

TNF- α Kalp Cerrahisi Sonrası Görülen Atriyal Fibrilasyon İçin Bir Prediktör Olabilir mi?

Can TNF- α be a Predictor for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery?

Suat DOĞANCI,^a
Murat KADAN,^a
Erkan KAYA,^a
Gökhan EROL,^a
Celalettin GÜNAY,^a
Ufuk DEMİRKILIÇ^a

^aKalp Damar Cerrahisi AD,
GATA, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 30.10.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Suat DOĞANCI
GATA,
Kalp Damar Cerrahisi AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
suat_doganci@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kalp cerrahisi sonrası görülen atriyal fibrilasyon etyolojisinde en önemli faktörlerden birinin sistemik inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda inflamatuvar yanıtta önemli bir yeri olan TNF- α 'nın kalp cerrahisi sonrasında görülen atriyal fibrilasyon ile olan ilişkisi araştırılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Üç damar ve daha fazla hedef damara revaskularizasyon uygulanan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. İntraoperatif olarak koroner sinüsten bazal, iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde alınan kan örneklerinden TNF- α düzeyleri incelendi. Postoperatif ilk ay içerisinde atriyal fibrilasyon ritmi gelişen hastalar ile diğer hastalar demografik ve operasyona ait verileri ve TNF- α düzeyleri açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Yedi hastada (%14) postoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişti. Atriyal fibrilasyon gözlenen hastaların diğer hastalardan daha ileri yaşta olduğu saptanırken (70,6 \pm 5,3'e karşı 58,6 \pm 9,5 yıl, p=0,001), diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların operasyona ait verileri karşılaştırıldığında da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TNF- α düzeyleri ekstrakorporal dolaşım boyunca hareketli bir seyir gösterdi. Atriyal fibrilasyon gelişen hastalar ile diğer hastaların TNF- α düzeyleri arasında, bazal dönemde [sırasıyla 8,15 (7,59-9,84) ve 8,30 (7,80-10,33) pg/ml, p=0,806], iskemi ve reperfüzyon dönemlerindeki değişimlerinde istatistiksel farklılık bulunamamıştır [İskemi dönemi yüzde değişimi: 0,10 (-0,03-0,45)'e karşı 0,01 (-0,07-0,37) pg/ml, p=0,106, reperfüzyon dönemi yüzde değişimi; 0,03 (-0,02-0,24)'e karşı 0,01 (-0,11-0,18) pg/ml, p=0,246]. Hastaların postoperatif verileri incelendiğinde TNF- α düzeyleri ile herhangi bir korelasyon gözlenmedi. **Sonuç:** Kalp cerrahisi sonrasında görülen atriyal fibrilasyon için ileri yaş önemli bir risk faktörüdür. İntraoperatif olarak değerlendirilen yüksek TNF- α düzeyleri, özellikle riskli hasta gruplarında postoperatif atriyal fibrilasyon için bir prediktör olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tümör nekroz faktörü alfa (36-68); atriyal fibrilasyon; torasik cerrahi

ABSTRACT Objective: It has been thought that systemic inflammatory response is one of the most important factors on the etiology of atrial fibrillation after cardiac surgery. In this study, we investigated the relationship between atrial fibrillation after cardiac surgery and TNF- α , which plays an important role in systemic inflammatory response. **Material and Methods:** Fifty patients who underwent revascularization surgery with more than three target vessels were enrolled to the study. TNF- α level was measured in the blood samples collected intraoperatively from coronary sinus at basal, ischemia and reperfusion periods. The patients with postoperative atrial fibrillation were compared with the other enrolled patients for demographic and surgical data and for TNF- α level. **Results:** Seven patients (14%) developed postoperative atrial fibrillation. Patients with postoperative atrial fibrillation were older (70.6 \pm 5.3 vs 58.6 \pm 9.5 years, p=0.001); however there were no statistically significant differences in the other parameters. There were no statistically significant differences in the operational parameters either. TNF- α level during extracorporeal circulation showed variability. There was no statistical differences according to TNF- α levels between patients with atrial fibrillation and the other patients on baseline (8.15 (7.59-9.84) and 8.30 (7.80-10.33) pg/ml, respectively, p=0.806) and ischemia and reperfusion period [Percentile change of ischemia period: 0.10 (-0.03-0.45) vs 0.01 (-0.07-0.37) pg/ml, p=0.106, and percentile change of reperfusion period: 0.03 (-0.02;0.24) vs 0.01 (-0.11-0.18) pg/ml, p=0.246]. There were no correlations between TNF- α level and the other postoperative variables of the patients. **Conclusion:** Advanced age was an important risk factor for postoperative atrial fibrillation. Higher TNF- α levels evaluated intraoperatively can be a predictor for postoperative atrial fibrillation, especially in the high risk patient groups.

Key Words: Tumor necrosis factor alpha (36-68); atrial fibrillation; thoracic surgery

doi: 10.5336/medsci.2012-31597

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):987-94

Atriyal fibrilasyon (AF), kalp cerrahisi sonrasında sık görülen bir komplikasyon olup, insidansı %25 ile %35 arasında değişmektedir.¹ Sıklıkla postoperatif ikinci gün ortaya çıkar. Postoperatif AF'nin patogenezindeki en önemli faktörün, kardiyopulmoner baypas sonucunda oluşan sistemik inflamatuvar yanıt olduğu düşünülmektedir.² İleri yaş, preoperatif AF hikâyesi, kronik hastalıklar gibi hastaya bağlı bazı faktörler ile operasyona ait bazı faktörler de etyoloji de sorumlu tutulsa da, etiopatogenez halen tam olarak açıklanamamıştır.³

TNF- α , interlökin (IL) 6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar yanıtta oldukça önemli bir yer tutmaktadır. TNF- α , bir yandan IL-6 ve IL-8'in sekresyonunu arttırırken, diğer yandan nötrofil ve monositler için kemotaktik etki yaratmakta, ve böylece inflamasyonu arttırmaktadır.⁴ Proinflamatuvar sitokinlerin kalp cerrahisi sonrasında görülen AF ile olan ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış, ancak mutlak bir ilişki ortaya konulamamıştır.⁵ Biz bu çalışmamızda TNF- α ile postoperatif dönemde görülen AF arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alınmıştır.

HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya tek dahil edilme kriteri, koroner anjiyografi ile teyit edilmiş, minimal invaziv girişimler ile tedavi edilemeyecek düzeyde koroner arter hastalığı bulunması durumunda, üç damar ve daha fazla hedef damara koroner baypas ameliyatı planlanması olarak belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; daha öncesinde açık kalp cerrahisi ya da torakotomi yoluyla pulmoner operasyon geçirilmiş olması, acil operasyon ihtiyacı olması (koroner anjiyografi yapıldıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde operasyona alınması gerekmesi), eşlik eden kardiyak cerrahi müdahale gereksinimi (kapak replasmanı, atriyal septal defekt tamiri, anevrizmektomi, koroner endarterektomi gibi), ekokardiyografik olarak ya da koroner anjiyografi ile teyit edilmiş

ventrikül anevrizması mevcudiyeti, son iki hafta içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü olması, düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) (EF<%35) olması, preoperatif dönemde ritm bozukluğu bulunması (atriyal fibrilasyon, flutter, a-v blok gibi), preoperatif olarak intraaortik balon pompası (IABP), geçici ve/veya kalıcı pacemaker desteği, pozitif inotropik farmakolojik ajan ihtiyacı bulunması (adrenalin, dopamin, dobutamin vb.) olarak belirlendi. Ayrıca preoperatif olarak revaskülarizasyon planlanan koroner arterlerinin intraoperatif olarak non-greftabl olduğu değerlendirilen hastalar optimum standardizasyon sağlamak açısından çalışmadan çıkartıldı.

Ocak 2011 ile Nisan 2011 arasında üç damar ve daha fazla hedef damara koroner baypas ameliyatı planlanarak kliniğimize yatırılan 71 hasta çalışma için değerlendirmeye alındı. Bir hasta daha önce koroner baypas cerrahisi geçirmiş olduğu için, 2 hasta acil operasyona alındığı için, 2 hastada eşlik eden kardiyak cerrahi işlem gerekliliği olduğu için, 6 hasta yakın dönemde geçirilmiş miyokard enfarktüsü olması nedeniyle, 3 hasta düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip olması nedeniyle (EF değerleri sırasıyla %20, %30 ve %33), bir hasta preoperatif dönemde atriyal fibrilasyon gelişmesi nedeniyle, 2 hasta preoperatif dönemde IABP ihtiyacı olması nedeniyle, 4 hasta planlı bazı hedef damarların intraoperatif ungreftable olarak değerlendirilmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 50 hasta, tek merkezli randomize prospektif bu çalışmaya dâhil edildi.

CERRAHİ TEKNİK

Tüm hastalara anestezi indüksiyonu 5-10 μ g/kg fentanyl citrate, 0,05-0,1 mg/kg midazolam ve 1-2 mg/kg propofol %1'den oluşan kombinasyonun arka arkaya intravenöz olarak uygulanması ile sağlandı. Nöromüsküler paralizi için 0,1 mg/kg dozunda veküronyum bromür intravenöz yoldan uygulanırken, anestezinin idamesi endotrakeal tüp aracılığı ile, %2 sevoflurane, %50 oksijen ve %48 medikal hava ihtiva eden inhalasyon anestezisi ile sağlandı.

Tüm hastalara median sternotomi ile yaklaşıldı. Sol internal meme arterinin (LIMA), pedikülü ile

birlikte hazırlanmasının ardından, standart yöntemler ile asendan aorta ve sağ atriyal kanülasyon yapıldı. Kardiyopulmoner baypasta (KPB) roller pompa, membran oksijenatör ve hafif hipotermi (28 °C-32 °C) kullanıldı. Antikoagülasyon, 300 ünite/kg dozunda kullanılan heparin ile elde edildi. Her iki gruptan, aortik kros klemp (AKK) konmadan hemen önce “bazal” değerlendirme için koroner sinüsten kan örneği alındı. AKK konulması sonrasında antegrad ve retrograd yoldan verilen kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandı. Hastalara operasyon süresince ortalama 20 dakikalık aralıklarla antegrad ve retrograd yoldan idame kan kardiyoplejisi uygulandı. İdame kardiyopleji verilmeden önce yine koroner sinüsten “iskemi” değerlendirmesi için kan örneği alındı. Distal anastomozların tamamlanmasının ardından verilen sıcak kardiyoplejinin ardından, AKK kaldırıldı. Daha sonra proksimal anastomozlar yapıldı. KPB sonlandırılmasından hemen önce yine koroner sinüsten “reperfüzyon” değerlendirmesi olarak bir kere daha kan örnekleme yapıldı. Hastaların vücut sıcaklığının rektal 36 °C’ye ulaşmasını takiben, uygun hemodinami varlığında KPB sonlandırıldı. Bu süre belirlenmesinde hastaların hemodinamik durumları, ritim düzensizlikleri ve vücut ısısı kadar, cerrahın görüşü de etkili oldu. KPB’den çıkılmasını takiben, heparinin nötralizasyonu 1,1-1,3 oranında protamin sülfat ile yapıldı. Kanama kontrolünü takiben, standart yöntemlerle ameliyat sonlandırıldı ve hastalar yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı.

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tüm hastalardan intraoperatif olarak AKK konulmasından hemen önce (bazal), idame kardiyopleji verilmesinden hemen önce (iskemi) ve KPB sonlandırılmasından hemen önce (reperfüzyon) olmak üzere üç kere, koroner sinüsten kan örnekleme yapıldı. Alınan kan örneklerinden GATA Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Bölüm Dalı Laboratuvarlarında TNF- α düzeyleri, Human TNF-alpha Instant ELISA kitleri kullanılarak (e Bioscience, USA) ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Hastaların intraoperatif olarak AKK süreleri (dakika), total KPB süreleri (dakika), kullanılan kardiyopleji miktarları (mililitre), yapılan proksi-

mal ve distal anastomoz sayıları (adet), defibrilasyon ve pacemaker ihtiyaçları, IABP ve pozitif inotropik farmakolojik destek gereklilikleri kaydedildi

Yoğun bakıma alınan hastaların entübasyon süreleri (saat), YBÜ’de kalış süreleri (saat), toplam drenaj ve transfüzyon miktarları (tam kan, eritrosit süspansiyonu) (mililitre), gelişen disritimleri (tür), re-eksplorasyon ihtiyacı, IABP ve pozitif inotropik farmakolojik destek gereklilikleri kaydedildi.

Hastaların serviste kalış süreleri (gün), postoperatif dönemde disritmi gelişip gelişmediği, gelişti ise türü kaydedildi. Postoperatif dönemde kullandıkları antiaritmik ilaçlar da kayıt altına alındı. Taburcu olduktan sonraki bir ay içerisinde hastalar haftalık takip programına alındı.

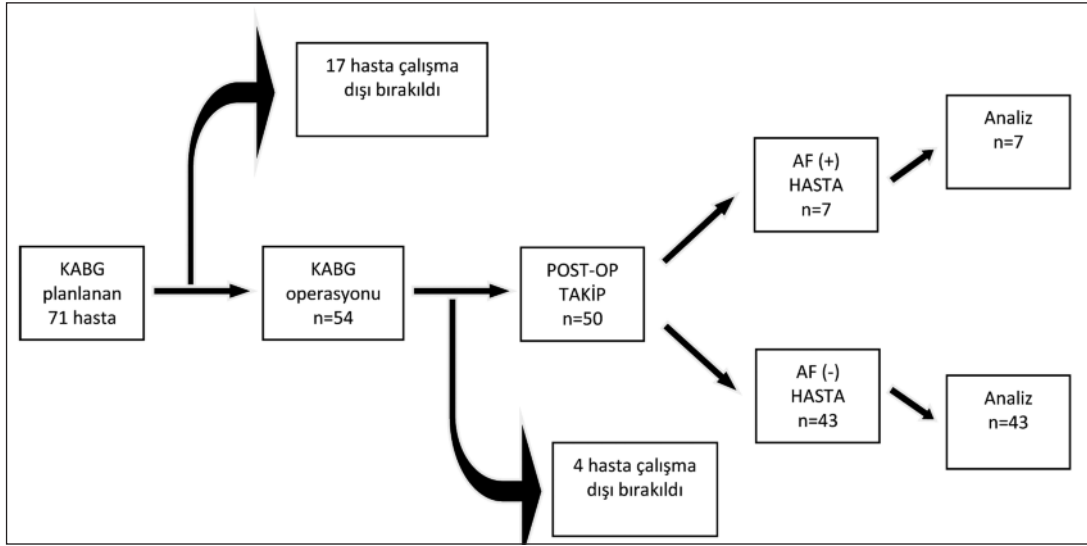
Hastalar, postoperatif dönemde AF gelişen hastalar (n=7) ve gelişmeyen hastalar (n=43) olarak ikiye ayrıldı, ve yukarıda anlatılan parametreler açısından karşılaştırıldı. Çalışmanın consort diyagramı Şekil 1’de gösterilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 istatistiksel paket programında yapıldı. Nitel değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde, nicel değişkenler için ise medyan (minimum-maksimum) değerleri verildi. Verilerin analizinde nitel değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarında Ki-kare testi ve Fisher’in kesin Ki-kare testi, nicel değişkenler için karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Ayrıca TNF- α ölçümlerinin zamana bağlı değişimlerinin incelenmesi amacıyla yüzde değişim değerleri hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar hesaplanan yüzde değişim değerleri üzerinden gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 hastadan 7’sinde (%14) postoperatif dönemde AF gelişti (2 hastada postoperatif birinci günde, 2 hastada postoperatif ikinci günde, 2 hastada postoperatif üçüncü günde,



ŞEKİL 1: Çalışmanın consort diyagramı.

KABG: Koroner arter baypas greitleme; AF: Atriyal fibrilasyon.

1 hastada postoperatif altıncı günde). Bu hastaların 5'i preoperatif dönemde β -blokör tedavi almaktaydı. Bu 5 hastanın 4'üne postoperatif birinci günde preoperatif dozu ile aynı doz β -blokör başlanmıştı. AF gelişen ve preoperatif dönemde β -blokör kullanmasına rağmen, bir hastaya pozitif inotropik destek tedavisine ihtiyaç duyması nedeniyle postoperatif dönemde β -blokör tedavi verilemedi. Aynı nedenden dolayı, preoperatif dönemde kalsiyum kanal blokörü kullanan 3 hastadan sadece bir tanesine postoperatif dönemde bu tedavi verilebildi.

AF gelişen tüm hastalarda amiodarone tedavisi ile sinüzal ritm restore edildi. Sadece bir hastada amiodarone tedavisi altında iken tekrar AF gelişti ve D/C kardiyoversiyon ile sinüzal ritm sağlandı.

HASTA ÖZELLİKLERİ

Hastalara ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. AF gelişen hastaların yaş ortalamasının diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). AF gelişen hastalardan 2'si insülin bağımlı diyabetes mellitus hastası iken (%28,5), diğer gruptaki 12 hastanın 8'i insülin, kalan 4'ü oral antidiyabetik tedavi altında idi (toplamda %27). AF gelişen hastalardan dördü hipertansif iken (%57,1), bu hastalardan üçü monoterapi almakta, sadece biri ikili kombine antihipertansif

TABLO 1: Hastaların demografik verileri.

	AF (+) (n=7)	AF (-) (n=43)	p değeri
Yaş (yıl)	71(62-80)	58(39-84)	0,001
Cinsiyet (erkek/kadın)	6/1	36/7	1,000
Boy (cm)	166(154-171)	170(150-185)	0,335
Kilo (kg)	81,50(60-85)	76(60-98)	0,956
BSA	1,90(1,70-1,97)	1,86(1,61-2,14)	0,784
DM (n)	2	12	1,000
HT (n)	4	22	1,000
KOAH (n)	0	4	1,000
Preoperatif EF (%)	55(50-61)	55(36-65)	0,848
Preoperatif β Blokör kullanımı (n)	5	31	1,000
Preoperatif Ca kanal Blokör kullanımı (n)	3	18	1,000

BSA: Vücut yüzey alanı; DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı; EF: Ejeksiyon fraksiyonu.

tedavi altındaydı. AF gelişmeyen ve hipertansiyon öyküsü olan 22 hastadan (%51,2) 17'si monoterapi, dördü ikili antihipertansif tedavi, biri ise üçlü antihipertansif tedavi almaktaydı. AF gelişen hastalardan biri inhaler tedavi almakta iken (%14,3), AF gelişmeyen dört hasta inhaler tedavi altında idi (%9,3). AF gelişen hastaların 5'i preoperatif dönemde çeşitli dozlarda β -blokör tedavi almakta iken (%71,4), AF gelişmeyen hastalardan 31 hasta, β -blokör tedavisi altında idi (%72,1). Hastaların ka-

rakteristikleri incelendiğinde yaş grupları dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

OPERASYONA AİT VERİLER

Hastaların operasyona ait verileri incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. AKK süresi AF gelişen hastalarda bir miktar daha fazla olarak saptanırken, istatistiksel olarak bu farklılık bir anlam teşkil etmedi. AF gelişen hastaların 4'üne (%57,1) sağ koroner arter (RCA) revaskülarizasyonu yapılırken, kalan 3 hastada RCA lezyonu olmadığı saptandı. AF gelişmeyen hastalarda ise bu oran 25/43 olarak saptanırken (%58,1), bu açıdan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların operasyona ait verileri Tablo 2'de verilmiştir.

TNF- α DEĞİŞİMLERİ

TNF- α düzeyleri, tüm hastalarda kardiyopulmoner baypas boyunca hareketlilik göstermekteydi. İskemi ile birlikte hızla pik yapan TNF- α düzeyleri ($p<0,001$), reperfüzyon fazında inflamasyonun kısmen kontrol altına alınması ile bazal düzeye kadar olmasa da azalma göstermekteydi ($p=0,001$).

TNF- α 'NİN ATRİYAL FİBRİLASYON İLE İLİŞKİSİ

TNF- α düzeyleri incelendiğinde, AF gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında, bazal düzeyleri bakı-

mından ($p=0,806$) ve iskemi dönemi değerlerinin bazal değerlere göre değişimleri bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı [0,10 (-0,03-0,45)'e karşı 0,01 (-0,07-0,37) pg/ml, $p=0,106$]. Benzer şekilde AF gelişen hastaların reperfüzyon dönemi TNF- α düzeylerinin bazal düzeylere göre değişimlerinde, diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır [0,03 (-0,02-0,24)'e karşı 0,01 (-0,11-0,18) pg/ml, $p=0,246$]. TNF- α düzeylerinin hastalar arasındaki karşılaştırması Tablo 3'te, hastalara göre kardiyopulmoner baypas boyunca seyri Şekil 2'de gösterilmiştir.

ATRİYAL FİBRİLASYON İLE DİĞER VERİLERİN İLİŞKİSİ

Cerrahi tedavi sonrasında postoperatif birinci günde mümkün olan her hastaya β -blokör tedavi, radial arter grefti kullanılan hastalara Ca kanal blokörü tedavisi başlandı. Ancak bu tedavilere rağmen 5 hastada (4 β -blokör tedavi alan, 1 Ca kanal blokörü alan olmak üzere) AF gelişti. AF gelişmesinin ardından bu tedaviler kesilerek amiodarone tedavisine başlandı. Hastaların postoperatif dönemdeki antiaritmik tedavi karşılaştırması Tablo 4'te gösterilmiştir.

AF gelişen hastaların 4'ünde (%57,1), diğer hastalarının 25'inde (%58,1) kros klemp kaldırılmasının ardından spontan olarak kardiyak atımlarının olduğu ve defibrilasyon ihtiyacı olmadığı

TABLO 2: Hastaların operasyona ait verileri.

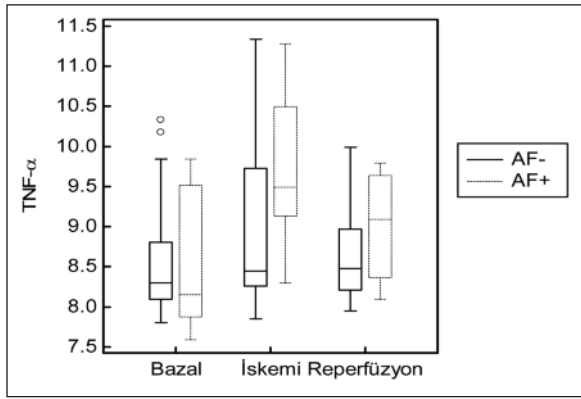
	AF (+) (n=7)	AF (-) (n=43)	p değeri
AKK süresi (dakika)	59(42-69)	51(27-126)	0,459
Total KPB süresi (dakika)	100(76-169)	96(55-235)	0,546
Soğuk kardiyopleji miktarı (mL)	1000(800-1100)	950(400-1800)	0,913
Sıcak kardiyopleji miktarı (mL)	400(300-500)	400(200-600)	0,956
Distal anastomoz sayısı (n)	3(2-4)	3(2-6)	0,622
Proksimal anastomoz sayısı (n)	2(2-3)	2(1-5)	0,364
RCA revaskülarizasyonu (n)	4	25	1,000

AF: Atriyal fibrilasyon; AKK: Aortik kros klemp; RCA: Sağ koroner arter.

TABLO 3: TNF- α düzeylerinin hastalar arası karşılaştırması.

	AF (+) (n=7)	AF (-) (n=43)	p değeri
Bazal (pg/mL)	8,15(7,59;9,84)	8,30(7,80;10,33)	0,806
Bazal-iskemi (% değişim)	0,10(-0,03;0,45)	0,01(-0,07;0,37)	0,106
Bazal-reperfüzyon (% değişim)	0,03(-0,02;0,24)	0,01(-0,11;0,18)	0,246

AF: Atriyal fibrilasyon.



ŞEKİL 2: TNF- α düzeylerinin hastalara göre kardiyopulmoner baypas boyunca seyri.

AF: Atrial fibrilasyon.

gözlendi ($p=1,000$). AF gelişen hastaların hiçbirinde IABP ve pacemaker ihtiyacı olmazken, diğer hastaların 4'ünde IABP, 1'inde pacemaker kullanım gerekliliği gözlendi (sırasıyla $p=1,000$ ve $p=1,000$). Pozitif inotropik farmakolojik tedavi gereksinimi, re-eksplorasyon oranları, drenaj ve transfüzyon miktarları, entübasyon ve YBÜ'de kalma süreleri arasında hastalar arasında istatistiksel olarak an-

lamlı bir farklılık gözlenmedi. Hastaların diğer özelliklerinin karşılaştırması Tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

İnsidansını azaltmak için yapılan tüm çalışmalara rağmen, AF, halen kalp cerrahisi sonrası sık görülen bir komplikasyon olmaya devam etmektedir. Kalp cerrahisi sonrasında %25 ile %35 hastada görüldüğü bildirilmekte olsa da, bizim çalışmamızda insidansı %14 (7/50 hasta) olarak saptanmıştır. Bu farkın, çalışmamızın dahil edilme ve çalışma dışı bırakma kriterlerindeki seçicilikten kaynaklandığı düşünülebilir.

İleri yaş, preoperatif AF hikâyesi, kapak cerrahisi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), uzun AKK süresi, entübasyon ve YBÜ'de kalış süresinin uzun olması, drenaj ve transfüze edilen kan miktarının yüksekliği, β blokör ve Ca kanal blokörü gibi antiaritmik tedavilerin operasyondan sonra devam ettirilmemesi gibi faktörler, kalp cerrahisi sonrasında görülen AF için diğer risk faktörleri ola-

TABLO 4: Postoperatif dönemde antiaritmik tedavi karşılaştırması.

	AF (+) (n=7)	AF (-) (n=43)	p değeri
Postoperatif β Blokör kullanımı (n)	4 *	23	1,000
Postoperatif Ca kanal Blokör kullanımı (n)	1	3	0,464

* Postoperatif atriyal fibrilasyon gelişene kadar geçen süre içerisinde beta blokör tedavi almış olan hastaları bildirmektedir.

AF: Atrial fibrilasyon.

TABLO 5: İntraoperatif ve postoperatif verilerin karşılaştırması.

	AF (+) (n=7)	AF (-) (n=43)	p değeri
Spontan defibrilasyon (n)	4	25	1,000
IABP ihtiyacı (n)	0	4	1,000
Pacemaker ihtiyacı (n)	0	1	1,000
Adrenalin ihtiyacı (n)	3	21	1,000
Dopamin ihtiyacı (n)	0	1	1,000
Dobutamin ihtiyacı (n)	0	2	1,000
Drenaj miktarı (ml)	975(850-1550)	925(400-2350)	0,442
Transfüzyon miktarı (ml)	800(300-1100)	700(0-1800)	0,806
Re-eksplorasyon sayısı (n)	0	3	1,000
Entübasyon süresi (saat)	14(10,5-17)	12(7-22)	0,379
YBÜ'de kalma süresi (saat)	24(21,5-44)	24(19-116)	0,681
Hastanede yatma süresi (gün)	8(7-13)	8(7-17)	0,442

rak bildirilmektedir.^{3,6-8} Yapılan bir meta analizde, preoperatif dönemde kullanılan β blokör ve anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin, ameliyattan sonra tedaviye eklenmesinin, AF riskini azalttığı saptanmıştır.³ Yine aynı meta analizde sol ventrikül hipertrofisi, ciddi aortik ateroskleroz, bikaval venöz kanülasyon rekürren AF için önemli risk faktörleri olarak bildirilmektedir.³

Literatürde, açık kalp cerrahisi sonrasında görülen AF sıklığının, yaştaki her 10 yıllık artış ile yaklaşık %50 arttığını bildirilmektedir.⁸ Çalışmamızda AF gelişen hastaların yaş ortalamalarının diğer hasta grubuna göre yaklaşık 12 yıl fazla olduğunu saptadık. İstatistiksel olarak da anlamlı olan bu sonuç, bahsi geçen çalışmaya da paralel olacak şekilde, çalışmamızdaki AF gelişimi için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda incelediğimiz diğer bağımsız değişkenler istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeyde değildi.

Normalde AKK konulmasının ardından oluşacak iskemi ile birlikte, başta kompleman sistemi ve proinflamatuvar sistemler olmak üzere birçok sistemin aktive olarak inflamasyonu arttırması beklenir. Bu sistemlerin önemli bir üyesi ve çoğu zaman başlatıcısı olan TNF- α , inflamasyon bölgesinde yerleşik olan makrofajlardan üretilen bir erken yanıt sitokini dir. Tümör hücreleri için toksik olmasının yanı sıra, nötrofil ve monositler için kemotaktik etki oluşturur, inflamatuvar mekanizmaları hızlı bir şekilde aktifler. Böylece sistemik vazodilatasyona ve miyokardiyal baskılamaya neden olur. Açık kalp cerrahisinde, TNF- α sekresyonu KPB'nin başlaması ile başlar, 2-18 saat içerisinde seviyeleri pik yapar ve 24 saat içerisinde normale döner.⁵ Çalışmamızda KPB'nin her aşamasında koroner sinüsten yaptığımız kan örneklemelerinde TNF- α düzeylerinin değişimini ve böylece KPB esnasındaki seyrini de görmüş olduk. Çalışma boyunca ortaya konan TNF- α seyri, istatistiksel olarak anlamlı bir değişime işaret etmektedir. Buna göre ekstrakorporal dolaşımın başlaması ile birlikte miktarı artmaya başlayan TNF- α , doku hasarının ve dolayısıyla inflamasyonun en yüksek olduğu "iskemi" döneminde pik seviyesine ulaşmakta; sonrasında reperfüzyon ile bir

miktar azalma göstermekte ancak bazal düzeyine ulaşmamaktadır.

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada postoperatif AF ile proinflamatuvar sitokinler arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda AF ile TNF- α arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, bu durumun çalışmalarda yapılan kan örneklemelerinin sistemik dolaşımdan yapılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.^{2,5} Özellikle iskemi ve reperfüzyon aşamasındaki TNF- α düzeylerini en iyi yansıtan kan örneğinin miyokarddan alınması gerektiğini düşünerek, biz çalışmamızda koroner sinüsten kan örnekleme yapmayı tercih ettik. Literatür incelendiğinde koroner sinüsten kan örnekleme yaparak TNF- α düzeyi ile postoperatif kardiyak fonksiyonlar üzerinde yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız bu konuda ilk çalışmadır.

Benzer şekilde literatürde, TNF- α düzeyleri için koroner sinüs örneklemelerinde kritik değer bildirilmemektedir. Yapılan bir çalışmada sistemik kandan yapılan örneklemelerde TNF- α düzeyi için kritik değer 20 pg/ml olarak belirlenmiştir.⁵ Çalışmamızda kritik değer belirlemek gibi bir amacımız bulunmamakla birlikte, gelecek çalışmalara ya da günlük pratiğe ışık tutmak maksadıyla, verilerimizi inceledik. AF gelişmiş hastaların "iskemi" ve "reperfüzyon" dönemi TNF- α düzey ortalamalarının 9 pg/ml'den fazla iken, AF gelişmemiş hastalara bu ortalamanın 9 pg/ml'den daha az olduğunu saptadık. Bu nedenle, koroner sinüsten yapılmış kan örneklemelerinde "iskemi" ve "reperfüzyon" dönemleri için TNF- α düzeyi kritik değerinin 9 pg/ml olarak kabul edilebileceğini düşünüyoruz. Çalışmada her ne kadar AF'ye giren ve girmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşan bir farklılık saptanmış olmasa da, bunun örneklem küçüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle daha büyük serilerde bir çalışma yapıldığında anlamlı sonuçların çıkabileceğini ve gelecekte TNF- α 'nın kalp cerrahisi geçirmiş hastalarda postoperatif AF'nin önceden belirlenmesinde bir belirteç olabileceği kanaatindeyiz.

SONUÇ

Çalışmamız kalp cerrahisi sonrasında görülen AF için bilinen risk faktörlerine ek olarak, koroner sinüsten yapılan kan örnekleme neticesinde TNF- α ve AF arasındaki ilişkiyi de ortaya koymaktadır. Her ne kadar literatürde bu türde bir çalışma bulunmasa da, TNF- α düzeyinin 9 pg/ml ve üzerinde saptanması, bu hastalarda postoperatif AF gelişimi açısından bir pozitif belirteç olabilecek ve erken dönemde gerekli önlemlerin alınması ile postoperatif morbidite oranlarında azalma sağlanabilecektir.

KISITLAMA

Çalışmamız, bizim araştırmalarımıza göre her ne kadar koroner sinüsten örnekleme yaparak TNF- α ile AF arasında pozitif bir korelasyon saptayan ilk çalışma olsa da örnek büyüklüğü açısından sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle bu verilerin daha büyük çalışmalar ve serilerle desteklenmesi gerekmektedir.

Teşekkür

Çalışmanın istatistik incelemesini yapan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD'de görevli Yrd. Doç.Dr. Kenan Köse'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1061-73.
2. Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohno H, et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(4):501-5.
3. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004;291(14):1720-9.
4. Abacılar F, Dogan OF, Duman U, Ucar I, Demircin M, Ersoy U, et al. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum* 2006;9(4):703-9.
5. Mansuroğlu D, Kırallı K, Yakut C. [The inflammatory response during cardiopulmonary bypass: Cellular response, Other mediators of inflammation, Controlling of acute inflammation]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2004;5(3):183-96.
6. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006;82(5):1747-56.
7. Edgerton JR, Herbert MA, Prince SL, Horswell JL, Michelson L, Magee MJ, et al. Reduced atrial fibrillation in patients immediately extubated after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81(6):2121-6.
8. Nisanoglu V, Erdil N, Aldemir M, Ozgur B, Berat Cihan H, Yologlu S, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in elderly patients: incidence and risk factor analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55(1):32-8.