hastalıklarıyla ilişkili AF:**

AF ile özellikle ilişkili kardiyak durumlar, kapak hastalıkları, KKY, KAH ve HT (özellikle sol ventrikül hipertrofinin derecesine göre artmış ilişki) 'dur. Bununla birlikte AF hipertrofik kardiyomiyopati (KMP), dilate KMP, konjenital kalp hastalığı özellikle yetişkinlerde atriyal septal defekt ile birlikte dir. Potansiyel ilişkili durumlar arasında ayrıca restriktif KMP, kardiyak tümörler ve konstrüktif perikardit yer alır. Mitral yetmezliğin eşlik ettiği veya etmediği mitral kapak prolapsusu, mitral kapak annulus kalsifikasyonu, idiyopatik sağ atrium genişlemesi ve kor pulmonale de AF sık görülmektedir (Tablo 1).

### **D) Ailesel (genetik) AF:**

Ailesel AF'den sorumlu moleküler defektlerin çoğu bilinmemektedir. Kısa atriyal refrakterliğe yol açan iki adet gen mutasyonu Çinli aileler üzerinde yapılan bir çalışmada saptanmıştır(33,34).

### **E) AF'nin otonom fonksiyonlarla ilişkisi:**

AF'nin başlamasında otonomik fonksiyonlar önemli bir rol oynar. Tek başına vagal veya sempatik etkinlik AF için başlatıcı olduğundan bu iki etkinlik arasındaki denge çok önemlidir. Kalp hızı değişkenliği ile ölçülen otonomik dalgalanmalar AF'nin başlamasında rol oynamaktadır. Vagal tonusa bağlı olduğu düşünülen AF genellikle

gece saatlerinde veya yemek sonrası görülürken, sempatik aktiviteye bağlı gelişen AF ise organik kalp hastalığı bulunan hastalarda gün içinde gelişir. Vagal kökenli AF genellikle daha sık görülüp, beta bloker ve digital türevi ilaçlarla klinik semptomlar bazen kötüleşirken, dizopiramid gibi antikolinergik ilaçlarla tekrarlaması engellenebilir. Ancak AF'yi vagal ve ya adrenerjik şeklinde sınıflamanın tedavi üzerine etkisi sınırlıdır. Adrenerjik tipteki AF'de ise beta blokerler ilk seçenek ilaçlardır(35).

### **-Patofizyoloji**

AF'de izlenen en sık patolojik değişiklik atriyal fibrozis ve atriyal kas kitlesi kaybıdır. AF'ye veya altta yatan hastalığa bağlı değişikliklerin ayrımı zordur, fakat fibrozis AF'nin öncü lezyonu olabilir. Atriyal dokusunda az ve ya orta seviyede fibrozis saptanan hastaların kardiyoversiyona yanıtı atriyal dokularında fazla fibrozis saptanan hastalara göre daha iyi bulunmuştur. Atriyal fibrozis, birçok hastalık ve AF'ye yatkınlık oluşturan hastalıkta saptanmıştır ancak, fibrozisin mi AF'yi yoksa AF'nin fibrozisi tetiklediği bilinmemektedir(36).

AF, interatriyal ileti gecikmesi ve refrakter periyodun değişkenlik göstermesi ile ilişkilidir. Buna bağlı olarak AF, atriyal yeniden şekillenme ve aritminin devamlılığını sağlayan değişikliklere neden olan süreçte rol oynamaktadır. Atriyal yapısal yeniden şekillenme ile ilgili bilgiler sınırlıdır, yaşla veya kalp hastalığında görülen dejeneratif değişikliklerden ayrımı zordur(37).

Bir taşiaritminin oluşum ve idamesi, başlatıcı bir olay ve anatomik bir substrat gerektirir. AF'de ise durum genellikle karmaşıktır, mevcut bilgiler otomatisiteyi veya çoklu reentran dalgaların varlığını desteklemektedir. Otomatik odak teorisi, AF'nin fokal odağının bulunup ablasyon yapılmasıyla AF'nin sonlandırılabilceği keşfedilene kadar pek ilgi çekmemiştir. Bu odaklardan en bilineni pulmoner ven ağızlarında iken, superior vena cava, Marshall ligamenti, sol posterior serbest duvar, krista terminalis ve koroner sinüste de odaklar saptanmıştır. AF'li hastaların pulmoner venlerindeki atriyal dokunun refrakter periyodlarının, diğer atriyal bölge dokularından daha kısa olduğu saptanmıştır(38-40). Ayrıca AF'nin, pulmoner venlere verilen uyarı ile diğer atriyal dokulardan daha kolay uyarıldığı görülmüştür(41,42). Fraksiyone dalgaların atriyum boyunca yayılarak, yeni 'yavru dalgalar'ı oluşturduğunu ileri süren multipl dalgalar hipotezini Moe ve arkadaşları geliştirmiştir. Burada, dalgaların çeşitliliğini ve

sayısını atriyal dokuların kütlesi, refrakter periyodu ve ileti hızı belirler. Dalgaların sayısını arttıran ve dolayısıyla AF gelişimini kolaylaştıran faktörler, atriyal kitlenin artışı, kısa refrakter periyod ve gecikmiş iletidir. Bu hipotez, uzun yıllar AF'nin ana oluşum mekanizması olarak kabul edilmiştir(43). Ancak deneysel ve klinik çalışmalar bu düşünceye karşı veriler sunmaktadır. Birçok gözlem, anormal atriyal substratın önemini vurgulamaktadır.

24 saatten kısa süreli AF'lerde farmakolojik veya elektriksel kardiyoversiyon, uzun süreli AF'ye göre daha başarılıdır. Bu gözlem AF'nin kendi kendini kuvvetlendirdiği düşüncesini oluşturmuştur. Yapılan bir hayvan deneyinde verilen atriyal elektriksel uyarıyla oluşturulan AF'lerden önce oluşanların spontan, kendiliğinden sonlandığı, daha sonralarda oluşanların ise daha dirençli seyrettiği görülmüştür. Elektrofizyolojik yeniden şekillenme olarak adlandırılan bu durum, artmış AF süresiyle kısalan efektif refrakter periyodun yol açtığı AF'ye yatkınlık ile ilişkilidir(44). Taşikardinin indüklediği AF ise A-V nod reentran taşikardi, aksesuar yol, atriyal taşikardi veya atriyal flutter nedeniyle oluşabilir(45).

A-V nod, aksesuar yol veya HİS-purkinje disfonksiyonu gibi bir patoloji yoksa atriyumdan ventriküle iletimi sınırlar. A-V noda gelen atriyal impulslar A-V nodal refrakterlikte değişkenlik oluşturur ve bu durum ventriküler cevabın değişkenliğini açıklayabilir. Atriyal hız göreceli olarak düşük olduğunda ventriküler yanıt hızlı olma eğilimindedir, bunun tersi olarak da yüksek hızlardaki atriyal hızlarda düşük bir ventriküler yanıt eğilimi oluşur(46). Artmış parasempatik ve baskılanmış sempatik tonus, A-V nodal ileti üzerine negatif dromotropik etki oluştururken, bunun tam tersi de doğrudur. Otonomik tonustaki dalgalanmalar AF'li olgularda uyku halinde düşük ventriküler hıza karşın egzersizde artan ventrikül hızı gibi değişken ventriküler yanıtı neden olurlar. Daha çok vagal uyarılarla artan ventriküler hızı kontrol altına alabilen dijital türevi ilaçlar aktivite sırasındaki kalp hızını kontrol altına almada daha etkisizdirler. Otonomik tonustaki bu geniş çaplı değişimler tedavi yaklaşımlarını zorlaştırmaktadır(47,48).

### **-Prognoz**

AF uzun vadede kadın cinsiyette daha belirgin olmak üzere artmış inme, KKY ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski artışı ile ilişkilidir. Sinüs ritmindeki hastalara

göre AF'li hastaların mortalitesi altta yatan hastalığın ciddiyeti ile de ilişkili olarak yaklaşık 2 kata kadar artmıştır(49,50). AF büyük kalp yetersizliği çalışmalarında, mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. COMET çalışmasında, izlem sırasında AF gelişenlerde mortalitenin arttığı belirlenmiştir(51). Benzer şekilde Val-HeFT çalışmasında da KKY hastalarında AF gelişiminin klinik sonuçları daha kötü yönde değiştirdiği izlenmiştir(52).

Non-valvuler AF'li hastalarda iskemik inme sıklığı, AF'siz popülasyona göre 2 ile 7 kat fazladır. Her 6 inmeden birinin AF'li hastalarda geliştiği bilinmektedir(12,20,49,50). Geçici iskemik atak ve kraniyal görüntüleme yöntemleriyle saptanmış klinik olarak sessiz inmeler de değerlendirildiğinde non-valvüler AF'ye bağlı serebral iskemi sıklığı, yıllık %7 seviyelerine ulaşmaktadır(23,53). Uzun dönemde kronik AF'ye bağlı artmış ventiküler hız (>130/dak), taşikardinin indüklediği kardiyomiyopatiye neden olabilir(54). KKY'nin AF'ye sebep olmayıp AF'nin KMP'ye neden olduğu bu durumda, KMP'nin sebebini bulmak oldukça önemlidir. Ventrikül hızının kontrolü böyle kardiyomiyopati gelişimini geriye çevirebilir. Bir çalışmada hız kontrolü ile ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %25'den %52'ye yükseldiği izlenmiştir(55).

## **II) KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI GÖRÜLEN ATRİYAL FİBRİLASYON**

Koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası en sık görülen aritmi atriyal fibrilasyondur (AF). Yapılan çalışmalarda KABC sonrası AF insidansı %25 ile %40 oranında saptanmıştır ve bu oran kapak ameliyatlarında %50 ile %60'a kadar yükselmektedir. KABC ve kapak cerrahisinin bir arada olduğu girişimlerde bu oran yaklaşık %62 civarındadır. Bu rapor edilen insidans aralığının geniş olmasının sebebi çalışmalarda değerlendirilmiş olan hasta dağılımı, cerrahi tipi, AF'nin tanım ve tespitinin çok farklı olmasından kaynaklanmaktadır(1-3). Cerrahi tekniklerde, anestezi ve cerrahi girişim sonrası bakım periyodunda meydana gelen gelişmeler sayesinde işleme bağlı mortalite ve morbiditede azalmaya rağmen AF insidansında azalma olmamakta, aksine artış görülmektedir. Bu artışın en önemli sebeplerinden birisi çok yaşlı hastalarda yapılan cerrahi işlem sayısındaki artıştır. Cerrahi sonrası AF atakları en sık 2. ve 3. günde gözlenmektedir. Bu atakların %70'i ilk dört gün

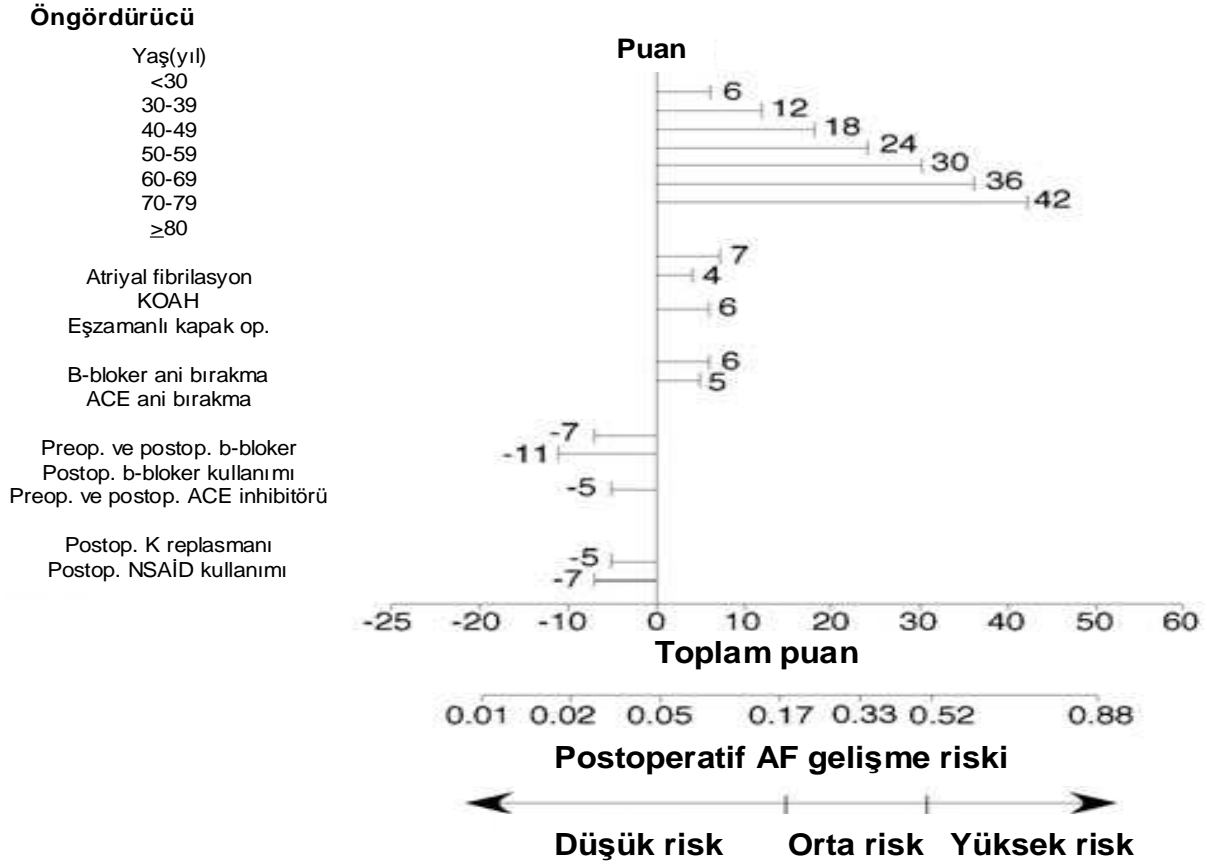
içinde gözlenmekte ve bir defa AF atağı geçiren hastaların %60'ında takip eden iki gün içinde AF atağı gözlenmektedir(1-4). Cerrahi sonrası görülen AF atakları geçici ve benign karakterde görünse de bu olgularda KKY, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliğine bağlı uzamış ventilasyon, tekrar yoğun bakıma yatış riski, inme sıklığında 3-4 kat artış ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Ayrıca AF görülen olgularda hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi uzamaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde, KABC sonrası gelişen AF' nin hasta başına maliyeti 5 ile 20000 dolar arasında değişmektedir. Bu tür olgulara yapılan yıllık harcama miktarı bir milyar doları geçmektedir(1-4).

Klasik bilgi olarak AF; bir veya birkaç hızlı depolarizan odaktaki artmış otomatisiteye veya reentran akımlara bağlanmıştır. KABC sonrası AF görülmesinin sebebi net olmamakla birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda AF gelişmesinde sempatik cevabın artmasının etkili olduğu bulunmuştur. Ancak cerrahi sonrası sempatik cevabın ilk 24 saatte en yüksek düzeye ulaştığı bilinmesine rağmen, AF nin en sık 2. ve 3.günde gelişmesi açıklanamamaktadır(56).

Ayrıca AF gelişiminde anormal atriyal dokudaki belirli uyarı epizodlarının öncü olduğu düşünülmektedir. Birçok hasta yaşa bağlı olarak atriyum dokusunda dejeneratif değişiklikler göstermektedir. Cerrahi girişim sonrası periyotta elektrofizyolojik parametrelerde değişikliğe neden olabilecek bu öncü uyarılar AF gelişimine neden olabilir(57). Özellikle cerrahi sonrası dönemde görülen artmış katekolamin seviyesinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir(58). KABC sonrasındaki AF yüksek oranda kendiliğinden normale dönmesi nedeni ile çok spesifiktir. Çoğu hasta ilk 24 saatte, %90'dan fazlası ise 6-8 hafta içinde normal sinüs ritmine döner. Kalp cerrahisi ile ilişkili olmayan AF'nin normal sinüs ritmine dönme olasılığı çok düşüktür(59).

### **-Risk Faktörleri**

KABC sonrası AF gelişiminde rol oynayan risk faktörleri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu risk faktörleri geleneksel olarak preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak sınıflandırılmaktadır. Mathew ve arkadaşları tarafından riski belirlemek için puanlama sistemine dayalı bir skala oluşturulmuştur(2)(Şekil 1).



**Şekil 2:** KABC sonrası AF gelişiminde etkili faktörlerin skorlanması (2).

En belirgin risk faktörleri ileri yaş, kapak hastalığı, atriyum dilatasyonu, daha önceden PAF atakları olması ve kronik akciğer hastalığıdır(3,56).

### 1. Preoperatif risk faktörleri

AF görülme sıklığı yaşla beraber giderek artmaktadır. KABC sonrası AF gelişiminde en önemli risk faktörü yaştır. Her 10 yılda bir AF gelişme riski %75 oranında artmaktadır. Yaşla birlikte atriyal genişleme, fibrozis ve lipid birikimi artmaktadır. Bu tür histolojik değişiklikler atriyumda elektriksel iletiyi değiştirerek AF'ye neden olan substrat oluşumunu tetiklemektedir. 80 yaşındaki olgularda anizotropik iletiye sebep olan konnektif dokunun artışı en yüksek düzeye ulaşmakta

ve bundan sonra bir plato çizmektedir. Günümüzde sağkalım süresinin uzamasıyla ileri yaşlarda kardiyak cerrahi geçiren popülasyon miktarı giderek artmaktadır. Atriyum dokusundaki değişiklikler cerrahi yapılmayan diğer yaşlı Framingham popülasyonundaki AF insidansındaki artışı açıklamaktadır(1,2,3,60).

Bazı çalışmalarda erkeklerde KABC sonrası gelişen AF sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu artış iyon kanal ekspresyonundaki farklılık ve hormonal etkiden kaynaklanabilir(61).

Daha önceden PAF atakları öyküsü olan olgularda KABC sonrası AF gelişme riski daha fazladır. Mathew ve ark. yaptığı bir çalışmada daha önceden PAF tanısı olguların %53'ünde KABC sonrası AF görülmüştür. Bu durum olgularda altta yatan bir substratın varlığı ve yatkınlıkla ilişkili gibi yorumlanabilir(2).

Hipertansiyon (HT) atriyumda yeniden şekillenmeye, fibrozis artışına ve atriyal refrakterliğin dispersiyonunda artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen HT, KABC sonrası AF gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(62).

Sağ koroner arter; sağ atriyum, sinoatriyal nod ve atriyoventriküler nodun beslenmesini sağlamaktadır. Yapılan 2 çalışmada sağ koroner arterin total oklüzyonu yada ciddi darlığının KABC sonrası AF gelişiminde etkili bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda da spesifik olarak sinoatriyal ve atriyoventriküler nodu besleyen arterlerde lezyonu saptanan olgularda AF daha sık gözlenmiştir(63).

Uzun süreli beta bloker ilaç kullanan olgularda ilacın ani kesilmesi sonrası beta bloker geri çekilme etkisi denilen bir durum ortaya çıkmaktadır. Mathew ve ark. beta bloker ilaçları ani kesilen olgularda KABC sonrası AF görülme riskinin %50 oranında arttığını göstermişlerdir(2,3,53).

Yukarıda tanımlanan risk faktörlerine ek olarak birçok preoperatif risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında digoksin kullanımı, ACE inhibitörlerinin aniden kesilmesi, önceden KKY öyküsü, önceden Mİ öyküsü, 80/dk altında kalp hızı, 100/dk üzerinde kalp hızı, periferik arter hastalığı, multidamar hastalığı, düşük beden kitle indeksi, atriyal iskemi, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diyastol sonu basınç yüksekliği ve hipotiroidizm bulunmaktadır(64).

## **2. İnteroperatif ve postoperatif risk faktörleri**

Kardiyopulmoner bypass (KPB) kalbi kan akımından yoksun bırakmakta ve atriyal hasarlanmaya neden olmaktadır. Aortik kros-klemp zamanının uzun olmasının AF sıklığında artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca venöz kanülasyon yerinin AF sıklığında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Pulmoner ven ve bikaval kanülasyon AF riskini artırmaktadır. Kanülasyonun atriyum dokusunda hasarlanma meydana getirerek AF'ye neden olduğu düşünülmektedir(1-3,61,64).

Son yıllarda KPB kullanılmadan yapılan off-pump KABC sayısı giderek artmaktadır. Teorik olarak off-pump yapılan cerrahi işlemde atriyal iskemi ve kanülasyona bağlı travmanın daha az olduğu düşünülmektedir. Ascione ve ark. 200 tane KABC yapılan hastayı karşılaştırdıkları çalışmada off-pump cerrahi yapılan olgularda AF insidansının %14 olmasına karşın diğer olgularda bu oran %49 olarak bulunmuştur(65).

KABC sonrası pnömoni gelişen ve 24 saat saatten fazla mekanik ventilasyon yapılan olgularda AF sıklığı artmıştır. Atriyal pacing yapılan ve inotrop ihtiyacı olan olgularda da AF sıklığı artmıştır.

KABC sonrası düşük mixt venöz oksijen satürasyonu ve yüksek santral venöz basınç AF ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca operasyon sonrası kanama, hipokalemi ve böbrek yetmezliği AF gelişim riskini artırmaktadır(1-3,63,64).

### **-Profilaksi ve tedavi**

Beta reseptör antagonistlerinin KABC sonrası AF gelişimini azalttığı bir çok çalışmada gösterilmiştir. KABC sonrası artmış sempatik deşarj sonrasında AF gelişme riski meydana gelmektedir. 3840 hastadan oluşan 27 çalışmanın meta-analizinde beta bloker ilaçlar plasebo ile karşılaştırılmıştır. Beta blokerler AF insidansının plaseboya göre %14 oranında azaltmıştır. Daha öncede belirtildiği gibi uzun dönem beta bloker kullanan olgularda bu ilaçlar aniden kesildiğinde AF insidansı artmaktadır(1).

Sotalol hem beta bloker özelliği hem de potasyum kanal antagonist özelliği olan sınıf III antiaritmik bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda sotalol verilen olgularda AF

insidansı %17 olmasına karşın plasebo grubunda bu oran %37 olarak bulunmuştur(2).

1384 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde amiodaron kullanılan olgularda AF insidansı %22.5 iken kontrol grubunda bu oran %37 olarak bulunmuştur. Ayrıca amiodaron hastanede kalış süresini belirgin olarak kısaltmıştır. Ancak amiodaronun bu etkisi sadece oral kullanımda gözlemlendiği ve oral yüklemenin 1 hafta sürdüğü ayrıca proaritmi ile toksisite riski taşıdığı için bu yaklaşım pratik değildir(2,66).

Digoksin ve kalsiyum kanal blokerlerinin AF insidansını azalttıkları kanıtlanamamıştır(2,66).

Kılavuzlar AF profilaksisi için kullanılması gereken ilk ilacın beta bloker olduğunu önermektedir. Sotalol ve amiodaron kullanımı ikinci tercih olarak önerilmektedir.

Klasik AF de olduğu gibi KABC sonrası görülen AF tedavisindeki esas noktalar sinüs ritminin sağlanması, kalp hızının kontrolü ve tromboembolik komplikasyonların önlenmesidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan olgular, semptomatik olgular ve antikoagulanı tolere edemeyen olgular hızlı şekilde medikal yada elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmine döndürülmelidir. Diğer olgularda öncelikle hız kontrolü yapmak uygun görülebilir(67).

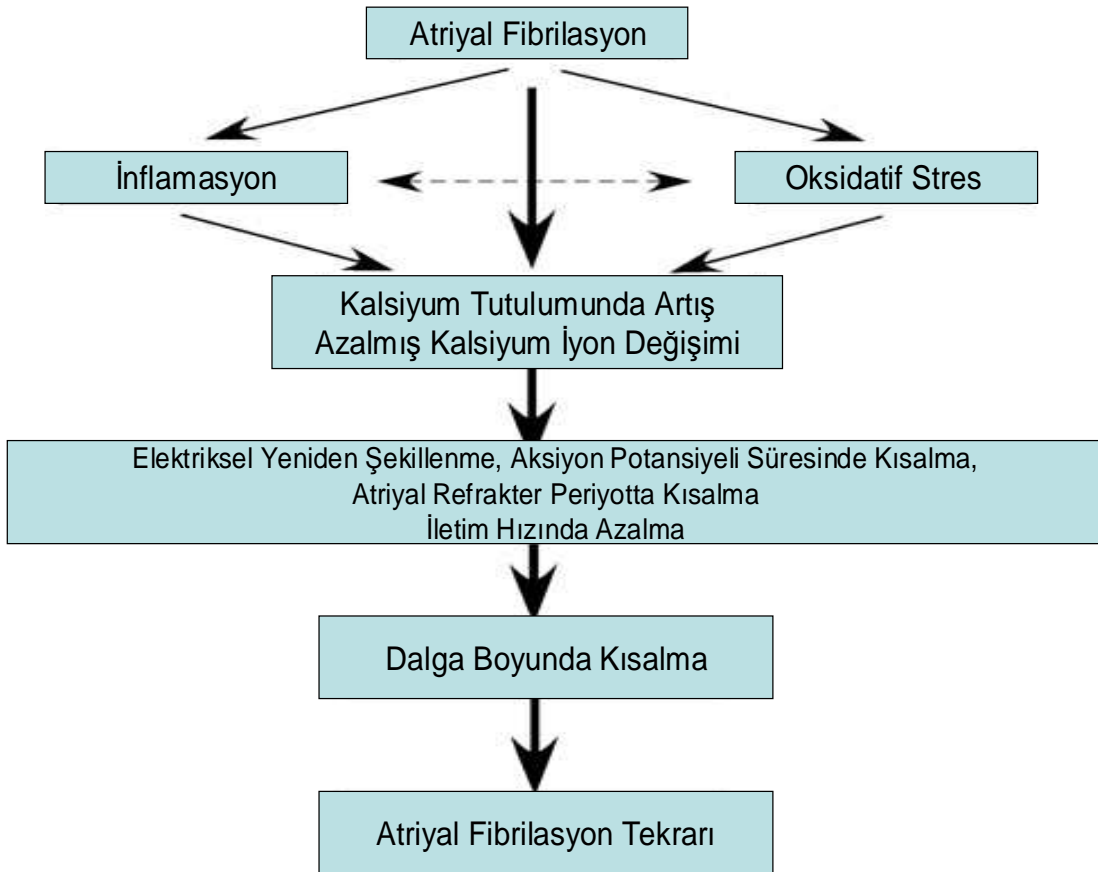
### III) KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI GELİŞEN ATRİYAL FİBRİLASYONUN TEDAVİSİ VE ÖNLENMESİNE YÖNELİK ESC/AHA/ACC 2006 KILAVUZ ÖNERİLERİ

**Tablo 2:** KABC sonrası gelişen AF tedavisi ve önlenmesine yönelik ESC/AHA/ACC 2006 kılavuz önerileri.

<p><b>Sınıf I</b></p> <p>(1) Kalp ameliyatı geçirecek hastalarda postoperatif AF'yi önlemek için, kontrendikasyon yoksa oral -bloker tedavisi önerilmektedir. (Kanııt Düzeyi: A)</p> <p>(2) Postoperatif AF gelişen hastalarda kalp hızını denetim altına almak için, AV nodu bloke eden ilaçların uygulanması önerilmektedir. (Kanııt Düzeyi: B)</p>
<p><b>Sınıf İla</b></p> <p>(1) Preoperatif amiodaron uygulaması, kalp ameliyatı geçiren hastalarda AF insidansını azaltmakta ve postoperatif AF riski yüksek olan hastalarda uygun bir profilaktik tedavi oluşturmaktadır. (Kanııt Düzeyi: A)</p> <p>(2) Ameliyat geçirmeyen hastalarda önerildiği gibi, postoperatif AF gelişen hastalarda da ibutilid ile farmakolojik kardiyoversiyonla ya da doğru akımla uygulanan elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmini geri getirmek akla uygundur. (Kanııt Düzeyi: B)</p> <p>(3) AF gelişen diğer hastalarda önerildiği gibi, postoperatif tedaviye yanıt vermeyen AF hastalarında sinüs ritmini geri getirmek için antiaritmik ilaç uygulamak akla uygundur. (Kanııt Düzeyi: B)</p> <p>(4) Ameliyat geçirmeyen hastalarda önerildiği gibi, postoperatif AF gelişen hastalarda da antitrombotik ilaç uygulamak akla uygundur. (Kanııt Düzeyi: B)</p>
<p><b>Sınıf İlb</b></p> <p>Kalp cerrahisi ardından AF gelişme riski olan hastalarda profilaktik sotalol uygulanması düşünülebilir. (Kanııt Düzeyi: B)</p>

#### IV) ATRİYAL FİBRİLASYON VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

AF ile inflamasyonun ilişkisi ilk olarak Frustaci ve ark. tarafından gösterilmiştir. Lone AF'li hastaların atriyum dokuları histolojik olarak incelendiğinde inflamatuvar infiltratlar, miyosit nekrozu ve fibrozis saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların %66'sında subklinik miyokardit saptanmıştır(68). Bu çalışmanın ardından yapılan diğer araştırmalarda da inflamasyonun AF gelişimindeki ilişkisi gösterilmiştir. AF gelişiminde başlatıcı olayın atriyumlarda kalsiyum düzeyinin artması sonucu gelişen hücre ölümüne bağlı gelişen inflamatuvar cevabın neden olduğu elektriksel değişiklikler olduğu düşünülmektedir(69)(Şekil 3).



Şekil 3: AF gelişiminde kalsiyum ve inflamasyonun etkisi.

CRP sistemik inflamasyonun en önemli ve duyarlı belirteçlerindedir. Kardiyak cerrahi girişim yapılan ve yapılmayan olgularda yüksek serum CRP düzeylerinin AF gelişiminde en önemli öngördürücülerden olduğu bilinmektedir.

Persistan AF'si olan hastalarda paroksizmal AF'lilere göre daha yüksek CRP seviyesi saptanırken (0,34 mg/dl'ye karşı 0,18 mg/dl); bu iki gruptaki değerlerin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (0.096 mg/dl)(70).

Ronnier ve ark. 5806 kişi üzerinde yaptıkları ortalama 7 senelik takip sonucunda CRP değerleri yüksek olan hastalarda AF gelişme riskinin 1.3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(71).

Yine inflamasyon göstergeleri olan CRP ile IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha sık olarak AF atağı geliştiği bildirilmiştir(72). Maixent ve ark. paroksizmal AF'li hastaların serumlarında myosin ağır zincirine karşı antikorlar saptanmışlar ve AF gelişiminde otoimmunitenin önemli olabileceğini bildirmişlerdir(73).

Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) de AF gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir. Özellikle anjiyotensin-II, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve selektinlerin sentezini artırır. Atriyal dokudaki anjiyotensin-II reseptörlerinin artışı hücre ölümü ve lökosit infiltrasyonuna yol açmaktadır(74). RAAS gen polimorfizminin de AF gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir(75). inflamasyon belirteçlerinin hastalarda embolik hadiseleri belirlemede etkili olabileceğini ilk olarak Conway ve ark. bildirmişlerdir. Yüksek IL-6 seviyesinin AF'li hastalarda SVO ve ölüm için bağımsız belirleyici olduğunu saptamışlardır(76). RAAS'ı etkileyen ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) AF gelişimini ve rekürrensleri etkileyebileceği hipotezine dayalı çalışmalar yapılmıştır. Healey ve ark. 11 çalışmanın alındığı bir meta-analiz yayınlamışlar ve ARB/ACE inhibitörü tedavisinin AF gelişme riskini %28 azalttığını bildirmişlerdir(77). Yine anti-inflamatuvar özellikleri ile dikkat çeken HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin persistan lone AF'si olan hastalarda kardiyoversiyon sonrası kontrol grubuna göre rekürrensleri azalttığı saptanmıştır. AF ve inflamasyon ilişkisinin inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu inflamasyon düzeyini göstermede serum (CRP) ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeylerini kullanmışlardır.

KABC sonrası AF gelişiminde inflamasyonun rol oynayabileceği fikri, ilk olarak kardiyak operasyon sonrasında AF gelişen hastalarda CRP ve diğer inflamasyon

belirteçlerinin yüksek saptanması üzerine ortaya çıkmıştır(78). KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için araştırılan inflamasyon belirteçleri arasında CRP, hsCRP, IL-6, IL-8, TNF alfa, lökosit sayısı ve monosit adezyon reseptörü CD11b ekspresyonu düzeyi bulunmaktadır. KABC vücutta akut sistemik inflamatuvar cevaba neden olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında lökositler aktif hale gelerek gerek dokularda gerekse dolaşımında sitokin, proteaz, araşidonik asit metabolitleri salgılamaktadır(79,80). KABC sonrası 2. ve 3. günlerde serum CRP, IL-6, IL-8, TNF alfa düzeyleri ile trombosit aktivasyonu en yüksek seviyelere ulaşmaktadır(81). KABC sonrası gelişen AF'nin %70'i bu dönemde gözlenmektedir(82).

KABC sonrası dönemde lökosit, nötrofil, monosit sayısı ile CD11b reseptör ekspresyonu fazla olanlarda daha fazla AF gözlenmektedir(83-85). Canbaz ve ark. yaptığı bir çalışmada KABC sonrası AF gelişen olgularda IL-6, IL-10 ve CRP düzeylerinin gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(86). Uçar ve ark. tarafından da IL-6 ve hsCRP yüksekliği gösterilmiştir(87). Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda IL-6 geninin 174G/C polimorfizminin AF gelişme riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(88).

Kardiyopulmoner bypass kullanılmadan yapılan off-pump cerrahide sistemik inflamasyonun daha az olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda off-pump cerrahi sonrası daha az AF görüldüğü saptanmıştır(89).

Ayrıca inflamasyonu azaltmak amaçlı cerrahi öncesi yada sonraki ilk 48 saatte glukokortikoid verilen olgularda AF görülme sıklığının azaldığı gözlenmiştir(90). KABC öncesi statin verilen olgularda da benzer sonuçlar görülmüştür(91,92).

İnflamasyonun KABC sonrası gelişen AF'ye etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu dönemde inflamatuvar cevabın kontrolü kısa dönemde AF'yi engellemek için etkili olacaktır. Günümüzde, klinik pratikte bu hedef özellikle statinlerin etkinliğinin kanıtlanmasıyla giderek ana hedef haline gelmektedir.

## V) RESİSTİN

Resistin son yıllarda keşfedilen yağ dokusundan salgılanan sisteinden zengin 108 aminoasitten oluşan disülfid köprüleri ile homodimerizasyona sahip 12.5 kDa ağırlığında protein yapılı bir hormondur. İnsan resistin geni 19. kromozomda fare resistin geni ise 8. kromozomda bulunmaktadır. Farelerden salgılanan resistin ise 114 aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Fare ve insan resistin geni mRNA düzeyinde %64.4 ve aminoasit zincir düzeyinde ise %59 oranında benzerlik göstermektedir(7-10).

Resistin hormonu iki bağımsız çalışma grubunun çalışmaları sonucunda keşfedilmiştir. Steppan ve ark. 1998 yılında FIZZ 1 (Found in İnflammatory Zone) isimli resistin benzeri protein ayrımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve ark. resistini akciğer inflamsyonu ile ilgili protein (FIZZ 3) olarak saptamışlardır. Bu grup deneysel olarak astım oluşumunu indükledikleri farelerin bronkoalveoler lavaj sıvılarında bu proteini tanımlamışlardır(7-10).

Uluslararası komite tarafından resistin ismi FIZZ1, FIZZ3, RELM (resistin like molecule), ADSF (adiposite secreted factor), Retn 1 ve adipofilin adları arasından insülin direncindeki rolü nedeniyle seçilmiştir. Resistin, resistin like molecules (RELMS) ailesine ait bir moleküldür. Bu ailede 4 adet hormon bulunmaktadır; resistin, RELM alfa, RELM beta ve RELM gama. Resistin, Steppan ve ark. tarafından antidiyabetik bir ilaç olan tiazolidindionların (TZD) etki mekanizması araştırılırken saptanmıştır. Takip eden araştırmalarda obezite ve tip II DM gelişimi ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur(7-10).

TZD özellikle yağ hücresinde (araştırmalarda genellikle 3T3-L1 yağ hücresi kullanılmıştır) belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını artıran, plazma serbest yağ asidi miktarını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak etki eden antidiyabetik bir ilaçtır(93).

TZD'ların fonksiyonel özellikleri :

- 1-Yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşir.
- 2-Peroksisom proliferatör aktive reseptör (PPAR) affinitesini artırır.
- 3-İnsülin duyarlılığını düzenler(94,95).

PPAR- $\gamma$  yağ hücresinde bulunan en iyi adipojenik determinasyon sağlayan faktördür ve TZD'ların antidiyabetik etkisi PPAR- $\gamma$  üzerindedir, TZD tedavisinin insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, invitro koşullarda, mRNA farklılaşması, gen ekspresyonunun azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresi, insülin ile stimüle edildiğinde, glukoz transportu, belirlenebilen ve ölçülebilen model hücre olarak kullanılmaktadır. Bu hücreler ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları, resistinin keşfine neden olmuştur(94).

3T3-L1 hücreleri adipogenez sırasında resistin protein mRNA'sının indüklenmesiyle resistin sentezi yaparlar. Bu hücrelerin, insülinle stimüle edilmeden önce ve stimüle edildikten sonra 2-deoksiglukoz alımı ölçümleri yapılarak 3T3-L1 hücrelerinin fonksiyonu ölçülür. Bu hücrelerde, kontrollere göre, IgG etkisiyle glukoz alımının %42 arttığı saptanmış ve benzer etkinin resistin-antiserum ile insüline rağmen glukoz alımını azalttığı görülmüştür. 3T3-L1 yağ hücresinde TZD uygulamasının, resistin mRNA seviyesinin down regülasyonuna neden olduğu ve resistini azalttığı invivo gösterilmiştir(96,97). Resistinin intraperitoneal enjeksiyonları farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği ve serum insülin düzeyini düşürdüğü böylece insülin direncini artırdığı görülmüştür. Resistin glukoz metabolizmasına etkili insülin antogonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir(98).

Resistin kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, monositler, lökositler, makrofajlar, myeloid hücreler, plasenta, pankreas, sinovyal sıvı ve plazmada bulunmaktadır. Resistin fare plazma ve insan plazmasında tespit edilip ölçülebilmektedir. İnsanlarda 0.125 ng/ml ile 8 ng/ml arasındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir. Resistin farede en yüksek miktarda dişi gonadal yağ dokusunda ve erkek epididimal beyaz yağ dokusunda bulunur(99).

Büyüme hormonu infüzyonu, hiperglisemi, steroid hormonlar, gonadal hormonlar, nöropeptid Y, yaş insanlarda ve farelerde resistin gen ekspresyonunu artırmaktadır.

TZD kullanımı, açlık, somatotropin, hipertiroidi, endotelin-I, epinefrin, izoproterenol, PPAR gama over ekspresyonu ise resistin gen ekspresyonu ile plazma düzeyini azaltmaktadır(99).

## VI) RESİSTİN VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Resistin ilk olarak insülin direncindeki etkisi nedeniyle keşfedilse de ilerleyen dönemlerde inflamatuvar olaylarda etkili olduğu gösterilmiştir(100). TNF-alfa, IL-6 ve lipopolisakkaridler gibi proinflamatuvar maddelerin resistin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkili oldukları bildirilmiştir. Bu düzenlemenin NF-kB yolu sayesinde meydana geldiği düşünülmektedir. Farelerin beyaz yağ dokusu ve lökositlerinde lipopolisakkaritlerin, insan periferik mononükleer hücrelerinde ise TNF-alfa ile IL-6'nın resistin mRNA'sında artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlara rekombinant insan resistini eklenmesiyle TNF-alfa ve IL-6 sekresyonunda artış gözlenmiştir(100). Resistinin inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlardan birisi de birçok patofizyolojik durumda plazma resistin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçleri düzeyi arasında görülen korelasyondur. Özellikle inflamasyon belirteçlerinden en önemlisi olan CRP düzeyinin resistin düzeyi ile korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır(101-103). Bir çalışmada şiddetli inflamasyon belirtisi gösteren olgularda sağlıklı insanlara göre plazma resistin düzeyi yüksek bulunmuştur(104). Obstrüktif uyku apneli olgularda da plazma resistin düzeyi ile IL-6 ve ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır(105).

Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun rolü bilinmektedir. Son çalışmalarda resistinin vasküler endotel hücrelerini aktive ederek ateroskleroza yol açabileceğine dair ipuçları bulunmuştur. Verma ve ark. resistinin endotelin-1 salınımını, VCAM-1 ve MCP-1 düzeyini artırdığını göstermiştir(106). Diğer bir çalışmada ise resistinin vasküler endotel hücrelerinde inflamasyon belirteci olan VCAM-1, ICAM-1 ve long pentraxin 3 düzeyini artırdığı bulunmuştur(107).

Resistinin endotel hücrelere olan etkisi dışında aort düz kas hücrelerinde ERK 1-2 ve Akt sinyal yollarını etkileyerek proliferasyon yaptığı gözlenmiştir. Farelerin eklemlerine rekombinan fare resistin enjeksiyonu yapıldığında artrit olduğu ve eklem sıvılarında lökosit infiltrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Romatoid artrit tanılı olguların sinovyal sıvıları incelendiğinde resistin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu sıvılardaki lökosit sayısının ve IL-6 düzeyinin resistin düzeyi ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir(100).

Otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM'li hastalarda plazma resistin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Crohn hastalığı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında plazma resistin düzeyi yüksek bulunmuştur(100).

## **MATERYAL VE YÖNTEM**

### **-Amaç**

Bu çalışmada inflamasyonun AF gelişimindeki rolünü gösteren kanıtlar ve serum resistin düzeyi ile CRP arasındaki korelasyonunu gösteren veriler ışığında KABC sonrası AF gelişimini öngörmeye cerrahi öncesi ve sonrası erken dönemdeki serum resistin düzeyinin yeri araştırılmıştır.

### **-Hasta Seçimi**

Çalışmaya Eylül-Kasım 2009 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında kardiyopulmoner bypass cihazı kullanılarak koroner bypass cerrahisi yapılan, çalışmaya dahil etme kriterlerine uygun yazılı onam formunu imzalayan, 40 tane hasta alındı. Çalışmaya başlamadan önce hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hastaların hepsi taburcu olana kadar prospektif olarak izlendi ve takipte atriyal fibrilasyon gelişen olgular ile gelişmeyen olgular 2 gruba ayrılıp değerlendirildi. Bütün hastaların verileri düzenli olarak kayıt altına alındı. Hastalar sadece AF gelişimi açısından takip edildiği için gruplar arasındaki farklar ve heterojenite göz ardı edildi ancak serum resistin düzeyini etkileyecek faktörlere sahip olan olgular çalışmaya alınmadı.

### **-Dahil Etme Kriterleri**

1. Noninvazif testler sonucunda veya klinik kuşku nedeniyle koroner arter hastalığı ön tanısıyla diyagnostik koroner anjiyografi yapıldıktan sonra koroner bypass cerrahisi önerilen olgular.
2. Daha önceden anstabil anjina veya miyokard infarktüsü nedeniyle tedavi edilmiş (>1 hafta) ve diyagnostik koroner anjiyografi sonrası koroner arter bypass cerrahisi önerilen olgular.
3. Bilgilendirilmiş onam formu imzalayan olgular.

## **-Dışlama Kriterleri**

1. Anstabil anjina veya miyokard infarktüsü tanısı <1 hafta olan olgular.
2. Plazma resistin düzeyini etkileyen inflamatuvar bağırsak hastalığı, malignite, artirit, enfeksiyon, hipertiroidi, non alkolik karaciğer hastalığı varlığı.
3. Plazma resistin düzeyini etkileyen sentetik hormon preparatı, steroid, tiazolidindinedion, propisil kullanımı.
4. <40 yaş ve>75 yaş olgular.
5. Kalıcı pacemaker ve ICD' si olan olgular.
6. KABC öncesi AF ritmindeki ve daha önceden PAF tanılı olgular.
7. Bilgilendirilmiş onam formu imzalamayanlar.
8. KABC öncesi amiodaron ve digital kullanmakta olan olgular.
9. KABC öncesi hemodinamik açıdan stabil olmayan ve dekompanze KKY tanılı olgular.
10. Acil cerrahi yapılan olgular.
11. Kronik böbrek yetmezlikli olgular (kreatinin>2 mg/dl).
12. Ek olarak kapak ameliyatı yapılan olgular.
13. İkinci defa bypass olan olgular.
14. LVEF  $\leq$  %30 olan olgular.

## **-Değerlendirilen Veriler**

### **A) Preoperatif değişkenler**

Cerrahi girişim öncesi hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, NYHA fonksiyonel sınıfları, Euroscore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) değerleri, koroner anjiyografi öncesi aldıkları tanıları, eşlik eden hastalıkları, aile öyküsü, sigara, alkol kullanımı, önceki stent implantasyonu ve stent restenozu öyküleri, anjiyografi bulguları, kalp hızı, kan basıncı değerleri, laboratuvar bulguları ve almakta oldukları ilaçlar ayrıntılı olarak değerlendirilip kayıt altına alındı. Cerrahi girişim öncesi hastaların almakta oldukları ilaçlar hekimlerin kendi tercihine bırakıldı.

## **B) Preoperatif Ekokardiyografik Değerlendirme**

Bütün hastalara cerrahi girişim öncesi transtorasik ekokardiyografik inceleme Hewlett Packard Sonos 7500 cihazı ve 2.5 mHz frekanslı transduser kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol lateral dekübit pozisyonunda parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden alındı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre B-mode inceleme ile kavite çapları ve duvar kalınlıkları ölçüldü(108).

**Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları:** Sol ventrikülün EF'si modifiye "Simpson" metodu ile hesaplandı(108). Ayrıca doku Doppler'i ile mitral kapak lateral anulus ve septal pik Sm dalga velositesi cm/sn olarak ölçüldü.

**Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları:** Mitral kapak akımından PW Doppler ile E ve A dalgalarının cm/sn olarak maksimum velositeleri, E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ, msn) hesaplandı. Doku Doppler'i ile mitral lateral anulus ve septal Em, Am dalga velositeleri cm/sn olarak ölçüldü. Ayrıca sol ventrikülün diyastol sonu basıncının bir göstergesi olan E/E' hesaplandı.

**Sağ ventrikül doku Doppler'i:** Sağ ventrikül serbest duvarından triküspit lateral anulus düzeyinden cm/sn olarak E', A', S' dalga velositeleri ölçüldü.

**Sistolik pulmoner arter basıncı:** Mitral ve triküspit kapak yetersizlikleri renkli Doppler ve devamlı akım Doppler'i kullanılarak değerlendirildi. Sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) ise triküspit yetersizliği akımından "Bernoulli" eşitliği kullanılarak hesaplandı(109).

**Sol atriyal volümü ve alanı:** Apikal dört boşluk görüntülerde modifiye "Simpson" metodu yöntemine göre hesaplandı.

## **C) KABC ve intraoperatif değişkenler**

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra EKG elektrodları takılarak V5 göğüs derivasyonu ve D II standart derivasyonu izlenecek şekilde monitörize edildi. Ardından arteryel oksijen satürasyonunun izlenmesi amacıyla pulse oksimetre probu sol el işaret parmağa takıldı. Uygun görülen bir periferik vene 16 veya 18 gauge kanül ile venöz, dominant olmayan üst extremitedeki (genelde sol üst extremite) radial artere 20 gauge kanül ile arteryel kateterizasyon yapıldı. Hasta genel anestezi

aldıktan sonra steril şartlarda sağ internal juguler vene Seldinger metoduyla santral venöz kateterizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 2 µg/kg fentanil sitrat, 3-5 mg/kg penthotal sodyum ve 0,1mg/kg pankuronyum bromür olarak i.v. yoldan verildi. Hastalar daha sonra entübe edildi (7,5–8-8,5 endotrakeal tüp ile) ve ventilatöre bağlandı. Anestezi idamesi için KPB kullanılan hastalarda yüksek doz fentanil sitrat ve panküronyum bromid 1 saat aralıklarla verildi. İnhaler anestezik olarak gereğinde sevofluran kullanıldı. Hastanın ısı takibini yapmak üzere rektal ve özofageal ısı problemleri yerleştirildi.

Median sternotomi yapıldı. Safen ven grefti ve kullanılacaksa LİMA flebi hazırlandı. Perikard açılıp yapışık olmadığı görüldükten sonra tüm hastalar activated clothing time (ACT) 450 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparinize edildi (300-400 U/Kg). ACT 15 dakikada bir kontrol edildi ve gerektiğinde ilave heparin (3000 İU) yapıldı. Aort ve sağ atriyum kanülasyonunu takiben KPB'ye girildi. Roller pump ve membran oksijenatörler kullanıldı. Pompa içeriği; 20cc/kg Laktatlı Ringer solüsyonu, 2.5cc/kg %20 mannitol, 1cc heparin, prednol gerekirse 30mg/kg ve gerektiğinde aprotinininden oluşuyordu. Pompa akımı 2,2 -2,4 L/m<sup>2</sup>/dakika idi. Hastalar 28-30°C'ye soğutuldu. Miyokard koruması için başlangıçta antegrad ve sonrasında devamlı olarak retrograd kan kardiyopleji uygulandı.

Cerrahi girişim sırasında yapılan distal anastomoz sayısı, sağ koroner arter greft öyküsü, kardiyopulmoner bypass süresi ve kros-klomp süresi kaydedildi.

#### **D) Postoperatif değişkenler**

KABC sonrası hastaların inotrop ihtiyacı durumu, geçici pacemaker kullanımı, ekstübasyon süresi, drenaj miktarı, yoğun bakımda kalış süresi ve cerrahi girişim sonrası hastanede kalış süreleri takip edilip kayıt altına alındı. Hastaneden çıkmadan önceki laboratuvar değerleri izlendi. Hastane çıkışında kullanmakta oldukları ilaçlar değerlendirildi. Ayrıca hastalar hastanede kaldıkları dönem boyunca kanama, tekrarlayan girişimler, tekrarlayan miyokard infarktüsü, inme, ölüm, ventriküler taşikardi, akut böbrek yetmezliği, enfeksiyon, akut greft oklüzyonu ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar açısından düzenli takip edildi. Ayrıca en son hastalar taburcu edilirken düzenlenen faturadaki miktar Türk Lirası cinsinden kaydedilerek her iki grup arasındaki ortalama maliyet farkı hesaplandı.

### **-KABC sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi açısından takip**

KABC sonrası hastaların hepsi ekstübe edilip, drenleri çekilene ve hemodinamik açıdan stabil olana kadar yoğun bakımda 5 derivasyonlu monitör ile standart D-II derivasyonlarıyla monitorize edilerek izlendi. Bu dönemde hastalarda atriyal fibrilasyon ya da diğer aritmiler oluştuğunda 12 derivasyonlu EKG çekilerek aritmi belgelendi. Servise alınan hastalarda takip eden doktor ve hemşire ekibi ile görüşülüp günde 6-8 defa ritim ve tansiyon takibi yapıldı. Hastaların semptomu olduğunda veya fizik muayenede nabız düzensizliği görüldüğünde 12 derivasyonlu EKG çekilerek aritmi belgelendi, 5 dakikadan uzun süren AF'si olan olgular AF grubuna alındı ve tedavi başlandı. Hastada elektrokardiyografik olarak AF'nin saptandığı gün, AF'nin başlangıç günü ve saati olarak kabul edildi. AF oluşma günü, sonlanım süresi, epizod sayısı, AF sonlanım şekli, acil kardiyoversiyon ihtiyacı, kardiyoversiyon için kullanılan ilaç ve komplikasyonlar kaydedildi.

### **-Resistin düzeyi ölçümü**

Cerrahi girişim öncesi ve sonrası 24. saatte sonra düz tüpe alınan serum örnekleri 2000 devirde 10 dakika boyunca santrifüjlendikten sonra -70 derecede analiz yapılana kadar saklandı. Hasta alımı bittikten sonra bu örnekler soğuk zincir kurallarına uygun şekilde resistin düzey ölçümünün yapılacağı ilgili laboratuvara ulaştırıldı. Resistin düzey analizi Human Resistin Elisa (Biovendor, Çek Cumhuriyeti) kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile yapıldı. 5,7 ng/ml ile 8,5 ng/ml arası değerler normal olarak kabul edildi.

### **-İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 16.0 paket bilgisayar programı kullanıldı. Kalitatif veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kantitatif değerler ise % olarak ifade edildi. İki grup arasındaki kategorik verilerde Ki-kare testi veya Fisher'in exact Ki-kare testi kullanıldı. Cerrahi öncesi ve sonrası resistin düzey analizi için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapıldı. Her grupta etkileşimin önemli bulunması durumunda cerrahi öncesi ve sonrası farklılığın önem kontrolü ile her ölçümde gruplar arası farkın önem kontrolü t-test ile yapıldı. Karşılaştırmalardaki p değeri  $<0.05$  ise anlamlı olarak kabul edildi.

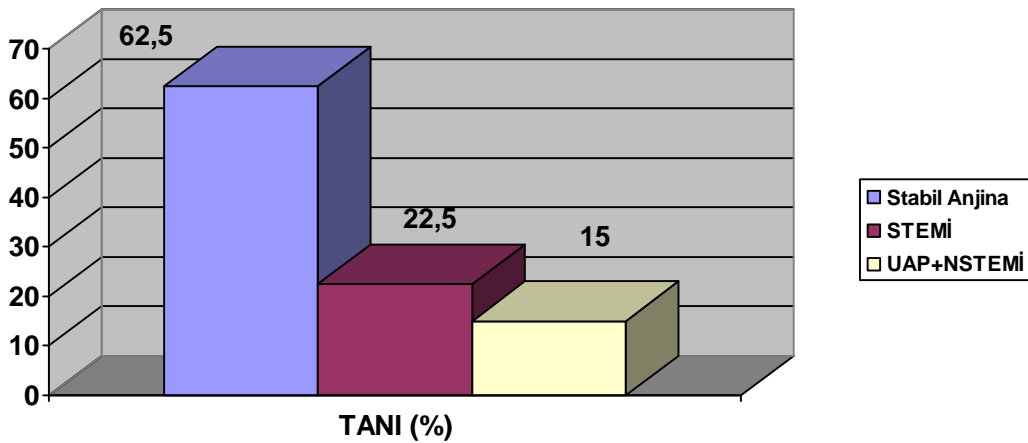
## BULGULAR

Çalışmaya toplam 40 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması  $59,2 \pm 10,3$  ve %77'si (n=31) erkekti. Ortalama takip süresi  $11,7 \pm 2,9$  gün idi ve takip süresince operasyon sonrasında 10 hastada (%25) atriyal fibrilasyon gelişti.

### Temel hasta karakteristiklerinin analizi

Olguların temel karakteristik özellikleri incelendiğinde AF gelişen grubun yaş ortalamasının sinüs ritmindeki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ( $56,1 \pm 9,1$  yıl'a karşı  $68,5 \pm 7,1$  yıl,  $p < 0,001$ ) bulundu. Koroner anjiyografi endikasyonlarının çoğunluğunu stabil anjinalı olgular (%62,5) oluşturmaktaydı (Şekil 4).

NYHA fonksiyonel sınıfı değerlendirildiğinde, AF gelişen olguların %10'u NYHA sınıf I, %90'ı NYHA sınıf II fonksiyonel kapasiteye sahip iken sinüs ritmindeki olguların %50'si NYHA sınıf I, %50'si NYHA sınıf II fonksiyonel kapasiteye ( $p=0,032$ ) sahipti (Şekil 5).



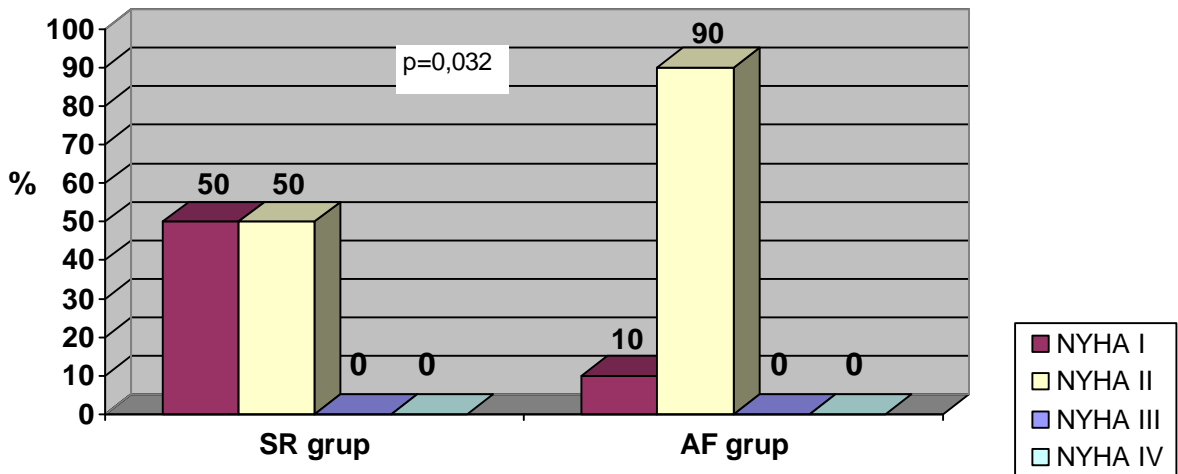
Şekil 4: Koroner anjiyografi endikasyonları

Her iki grup arasında cinsiyet, BKİ, Euroscore, eşlik eden hastalıklar, alışkanlıklar ve geçirilmiş girişim öyküsü (PTCA/Stent) açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

**Tablo 3:** Hastaların temel karakteristik özellikleri.

	SR grup (N:30)	AF grup (N:10)	p-değeri
Cinsiyet (E, %)	76,7	80	0,6
Yaş (yıl)	56,1±9,1	68,5±7,1	<b>&lt;0,001</b>
BKİ	27,0±3,6	25,8±2,3	0,33
NYHA Sınıf II (%)	50	90	<b>0,032</b>
Euroscore	1,8±1,2	2,6±2,4	0,13
Hipertansiyon (%)	56,7	70	0,71
Hiperlipidemi (%)	33,3	20	0,69
Diyabet (%)	20	40	0,23
Aile Öyküsü (%)	50	50	1,00
Sigara (%)	70	63	0,50
Alkol (%)	13	0	0,55
PAH (%)	3,3	0	0,75
Stent Öyküsü (%)	13,3	10	0,63
Stent Stenozu (%)	13,3	0	0,55
KOAH (%)	0	20	0,058

*BKİ: Beden Kitle İndeksi, NYHA: New York Heart Association, PAH: Periferik Arter Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*



**Şekil 5:** AF gelişiminin fonksiyonel sınıf ile ilişkisi.

Her iki grubun laboratuvar ve fizik muayene parametreleri değerlendirildiğinde sadece AF gelişen grupta glomerüler filtrasyon hızının ( $85,3 \pm 26,7$  ml/dk'ya karşı  $64,1 \pm 23,6$  ml/dk,  $p=0,03$ ) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulundu. Anjiyografik özellikleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların laboratuvar, fizik muayene ve anjiyografik özellikleri.

	<b>SR grup (N:30)</b>	<b>AF grup (N:10)</b>	<b>p-değeri</b>
Üre (mg/dl)	$39,3 \pm 13,0$	$48,7 \pm 16,7$	0,18
Kreatinin (mg/dl)	$1,03 \pm 0,22$	$1,22 \pm 0,32$	0,40
Sodyum (meq/l)	$142,0 \pm 2,8$	$140,1 \pm 2,8$	0,78
Potasyum (meq/l)	$4,61 \pm 0,45$	$4,52 \pm 0,49$	0,95
AST (mg/dl)	$25,43 \pm 18,02$	$19,30 \pm 3,02$	0,32
ALT (mg/dl)	$30,46 \pm 38,56$	$18,60 \pm 5,01$	0,51
Hemoglobin (g/dl)	$13,7 \pm 1,5$	$13,4 \pm 2,2$	0,79
Hematokrit (%)	$41,2 \pm 3,6$	$40,2 \pm 6,3$	0,70
Lökosit (mm <sup>3</sup> )	$7665,3 \pm 2037,5$	$8543,0 \pm 3800,4$	0,08
LDL (mg/dl)	$115,5 \pm 49,9$	$119,7 \pm 52,7$	0,73
T.Kol (mg/dl)	$187,8 \pm 55,1$	$170,8 \pm 60,5$	0,81
HDL (mg/dl)	$40,8 \pm 12,1$	$37,7 \pm 15,1$	0,56
Trigliserit (mg/dl)	$162,8 \pm 54,5$	$122,0 \pm 79,8$	0,4
AKŞ (mg/dl)	$125,2 \pm 53,3$	$119,8 \pm 21,4$	0,75
Kalp hızı/dk	$71,8 \pm 12,9$	$75,8 \pm 14,8$	0,13
SKB (mmHg)	$120,8 \pm 13,1$	$117,0 \pm 8,2$	0,66
DKB (mmHg)	$74,6 \pm 10,6$	$70,5 \pm 8,3$	0,31
GFR (ml/dk)	$85,3 \pm 26,7$	$64,1 \pm 23,6$	<b>0,03</b>
SoAK lezyonu (%)	10	30	0,15
SKA lezyonu (%)	76,7	70	0,68
Anjiyo EF (%)	$51,6 \pm 9,5$	$51,0 \pm 11,9$	0,85

*ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, SoAK: Sol Ana Koroner Arter, SKA: Sağ Koroner Arter, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu*

Cerrahi girişim sonrası sinüs ritminde olan olgularda preoperatif dönemde beta-bloker kullanımının daha fazla olduğu gözlemlendi (%80'e karşı %40, p=0,04). Diğer ilaçlar açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastaların cerrahi öncesi kullanmakta oldukları ilaçlar.

	<b>SR grup (N:30)</b>	<b>AF grup (N:10)</b>	<b>p-değeri</b>
ACE inhibitör (%)	46,7	50	0,57
Beta bloker (%)	80	40	<b>0,04</b>
ARB (%)	23,3	10	0,34
KK blokeri (%)	10	0	0,56
Klopidogrel (%)	26,7	10	0,40
Statin (%)	56,7	30	0,13
Nitrat (%)	73,3	60	0,45
Furosemid (%)	6,7	10	0,58
Aspirin (%)	76,7	80	0,60
İnsülin (%)	13	10	0,63
<i>ACE: Anjiyotensin Konverting Enzim, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, KK: Kalsiyum Kanal</i>			

## Preoperatif ekokardiyografik değerlerin analizi

Sol atriyum çapı, hacmi ve alanı sinüs ritmindeki gruba göre AF gelişen grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer 2-B ve doku doppler ekokardiyografi değerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6 ve 7).

**Tablo 6:** Hastaların cerrahi öncesi 2 boyutlu ekokardiyografi bulguları.

	<b>SR grup (N:30)</b>	<b>AF grup (N:10)</b>	<b>p-değeri</b>
SolVEF (%)	56,40 $\pm$ 9,89	53,30 $\pm$ 13,37	0,58
SoA ap (cm)	3,88 $\pm$ 0,40	3,95 $\pm$ 0,41	0,79
SolVDS (cm)	4,55 $\pm$ 0,39	4,80 $\pm$ 0,43	0,29
SolVSS (cm)	2,72 $\pm$ 0,51	2,90 $\pm$ 0,70	0,67
İVS (cm)	1,18 $\pm$ 0,13	1,19 $\pm$ 0,15	0,34
Arka duvar (cm)	1,12 $\pm$ 0,10	1,11 $\pm$ 0,12	0,07
Sağ V (cm)	2,36 $\pm$ 0,19	2,30 $\pm$ 0,13	0,51
Aort kökü (cm)	3,31 $\pm$ 0,25	3,39 $\pm$ 0,24	0,37
SPAP (mmHg)	20,93 $\pm$ 10,23	23,05 $\pm$ 10,59	0,54
TY	0,43 $\pm$ 0,72	0,80 $\pm$ 0,91	0,42
MY	0,60 $\pm$ 0,81	0,70 $\pm$ 0,94	0,31
AY	0,06 $\pm$ 0,31	0,40 $\pm$ 0,84	0,14
E (cm/sn)	71,9 $\pm$ 20,3	81,2 $\pm$ 28,3	0,65
A (cm/sn)	81,6 $\pm$ 21,2	85,3 $\pm$ 19,6	0,92
DZ(msn)	231,7 $\pm$ 47,2	240,7 $\pm$ 45,4	0,31
SoA hacim (ml)	56,5 $\pm$ 22,3	68,9 $\pm$ 19,8	0,12
SoA alan (cm <sup>2</sup> )	18,9 $\pm$ 4,5	21,8 $\pm$ 3,9	0,078

*SolVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SoA Sol atriyum, SolVDS: Sol Ventrikül Diyastol Sonu ap, SolVSS: Sol Ventrikül Sistol Sonu ap, İVS: İnterventriküler Septum, SPAP: Sistolik Pulmoner Arter apı, TY: Triküspit Yetmezliği, MY: Mitral Yetmezliği, AY: Aort Yetmezliği, DZ: Deselerasyon Zamanı, SoA: Sol Atriyum*

**Tablo 7:** Hastaların cerrahi öncesi doku doppler ekokardiyografi bulguları.

	<b>SR grup (N:30)</b>	<b>AF (N:10)</b>	<b>grup</b>	<b>p-değeri</b>
Em lateral (cm/sn)	9,85±2,99	9,00±1,88		0,88
Am lateral (cm/sn)	10,37±3,29	10,13±3,37		0,95
Sm lateral (cm/sn)	8,75±2,42	8,10±2,06		0,86
Em sept. (cm/sn)	6,96±1,81	6,34±1,40		0,99
Am sept. (cm/sn)	9,68±2,18	8,57±2,04		0,94
Sm sept. (cm/sn)	6,88±1,52	6,45±1,11		0,72
Em sağ V (cm/sn)	10,60±3,29	10,41±4,08		0,78
Am sağ V (cm/sn)	15,84±4,67	17,00±5,84		0,77
Sm sağ V (cm/sn)	14,07±3,30	15,04±4,88		0,93
E/E'	7,97±3,24	9,36±3,82		0,24

### İntraoperatif değişkenlerin analizi

Cerrahi sonrası AF gelişen grupta, toplam kardiyopulmoner by-pass süresi (84,8±17,8 dk karşı 113,4±32,9 dk, p=0,01) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Distal anastomoz sayısı, RCA bypass oranı ve kross-klemp süresi arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8:** İntraoperatif verilerin karşılaştırılması.

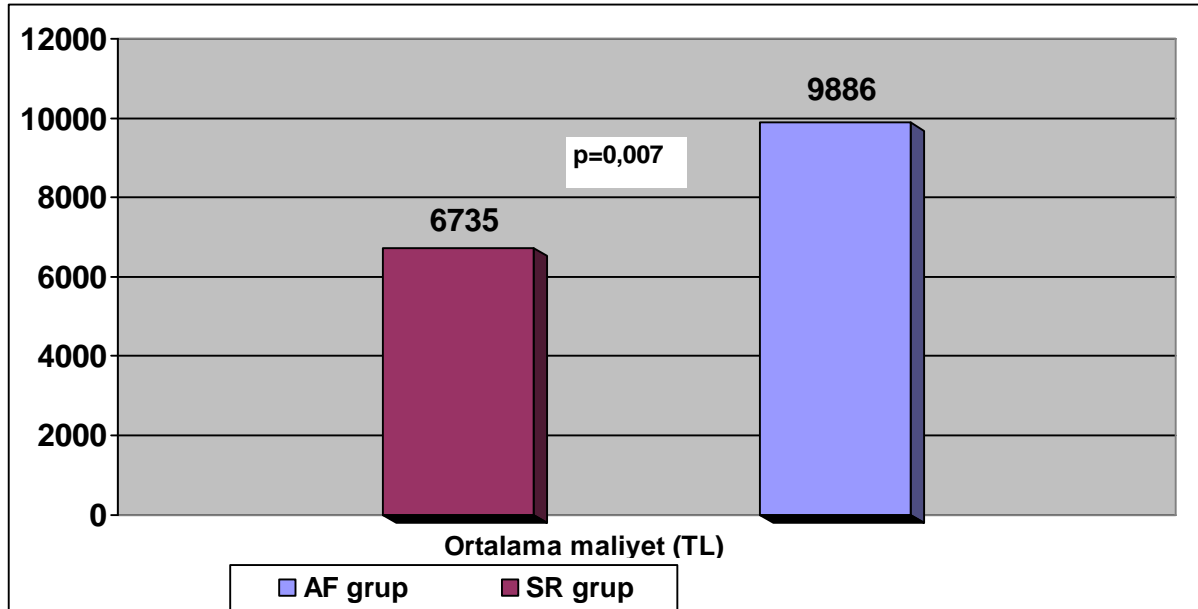
	<b>SR grup (N:30)</b>	<b>AF grup (N:10)</b>	<b>p-değeri</b>
DA (sayı)	3,03±0,88	3,10±0,87	0,84
SKA by-pass (%)	60	60	1,00
KPB süre(dakika)	84,8±17,8	113,4±32,9	<b>0,01</b>
KK süre (dakika)	58,2±19,9	76,4±34,3	0,051
<i>DA: Distal Anastomoz, SKA: Sağ Koroner Arter, KPB: Kardiyopulmoner Bypass, KK: Kross-Klemp</i>			

### Postoperatif değişkenlerin analizi

Cerrahi sonrası pozitif inotrop etkili ilaç başlanılan olgularda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla AF geliştiği gözlemlendi. AF gelişen grupta ekstübasyon süresi, yoğun bakımda izlem süresi ve cerrahi sonrası hastanede izlem süresi anlamlı derecede daha fazla bulundu. Ayrıca yapılan maliyet analizinde ise AF gelişen grupta hasta başına yapılan harcamanın diğer gruba oranla anlamlı şekilde yüksek (6735±1263 TL'ye karşı 9886±5570 TL, p=0,007) olduğu bulundu (Tablo 9)(Şekil 6).

**Tablo 9:** Postoperatif verilerin karşılaştırılması.

	SR grup (N:30)	AF grup (N:10)	p-değeri
Geçici pacemaker ihtiyacı (%)	0	20	0,058
Drenaj miktarı (ml)	411,7 $\pm$ 199,4	440,0 $\pm$ 185,3	0,23
İnotrop kul. (%)	23,3	80	<b>0,002</b>
Ekstübasyon süre (saat)	6,83 $\pm$ 2,65	12,50 $\pm$ 6,60	<b>0,004</b>
YB kalış süre (saat)	22,33 $\pm$ 2,65	54,00 $\pm$ 44,60	<b>&lt;0,001</b>
Postop. hastanede yatış süre (gün)	7,83 $\pm$ 1,72	11,30 $\pm$ 4,32	<b>0,02</b>
Komplikasyon (%)	0	50	<b>&lt;0,001</b>
Maliyet (TL)	6735 $\pm$ 1263	9886 $\pm$ 5570	<b>0,007</b>



**Şekil 6:** Maliyet analizi.

### **Atriyal fibrilasyonlu hastaların analizi**

Ortalama AF gelişimi 2,2. gün, sonlanma süresi  $6,2 \pm 5,2$  saat ve AF epizodu  $1,2 \pm 0,4$  olarak saptandı. Hastaların %80'inde AF'yi sonlandırmak için intravenöz amiodaron infüzyonu verildi, %20 olguda kendiliğinden sinüs ritmi sağlandı. Hiçbir olguda AF kronikleşmedi ve acil elektriksel kardiyoversiyon ihtiyacı olmadı.

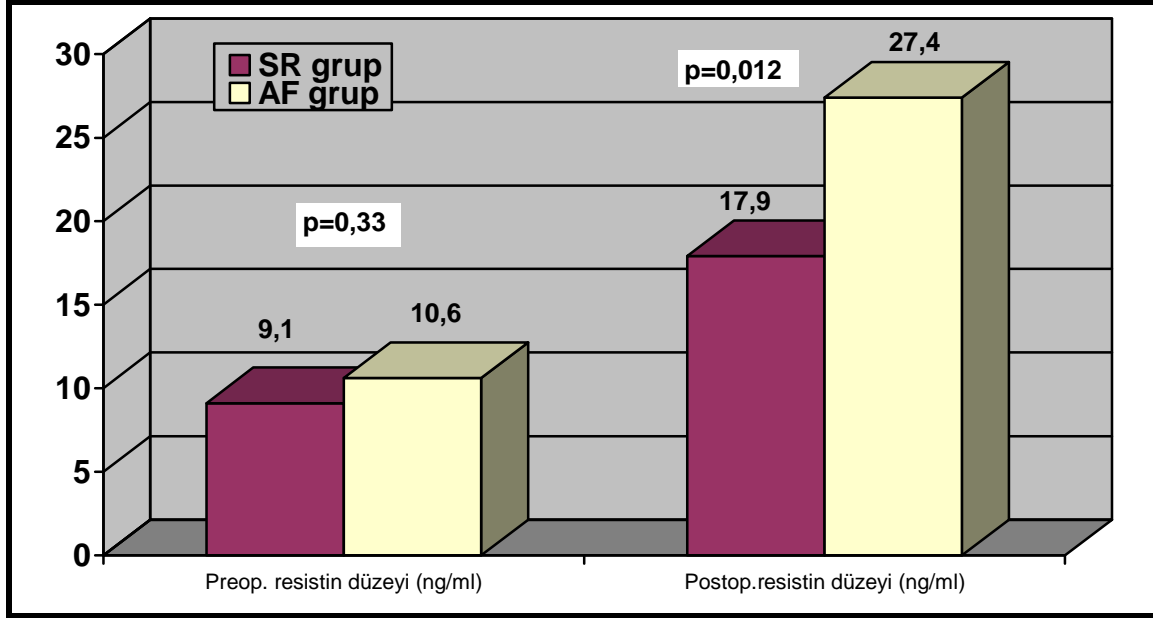
### **Komplikasyonlar**

Her iki grupta da takip süresince tüm nedenlere bağlı ölüm gözlenmedi. Cerrahi sonrası AF gelişmeyen grupta hiçbir komplikasyon oluşmadı. AF gelişen grupta ise 1 olguda total A-V blok nedeniyle kalıcı pacemaker takıldı, 1 olguda amiodaron infüzyonu sonrası Mobitz Tip 1 A-V blok gözlemlendi ve amiodaron kesildikten sonra kendiliğinden SR sağlandı. 1 olguda ise cerrahi sonrası 5. günde akut böbrek yetmezliği gelişti, acil hemodiyaliz yapıldı ve izlemde böbrek fonksiyonları düzeldi. Ayrıca AF gelişen 1 olguda amiodaron ile sinüs ritmi sağlanmasına rağmen kan basıncı düşük seyrettiği ve kardiyojenik şok geliştiği için intraaortik balon pompası takıldı. Ek olarak 1 olguya sternum revizyonu yapıldı. Genel olarak AF gelişen olguların %50'sinde komplikasyon gelişti ve bu oran diğer grupta %0 idi ( $p < 0.001$ ).

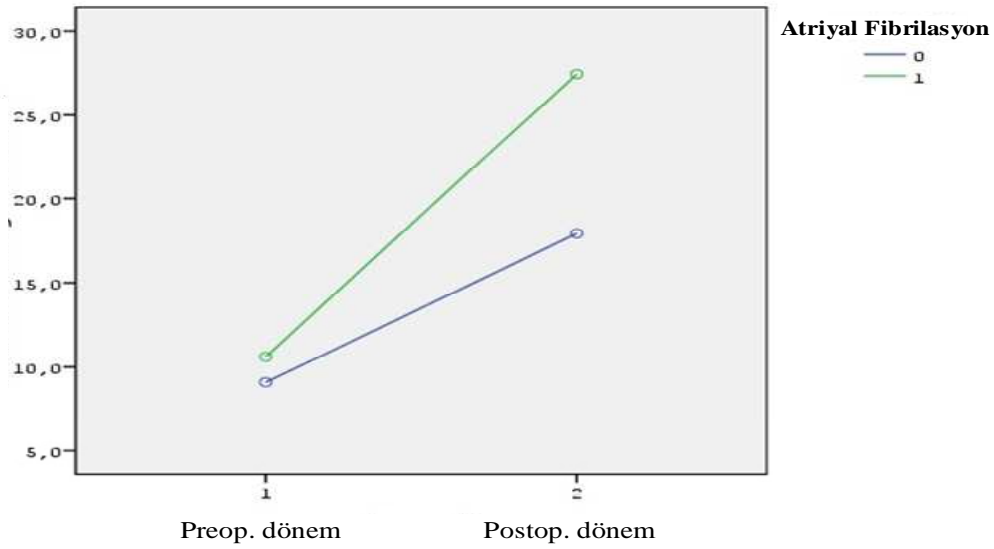
### **Resistin düzey analizi**

Toplam 37 hastada (27 olgu SR grup) cerrahi öncesi ve sonrası 24. saatte serum resistin düzey analizi yapıldı. Her iki grubun öncelikle cerrahi öncesi dönemdeki serum resistin düzeyi karşılaştırıldığında bazal resistin düzeyinin normalin üstünde olduğu gözlemlendi (N: 5,7 ng/ml ile 8,5 ng/ml arası, SR grup:  $9,1 \pm 4,5$  ng/ml ve AF grup:  $10,6 \pm 3,3$  ng/ml). AF gelişen grupta cerrahi öncesi dönemde ölçülen serum resistin düzeyi SR grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,33$ ). SR grubunda serum resistin düzeyi  $9,1 \pm 4,5$  ng/ml'den  $17,9 \pm 9,1$  ng/ml'ye AF grubunda ise  $10,6 \pm 3,3$  ng/ml'den  $27,4 \pm 8,4$  ng/ml'ye yükseldi ve bu yükselme her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). Cerrahi sonrası 24. saatte ölçülen serum resistin düzeyinin AF gelişen grupta SR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $27,4 \pm 8,4$  ng/ml'a karşı  $17,9 \pm 9,1$  ng/ml,  $p = 0,012$ ) olduğu belirlendi. Serum resistin düzeyinin cerrahi sonrası dönemdeki yükselme eğrisinin AF gelişen grupta daha fazla olduğu gözlemlendi (Şekil 7,

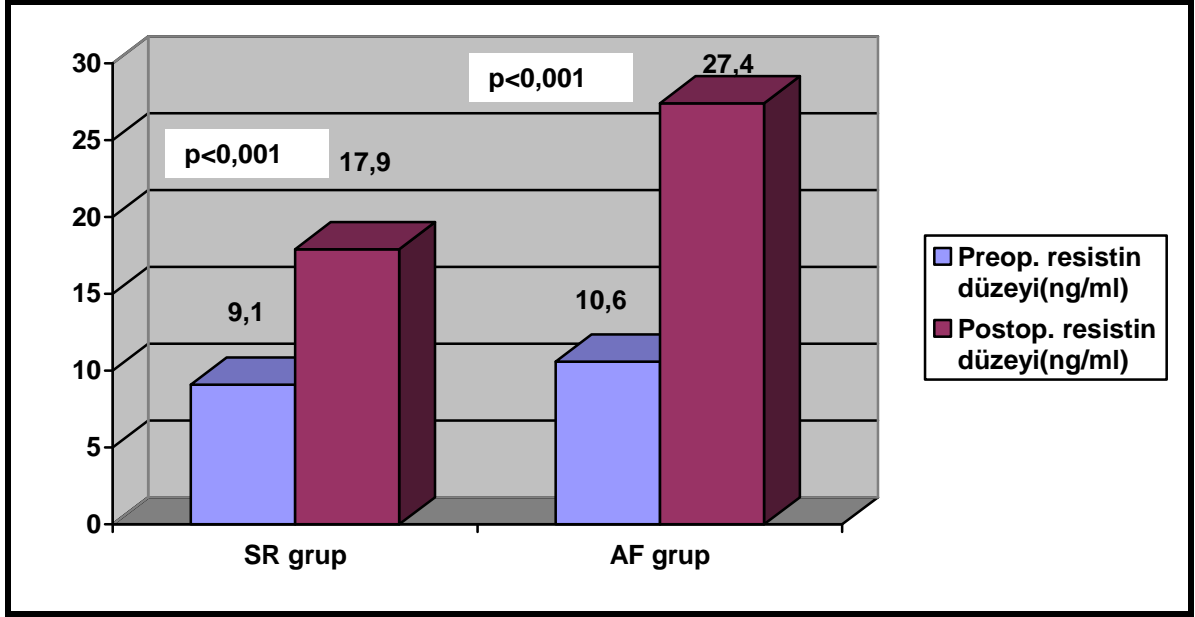
8 ve 9). AF gelişen olgularda kendiliğinden sinüs ritmi sağlanan grup ile tıbbi tedavi ile sinüs ritmi sağlanan grup arasındaki serum resistin düzeyi ilişkisi hasta sayısı az olduğu için değerlendirilemedi.



Şekil 7: Preoperatif ve postoperatif resistin düzeyinin gruplar arası ilişkisi.



Şekil 8: Cerrahi sonrası resistin düzeyinin seyri.



**Şekil 9:** Cerrahi öncesi ve sonrası her iki gruptaki resistin düzey ilişkisi.

## TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası en sık görülen aritmidir. Yapılan çalışmalarda KABC sonrası AF insidansı %25 ile %40 oranında saptanmıştır ve bu oran kapak ameliyatlarında %50 ile %60'a kadar yükselmektedir. AF gelişen hastalarda, hastanede yatış süresi uzamakta ve tromboemboli gibi komplikasyonlardan dolayı mortalite oranı artmaktadır. Hastanede yatış süresinde uzama ve komplikasyonlar yüzünden hasta başına düşen harcama oranı da artmaktadır. Cerrahi sonrası AF en sık 2. ve 3. günler arasında gözlenmektedir(1-3). KABC sonrası gelişen AF'yi öngörmek için bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. Yaş, cinsiyet, daha önce AF öyküsü, HT, KOAH, sağ koroner arter darlığı, KKY, geçirilmiş MI öyküsü, kalp hızı, sigara, düşük BKİ, sol atriyum çapı, kapak hastalığı, postoperatif kanama, postoperatif hipokalemi ve böbrek yetmezliği gibi çok sayıda risk faktörleri tanımlanmış ancak tam bir görüş birliğine varılamamıştır(1-3).

KABC sonrası AF gelişmesinde yaşlanma ve onunla ilgili olarak atriyumlardaki dilatasyon, nodal liflerin kaybı, kas atrofisi, sinüs düğümünde fibröz doku ve yağ dokusunun artması ve atriyumlarda lokal interstisyel amiloid birikmesi gibi yaşla ilgili yapısal değişiklikler AF'ye olan yatkınlığı artırır. Zangrillo ve ark. ileri yaşın koroner cerrahi sonrası post-op AF gelişiminde risk faktörü olduklarını göstermişlerdir(110).

KABC sonrası AF'nin tetiklenmesinde dolaşımdaki katekolamin artışının önemli bir patojen olabileceği öne sürülmüştür. AF'nin en sık görüldüğü cerrahi sonrası 2. ve 3. günlerde dolaşımdaki katekolamin miktarının da en yüksek seviyede olduğu dönem olması, aralarındaki ilişkiyi düşündüren en önemli nedendir. Cerrahi hazırlığı döneminde b-bloker tedavisinin kesilmesinin de bu nedene bağlı olarak AF sıklığını arttırdığı düşünülmektedir(1-3). Yazıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KABC sonrası AF sıklığına digoksin ve atenololün etkisi incelenmiş ve beta blokerlerin AF sıklığını düşürdüğü bildirilmiştir(111).

Çalışmamızda KABC sonrası AF görülme oranı %25 olarak bulunmuştur. Yaş, NYHA fonksiyonel sınıfının artışı, düşük GFR, düşük beta-bloker kullanım oranı, cerrahi sonrası artmış inotrop kullanımı ile uzamış ekstübasyon ve kardiyopulmoner

bypass süresi AF gelişiminde etkili risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. KABC sonrası AF en sık 2. günde gelişmiştir. Ayrıca AF gelişen olgularda hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi, hasta başına yapılan harcama ile hastane içi kısa dönem komplikasyon oranı daha fazla bulunmuştur.

Cerrahi öncesi GFR düşüklüğü ile atriyal fibrilasyon gelişmesi arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda net olarak irdelenmemiştir. Bugüne kadar yapılan tek çalışmada Auer ve ark. olguları üç gruba ayırmış (GFR>90 ml/dk, GFR=60-90 ml/dk ve GFR<60 ml/dk) ve GFR düşüklüğü olan olgularda daha fazla AF geliştiği gözlenmiştir(112). Bizim çalışmamızda da cerrahi girişim öncesi dönemde GFR düşük olan olgularda daha fazla AF geliştiği saptanmıştır.

KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için yapılan çalışmalarda NYHA fonksiyonel kapasite sınıflaması ile ilgili net bir veri yoktur. Bizim çalışmamızda NYHA sınıf III ve sınıf IV kapasiteye sahip olgu olmamasının nedeni; düşük EF'li (LVEF $\leq$ 30), hemodinamik açıdan stabil olmayan ve acil cerrahi yapılan olguların çalışmaya alınmamasıyla açıklanabilir. NYHA sınıf II fonksiyonel kapasiteye sahip olanlarda daha fazla AF gelişmesinin nedeni volüm dengesizliği, koroner arter hastalığının yaygınlığı, atriyum dilatasyonu gibi nedenlere bağlı olabilir.

AF ile inflamasyonun ilişkisi ilk olarak Frustaci ve ark. tarafından gösterilmiştir. Yalnız AF'li hastaların atriyum dokuları histolojik olarak incelendiğinde inflamatuvar infiltratlar, miyosit nekrozu ve fibrozis saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların %66'sında subklinik miyokardit saptanmıştır(68). Bu çalışmanın ardından yapılan diğer, araştırmalarda da inflamasyonun AF gelişimindeki ilişkisi gösterilmiştir.

CRP sistemik inflamasyonun en önemli ve duyarlı belirteçlerindedir. Kardiyak cerrahi geçiren ve geçirmeyen olgularda yüksek serum CRP düzeylerinin AF gelişiminde en önemli öngördürücülerden olduğu bilinmektedir.

Persistan AF'si olan hastalarda paroksizmal AF'lilere göre daha yüksek CRP seviyesi saptanırken (0,34 mg/dl'ye karşı 0,18 mg/dl); bu iki gruptaki değerlerin kontrol grubuna göre daha yüksek (0,096 mg/dl) olduğu görülmüştür(70). Ronnier ve ark. 5806 kişi üzerinde yaptıkları ortalama 7 senelik takip sonucunda CRP değerleri yüksek olan hastalarda AF gelişme riskinin 1.3 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(71).

Yine inflamasyon göstergeleri olan CRP ve IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda daha sık olarak AF atağı geliştiği bildirilmiştir(72). Maixent ve arkadaşları paroksizmal AF'li hastaların serumlarında myosin ağır zincirine karşı antikorlar saptanmışlar ve AF gelişiminde otoimmunitenin önemli olabileceğini bildirmişlerdir(73).

Renin-Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) de AF gelişimine katkısı olduğu bilinmektedir. Özellikle anjiyotensin-II, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve selektinlerin sentezini artırır. Atriyal dokudaki anjiyotensin-II reseptörlerinin artışı hücre ölümü ve lökosit infiltrasyonuna yol açmaktadır(74). Healey ve ark. 11 çalışmanın alındığı bir meta-analiz yayınlamışlar ve ARB/ACE inhibitörü tedavisinin AF gelişme riskini %28 azalttığını bildirmişlerdir(77). Yine anti-inflamatuvar özellikleri ile dikkat çeken HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin persistan yalnız AF'si olan hastalarda kardiyoversiyon sonrası kontrol grubuna göre rekürrensleri azalttığı saptanmıştır.

AF ve inflamasyon ilişkisinin inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu inflamasyon düzeyini göstermede serum (CRP) ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeylerini kullanmışlardır.

KABC sonrası AF gelişiminde inflamasyonun rol oynayabileceği fikri, ilk olarak kardiyak cerrahi sonrasında AF gelişen hastalarda CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinin yüksek saptanması üzerine ortaya çıkmıştır(78). Lo ve ark. koroner arter cerrahisi geçiren hastalarda gelişen AF ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ilk kez göstermişlerdir(113). KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için araştırılan inflamasyon belirteçleri arasında CRP, hsCRP, IL-6, IL-8, TNF alfa, lökosit sayısı ve monosit adezyon reseptörü CD11b ekspresyonu düzeyi bulunmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında lökositler aktif hale gelerek gerek dokularda gerekse dolaşımda sitokin, proteaz, araşidonik asit metabolitleri salgılamakta ve tüm vücutta akut inflamatuvar bir cevap oluşmaktadır(79,80). KABC sonrası 2. ve 3. günlerde serum CRP, IL-6, IL-8, TNF alfa düzeyleri ile trombosit aktivasyonu en yüksek seviyelere ulaşmaktadır. KABC sonrası gelişen AF'nin %70'i bu dönemde gözlenmektedir(81).

Cerrahi sonrası dönemde lökosit, nötrofil, monosit sayısı ile CD11b reseptör ekspresyonu fazla olanlarda daha fazla AF gözlenmektedir(83-85).

Canbaz ve ark. yaptığı bir çalışmada KABC sonrası AF gelişen olgularda IL-6, IL-10 ve CRP düzeylerinin gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir(86). Uçar ve ark. tarafından da IL-6 ve hsCRP yüksekliği gösterilmiştir(87). Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda IL-6 geninin 174G/C polimorfizminin AF gelişme riskini arttığı belirtilmiştir(88).

Kardiyopulmoner bypass kullanılmadan yapılan off-pump cerrahide sistemik inflamasyonun daha az olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda off-pump cerrahi sonrası daha az AF görüldüğü saptanmıştır(89).

Ayrıca inflamasyonu azaltmak amaçlı cerrahi öncesinde yada sonraki ilk 48 saatte glukokortikoid verilen olgularda AF görülme sıklığının azaldığı gözlenmiştir(90). Cerrahi öncesi statin verilen olgularda da benzer sonuçlar görülmüştür(91,92).

Salamon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise post-op AF'nin en önemli nedenlerinden biri olarak KPB gösterilmiştir. Benzer şekilde Kilger ve ark. da KPB'nin post-op AF sıklığını arttırdığını göstermişlerdir(114).

KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için bugüne kadar bir çok inflamasyon belirteci tanımlanmasına rağmen serum resistin düzeyi ile KABC sonrası AF gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma yapılmamıştır.

Resistin son yıllarda keşfedilen yağ hücrelerinden salgılanan sisteinden zengin 108 aminoasitten oluşan disülfid köprüleri ile homodimerizasyona sahip 12.5 kDa ağırlığında protein yapılı bir hormondur ve insan resistin geni 19. kromozomda bulunmaktadır. Resistin hormonu iki bağımsız çalışma grubunun çalışmaları sonucunda keşfedilmiştir. Steppan ve ark. 1998 yılında FIZZ 1 (Found in İnflammatory Zone) isimli resistin benzeri protein ayırımını yapmıştır. 2000 yılında Holcomb ve ark. Resistini akciğer inflamasyonu ile ilgili protein (FIZZ 3) olarak saptamışlardır. Bu grup deneysel olarak astım oluşumunu indükledikleri farelerin bronkoalveoler lavaj sıvısında bu proteini tanımlamışlardır. Resistin ilk olarak insülin direncindeki etkisi nedeniyle keşfedilse de ilerleyen dönemlerde inflamatuvar olaylarda etkili olduğu gösterilmiştir(7-10).

TNF-alfa, IL-6 ve lipopolisakkaridler gibi proinflamatuvar maddelerin resistin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde etkili oldukları bildirilmiştir. Bu düzenlemenin

NF-kB yolağı sayesinde meydana geldiği düşünölmektedir(100). Farelerin beyaz yağ dokusu ve lökositlerinde lipopolisakkaritlerin, insan periferik mononökleer hücrelerinde ise TNF-alfa ile IL-6'nın resistin mRNA'sında artışa yol çatığı gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlara rekombinant insan resistini eklenmesiyle TNF-alfa ve IL-6 sekresyonunda artış gözlenmiştir. Resistinin inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlardan birisi de birçok patofizyolojik durumda plazma resistin düzeyi ile diğer inflamatuvar belirteçleri düzeyi arasında görölen korelasyondur. Özellikle inflamasyon belirteçlerinden en önemlisi olan CRP düzeyinin resistin düzeyi ile korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır(101-103). Bir çalışmada şiddetli inflamasyon belirtisi gösteren olgularda sağlıklı insanlara göre plazma resistin düzeyi yüksek bulunmuştur(104). Obstrüktif uyku apneli olgularda da plazma resistin düzeyi ile IL-6 ve ICAM-1 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır(105).

Ateroskleroz patogenezinde de inflamasyonun rolü bilinmektedir. Son çalışmalarda resistinin vasköler endotel hücrelerini aktive ederek ateroskleroza yol açabileceğine dair ipuçları bulunmuştur. Verma ve ark. resistinin endotelin-1 salınımını, VCAM-1 ve MCP-1 düzeyini artırdığını göstermiştir(106). Diğer bir çalışmada ise resistinin vasköler endotel hücrelerinde inflamasyon belirteci olan VCAM-1, ICAM-1 ve long pentraxin 3 düzeyini artırdığı bulunmuştur(107).

Farelerin eklemlerine rekombinan fare resistin enjeksiyonu yapıldığında artirit olduğu ve eklem sıvılarında lökosit infiltrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Romatoid artrit tanılı olguların sinovyal sıvıları incelendiğinde resistin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu sıvılardaki lökosit sayısının ve IL-6 düzeyinin resistin düzeyi ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir(100).

KABC sonrası 2. ve 3. günlerde serum CRP, IL-6, IL-8, TNF alfa düzeyleri ile trombosit aktivasyonu en yüksek seviyelere ulaşmaktadır(81). KABC sonrası gelişen AF'nin %70'i bu dönemde gözlenmektedir(82). Bizim çalışmamızda KABC sonrası AF ortalama 2. günde gözlenmiştir. Maliyet nedeniyle 2. gün ve sonrasında seri resistin düzey analizi yapılamadığı için yorum yapılması güçtür.

Daha öncede belirtildiği gibi KABC sonrası AF gelişiminde inflamasyonun önemi açıktır. Bugüne kadar KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için yapılan çalışmalarda en çok CRP üzerinde durulmuştur. İnflamasyonla ilgili diğer hastalıklarda ise serum CRP düzeyi ile resistin düzeyi arasındaki ilişki kanıtlanmıştır.

KABC sonrası AF gelişimini öngörmek için serum resistin düzeyini araştıran çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda bu ilişki ilk defa incelenmiştir. Cerrahi öncesi dönemde bakılan serum resistin düzeyi AF gelişen grupta yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca her iki grubun serum resistin düzeyinin normal değerlerin hafif üstünde olduğuda göze çarpmaktadır. SR ve AF grubunda cerrahi sonrası serum resistin düzeyi bazal düzeye göre anlamlı şekilde beklendiği gibi inflamasyonu destekler şekilde yükselmektedir. Cerrahi sonrası 24. saatte bakılan serum resistin düzeyi ise AF gelişen grupta SR grubundaki olgularla karşılaştırıldığında belirgin derecede anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum bize KABC sonrası inflamatuvar yanıtın fazla olduğu olgularda daha fazla AF geliştiğini düşündürmektedir. KABC sonrası AF genelde 2. ve 3. günlerde görülmektedir. 24. saatte bakılan resistin düzeyinin yüksek bulunması AF gelişimini öngörmeye ve engellemede bizlere yardımcı olabilir. Günümüzde klinik pratiğimizde serum resistin düzey analizi yapmanın maliyeti yüksektir. KABC sonrası gelişen AF'nin tedavisi için yapılan masraflar göz önüne alındığında AF gelişimi açısından yüksek riskli olgularda bu tür belirteçlerin serumda bakılması bize yardımcı olabilir. Ancak bu tür belirteçlerin klinik pratiğe yansıtılabilmesi için maliyetin düşük olması ve geniş ölçekli çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

## ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının göreceli olarak az olması ve takip süresinin kısa olmasıdır. Bu çalışmadan çıkan verilerin desteklenmesi için hasta sayısının fazla olduğu ve uzun dönem takiplerin yapıldığı büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. Cerrahi girişim sonrasında maliyet yüzünden serum resistin düzeyi belirli aralıklarla tekrarlanarak takip edilememiş ve eşzamanlı CRP ya da hsCRP düzeyinin takibi yapılamamıştır. Daha önceden de bilindiği gibi KABC sonrası 2. ve 3. günlerde serum CRP, IL-6, IL-8, TNF alfa düzeyleri ile trombosit aktivasyonu en yüksek seviyelere ulaşmakta ve AF'nin %70'i bu dönemde gözlenmektedir. Belirtilen günlerde serum resistin düzey analizi yapılamamıştır. AF sonrası SR sağlanan olgular ile hep SR'de kalan olgularda resistin düzeyinin seyri araştırılamamıştır. Ancak bu çalışmanın amacı sadece operasyon öncesi ve sonrasındaki erken dönemde bakılan serum resistin düzeyinin AF gelişimini öngörmedeki rolünü araştırmaktır.
3. Yoğun bakım sonrası serviste EKG takiplerinin fizik muayene veya hastanın şikayetine göre yapılıp, telemetri veya ambulatuvar holter EKG tetkiklerin kullanılamaması, şikayet oluşturmayıp kısa süren AF ataklarının gözden kaçmasına neden olmuş olabilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1. KABC öncesi her iki grupta serum resistin düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasına karşın cerrahi sonrası 24. saatte bakılan serum resistin düzeyi AF gelişen olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. KABC sonrası her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı şekilde serum resistin düzeyi yükselmektedir. Bu bulgu KABC sonrası gelişen sistemik inflamasyonu desteklemektedir.
3. KABC sonrası AF gelişimini öngörmede yaş, NYHA fonksiyonel sınıfı, GFR düşüklüğü faydalı olabilir.
4. KABC öncesi beta-bloker almakta olan hastalarda AF sıklığı daha az bulunmuştur.
5. KABC sırasında kardiyopulmoner bypass süresi uzun olan olgularda daha fazla AF gelişmektedir.
6. KABC sonrası inotropik ilaç kullanılan olgularda daha fazla AF gelişmektedir.
7. KABC sonrası ekstübasyon süresi uzun olan olgularda daha fazla AF gelişmektedir.
8. KABC sonrası AF gelişen olgularda yoğun bakımda izlem süresi ve hastanede yatış süresi belirgin olarak uzamaktadır.
9. KABC sonrası AF gelişen olgularda komplikasyon oranı yüksektir.
10. KABC sonrası AF gelişen olgularda hasta başına yapılan sağlık harcaması belirgin olarak yüksektir.

Bütün bu bilgiler ve eski kanıtlar ışığında diyebiliriz ki; KABC sonrası AF gelişiminde inflamasyonun rolü önemlidir. AF gelişimini önlemek için inflamasyonu en az düzeye indirmek hedeflerimizden birisi olmalıdır. Özellikle günümüzde pleotropik etkinliği kanıtlanmış olan statinler ile eğer kontrendikasyon yoksa non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar bu konuda bize yardımcı olabilir. Günümüzde off-pump tekniği ile yapılan cerrahi sayısı giderek artmaktadır. Off-pump tekniği ile yapılan cerrahi girişimlerde inflamatuvar cevabın daha az olduğu ve daha az AF geliştiği bilinmektedir. Bu tekniğin daha fazla kullanılması komplikasyonların azaltılmasında etkili olabilir. KABC sonrası 24. saatte bakılan serum resistin düzeyi AF gelişimini

öngörmede etkili bir belirteç olabilir. Serum resistin düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabilmesi için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır ve günümüzde klinik pratikte serum resistin düzey analizinin maliyeti yüksektir. Pratik hayatta daha kolaylıkla ve ucuz şekilde kullanabileceğimiz inflamasyon belirteçlerinin saptanması önemlidir. KABC sonrası gelişen AF'yi öngörmede bizlere yardımcı olabilecek inflamasyon belirteçlerini saptayabilmek için geniş ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

## ÖZET

Atriyal fibrilasyon (AF), sıklığı %25-40 arasında değişen ve koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası en sık görülen aritmidir. Daha önceki çalışmalarda AF'nin artmış mortalite, inme, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği insidansı, uzamış hastanede yatış ve hasta başına yapılan harcamalarda artış ile birlikte olduğu bildirilmiştir. İnflamasyonun KABC sonrası AF gelişiminde patofizyolojik belirleyici bir faktör olduğu çalışmalarla desteklenmiştir.

Resistin son yıllarda keşfedilen, yağ dokusundan salgılanan ve sisteinden zengin protein ailesine mensup yeni bir hormondur. Beyaz yağ dokusundan salgılansa da vücudun başka dokularında da bulunmaktadır. Son dönemlerde inflamasyonla ilişkili hastalıklarda rol oynadığı ve serum CRP düzeyi ile korelasyonu gösterilmiştir. Bu çalışmada inflamatuvar bir belirteç olarak KABC sonrası AF gelişimini öngörmede rol oynayabilecek cerrahi öncesi ve sonrası erken dönemdeki serum resistin düzeyi incelenmiştir.

**Yöntem:** Eylül-Kasım 2009 tarihleri arasında hastanemizde KABC yapılan 40 tane ardışık hasta (ortalama yaş  $59,2 \pm 10,3$  yıl, 31'i erkek ) prospektif olarak takip edilip incelendi. Bazal klinik karakteristikleri, cerrahi öncesi almakta oldukları tedavileri, ekokardiyografik özellikleri, anjiyografik bulguları, intraoperatif ve postoperatif bulguları detaylı bir şekilde kaydedildi. Serum resistin düzey analizi için cerrahi girişimden önceki gün ve cerrahi sonrası 24. saatte kan örnekleri alınıp saklandı.

**Bulgular:** İzlemde hastaların %25'inde ( $n=10$ ,  $2,2 \pm 1,1$ . günde,  $1,2 \pm 0,4$  epizod) AF gelişti. Sinüs ritmindeki hastaların yaş ortalaması  $56,1 \pm 9,1$  yıl olmasına karşın AF gelişen grupta yaş ortalaması  $68,5 \pm 7,1$  yıl idi ( $p < 0,001$ ). AF gelişen hastalar SR grubundaki hastalara oranla daha fazla NYHA sınıf II fonksiyonel kapasiteye (%90 karşı %50,  $p=0,032$ ) sahipti. Preoperatif glomerüler filtrasyon hızı ( $64,1 \pm 23,6$  ml/dk karşı  $85,3 \pm 26,7$  ml/dk,  $p=0,03$ ) ve preoperatif beta-bloker kullanımı (%40'a karşı %80,  $p=0,04$ ) AF gelişen grupta daha azdı. Kardiyopulmoner bypass zamanı, pozitif

inotrop etkili ilaç kullanımı, ekstübasyon zamanı, yoğun bakımda izlem süresi, postoperatif hastanede yatış süresi, hasta başına düşen harcama miktarı ve komplikasyon gelişme oranı AF gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Preoperatif dönemde bakılan resistin düzeyi AF gelişen grupta (10,6±3,3 ng/ml'a karşı 9,1±4,5 ng/ml, p=0,33) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Postoperatif 24. saatte bakılan resistin düzeyi ise AF gelişen grupta anlamlı derecede (27,4±8,4 ng/ml'a karşı 17,9±9,1 ng/ml, p=0,012) yüksek bulundu (Tablo 10).

**Sonuç:** Postoperatif erken dönemde serum resistin düzeyi yüksek olan olgular artmış AF gelişme riskine sahip olabilir. Bu dönemde inflamasyonu azaltmaya yönelik girişimler AF sıklığını azaltmada etkili olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** atriyal fibrilasyon, koroner arter bypass cerrahisi, resistin, inflamasyon

**Tablo 10:** Çalışmadaki önemli bulguların özeti.

	SR grup (N:30)	AF grup (N:10)	p-değeri
Yaş (yıl)	56,1±9,1	68,5±7,1	<0,001
NYHA Sınıf II (%)	50	90	0,032
GFR (ml/dk)	85,3±26,7	64,1±23,6	0,03
Preop. beta-bloker kullanımı (%)	80	40	0,04
KPB süre (dakika)	84,8±17,8	113,4±32,9	0,01
KK süre (dakika)	58,2±19,9	76,4±34,3	0,051
İnotrop kullanımı (%)	23,3	80	0,002
Ekstübasyon zamanı (saat)	6,83±2,65	12,50±6,60	0,004
Yoğun bakımda izlem süre (saat)	22,33±2,65	54,00±44,60	<0,001
Postop. Hastanede yatış süre (gün)	7,83±1,72	11,30±4,32	0,02
Komplikasyonlar(%)	0	50	<0,001
Maliyet (Türk Lirası)	6735±1263	9886±5570	0,007
Preop.resistin düzeyi (ng/ml)	9,1±4,5	10,6±3,3	0,33
Postop. Resistin düzeyi (ng/ml)	17,9±9,1	27,4±8,4	0,012
<i>NYHA: New York Heart Association, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, KPB: Kardiyopulmoner Bypass, KK: Kross-Klemp.</i>			

## SUMMARY

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia, with an incidence of 25-40%, after coronary artery bypass grafting (CABG). Previous reports have suggested that AF is associated with an increased incidence of mortality, stroke, heart failure, renal insufficiency, prolonged hospitalization and increased social costs. The concept of inflammation as a pathophysiologic determinant of AF after CABG is supported by the literature.

Resistin is a newly identified adipocyte secreted hormone belonging to a cysteine-rich protein family. It is expressed in white adipose tissues and also has been found in several other tissues in human. Recently it was found to be relevant to inflammation-related disease and correlated with serum CRP level. The present study examined relation of preoperative and postoperative early serum resistin level, which can play an important role as an inflammatory marker to predict AF after CABG.

**Methods:** We prospectively analyzed 40 consecutive patients (mean age  $59,2 \pm 10,3$  years, 31 male) who were undergoing CABG between September and November 2009 at our department. Details of baseline clinical characteristics, preoperative treatment, echocardiographic features, angiographic findings, intraoperative and postoperative findings were recorded. Blood samples were taken to examine quantities of resistin level the day before surgery and on the 24 th hour in the intensive care unit.

**Results:** The incidence of AF was 25% ( $n=10$ ,  $2,2 \pm 1,1$ . days,  $1,2 \pm 0,4$  episodes). The median age of patients with AF was  $68,5 \pm 7,1$  years compared with  $56,1 \pm 9,1$  years for patients with sinus rhythm (SR) ( $p < 0,001$ ). Patients with AF had more NYHA class II functional capacity (90% vs 50%,  $p = 0,032$ ) compared with SR grup. Preoperative glomerular filtration rate ( $64,1 \pm 23,6$  ml/min vs  $85,3 \pm 26,7$  ml/min,  $p = 0,03$ ) and beta-bloker use (40% vs 80%,  $p = 0,04$ ) was significantly lower in AF grup.

Cardiopulmonary bypass time, inotropic medication use, extubation time, intensive care unit following time and postoperative hospitalization time, hospital costs and complication rate were significantly higher in the AF group. Preoperative resistin level was higher in AF group (10,6 $\pm$ 3,3 ng/ml vs 9,1 $\pm$ 4,5 ng/ml, p=0,33) but it was not statistically significant. Postoperative resistin level was significantly higher in AF group (27,4 $\pm$ 8,4 ng/ml vs 17,9 $\pm$ 9,1 ng/ml, p=0,012) compared to SR group (Table 11).

**Conclusion:** Patients with elevated postoperative resistin level may have high risk for AF after CABG. Thus interventions targeting inflammation might help reducing incidence of AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, coronary artery bypass graft surgery, resistin, inflammation.

**Table 11:** Summary of important findings between two groups.

	SR group (N:30)	AF group (N:10)	p-values
Age (years)	56,1 $\pm$ 9,1	68,5 $\pm$ 7,1	<0,001
NYHA Class II (%)	50	90	0,032
GFR (ml/min)	85,3 $\pm$ 26,7	64,1 $\pm$ 23,6	0,03
Preoperative beta-bloker use (%)	80	40	0,04
CPB time (min)	84,8 $\pm$ 17,8	113,4 $\pm$ 32,9	0,01
CC süre (min)	58,2 $\pm$ 19,9	76,4 $\pm$ 34,3	0,051
Inotrop use (%)	23,3	80	0,002
Extubation time (hours)	6,83 $\pm$ 2,65	12,50 $\pm$ 6,60	0,004
Intensive care unit stay time (hours)	22,33 $\pm$ 2,65	54,00 $\pm$ 44,60	<0,001
Postop. hospital stay time (days)	7,83 $\pm$ 1,72	11,30 $\pm$ 4,32	0,02
Complications(%)	0	50	<0,001
Costs (Turkish Liras)	6735 $\pm$ 1263	9886 $\pm$ 5570	0,007
Preoperative resistin level (ng/ml)	9,1 $\pm$ 4,5	10,6 $\pm$ 3,3	0,33
Postoperative resistin level (ng/ml)	17,9 $\pm$ 9,1	27,4 $\pm$ 8,4	0,012
<i>NYHA: New York Heart Association, GFR: Glomerular Filtration Rate, CPB: Cardiopulmonary Bypass, CC: Cross-Clamp.</i>			

## KAYNAKLAR

1. Patel D et al. Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: Where are we now?.Indian Pacing Electrophysiol J 2008;8(4): 281-91.
2. Mathew J et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA 2004;291(14): 1720-9.
3. Maisel W et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery. Ann Intern Med 2001; 135(12): 1061-73.
4. Magee M et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: development of a predictive risk algorithm. Ann Thorac Surg 2007;83(5): 1707-12
5. Anselmi A et al. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation?.Ann Thorac Surg 2009;88(1): 326-33.
6. Pang S et al. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. Cell Mol Immunol 2006;3(1): 29-34.
7. Kim K et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. J Biol Chem 2001;276(14): 11252-6.
8. Holcomb I et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. EMBO J 2000;19(15): 4046-55.
9. Steppan C et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409(6818): 307-12.
10. Steppan C et al. The current biology of resistin. J Intern Med 2004;255(4): 439-47.
11. Silverman M et al. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. Am J Cardiol 1994;73(5): 384-9.
12. Wolf P et al. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. Arch Intern Med 1987;147(9): 1561-4.

13. Feinberg W et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 1997;28(6): 1101-6.
14. Stewart S et al. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986--1996. Eur Heart J 2001;22(8): 693-701.
15. Khairallah F et al. Epidemiology and determinants of outcome of admissions for atrial fibrillation in the United States from 1996 to 2001. Am J Cardiol 2004;94(4): 500-4.
16. Le Heuzey J et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. Am Heart J 2004;147(1): 121-6.
17. Go A et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18): 2370-5.
18. Flegel K et al. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1987;1(8532): 526-9.
19. Furberg C et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74(3): 236-41.
20. Levy S et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99(23): 3028-35.
21. Hart R et al. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Intern Med 1999;131(9): 688-95.
22. Feinberg W et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Arch Intern Med 1990;150(11): 2340-4.
23. Adalet K, Onat A, Keleş Ğ, Sansoy V. Türk erişkinlerinde elektrokardiografik bulgularla aritmilerin prevalansı: sekiz yıllık takip sonuçları. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2000;28:560-7
24. Cameron A et al. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). Am J Cardiol 1988;61(10): 714-7.

25. Goldberg R et al. Impact of atrial fibrillation on the in-hospital and long-term survival of patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 1990;119(5): 996-1001.
26. Kannel W et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306(17): 1018-22.
27. Ruigomez A et al. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002;55(4): 358-63.
28. Gallagher M et al. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(8A): 18N-28N.
29. Levy S et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003;5(2): 119-22.
30. Rathore S et al. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101(9): 969-74.
31. Goldberg R et al. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002;143(3): 519-27.
32. Prystowsky E et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93(6): 1262-77.
33. Chen Y et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299(5604): 251-4.
34. Yang Y et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial fibrillation. *Am J Hum Genet* 2004;75(5): 899-905.
35. Maisel W et al. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7): 1269-70.
36. Bailey G et al. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. *Ann Intern Med* 1968;69(1): 13-20.

37. Ausma J et al. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96(9): 3157-63.
38. Jais P et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95(3): 572-6.
39. Tsai C et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation* 2000;102(1): 67-74.
40. Schmitt C et al. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2002;89(12): 1381-7.
41. Jais P et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106(19): 2479-85.
42. Shah D et al. Nonpulmonary vein foci: do they exist?. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(7 Pt 2): 1631-5.
43. Moe G et al. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959;58(1): 59-70.
44. Wijffels M et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7): 1954-68.
45. Brugada J et al. Atrial fibrillation induced by atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Am J Cardiol* 1997;79(5): 681-2.
46. Moe G et al. Observations on the Ventricular Dysrhythmia Associated with Atrial Fibrillation in the Dog Heart. *Circ Res* 1964;14: 447-60.
47. Page R et al. Effect of continuous vagal enhancement on concealed conduction and refractoriness within the atrioventricular node. *Am J Cardiol* 1996;77(4):260-5.
48. Van den Berg M et al. Analysis of vagal effects on ventricular rhythm in patients with atrial fibrillation. *Clin Sci (Lond)* 1994;86(5): 531-5.
49. Krahn A et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98(5): 476-84.
50. Kannel W et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106(2): 389-96.

51. Swedberg K et al. The COMET study compares effect of two different beta-blockers in chronic heart failure. Carvedilol better than metoprolol. *Lakartidningen* 2003;100(37): 2852-4.
52. Wolf P et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1996;131(4): 790-5.
53. Benjamin E et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11): 840-4.
54. Packer D et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986;57(8): 563-70.
55. Grogan M et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;69(19): 1570-3.
56. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4): 1231-66.
57. Cox J et al. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3): 405-9.
58. Thompson A et al. Assessment of new onset postcoronary artery bypass surgery atrial fibrillation: current practice pattern review and the development of treatment guidelines. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(1): 21-37.
59. Kowey P et al. Clinical outcome of patients who develop PAF after CABG surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(2): 191-3.
60. Davies M et al. Pathology of atrial fibrillation in man. *Br Heart J* 1972;34(5):520-5.
61. Aranki S et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996;94(3): 390-7.

62. Almassi G et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997;226(4): 501-11; discussion 511-3.
63. Pehkonen E et al. Stenosis of the right coronary artery and retrograde cardioplegia predispose patients to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46(3): 115-20.
64. Hakala T et al. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J* 2003;37(6): 309-15.
65. Ascione R et al. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: A prospective, randomized study. *Circulation* 2000;102(13): 1530-5.
66. Crystal E et al. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106(1): 75-80.
67. Fuster V et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7): e257-354.
68. Frustaci A et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96(4): 1180-4.
69. Korantzopoulos P et al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Med Sci Monit* 2003;9(9): RA225-9.
70. Chung M et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(24): 2886-91.
71. Aviles R et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24): 3006-10.

72. Psychari S et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005;95(6): 764-7.
73. Maixent J et al. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9(6): 612-7.
74. Cardin S et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60(2): 315-25.
75. Tsai C et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109(13): 1640-6.
76. Conway D et al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation." *Am Heart J* 2004;148(3): 462-6.
77. Healey J et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11): 1832-9.
78. Bruins P et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96(10): 3542-8.
79. Cosgrave J et al. Preoperative atrial histological changes are not associated with postoperative atrial fibrillation. *Cardiovasc Pathol* 2006;15(4): 213-7.
80. Kawahito K et al. Enhanced responsiveness of circulatory neutrophils after cardiopulmonary bypass: increased aggregability and superoxide producing capacity. *Artif Organs* 2000;24(1): 37-42.
81. Paparella D et al. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(2): 232-44.
82. Te Velthuis H et al. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1663-9.

83. Abdelhadi R et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004;93(9): 1176-8.
84. Lamm G et al. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(1): 51-6.
85. Fontes M et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg* 2005;101(1): 17-23, table of contents.
86. Canbaz S et al. The role of inflammation in atrial fibrillation following open heart surgery. *J Int Med Res* 2008;36(5): 1070-6.
87. Ucar H et al. Predictive significance of plasma levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2007;10(2): E131-5.
88. Gaudino M et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;108 Suppl 1: II195-9.
89. Czerny M et al. Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;71(1): 165-9.
90. Rubens F et al. Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2005;79(2): 655-65.
91. Pascual D et al. Preoperative statin therapy and troponin T predict early complications of coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81(1): 78-83.
92. Patti G et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114(14): 1455-61.
93. Stepan C et al. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(1): 18-23.

94. Fasshauer M et al. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;500(1-2): 60-3.
95. Grundy S et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17): 2735-52.
96. Uysal K et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389(6651): 610-4.
97. Shuldiner A et al. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345(18): 1345-6.
98. Ling C et al. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett* 2001;507(2): 147-50.
99. Adeghate E et al. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(19-20): 2485-96.
100. Pang S et al. Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol* 2006;3(1): 29-34.
101. Bo S et al. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(11): 1315-20.
102. Shetty G et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10): 2450-7.
103. Al-Daghri N et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4(1): 10.
104. Stejskal D et al. Resistin - concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147(1): 63-9.

105. Harsch I et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome--the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004;10(9): CR510-5.
106. Verma S et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108(6): 736-40.
107. Kawanami D et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314(2): 415-9.
108. Schiller N et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5): 358-67.
109. Yock P et al. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70(4): 657-62.
110. Zangrillo A et al. Predictors of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(6): 704-8.
111. Yazicioglu L et al. The effect of preoperative digitalis and atenolol combination on postoperative atrial fibrillation incidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22(3): 397-401.
112. Auer J et al. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2007;23(11): 859-63.
113. Lo B et al. C-reactive protein is a risk indicator for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2005;79(5): 1530-5.
114. Salamon T et al. Off-pump coronary artery bypass grafting does not decrease the incidence of atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2003;75(2): 505-7.