



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE İZOLE KORONER
ARTER BYPASS AMELİYATI YAPILAN HASTALARDA
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE POSTOPERATİF YENİ
GELİŞEN ATRİAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Cihan YETİŞ

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Barış AKÇA

MALATYA-2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOPULMONER BYPASS EŞLİĞİNDE İZOLE KORONER
ARTER BYPASS AMELİYATI YAPILAN HASTALARDA
İNFLAMASYON PARAMETRELERİ İLE POSTOPERATİF YENİ
GELİŞEN ATRIAL FİBRİLASYON İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Cihan YETİŞ

ORCID: 0000-0001-9703-946X

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Barış AKÇA

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Atrial Fibrilasyon.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Atrial Fibrilasyonun Miyokardiyal ve Hemodinamik Etkileri	3
2.1.5. Atrial Fibrilasyon ve Tromboembolizm	4
2.2. Atrial Fibrilasyonlu Hastaya Klinik Yaklaşım	4
2.3. Atrial Fibrilasyonlu Hastada Tedavi Yaklaşımları	5
2.3.1. Ritim ve Kalp Hızı Kontrolü	5
2.3.2. Antiaritmik İlaç Tedavisi	6
2.3.3. Elektriksel Kardiyoversiyon	8
2.3.4. Antikoagülasyon	8
2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atrial Fibrilasyon	9
2.4.1. Epidemiyoloji.....	9
2.4.2 Mekanizma.....	9
2.4.3. Kardiyak Cerrahi Sonrası Atrial Fibrilasyon Belirleyicileri.....	10
2.4.4. Postoperatif Atrial Fibrilasyonun Önlenmesi	11
2.4.5. Postoperatif Atrial Fibrilasyonun Komplikasyonları.....	13
2.4.6. Tedavi	13
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
Anestezi	15
Kardiyopulmoner Bypass ve miyokardiyal koruma	15
İstatistiksel Analiz.....	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA	23
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
KAYNAKLAR	29
EKLER.....	Error! Bookmark not defined.

EK-1. Etik Kurul Onayı	Error! Bookmark not defined.
EK-2. Özgeçmiş	Error! Bookmark not defined.



TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez hocam sayın Doç. Dr. BARIŞ AKÇA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Nevzat Erdil ve sayın Prof. Dr. Bektaş Battaloğlu, Prof. Dr. M. Cengiz Çolak ve Doç. Dr. Olcay Murat Dişli hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Benden sonra asistanlık sürecine dâhil olan ve klinik için canla başla çalışan asistan arkadaşşıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince büyük bir uyum içinde çalıştığımız kalp ve damar cerrahisi sağlık memuru, hemşire, teknisyen, perfüzyonist, sekreter ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kalp ve damar cerrahisi gibi tababet ilminin en zor ve en ağır branşlarından birisini bitirmemde manevi desteğini benden hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan biricik eşim Dicle Şahin Yetiş'e, bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan anneme, babama, kardeşlerime ve eve ne kadar yorgun gidersem gideyim kendisini gördüğüm an yorgunluğumdan eser bırakmayan oğlum Miran Resul'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Cihan YETİŞ

ÖZET

Kardiyopulmoner Bypass Eşliğinde İzole Koroner Arter Bypass Ameliyatı Yapılan Hastalarda İnflamasyon Parametreleri ile Postoperatif Yeni Gelişen Atrial Fibrilasyon İlişkisi

Amaç: İnflamasyon ile postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) ilişkisine dair farklı sonuçların yayınlandığı çalışmalar mevcuttur. Literatürden farklı olarak çalışmamızda daha fazla inflamasyon biyobelirteci kullanılarak POAF inflamasyon ilişkisini ortaya koymak ve inflamasyon parametrelerinin POAF öngörmedeki gücünü araştırmak amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: KPB altında izole KABC yapılan 191 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, POAF gelişen olgular (grup 1, n=71) ve gelişmeyen olgular (grup 2, n=120) olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların preoperatif, postoperatif ikinci ve dördüncü gün inflamasyon parametrelerindeki değişim ve farklılıklar risk analizleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında demografik ve peroperatif parametrelerden yaş ($p=0,038$), vücut kitle indeksi ($p=0,01$), vücut yüzey alanı ($p=0,009$), PAB ($p=0,018$), postoperatif drenaj miktarında ($p<0,001$) istatistiksel farklılık bulundu. POAF grubunda, RDW postoperatif ikinci ($p<0,001$) ve dördüncü ($p=0,005$) günlerde anlamlı azalma ve postoperatif dördüncü gün NLR'de anlamlı artış ($p=0,026$) görüldü. Multivariate lojistik regresyon analizinde postoperatif RDW azalması ($p<0,001$, OR:0,835) ve PLC-R artışı ($p=0,034$, OR:1,049) POAF risk faktörü olarak tespit edildi. Diğer inflamasyon parametreleri anlamlı farklılık göstermedi ve risk faktörü tespit edilmedi.

Sonuç: Çalışmamıza dahil edilen 17 inflamasyon biyobelirteçinden RDW, NLR ve PLC-R POAF prediktörü tespit edildi. İnflamasyonun POAF patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülmekte ancak ilişkilerine dair farklı sonuçların yayınlandığı çalışmalar mevcuttur. Büyük hasta sayıları ve çok merkezli çalışmalarla bu ilişkinin daha net ortaya konması ile gelecekte POAF proflaksisinde anti inflamatuvar tedavinin gündeme gelebileceği ve POAF komplikasyonlarından korunmanın mümkün olabileceği kanaatindeyiz.

ABSTRACT

The Relationship Between Inflammatory Parameters And Postoperative New-Onset Atrial Fibrillation In Patients Who Underwent Isolated Coronary Artery Bypass Surgery Under Cardiopulmonary Bypass

Objective: Different results reported regarding relationship between inflammation and POAF. Unlike the literature, this study aimed to reveal the relationship between POAF and inflammation by using many inflammation biomarkers and to investigate the power of inflammation parameters in predicting POAF.

Materials and methods: One hundred ninety-one patients who underwent isolated CABG surgery with CPB were included in study. Patients were divided into two groups developing POAF (group 1, n=71) and non-developing (group 2, n=120). Changes and differences in inflammation parameters between groups preoperatively, postoperatively second and fourth-day were evaluated by risk analysis.

Results: Demographic and peroperative parameters of age ($p=0.038$), body mass index ($p=0.01$), body surface area ($p=0.009$), pulmonary artery pressure ($p=0.018$), postoperative drainage ($p<0.001$) revealed a statistical difference between groups. POAF group revealed significant decrease in RDW on second ($p<0.001$) and fourth ($p=0.005$) postoperative days, a significant increase in NLR on fourth postoperative day ($p=0.026$). Multivariate logistic regression analysis revealed postoperative RDW decrease ($p<0.001$, OR:0.835) and PLC-R increase ($p=0.034$, OR:1.049) were POAF risk factors. Other inflammation parameters showed no significant difference and no risk factor was identified.

Conclusion: Among 17 inflammation biomarkers included in study RDW, NLR, PLC-R were detected as predictors of POAF. Inflammation is thought to be effective in pathophysiology of POAF, but studies have published conflicting results regarding their relationship. Multicenter studies with large patient numbers can reveal this relationship more clearly and we believe that anti-inflammatory treatment in POAF prophylaxis may come to the fore in future and so prevention of POAF complications may possible.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABY	: Böbrek yetmezliği
AF	: Atrial fibrilasyon
BMI	: Vücut kitle indeksi
BSA	: Vücut yüzey alanı
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DMWH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: European society of cardiology
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IABP	: İntraaortik balon pompası
IL	: İnterlökin
INR	: International Normalized Ratio
IV	: İntravenöz
KABC	: Koroner arter bypass cerrahisi
KABG	: Koroner arter baypas greft
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KBP	: Kardiyopulmoner baypas
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LMR	: Lenfosit monosit oranı
MHR	: Monosit HDL oranı
MI	: Miyokard enfarktüsü
MPV	: Ortalama platelet hacmi
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
OR	: Odds ratio
PCT	: Plateletkrit
PDW	: Platelet dağılım genişliği
PLC-R	: Platelet büyük hücre oranı

PLR	: Platelet lenfosit oranı
POAF	: Postoperatif atriyal fibrilasyon
PUFA	: Poliansatüre yağ asitleri
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
TcHR	: Total kolesterol/ HDL oranı
TEE	: Transözofagial ekokardiyografi
TGF-β1	: Yüksek dönüştürücü büyüme faktör- β 1
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TTI	: Trans torasik empedans
UFH	: Unfraksiyone heparin
WBC	: Beyaz kan hücresi
YOAK	: Yeni oral antikoagölan

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri	17
Tablo 4.2. Hastaların preoperatif hematolojik ve biyokimyasal değerleri.....	18
Tablo 4.3. Hastaların intraoperatif ve postoperatif verileri.....	18
Tablo 4.4. Preoperatif ve postoperatif hematolojik inflamasyon parametrelerinin istatistiksel değerleri	19
Tablo 4.5. Preoperatif lipid değerleri ve biyokimyasal inflamasyon parametrelerinin istatistiksel verileri.....	20
Tablo 4.6. Preoperatif ve postoperatif hematolojik inflamasyon parametrelerinin farklılığını gösteren istatistiksel veriler	21
Tablo 4.7. İnflamasyon parametrelerinin lojistik regresyon analizi istatistikleri.....	22

1.GİRİŞ

Koroner arter bypass cerrahisi (KABC) sonrası en sık görülen aritmi atriyal fibrilasyondur (AF) (1). Postoperatif atriyal fibrilasyon (POAF) görülme sıklığı %10 ile %65 arasında değişmektedir (2). Ortalama yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte son yıllarda KABC uygulanan olguların sayısı artmış olup bu hastalarda anestezi ve cerrahi teknikteki ilerlemelere rağmen POAF sıklığında belirgin düşüş olmadığı gibi yaş grubundaki artışa paralel olarak görülme sıklığı artmıştır (3, 4). POAF sol atriyal trombüs gelişimine neden olarak tromboemboli riskini 3 kat arttırabilmekte ve arteriyel emboli, inme, renal disfonksiyon gibi istenmeyen sonuçlara neden olarak ortalama hastanede yatış süresini 2-5 gün uzatarak ek morbidite ve mortalite riski oluşturmaktadır (3-7). POAF, genellikle postoperatif ilk hafta içerisinde ve özellikle 2-3. günde gelişmektedir (8).

AF, hızlı ve düzensiz olan atriyal elektriksel aktivasyonlar ve koordinasyonu bozulmuş atriyal kasılmalar ile kendini gösteren supraventriküler bir ritm bozukluğu olup patofizyolojisinde etkili olan birçok faktör söz konusudur (6, 7, 9-11). POAF gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, obezite, sigara kronik böbrek hastalığı (KBH), ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) yer alır (6, 7, 11, 12, 13). Kardiyopulmoner baypas (KPB) sistemik ve lokal inflamasyon etkisiyle AF'ye neden olabilecek önemli faktörler arasında yer almaktadır (7, 11). Ayrıca cerrahi sırasında direkt atrial insizyon nedeniyle oluşan atriyum hasarında AF'ye neden olabilen faktörlerden biridir (11).

POAF'nun öngörülmesine yönelik birçok çalışma halen yapılmakta olup son yıllarda inflamasyon biyobelirteçlerine olan ilgi giderek artmıştır. Bu amaçla farklı biyokimyasal ve hematolojik parametreler inflamasyon biyobelirteci olarak denenmektedir. İnflamasyon ve AF arasında ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi birçok inflamasyon biyobelirtecinin POAF gelişmesiyle bağlantılı olduğu ortaya konmuş ve POAF prediktörü olabilecekleri ileri sürülmüştür (14-22).

POAF ile inflamasyon arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışmaların çoğu tek veya az sayıda parametrenin değerlendirildiği çalışmalardır. Bu çalışmada izole KABC yapılan hastalarda birçok inflamasyon biyobelirteci bir arada değerlendirilerek POAF risk faktörü olup olmadıkları ve risk faktörü iseler prediktif değerleri araştırıldı. Ayrıca inflamasyon biyobelirteçlerinin kendi aralarındaki korelasyonu değerlendirilip izole veya birden fazla parametre birlikteliğinde AF öngörmedeki güçleri araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Atriyal Fibrilasyon

2.1.1. Tanım

AF, etkili atriyal kasılma olmaksızın elektrokardiyografide (EKG) düzenli P dalgaları yerine düşük amplitüdlü, düzensiz ve hızı 350-600/dk atriyal depolarizasyonla karakterize düzensiz R-R mesafelerinin izlendiği, ventriküler hızın genelde 100-160/dk olduğu bir aritmi çeşididir (23). Hızlı ve irregüler ventriküler yanıtla birlikte görülen AF tek başına veya diğer aritmilerle birlikte ortaya çıkabilir (24). Genellikle düzensiz R-R aralıkları ile karakterize olsa da atriyoventriküler blok varlığında junctional veya idiyoventriküler ritimlere bağlı düzenli R-R aralıkları görülebilir (25). Vagal ve sempatik tonus düzeyi, AV düğümünün elektrofizyolojik özellikleri ve ilaçların etkisi AF'da ventrikül hızını belirleyen önemli etkenlerdir (25).

AF yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme veya primer bir elektriksel bozukluğa yanıt olarak oluşan bir aritmi çeşididir. Son yıllarda AF gelişim mekanizmalarını inceleyen çok sayıda çalışma raporlanmış olup AF gelişim mekanizması halen bilinmezliklerle doludur. AF'nin karmaşık mekanizmasının tam anlaşılabilmesi, multifaktöriyel olması ve farklı klinik tabloların ortaya çıkması sebebiyle tüm yönlerini kapsayan detaylı bir sınıflandırma mümkün olmamıştır (26).

Framingham çalışmasında AF'nin mortalite üzerine etkisi araştırılmış olup AF'nin mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir (27). Tedavi seçenekleri olarak farmakolojik ve elektriksel yöntemler mevcuttur (26).

2.1.2. Epidemiyoloji

AF'nin genel popülasyonun yaklaşık %1-1.5'ini etkileyen en yaygın kardiyak aritmidir (28). AF görülme sıklığı yaşla bağlantılı olup erişkinlerde her dekad için yaklaşık iki kat artmaktadır (26, 29, 30). Altmış yaşın altındaki kişilerde yaklaşık %0,5 gibi fazla yüksek olmayan bir oranda görülmesine karşın 80'li yaşlara gelen nüfusta yaklaşık %10 sıklığa ulaşmaktadır (30). Hastaların yaklaşık %70'i 65-85 yaş arasında bulunmaktadır (31).

2.1.3. Histolojik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Bir taşiaritminin başlaması ve sürmesi, bir tetikleyiciye ve anatomik zemine ihtiyaç duyar. Günümüzde AF için yapılan birçok çalışma olmasına rağmen bu hastalardaki anatomik ve histolojik değişiklikler hakkındaki bilgiler sınırlıdır. AF'un başlatılması ve sürdürülmesi tetikleyiciler ve atriyal yapının karmaşık etkileşimi ile gerçekleşir. AF için atriyal bir zeminin oluşmasında, yapısal (atriyal fibrozis), elektriksel ve kontraktıl yeniden şekillenme büyük rol oynar (32). Yapısal, elektriksel ve kontraktıl yeniden şekillenme AF'nin nedeni olabileceği gibi sonucu da olabilmektedir. Bu nedenden dolayı "AF, AF'ye neden olur" görüşü bilim dünyasında sıkça dile getirilmektedir. Atriyum fibrozu, AF patofizyolojisinde başlatıcı ve tetikleyici görev üstlenmekte olup, birçok histolojik çalışmada atriyal iletinin bozulmasına neden olan atriyal fibrozisler gösterilmiştir (33). AF'li hastalarda plazmada yüksek dönüştürücü büyüme faktör-β1 (TGF-β1), doku metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1) düzeyleri ve fibronektinin fibrozis gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (32, 33). Artmış atriyal

dolum basınçları ve atriyal dilatasyon, atriyumda geniş hücre ölümü bölgelerinin oluşmasına neden olur. Ölü kardiyomiyositlerin yerini kolajenin almasıyla canlı kas grupları arasında bağlantı yapan heterojen özellikteki yamasal tarzda fibröz bölgeleri elektrik iletimine açık bir bariyer oluşturur ve atriyal miyopati meydana gelir (34, 35, 36, 37). Mekanik olarak yamasal tarzda fibröz bölgelerin yanı sıra diffüz fibröz modellerde ileti anormalliklerine neden olarak AF gelişmesine katkıda bulunabilir (34). AF'nin başlaması ve sürdürülmesi mekanizmalarında atrial fibrozisten sonra önemli etkenlerden biri de inflamasyondur. Çok sayıda araştırmaya rağmen inflamasyonun AF'deki rolü tam olarak anlaşılamasa da son yıllarda yapılan birçok araştırmada AF ve inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. KPB kullanılmadan yapılan cerrahide sistemik inflamasyon daha az olup yapılan çalışmalarda off-pump cerrahide AF görülme oranının daha düşük olması, miyokardit ve perikardit gibi inflamatuvar olaylarda AF'nin daha fazla görülmesi lokal ve sistemik inflamasyonun AF patogenezinde önemli derecede etkili olduğunu ortaya koymaktadır. AF'si olan hastaların atriyal biyopsilerinde görülen belirgin miyosit nekrozu, fibrozis ve inflamatuvar infiltratların yanı sıra miyozin ağır zincirine karşı dolaşan otoantiklorların varlığı da bu görüşü desteklemektedir (38). CRP, tümör nekroz faktörü (TNF- α), interlökin (IL)-2, IL-6, IL-8 gibi çeşitli inflamatuvar belirteçler AF varlığı veya sonucu ile bağlantılıdır (15,37). Atriyum gerilmesi ve dilatasyonu sonucu Renin-anjiyotensin sistemi (RAAS) aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin salınımı da inflamasyon üzerinden AF gelişmesine neden olur (39).

AF mekanizmaları tam olarak anlaşılamasa da deneysel çalışmalarda re-entry kaynaklar tarafından sürdürüldüğünü göstermiştir. AF'nin başlaması ve sürdürülmesinde hızlı ektopik aktivite, fibrilatuar iletimli tek devreli re-entry ve çoklu devreli re-entry mekanizmalarının etkili olduğu bilinmektedir (40). Ayrıca tetiklenen aktivite veya artmış otomatisite gibi re-entry yapmayan mekanizmalarda AF patofizyolojisinde rol alır (41). AF'yi çalıştıran işlevsel yeniden giriş bölgeleri öncelikle sol atriyum-pulmoner ven kavşağında yerleşirler. Sol atriyum-pulmoner ven kavşağının re-entriyi sürdürebilecek elektrofizyolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (32,42). AF'de aritmojenik odağın kaynağı çoğu zaman pulmoner venler olsa da her iki atriyum, süperior vena kava, Marshall veni ve sinüs koronaryus da ektopik vuru kaynağı olabilir (43).

AF'da otonomik sinir sisteminin etkisi de oldukça önemlidir. Atriyum içinde, sempatik uyarı veya parasempatik tonusun proaritmojenik olabileceği gösterilmiştir (44). Hem sempatik hem de parasempatik hiperinnervasyon, AF'ye katkıda bulunur (44). AF'nin başlaması ve sürdürülmesinde etkili olan diğer faktörler atriyal iskemi (46), atriyal gerilme (45) ve anizotropik ileti mekanizmasıdır (47).

2.1.4. Atriyal Fibrilasyonun Miyokardiyal ve Hemodinamik Etkileri

AF, etkin atriyal kasılma olmaksızın düzensiz elektriksel atriyal aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Diyastol sırasındaki yüksek ventriküler hız ile birlikte atriyal kasılmanın olmaması ventriküler dolumun bozulmasına neden olur. Bu, özellikle önceden yapısal kalp hastalığı ve diyastolik disfonksiyonu olan kritik hastalarda, atım hacminin azalmasına ve hipotansiyon meydana gelmesine yol açabilir (48). AF, atriyal elektrik aktivitesi, düşük ve değişken amplitüdü 350-600/dk dalgaların izoelektrik hattının düzensiz salınımı olarak elektrokardiyografi sırasında saptanabilir. Hemodinamik etkili kasılmayı takip etmeden senkronize olmayan kasılmalar, etkin atriyal kontraksiyonun kaybının olması, düzensiz ventriküler ritim ve aşırı hızlı ventriküler yanıt hemodinamik komplikasyonların esas sebebidir (49). Sağ ventriküllerdeki hacimde azalma ile ventriküler doluma atriyal kontraksiyon ile olan

katkının kaybı kardiyak outputu düşürebilir (50). Mitral kapak darlığı gibi diyastolik ventrikül dolumu bozuk olan durumlarda kardiyak output azalması belirginleşebilir. R-R mesafesindeki değişiklikler hemodinamik instabilitenin diğer bir nedenidir (50). AF, klinik uygulamada önemli sayıda deprese sol ventrikül sistolik fonksiyonu vakasından sorumlu olup ventriküler disfonksiyonun hızlı ventriküler yanıtı bağlı olduğu ve taşikardi kaynaklı kardiyomiyopati olarak bilinen bu durumun hız ve ritm kontrolü ile geri döndürülebilir olduğu gösterilmiştir (51).

AF'nin başlangıcı, semptomların başlangıcı ile birlikte olmakla birlikte AF'si olan hastaların çoğu, hastalık süreci boyunca bazen durumla ilişkili semptomlar bildirir. Bununla birlikte, hastaların önemli bir kısmı AF sırasında tamamen asemptomatik kalabilir (52). Bildirilen en yaygın semptomlar nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk ve çarpıntıdır. Akut pulmoner ödem gibi ciddi klinik durumlar da ortaya çıkarabilir. Paroksizmal AF baş dönmesine ve bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olabilir (53,54). Bu durumdan serebral perfüzyonun bozulması ve embolik olaylar sorumlu tutulmuş olup bilişsel bozukluğun tek başına AF'nin semptomu olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (53,54). Asemptomatik AF'li hastalarda ise demografik özellikler ve prognostik bilgiler hakkında çok az şey bilinmektedir (55).

AF'li hastalarda yaşam kalitesi çok değişkendir ve birkaç hasta faktörü ile ilişkilidir (56). Birçok hekim tarafından sinüs ritminin sağlanması ve sürdürülmesinin ventrikül yanıtının kontrol edilmesinden daha iyi sonuçlarının olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, sinüs ritminin restorasyonu ve sürdürülmesi ile hız kontrolü tedavi stratejilerini karşılaştıran ve birbirlerine üstünlüklerini gösteren veri yoktur (57). Ritim kontrolü olarak adlandırılan kardiyoversiyon ve sonrasında sinüs ritminin sürdürülmesi ventrikül hız kontrolüne rağmen semptom gösteren ve yaşam kalitesi bozulan hastalarda seçenekler arasındadır. Medikal tedaviye rağmen tekrarlayan AF'si devam eden hastalarda, kateter ablasyonunun tekrarlayan AF'yi önemli ölçüde azalttığı, semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir, ancak ablasyon tekniklerinde devam eden ilerlemelere rağmen rekürens sıktır (58).

2.1.5. Atriyal Fibrilasyon ve Tromboembolizm

Tromboembolizm AF'de ciddi bir komplikasyondur. AF'de inme (ortalama yıllık riski %2,3), akut mezenterik iskemik (yıllık insidansı %0,14) akut uzuv iskemisi (%0,4) gibi tromboembolik komplikasyonlar meydana gelebilir. Emboli ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %80'i inme ve %20'si diğer sistemik tromboembolizmden kaynaklanmaktadır (59). AF'nin iskemik inme ile ilişkisi uzun zamandır bilinmesine rağmen henüz, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (60). AF'si olan hastalarda patofizyolojik olarak major inme mekanizması kardiyemboli kabul edilse de AF'si olan hastalarda gelişen iskemik inmeler, özellikle ek vasküler risk faktörleri olan yüksek riskli grupta değişik mekanizmalarla da tetiklenebilir. Aterotrombotik mekanizmalar bu hastaların bir kısmında inmeye neden olabilir (61).

2.2. Atriyal Fibrilasyonlu Hastaya Klinik Yaklaşım

AF beklenenden daha fazla hastane yatışına neden olup sağlık sistemine büyük maliyet oluşturmaktadır. AF'si olan hasta değerlendirilirken ilk amaç hastanın semptomlarını ve hemodinamik durumunu değerlendirmektir (62). AF varlığı, diğer kardiyovasküler durumların da olabileceğini gösterebileceğinden, tanı anında AF'si olan tüm hastalarda dikkatli bir kardiyovasküler muayene ve ekokardiyogram yapılmalıdır. Kardiyovasküler risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkların kapsamlı tanı ve tedavisi AF

yönetiminin ayrılmaz bir bileşeni olmalıdır (63). HT, kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı gibi kardiyak nedenler olabileceği gibi obezite gibi nonkardiyak sebepler de AF’de risk faktörü olabilir (63). AF’nin neden olduğu semptomların şiddeti oldukça değişkendir (64). Birçok hastada AF’ye bağlı şikâyetler yoktur ve durumun ilk belirtisi inme olabilir (63). Atriyumun etkili kontraksiyonunun olamaması, atım hacmine katkıda bulunamaması kalp debisini %20-30 veya daha da fazla azaltarak semptomlara ve hemodinamik etkilere neden olur (65).

AF, kardiyak nedenlerin (romatizmal mitral kapak hastalığı, koroner kalp hastalığı, aort darlığı ve mitral yetersizliği gibi non-romatizmal kapak hastalıkları, HT, hasta sinüs sendromu, kardiyomiyopati, Wolff Parkinson White (WPW) Sendromu, konstriktif perikardit, kalp cerrahisi) yanı sıra kalp dışı sebeplere (KOA, hipertiroidi, elektrolit bozuklukları, alkol) bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Ayrıca lone AF olarak bilinen diğer açılardan tamamen sağlıklı kişilerde görülen AF mevcuttur (66). Bu yüzden dikkatli bir anamnez ve fizik muayene yapmak oldukça önemlidir. AF’li hastaların tedavisi için sinüs ritminin restorasyonu ve sürdürülmesi, ventriküler hızın kontrolü ve inmenin önlenmesi dâhil olmak üzere 3 genel strateji vardır (67). Ayrıca, belirli durumlarda farmakolojik veya farmakolojik olmayan seçenekler seçilebilir (67). Kardiyoversiyon AF’li hastalarda normal sinüs ritminin sağlanması amacıyla dünya genelinde oldukça sık kullanılan bir tedavi yöntemidir (68). Kardiyoversiyonun zamanlaması semptomların şiddetine ve antikoagülasyon durumuna bağlıdır. Uygun antikoagülasyondan bağımsız olarak, bir hastanın AF sırasında yaşamı tehdit eden semptomları varsa, en güvenli yaklaşım acil kardiyoversiyondur (67). AF’da hızlı bir şekilde sinüs ritmi sağlanması stratejisi olarak elektriksel/farmakolojik kardiyoversiyon ya da kateter ablasyon önemli birer tedavi seçeneğidir (68).

2.3. Atrial Fibrilasyonlu Hastada Tedavi Yaklaşımları

AF’li bir hasta ile değerlendirildiğinde öncelikle klinik durumun ciddiyeti ve birlikte olan durumlar konusunda bilgi sahibi olunmalıdır. Bu şekilde AF’nin ne kadar hızlı bir müdahaleye (ventrikül hızını düşürücü veya sinüs ritmine çevirici) ihtiyacı olduğu konusunda fikir sahibi olunur. Örneğin kompanse kalp yetmezliği olan bir hastada AF ortaya çıkmasını takiben kalp yetmezliği semptomlarında artma, dekompanzasyon görülebilir veya yüksek ventrikül hızı nedeniyle hemodinamik stabilite bozulabilir. Eşlik eden kardiyak ve nonkardiyak nedenler göz önüne alınıp HT, kalp yetmezliği, kapak hastalığı ve tiroid bozukluğunun değerlendirilmesi ihmal edilmemesi gereken durumlardır. Bu sayede hem altta yatan hastalığın tedavisi konusunda ilerleme kaydedilir, hem de farmakolojik ve diğer tedavi yöntemleri için uygun karar verilir.

2.3.1. Ritim ve Kalp Hızı Kontrolü

AF’nin tedavisinde iki yaklaşım vardır. Birincisi kardiyoversiyon ve sinüs ritmini korumak için antiaritmik ilaçlarla tedavi, diğeri ise AF’nin devam etmesine izin veren hız kontrol eden ilaçların kullanılmasıdır. Her iki yaklaşımda da antikoagülan ilaçların kullanılması önerilir. Birçok doktor için tedavinin ana hedefi sinüs ritminin sağlanmasıdır. Gerek ventrikül hızının kontrolü gerekse ritm kontrolündeki temel amaç daha az semptom, daha iyi egzersiz toleransı, daha düşük inme riski, daha iyi yaşam kalitesi ve uzun süreli antikoagülan tedavinin kesilmesidir. Taşikardinin neden olduğu kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği sinüs ritminin sağlanmasıyla önlenirse de etkili hız kontrolünün de kalp yetmezliğini önlediği ve ritim kontrolünün faydalarını dengeleyebildiği gösterilmiştir. Bu nedenle AF’si olan uygun hastalarda antikoagülasyon

ile birlikte ventriküler hız kontrolü, antiaritmik ilaçları kullanarak sinüs ritmini sürdürme yaklaşımına karşı kabul gören bir alternatif olmuştur. Ritim ve hız kontrolü stratejileri üzerine yapılan çalışmalar oldukça az olup AF'lu hastalarda yaklaşım noktasında belirsizlik devam etmektedir. Bununla beraber tüm hastalara hız kontrolü önerilmektedir (69- 71).

2.3.2. Antiaritmik İlaç Tedavisi

Hastalarda antiaritmik ilaç tedavisi kullanılarak AF'un ritim kontrolü, artan egzersiz toleransı, azalan semptomlar ve atriyal yeniden şekillenmenin önlenmesi gibi klinik olarak anlamlı avantajlar sağlayabilir. AF'li hastalarda sinüs ritmini sürdürmek için kullanılan birçok antiaritmik ilaçla ilgili çalışmalar daha önce bildirilmiştir (72). Kardiyak miyositlerin repolarizasyonunu düzenleyen iyonik akımlar ve miyositlerin uyarılabilirliği antiaritmik ilaç tedavisinin başlıca hedefidir (73). Farmakolojik kardiyoversiyon oral veya intravenöz ilaçla sağlanabilir. Hospitalize edilen hastada elektriksel kardiyoversiyona alternatif olarak antiaritmik ilaç düşünüldüğünde intravenöz (IV) bir ajan seçilir. Hemodinamik olarak anstabil hastalar antiaritmik ilaçlar ile tedavi edilmemeli ve elektriksel kardiyoversiyona geçilmelidir (74). Birçok hastada AF rekürrensi olup uzun süreli sinüs ritminin devamı için daha uzun süreli ve daha fazla müdahale gerektirdiği bilinmektedir. Elektrokardiyografik değişkenler, böbrek fonksiyonu ve diğer komorbiditeler göz önünde bulundurularak antiaritmik ilaç tedavisi genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilir (58). Kalp yetmezliğinin ve yapısal kalp hastalığının mevcudiyetine göre uygun antiaritmik ajan seçimi yapılır (58). Antiaritmik ilaç tedavisinin sedasyon veya anestezi gerektirmemesi bu ilaçların seçimini kolaylaştırır da proaritmik nedeniyle tıbbi izlem ve EKG takibi gerektirir. Ayrıca elektriksel kardiyoversiyona göre sinüs ritmine dönme oranının az olduğu bildirilmektedir (75).

Kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda en önemli sorun AF'nin nüks etmesidir ve AF nükslerini önlemede antiaritmik ilaçların önemi büyüktür. Rekürrensin en sık ve en önemli nedeni atriyal remodelling olup sinüs ritminin 2-4 hafta sürmesiyle atrial remodelling düzelmekte ve nüks riski azalmaktadır. AF nüksleri genellikle kardiyoversiyon sonrası ilk bir-iki ay içinde olmaktadır. Remodelingin düzeltilip AF nüksünün önlenmesi, antiaritmik ilaçların atriyal dokunun elektrofizyolojik yapısını değiştirmesiyle gerçekleşir. Bu bilgiler ışığında kısa dönem antiaritmik ilaç idamesinin rekürrensi önlemek için önemli bir yaklaşım olduğu görüşü ortaya çıkmıştır (58). Kullanılan farmakolojik ajanların, uygulama yolu ve sıklığı etkinliklerini etkilemekle beraber farmakolojik kardiyoversiyonun en etkili dönemin AF başlangıcından sonraki ilk haftalar olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.

Kontrol grubu olmaması nedeniyle değerlendirilmesi zor olsa da çalışmalar AF atağının sinüs ritmine döndürülmesinde antiaritmik ilaçların %31 ile %90 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Digoksinin sinüs ritmini sağlamada plasebo ile benzer sonuçları olduğu gösterilmiştir. 48 saat içinde gelişmiş AF'da anstabil hemodinami varlığında kardiyoversiyon planlanmalıdır. 48 saatten daha önce ortaya çıkan veya ne zaman başladığı bilinmeyen durumlarda hastaya antikoagülan tedavinin 3-4 hafta verilmesi sonrası kardiyoversiyon yapılmalıdır. Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte amiodaronun hız kontrolü amaçlı verilmesi sinüs ritminin restorasyonuna erken dönemde katkıda bulunabilir (66). Bu durumla beraber embolik olay gelişmesi ihtimalinden dolayı hastalarda embolik hadiseyi önlemek için detaylı değerlendirme yapılmalıdır (66).

Antiaritmik tedavinin çeşitli hasta gruplarında faydadan çok zarar getirebildiği de bilinmektedir. İlaç kullanımına karar verirken ilacın hastanın semptomlarına ve mortaliteye olan etkileri iyi değerlendirilmelidir. Ayrıca antiaritmik tedavi seçiminde ilaç toksisitesi, proaritmik potansiyeli, yan etki profili ve ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir (76). Hastaların antiaritmik ilaç başlandıktan sonra monitorize edilip antikoagülan ilaç etkileşimi açısından yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Etkisi Kanıtlanmış Farmakolojik Ajanlar

Amiodarone: Bu ilaç AF'li hastalarda sinüs ritminin korunması ve farmakolojik kardiyoversiyonda en sık kullanılan, etkili bir antiaritmik ilaç olmaya devam etmekle beraber hem intravenöz hem de oral kullanılabilir (77). Ventrikül hızın kontrol edilmesinde etkili olup sinüs ritminin sağlanmasında diğer antiaritmik ilaçlar kadar hızlı değildir (78). Uzun süreli miyokardiyal repolarizasyon ile class 3 antiaritmik etkinlik gösterir. Ayrıca sodyum kanalları üzerindeki etkisiyle class 1, beta adrenerejik reseptör blokajı nedeniyle class 2 ve L tipi kalsiyum kanalları üzerinde etkileri ile class 4 etkinliği vardır (79). Terminal eliminasyon yarı ömürleri 3.2 ila 21 saat olarak bildirilmiştir. Uzun süreli oral uygulamayı takiben, ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 40 gündür. Yeni plazma konsantrasyonlarının stabilize olması en az 1 ay sürerken, vücuttan toplam atılım 4 aydan fazla sürebileceğinden, bunun doz ayarlaması için önemli etkileri vardır (80). Amiodaronun klinik kullanımını, bazıları doza bağlı olan kutanöz, oküler, tiroid, hepatik, nörolojik ve pulmoner yan etkiler dâhil potansiyel toksisitesi ve artmış neoplazi riski sınırlandırmaktadır. Diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşimler de söz konusudur (81).

Dofetilide: IV ve oral dofetilid, AF'yi sinüs ritmine dönüştürmek için kontrollü çalışmalarda plaseboya göre daha üstün etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Class 3 antiaritmik ajandır (82,83).

Flecainide: Oral ve IV olarak kullanılan bir ajan olan flecainide, AF'nin kardiyoversiyonu için akut ortamda oldukça etkilidir. Akut başlangıçlı AF (<48 saat süre) ve korunmuş LV fonksiyonu olan hemodinamik olarak stabil hastalarda, flecainid, infüzyonun başlangıcından itibaren 1 saat içinde hastaların %95'e varan kısmında etkili olur (84).

İbutilide: Tekrarlayan dozlarda verilen IV ibutilid, AF'un kısa sürede sonlandırılmasında etkilidir ve monitörize koşullar altında bir kardiyoversiyon seçeneğidir (85). İbutilide, AF'yi sinüs ritmine dönüştürmek için kontrollü çalışmalarda plaseboya göre daha üstün etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (83).

Propafenone: Yeni başlamış AF'de farmakolojik kardiyoversiyon amacıyla oral veya IV kullanılabilen propafenone'un aynı zamanda AF rekürrensini de azalttığı gösterilmiştir. Oral olarak alındığında gastrointestinal emilimi oldukça iyi olup yaklaşık 3 saatte etkisi başlar. IV verilmesinin oral alıma göre üstünlüğü belirtilmiştir (86,87).

Daha Az Etkili ya da Etkisi Tam Çalışılmamış Ajanlar

Quinidine: Bilinen en eski aritmik ilaçlardan olan quinidine, AF'nin kardiyoversiyonunda diğer antiaritmik ilaçlar kadar etkili olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen özellikle ventriküler proaritmik yan etkisi nedeniyle daha az kullanılır hale gelmiştir. Hipersensitivite reaksiyon gibi hemolitik anemi, agranulositozis ve trombositopeni, döküntüler, lupus, hepatit ve gastrointestinal yan etkilerde görülebilir.

Verapamil ile combine edildiğinde antiaritmik etkinin artacağı ve daha güvenli kardiyoversiyon yapılabileceğini belirten çalışmalar vardır (88, 89).

Procainamide: Akut AF’de erken dönemde IV procainamide verilmesi farmakolojik kardiyoversiyonda etkili ve güvenli bir tedavi olarak kullanılmaktadır (90-92). Etki mekanizması henüz net değildir (90). Miyakardiyal depresyon ve periferik vazodilatasyon etkilerinin olması sistolik ve diyastolik kan basıncını düşürerek hipotansiyona neden olabilir (90).

Sotalol: Bu ilacın AF kardiyoversiyonun etkili olduğu belirsiz olmakla beraber kalp hızının kontrolünde daha çok etkili olduğu düşünülmektedir (93).

Kalsiyum Kanal Antagonistleri: Verapamil sinüs ritmi restorasyonunda oldukça az etkili olup ventrikül yanıtının kontrolünde faydalıdır (94, 95).

Beta Blokörler: Esmolol kısa etkili bir beta bloker olup IV olarak verildiğinde AF’nun farmakolojik kardiyoversiyonunda hafif derecede etkili olduğu bildirilmektedir (26).

Azaltılmış proaritmik riski ile kardiyoversiyon için faydalı olabileceği belirtilen **vernakalant**, bir antianginal olarak geliştirilip kullanılan bir ajan olan **ranolazin** ve amiodaronun tiroid ve akciğer fonksiyonları üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik bir benzofuran türevi olan **dronedaron** AF tedavisinde araştırılan yeni antiaritmik ilaçlardır (96, 97).

2.3.3. Elektriksel Kardiyoversiyon

Aktivasyonu EKG’nin R dalgası ile senkronize edilmiş elektriksel bir şoktan oluşur. Elektriksel şokun yanlış senkronizasyonu ventriküler aritmilere neden olabilir. Ventriküler fibrilasyon dışında tüm kardiyak aritmilerin restorasyonunda direkt kardiyoversiyon kullanılabilir (98).

Elektroşok aletinin türü, kullanılan pedler, trans torasik empedans (TTI) gibi AF’da kardiyoversiyonun başarısını etkileyecek birçok mekanik faktör mevcuttur. TTI yeterli miktardaki enerjinin miyokarda ulaşmasını zorlaştırır. Şok kaşıklarının göğüse iyi temas etmemesi, yeterli jel sürülmemesi, obezite, amfizem, astım TTI’yi arttıran nedenlerdir. Metabolik bozukluklar başarısız kardiyoversiyonun başka bir nedeni olabilir. Elektrolit bozukluğu ve hipertiroidizm gibi durumların düzeltilmesi gerektiği unutulmamalıdır (99, 100).

Direkt elektriksel kardiyoversiyon hasta aç iken yeterli miktarda uygulanmış genel anestezi altında uygulanır (101). Elektriksel kardiyoversiyonda aritmiler, embolik olaylar, miyokard hasarı, ekstremitelerde parestezi ve ciltte yanık gibi komplikasyonları vardır (99, 100). Arteryel emboli, elektriksel kardiyoversiyon yapılan hastaların %1-7’sinde görülen komplikasyondur (100).

2.3.4. Antikoagülasyon

Genellikle AF ile başvuran hastalarda başlangıç zamanı bilinmeyebilir. Eğer AF 48 saatten daha uzun süreden beri mevcut ise kardiyoversiyonun uygun antikoagülasyon olmadan yapılması emboli riskini arttırmış olup kardiyoversiyondan saatler ve haftalar sonra %1 ila %5 oranında embolik hadise görülmektedir. Bununla beraber kardiyoversiyondan önce başlanmış olan antikoagülasyonun kardiyoversiyon ilişkili tromboembolik olayları %0-1,6’ya düşürmektedir. 48 saatten önce başlamış AF’lerde 3

hafta warfarin ile antikoagülasyon sağlanıp kardiyoversiyon yapılması ve sonrasında antikoagülasyonun 3-4 hafta devam etmesi önerilmektedir. International Normalized Ratio (INR) değerleri 2-3 olacak şekilde antikoagülasyon sağlanmalıdır (102). AF'un ilk 48 saat içerisinde başladığı kesin olarak biliniyorsa hemodinamik olarak stabil hastalarda unfraksiyone heparin (UFH) veya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMWH) ile antikoagülasyon uygulamasını takiben öncelikle medikal kardiyoversiyon denenmelidir (103). Diğer bir seçenek ise kardiyoversiyondan önceki 3 haftalık antikoagülasyon süresini kısaltmak için sol atriyal trombüsün ekarte edilmesi için transözözofagial ekokardiografi (TEE) yapılması ve UFH ile antikoagülasyon sağlanmasıdır (102). AF'li hastalarda warfarin ilk seçenek olsa da hastaların tedavi uyumu ve kanama gibi yan etkiler nedeniyle son yıllarda yeni oral antikoagülan (YOAK) ilaçlara ilgi artmaktadır. Özellikle nonvalvüler AF'de kullanımları artmıştır (104,105). Ablasyon veya kardiyoversiyonla sinüs ritminin sağlanmasından sonra AF'un nüks olasılığından dolayı en az 3 ay süreyle antikoagülasyona devam edilmesi önerilmektedir (103). Antikoagülasyonun kesilip kesilmemesine CHA2DS2Vasc skoru ile karar verilmelidir (103).

2.4. Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrası Atriyal Fibrilasyon

Kardiyak cerrahi sonrası en sık görülen aritmi AF olup sıklığı %10 ile %65 arasında değişmektedir (1,2). KABG cerrahisi sonrası AF, %10-40 aralığında görülmektedir (106). Son yıllarda ortalama yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte KABC uygulanan olguların sayısı da artmıştır (3). Operasyon sonrası AF gelişmesinin hastanede yatış süresini uzattığı ve artmış tromboemboli riski gibi ikincil patolojilere yol açarak morbidite ve mortalite riski oluşturduğu bilinmektedir (13).

2.4.1. Epidemiyoloji

KABG cerrahisi sonrası AF, %10-40 aralığında görülmekte olup diğer kardiyak cerrahilere göre insidansı daha düşüktür (106). İleri yaş POAF için bağımsız bir risk faktörüdür (107). Kadın cinsiyette ve postoperatif beta blokör kullanmayanlarda POAF riskinin arttığı gösterilmiştir (108). Kardiyak cerrahi sonrası sık görülen bu komplikasyonun kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan risk faktörleri vardır. Kardiyovasküler risk faktörleri konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, HT, sol atriyal genişleme ve sol ventrikül disfonksiyonu olarak sıralanırken kardiyovasküler olmayan risk faktörleri arasında diabetes mellitus (DM), KOAH, romatizmal kalp hastalığı böbrek yetmezliği, obezite hipotiroidizm yer alır (109-112, 8). POAF en sık ameliyat sonrası 2-3. günde görülür (8).

2.4.2 Mekanizma

POAF'nun altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Kardiyak iskemi, inflamasyon ve sempatik aktivasyon gibi intraoperatif ve postoperatif faktörler atriyumlarda hassas elektrofizyolojik bir yapı oluşmasına neden olup AF indüksiyonuna karşı atriyumları savunmasız hale getirir (113). Nörohumoral ve otonomik dengenin bozulması, aşırı katekolamin üretimi, perikardiyal inflamasyon gibi bazı mekanizmaların yanı sıra interstisyel hacimde meydana gelen değişikliklerin sonucu olarak sıvının mobilizasyonunun da POAF mekanizmasında rol oynadığı öne sürülmüştür (112). POAF'nun elektrofizyolojik mekanizması atriyum dokusunda refrakterlikteki meydana gelen değişikliğin sonucu olarak atriyal iletim dalgalarında yeniden giriş oluşmasıdır (109). Kardiyotorasik cerrahi geçiren hastada hem sistemik hem de lokal inflamasyon yaparak yeniden giriş ve refrakterliğe zemin hazırlayan ateş, hipo-hiperglisemi,

perikarditli veya perikarditsiz inflamasyon, intraoperatif travma, kalbin manipölasyonu, kardiyak stimölasyon amacıyla kullanılan katekolaminler, ağrı nedeniyle sempatik sistemin aktivasyonu, anemi, postoperatif atriyal basınçta yükselme POAF gelişimine katkıda bulunan nedenler arasında sıralanabilir (109).

Atriyal insizyonlar ve atriyal iskemi nedeniyle iletim gecikmesi, preoperatif önceden var olan hastalık ve anormal otomatisite kardiyak cerrahi sonrası AF için tetikleyici faktörlerdir (114). Bu tetikleyici faktörler atriyal elektrofizyolojik aktivasyona, P dalgasının uzaması ve atriyal erken atımlara neden olarak katkıda bulunur. (114). Preoperatif supraventriküler prematüre atımların AF' nu tetiklediği çalışmalarda gösterilmiştir (115, 116).

Kardiyak cerrahi sonrası gelişen AF'nun mekanizması multifaktöryel olup eşit olmayan veya yetersiz kardiyopleji ile gelişen atriyal iskemi önemli bir etkindir. Aortik kros klemleme sırasında yetersiz atriyal miyokardiyal koruma, atriyal iskeminin POAF'nu tetiklemesine neden olur (116-117). Atriyal iskemi oluşmasından sonra diastolik sitoplazmik Ca^{+2} miktarında ve hücre içi asiditesinde artış gibi reaksiyonların meydana gelmesi atriyum dokusunda reentry mekanizmasına neden olur (23,118). Çalışan kalpte koroner baypas hastalarında POAF oranlarının KPB ile KABG yapılan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (119). İntraoperatif atriyal sıcaklığın supraventriküler iletim üzerindeki etkisini gösterilmesine rağmen köpeklerde yapılan bir çalışmada kardiyoplejik arrest sırasında artan atriyal hipoterminin fibrilasyonun indüklenebilirliği üzerinde hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (120,121).

POAF patogenezinde otonomik disfonksiyonun etkili olduğu bilinmektedir. Artmış sempatik aktivasyon ve vagal tonus kaybı bu mekanizmanın iki bileşenidir (122,123). Sempatik stimölasyon β -adrenoreseptörler tarafından kalp hızında ve kasılma kuvvetinde artış, uyarılabilirlik ve otomatikliğe neden olarak kalp cerrahisi sonrası atriyal aritmilerin gelişmesine neden olur. POAF'nu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek norepinefrin seviyeleri tespit edilmiş olup POAF için bilinen en tutarlı risk faktörü olan ileri yaşı hastalarda dolaşımdaki artan norepinefrin düzeylerinin sempatik aktivasyonla AF'yi tetiklediği belirlenmiştir (122).

Kalp cerrahisi sırasında sistemik veya lokal olarak görülen inflamatuvar yanıt, cerrahi travma, KPB ve organ reperfüzyon hasarı gibi nedenlerle oluşur (124). İnflamasyon derecesine bağlı olarak özellikle atriyumda nonhomojen iletim meydana gelmesi ve reentry devrelerinin oluşması POAF'dan sorumlu tutulmaktadır (125). KPB sonrası salınan inflamatuvar mediyatörler (tümör nekroz faktörü- α , interlökinler vb.) elektriksel aktiviteyi değiştirerek POAF gelişmesinde rol oynar. Ayrıca, artmış beyaz kan hücresi sayısı, yüksek POAF insidansı ile ilişkilendirilmiştir (126). Ameliyatın büyüklüğüyle orantılı olarak atriyal inflamasyon artar. Aynı zamanda KPB kullanılmayan hastalarda sistemik inflamasyon olmaksızın cerrahi insizyonlar lokal inflamasyon yaparak POAF geliştirebilir (122).

2.4.3. Kardiyak Cerrahi Sonrası Atriyal Fibrilasyon Belirleyicileri

Kardiyak cerrahi sonrası AF belirleyicileri ve risk faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak değerlendirilebilir.

2.4.3.1. Preoperatif Faktörler

Birçok çalışmada belirtildiği gibi ileri yaş POAF için bağımsız bir risk faktörüdür (127). Atriyal bağ dokusunda yaşa bağlı yapısal değişiklikler, dilatasyon ve düzensiz anizotropik iletim olması nedeniyle özellikle yaş ≥ 70 olan hastalarda preoperatif POAF riski artmıştır (128). Cinsiyetin POAF riski üzerindeki etkisi tartışmalı olsa da erkek cinsiyet kadınlara göre artmış risk demektir (129). Ayrıca hiperlipidemi, sigara, diabetes mellitus (DM), daha önce AF öyküsünün olması, miyokard enfarktüsü (MI), romatizmal kalp hastalığı gibi zaten var olan hastalık ve durumlar KABC sonrası AF gelişmesi için risk faktörleridir (129). Obezite ve metabolik sendrom, koroner arter baypas greft cerrahisi sonrası AF için bağımsız risk faktörleridir (130). Ameliyat öncesi ejeksiyon fraksiyonu (EF) $<40\%$ ve diyastolik disfonksiyon gibi anormallikler artan POAF riskini gösterir (129). HT, KABC sonrası POAF riskini artıran kardivasküler bir risk faktörüdür (108).

2.4.3.2. İntraoperatif Faktörler

Venöz kanülasyonun lokalizasyonun ve atriyum insizyonundan kaçınılan bikaval kanülasyonun POAF sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Pulmoner ven aracılığı ile kalbin vent edilmesi POAF'un intraoperatif risk faktörüdür. Uzman aort kros klemp süresi ve KPB süresi kalp cerrahisi geçiren hastalarda POAF ile ilişkilidir. Yetersiz ve uygun olmayan kardiyopleji atriyal iskemiye neden olarak POAF için risk faktörü olur. Distal anastomoz sayısı fazla olan hastalarda gelişen POAF miyokardiyal koruma süresinin uzaması ve atriyal iskemi kaynaklı olduğu belirtilmiştir (11, 131).

2.4.3.3. Postoperatif Faktörler

Ameliyat sonrası pnömoni veya akut solunum yolu enfeksiyonu gelişen hastalarda POAF insidansı anlamlı olarak yüksektir (132). Zorlu vital kapasitenin ve zorlu ekspiratuar hacmin düşük olması POAF için risk faktörüdür (132). Postoperatif elektrolit dengesizlikleri, hipervolemi, hipovolemi, hipotansiyon, anemi, atriyal ekstrasistol, ağrı, kan ve kan ürünü transfüzyonların POAF'u tetikleyen faktörlerdir (133-135). Postoperatif mekanik ventilasyon süresinin POAF ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1).

2.4.4. Postoperatif Atriyal Fibrilasyonun Önlenmesi

Kalp cerrahisindeki ilerlemelere rağmen POAF insidansının azaltılamaması, birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Kullanılan farmakolojik ajanların sınırlı etkinliği nonfarmakolojik müdahalelere olan ilgiyi de arttırmıştır.

Kardiyak cerrahi sonrası otonomik disfonksiyon gelişmesi sonucu sempatik aktivasyonun artması ve dolaşımdaki norepinefrin düzeylerinin yükselmesi beta adrenerjik reseptör blokajı ile POAF insidansının azaltılabileceği düşüncesine neden olmuştur. Çeşitli beta blokerlerin POAF önlenmesinde yararı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, preoperatif betabloker ajanların postoperatif erken dönemde yeniden başlatılmasının, POAF oluşumu önlemenin etkili bir yolu olduğu ve sinüs ritminin stabilitesinde rol oynadığı belirtilmiştir (122, 136).

Etkili bir nonfarmakolojik modaliteyi tanımlamak amacıyla postoperatif dönemde atriyal pacing uygulaması üzerine çalışmalar yapılmış olup bu uygulamanın POAF'u önlemede yararı olmadığını gösterilmiştir. Atriyal pacing uygulaması ile birlikte beta bloker kullanılmasının POAF insidansının azaltılmasında daha etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (137).

Postoperatif Atriyal Fibrilasyon Profilaksisinde Kullanılan Medikal Ajanlar

Beta Blokörler: POAF profilaksisi için en çok araştırılan ajanlar beta blokörler olup POAF insidansını belirgin olarak azalttığı birçok çalışmada bildirilmektedir. Tutarlı profilaktik etkinlikleri yapılan birçok çalışmada gösterilen beta adrenerejik blokörlerin, kontrendikasyon olmaması halinde hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası kullanmasını öneren araştırmacılar vardır (138-142, 122, 136). The European Society of Cardiology (ESC) perioperatif profilaktik beta blokör kullanılmasını kanıt düzeyi class 1 A olarak önermektedir (138).

Beta blokör kullanımı POAF insidansını azaltsa da POAF mekanizmalarının multifaktöryel ve kompleks olmasından dolayı tek başına AF'yi önlemede yeterli olmayabilir (139). Daha önce beta blokör kullanan hastalarda ameliyat sonrası tedavinin kesilmesinin POAF'nu indükleyebileceği bildirilmektedir (140).

Amiodarone: Sınıf 3 antiaritmik bir ilaç olup atriyoventriküler düğümün refrakter periyodunu da artırır (143). Antiaritmik aktivitesi dışında az olsa beta blokör ve kalsiyum kanal blokör özelliği gösterir (143). AF'nin tedavisinde etkili olduğu kadar profilaksi için kullanılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (143-145). Yapılan çalışmalarda preoperatif ve postoperatif amiodarone kullanımının POAF gelişimini önlediği bildirilmiş (143-145) olup ESC (138) ve bazı çalışmalara (144) göre preoperatif amiodarone önerilmektedir.

Digoxin: Yapılan ilk çalışmalarda profilaktik etkinliğinin olduğu bildirilmiş olup son yıllarda yapılan detaylı meta analizler digoksinin postoperatif dönemde çok az veya hiç etkisi olmadığını göstermiştir. Tek başına kullanılması yerine beta blokör ile kombinasyonunun profilaktik etkinliği arttıracaklarını gösteren çalışmalar vardır (146,147).

Kalsiyum Kanal Blokörleri: Nondihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri üzerinde yapılan çalışmalarda supraventriküler taşiaritmileri azalttıkları gösterilmiş olup negatif inotrop ve kronotrop etkileri nedeniyle AV blok ve düşük kardiyak debiye neden olmaları AF profilaksisinde kullanımlarını sınırlandırmıştır (112).

Magnezyum: Perioperatif diüretik kullanımı, hemodilüsyon gibi faktörler kardiyak cerrahi sonrası hipomagnezemi yaparak aritmiye neden olması hipomagnezeminin POAF prediktörü olarak değerlendirilmesine neden olmuştur (148). Magnezyumun POAF mekanizmasındaki rolü tam olarak aydınlatılmasa da bazı çalışmalarda profilaktik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (148-150).

Statinler: Yapılan birçok çalışmada statinlerin KABG sonrası POAF insidansını azalttığı gösterilmiştir (151-153). POAF'ı önleme mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olup dislipidemi üzerine olan etkilerinden çok antiinflamatuvar özelliğinin rol oynadığı düşünülmektedir (151-153). Statin tedavisinin doz yoğunluğu üzerinde genel fikir birliği olmayıp (151) preoperatif olabildiğince erken başlanması ve postoperatif erken dönemde tedavinin sürdürülmesinin POAF insidansını azaltacağı çok sayıdaki çalışmalarda bildirilmiştir (151-153).

N-3 Poliansatüre Yağ Asitleri (PUFA): Üzerinde birçok çalışma yapılan PUFA'nın antiinflamatuvar etkisinin olduğu (155,156) ve KABG sonrası POAF'ı önlediğini bildiren çalışmalar vardır (154). Bazı çalışmalar POAF insidansını azaltmadığı bildirir (155,156) profilakside terapötik seçenekler arasında yerini almıştır (154).

Antiinflamatuvar Ajanlar: Nonsteroid antiinflamatuvar ajanların nefrotoksisite, hemostatik dengesizlik ve miyokard enfarktüsü (MI) gibi komplikasyonları olmakla

beraber POAF insidansını azalttığı bildirilmiştir (157). Korikosteroid tedavisi de POAF gelişimini önler (158).

Özet olarak POAF profilaksisi için birçok ajan bulunmakta ve halen çalışmalar devam etmekte olup POAF'ın önlenmesinde kontrendikasyonu olmayan hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası beta blokör ajanlar mutlaka kullanılmalıdır. Biatrilyal pacing beta blokörlerle kombine olarak uygulanabilir. POAF riski yüksek olan uygun hastalarda profilaktik amiodarone potansiyel etkili terapötik seçenektir. Kontrendikasyon bulunmaması halinde preoperatif ve postoperatif erken dönemde statin tedavisi başlanmalıdır.

2.4.5. Postoperatif Atriyal Fibrilasyonun Komplikasyonları

Yapılan birçok çalışmada POAF'ın iyi huylu postoperatif bir olay olmadığı ve geç dönem mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (159). KABG sonrası POAF gelişmesi uzun süreli AF'nin risk faktörü olarak değerlendirilir (160). Bu durumun kalp yetmezliği ve serebrovasküler olaylara neden olarak postoperatif 1. ve 6. Yıllar arasında daha fazla mortaliteye neden olduğu ve zamanla doğru orantılı olarak mortalitenin arttığı gösterilmiştir (161). Ameliyat sonrası 8 yılda geç mortalite oranı %30-80 olarak bildirilmiştir (162).

AF'nin patofizyolojisi nedeniyle düşük kardiyak debi ve hipoperfüzyonun meydana gelmesi KABG sonrası postoperatif dönemde inme, geçici iskemik atak ve akut böbrek yetmezliğine (ABY) neden olabilir. POAF'lı hastalarda ABY'nin POAF'lı olmayanlara göre yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir (163). Azalmış ventrikül dolumu ve staz POAF'lı hastaları embolik olaylara duyarlı hale getirir (164). POAF hastalarda enfeksiyon, reoperasyon ve çoklu organ yetmezliği gibi birçok komplikasyona neden olarak hastane yatış süresini ve maliyeti arttırır (165).

2.4.6. Tedavi

2.4.6.1. Kalp Hızı ve Ritim Kontrolü

Yapılan çalışmalar POAF'un kardiyak cerrahi sonrası sık görülen ve kendini sınırlayan bir aritmi olduğunu ortaya koymuştur (166). POAF vakalarının çoğunun, hangi tedavi stratejilerinin kullanıldığına bakılmaksızın, ilk 24 saatte sinüs ritmine geri dönmesi hız kontrolünü birincil tedavi haline getirmiştir (167). Beta blokerler genellikle birinci basamak hız kontrol edici ajanlardır ve farmakolojik hız kontrolü sağlanabilir (138). Dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri verapamil ve diltiazem hız kontrolünde faydalıdır. Digoksin, verapamil /diltiazem kombinasyonlarının da etkili olduğu bilinmektedir (138). Amiodarone antiaritmik olarak kullanılmasının yanı sıra kalp hızının kontrolünde de kullanılan bir ilaçtır (168).

POAF gelişen hastalarda semptom varlığı, hemodinaminin instabil olması, tekrarlayan AF atakları ve bozulmuş yaşam kalitesi ritim kontrol endikasyonlarıdır (138, 168). Farmakolojik kardiyoversiyon ve gerektiğinde doğrudan kardiyoversiyon ile sinüs ritmi restorasyonu yapılır (138, 168). Ritim kontrolünde sıklıkla amiodaron kullanılmakta olup kalp yetmezliği bulunan hastalarda etkili bir ajandır. Bradikardi ve hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkilerine karşı dikkatli kullanılmalıdır (169).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 2020/707 sayılı onayı alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde gerçekleştirilmiştir. Retrospektif çalışmada Ocak 2010 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kalp-akciğer makinesi kullanılarak izole KABC yapılan ve operasyon öncesi normal sinüs ritmi olan hastalara ait dosya incelenerek POAF gelişen ve verileri tam olan 191 hasta çalışmaya alındı.

POAF gelişen hastalar grup 1(n=71) olarak, gelişmeyenler hastalar grup 2(n=120) olarak tanımlandı. Her iki grupta çalışmaya alınan hastaların ameliyat öncesi hemogram ve biyokimya tetkikleri incelenerek hemoglobin ve hematokrit değerleri, beyaz küre, monosit, lenfosit, nötrofil, platelet sayıları, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, total kolesterol, monosit/HDL oranı (MHR), lenfosit/monosit oranı (LMR), NLR, PLR, eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet hacmi (MPV), platelet büyük hücre oranı (P-LCR), plateletkrit (PCT), total kolesterol/HDL oranı (TCHR) , LDL/ HDL oranı (LHR), CRP, sedimentasyon değerleri kaydedildi.

KABC dışında ek kardiyak operasyon (herhangi bir kapak replasmanı, aort cerrahisi, konjenital kalp anomalisi operasyonları) yapılan hastalar, bilinen feokromasitoma, hipertiroidizm gibi endokrinolojik hastalığı olanlar, inflamatuvar sürecin aktive olmasına neden olabilecek eşlik eden romatoid artrit vb. romatolojik hastalığı ve bilinen herhangi bir vaskülit olanlar, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu gibi aktif enfeksiyonu olan hastalar, herhangi bir aritmi öyküsü olup preoperatif elektrofizyolojik çalışma (EPS) yapılan, geçici veya kalıcı intrakardiyak pace olan hastalar, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp anomalisi, miyokardit, konstriktif perikardit gibi ek kardiyak hastalığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

80 yaşın üstünde olan, postoperatif herhangi bir nedenden dolayı reentübe olan, postoperatif yeni gelişen aktif enfeksiyonu olan, postoperatif intraaortik balon pompası (IABP) ve ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) uygulaması yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Veri toplama ve tanımlamalar

Çalışmaya alınan olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası verileri kliniğimiz veri tabanından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 191 hastanın preoperatif, intraoperatif ve postoperatif verileri POAF gelişen (grup 1) ve POAF gelişmeyen (grup 2) olarak kaydedildi. Her hasta için yaş, cinsiyet, sigara ve alkol içiciliği, KOAH, DM, HT, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO), geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), ejeksiyon fraksiyon (EF) ölçümleri, koroner greft sayıları, radial arter kullanımı, KPB süreleri, inotrop ihtiyacı, vücut kitle indeksi (BMI) ve vücut yüzey alanı (BSA) değerleri kaydedildi. Hastaların preoperatif böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri (AKŞ) ve lipid değerleri, CRP, sedimentasyon, kalsiyum, potasyum ve hemogram parametreleri kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif EKG takipleri yapıldı. KABC sonrası hastaların drenaj miktarları, ekstübasyon süreleri, yoğun bakımda kalış süreleri, inotrop ve IABP ihtiyacı, mekanik ventilasyon süreleri kayıt altına alındı

Yoğun bakımda monitörize edilen hastalar D-II, D-III veya V-5 derivasyonlarından biri ile takip edildi ve profilaktik betablokör başlandı. Herhangi bir aritmi meydana geldiğinde 12 derivasyonlu EKG çekilerek aritmi türü belirlenerek

belgelendi. Servise alınan hastaların günlük EKG takibi ve rutin 8 kez nabız, tansiyon takibi yapıldı. Asistan doktorlar ve hemşireler tarafından takibi yapılan hastalarda semptom varlığında veya fizik muayenede nabız düzensizliği tespit edildiğinde 12 derivasyonlu EKG çekildi ve aritmiler belgelendi. Hem servis hem de yoğun bakımda AF başlangıç zamanı elektrokardiyografik olarak AF saptandığı gün ve saat olarak kabul edildi. AF tespit edilen tüm hastalar yoğun bakımda monitorize edildi. Uygun antikoagülasyon ile beraber hastalara hız ve ritim düzenleyici tedavi başlandı. Ritim kontrolü için hastalara 300 mg amiodarone yüklemesini takiben 900 mg amiodarone idamesi 24 saatte verildi.

Anestezi

Hastaların tümüne standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalar operasyon odasında monitörize edilip periferik arteriyel oksijen saturasyonu takip ve ölçümü amacıyla pulse oksimetre probu takıldı. Sağ radial artere sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için 20 G branül yerleştirildi. Anestezi indüksiyonu 0,1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon), 0,2-0,3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 1 mg/kg %2 lidokain (Aritmal, Biosel) ile sağlandı. Hastaların tümü manuel olarak (%100 oksijen) solutuldu, tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya). Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0,1-0,3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Cerrahi insizyon yapılmadan önce antibiyotik profilaksisi için 1 gr sefazolin sodyum i.v. yoldan yapıldı. Olgularda standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Bypass ve miyokardiyal koruma

KPB için roller pompa, heparin kaplı olmayan oksijenatör, polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül kullanıldı. Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g sefazolin sodyum ve 2500 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33-34 °C) ve 2,4 L/dk/m² non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. KPB boyunca, hematokrit %22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB' nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde heparin ile sağlandı. Miyokard, aortik kros klemp takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrad ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Kros klemp kaldırılmadan önce metilprednizolon, teofilin etilendiamin ve asetil sistein uygulandı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. KPB'nin sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1,3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca %20 ve postoperatif periyotta %25'ten az olması durumunda kan 34 transfüzyonu uygulandı. KPB boyunca anestezi gereksinim 0,1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

Cerrahi teknik

Tüm olgularda ameliyat median sternotomi ile yapıldı. Ameliyatların tümünde distal ve proksimal anastomozlar kross klemp altında yapılarak retrograd sıcak kan kardioplejisi verilmesini takiben kross klemp alındı. Olguların birçoğunda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada analiz edilen değişkenlerden nicel (sayısal) olanlar art. ort. $\pm$ std. sapma ve ortanca (min.-maks.) şeklinde, nitel olanlar ise sayı ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. Nicel değişkenler için normal dağılım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirilmiştir. Nicel değişkenler açısından AF grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Nitel değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığı Pearson ki-kare, Yates düzeltmeli ki-kare veya Fisher kesin testlerinden uygun olanları ile incelenmiştir. İki'den fazla nicel tekrarlı ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Friedman testi ile incelenmiştir. Friedman testi sonrası ikili karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi ile yapılmıştır. AF ve diğer bağımsız değişkenler arasındaki nedensellik ilişkisi lojistik regresyon (LR) analizi ile incelenmiştir. LR modelinin anlamlılığı Hosmer-Lemeshow testi ile incelenmiştir. Model katsayılarının anlamlılığı Wald testi ile incelenmiştir. $p \leq 0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir. Analizlerde IBM SPSS Statistics 26 paket programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %37,2'si POAF görülen (n=71), geriye kalanı ise POAF görülmeyen hasta idi (%62,8; n=120). Cinsiyet verileri incelendiğinde AF grubundaki hastalarda erkek cinsiyet oranı %87,3 (n=62) idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,219). Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 63±8,7 olup ortalama yaş POAF grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (64±8 ve 61±9; **p=0,038**).

Hastaların demografik özellikleri değerlendirildiğinde, POAF grubunda HT anlamlı olarak yüksek görülürken (**p=0,042**), hiperlipidemi non AF grubu hastalarına göre anlamlı düzeyde düşüktü (**p=0,041**). Sigara içiciliği her iki grupta sırasıyla %46,5, %52,5 olup istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,456). POAF gelişen hastalarda PAB değerleri yüksekti (**p=0,018**). BMI, AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (**p=0,01**). BSA, POAF gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (196±16 ve 188±16 **p=0,009**). Diğer demografik veriler karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri (art. ort. ±std. Sapma, ortanca (min.-max.))

	Grup1 POAF Gelişenler (n=71)	Grup 2 POAF Gelişmeyenler (n=120)	P Değeri
Yaş (yıl)	64±8	61±9	0,038
Cinsiyet (K)	9 (%12,7)	25 (20,8)	0,219
Ortalama damar hastalığı sayısı	2,67±0,471	2,77±0,457	0,074
LMCA Lezyonu	15 (%21,1)	14 (%11,7)	0,121
DM	43 (%60,6)	62 (%51,7)	0,232
HT	29 (%40,8)	32 (%26,7)	0,042
Sigara kullanımı	33 (%46,5)	63 (%52,5)	0,456
KOAH	9 (%12,7)	14 (%11,7)	0,999
Hiperlipidemi	23 (%32,4)	57 (%47,5)	0,041
Karotis arter hastalığı öyküsü	7 (%9,9)	7 (%5,8)	0,457
Geçirilmiş SVO öyküsü	0 (%0)	3 (%2,5)	0,396
Periferik arter hastalığı	1 (%1,4)	3 (%2,5)	0,999
Geçirilmiş MI	30 (%42,3)	41 (%34,2)	0,281
Geçirilmiş PTCA	17 (%23,9)	29 (%24,2)	0,999
Yeni geçirilmiş MI	3 (%4,2)	7 (%5,8)	0,747
SVEF	50±9	52±8	0,174
PAB	33±10	30±5	0,018
Karasız anjina	16 (%22,5)	36 (%30)	0,341
Obesite	16 (%22,5)	24 (%20)	0,816
Renal disfonksiyon	6 (%8,5)	9 (%7,5)	0,999
Sağ koroner hastalığı	53 (%74,6)	100 (%83,3)	0,206
BMI	28 (20-38)	27 (19-39)	0,01
Euroscore	2 (0-12)	2 (0-8)	0,078
BSA	192 (173-240)	188 (147-235)	0,009

LMCA: Sol ana koroner arter, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, MI: Miyokard enfarktüsü, PTCA: Perkütan koroner anjiyoplasti, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pulmoner arter basıncı, BMI: Vücut kitle indeksi, BSA: Vücut yüzey alanı

Her iki grubun preoperatif kalsiyum (Ca), potasyum (K), kreatinin (Cr), kan üre azotu (BUN), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), açlık kan şekeri (AKŞ) ve glikolize hemoglobin (HbA1c) değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında farklılık yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif hematolojik ve biyokimyasal değerleri

	Grup1 POAF Gelişenler (n=71) (ortanca (min.-max.))	Grup 2 POAF Gelişmeyenler (n=120) (ortanca (min.-max.))	P Değeri
Ca (mg/dL)	9,1 (7,3-10,3)	9,3 (6,4-11,1)	0,057
K (mmol/L)	4,3 (3,4-40,7)	4,3 (3-5,34)	0,418
Cr (mg/dL)	1 (0,7-2,4)	0,9 (0,6-3)	0,961
BUN (mg/dL)	16,8 (10-42)	16,8 (7,85-45)	0,593
AKŞ (mg/dL)	141 (78-624)	128 (74-606)	0,575
HbA1c (%)	6,95 (4,7-14,3)	6,4 (5-12,2)	0,213
Hgb (g/dL)	14,1 (10,1-18)	14 (8,1-15,6)	0,268
Hct (%)	42,8 (33,7-51,9)	41,6 (26,5-52,3)	0,403

Ca: Kalsiyum, K: Potasyum, Cr: Kreatinin, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, HbA1c: Glikolize hemoglobin, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit

Her iki grubun operatif ve postoperatif verileri karşılaştırıldığında krossklemp ve KBP süreleri ile ortalama distal anastomoz sayısı değerleri istatistiksel olarak farklı değildi. POAF gelişen grupta inotrop alan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p=0,049**). Postoperatif toplam drenaj miktarları POAF hastalarında 470±194 mL olarak ölçüldü ve non AF grubuna göre yüksek bulundu (**p<0,001**). Yoğun bakım yatış süresi POAF gelişen hastalarda yüksekti (**p<0,001**). Diğer intraoperatif ve postoperatif verilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların intraoperatif ve postoperatif verileri(art. ort. ±std. Sapma, ortanca (min.-max.))

	Grup1 POAF Gelişenler (n=71)	Grup 2 POAF Gelişmeyenler (n=120)	P Değeri
LIMA kullanımı	58 (%81,7)	103 (%85,8)	0,579
Ortalama distal bypass sayısı	2,76±0,596	2,75±0,648	0,915
Ortalama krossklemp zamanı (dk)	84±21	88±19	0,25
Ortalama perfüzyon zamanı (dk)	103±22	102±19	0,764
Ortalama ventilasyon zamanı (saat)	6±2	6±2	0,768
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	3 (2-5)	2 (2-14)	<0,001
Yoğun bakımda inotrop ihtiyacı	16 (%22,5)	13 (%10,8)	0,049
Kanama nedeniyle revizyon	1 (%1,4)	3 (%2,5)	0,61
Plevral efüzyon	3 (%4,3)	1 (%0,8)	0,144
Toplam drenaj miktarı	450 (150-1200)	350 (100-1200)	<0,001

LIMA: Sol iç meme arteri

Hematolojik inflamasyon parametrelerinin preoperatif ve postoperatif değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ölçülen RDW değerlerinin postoperatif 2. gün (**p<0,001**) ve 4. günde (**p=0,005**) POAF grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi. Postoperatif dördüncü günde NLR değeri POAF gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (**p=0,026**). Diğer hematolojik inflamasyon parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4). Preoperatif ölçülen lipid değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık oluşturmadığı görüldü. İnflamasyon parametresi olarak kullanılan MHR, TcHR ve LHR parametrelerinde grup 1 ve grup 2 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.5). CRP değerlerinde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**p=0,577**).

Tablo 4.4. Preoperatif ve postoperatif hematolojik inflamasyon parametrelerinin istatistiksel değerleri

Hematolojik İnflamasyon Değişkenleri		Grup1 POAF Gelişenler (n=71) (ortanca (min.-max.))	Grup 2 POAF Gelişmeyenler (n=120) (ortanca (min.-max.))	P Değeri
WBC (10 ³ /µL)	preop	8,9 (4,4-16,6)	8,26 (2,4-15,9)	0,168
	postop 2. gün	14,3 (6,51-29,9)	14 (6,6-27,2)	0,508
	postop 4. gün	12,6 (5,9-32,5)	11,05 (5-12,7)	0,084
Nötrofil (10 ³ /µL)	preop	5,5 (2,8-13)	5,69 (1,2-31,1)	0,805
	postop 2. gün	12,2 (4,33-17,8)	11,93 (4,1-23,2)	0,498
	postop 4. gün	9,09 (4,2-24,4)	8,15 (1,5-15,8)	0,083
Lenfosit (10 ³ /µL)	preop	2,1 (0,6-22,2)	2,1 (0,5-25)	0,582
	postop 2. gün	1,1 (0,39-3,29)	1,21 (0,37-3,61)	0,437
	postop 4. gün	1,7 (0,3-4)	1,7 (0,1-3,9)	0,441
Monosit (10 ³ /µL)	preop	0,68 (0,3-2,9)	0,63 (0,05-9,5)	0,245
	postop 2. gün	1 (0,3-5,1)	0,96 (0,29-2,1)	0,241
	postop 4. gün	0,9 (0,22-4,2)	0,8 (0-1,67)	0,086
MPV (fL)	preop	10,4 (8,7-12,5)	10,25 (3,6-13,5)	0,321
	postop 2. gün	10,4 (9-12,4)	10,35 (8,9-13,4)	0,253
	postop 4. gün	10,4 (8,7-11,9)	10,3 (0-13)	0,43
PDW (fL)	preop	11,9 (9,3-16,1)	11,5 (8,1-22,6)	0,112
	postop 2. gün	11,7 (8,8-17)	11,3 (8,8-21,9)	0,111
	postop 4. gün	11,6 (8,5-14,7)	11,4 (0-89)	0,181
PCT (%)	preop	0,25 (0,06-0,44)	0,26 (0,07-0,55)	0,319
	postop 2. gün	0,2 (0,12-0,9)	0,2 (0,1-0,58)	0,592
	postop 4. gün	0,23 (0,1-0,51)	0,22 (0-0,44)	0,67
PLT (10 ³ /µL)	preop	249 (106-437)	257 (13-524)	0,469
	postop 2. gün	194 (113-369)	193 (99-633)	0,93
	postop 4. gün	220 (89-482)	213 (0-460)	0,869
PLC-R (%)	preop	28,5 (15,3-45)	26,75 (13,1-52,4)	0,082
	postop 2. gün	29 (15,6-77,2)	27,1 (15,4-50,8)	0,128
	postop 4. gün	27,8 (14,4-40,2)	26,65 (0-46,8)	0,18
RDW (fL)	preop	41,3 (42,6-46,5)	41,8 (13,1-51,1)	0,099
	postop 2. gün	41,7 (5,5-47,9)	43 (34,5-53,6)	<0,001
	postop 4. gün	43 (35,9-57,3)	44,7 (0-54,7)	0,005
LMR	preop	3,43 (0,76-31,71)	3,41 (0,22-35,71)	0,881
	postop 2. gün	1,09 (0,2-3,44)	1,19 (0,35-7,67)	0,157
	postop 4. gün	1,83 (0,17-4,46)	2,05 (0,53-5,67)	0,019
NLR	preop	2,41 (0,33-9,18)	2,5 (0,25-26,8)	0,695
	postop 2. gün	11,27 (2,32-37)	10,53 (1,91-49,19)	0,236
	postop 4. gün	5,04 (1,96-35)	4,38 (1,32-105,3)	0,026
PLR	preop	115,88 (10,8-332)	124,14 (5,2-524)	0,188
	postop 2. gün	168,29 (73-683,3)	164,64 (43,3-702,7)	0,549
	postop 4. gün	135,8 (45,3-690)	130,63 (42,9-407,8)	0,298

WBC: Beyaz kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, PCT: Plateletkrit, PLT: Trombosit, PLC-R: Trombosit büyük hücre oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LMR: Lenfosit/Monosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı

Tablo 4.5. Preoperatif lipid değerleri ve biyokimyasal inflamasyon parametrelerinin istatistiksel verileri

	Grup1 POAF Gelişenler (ortanca (min.-max.))	Grup 2 POAF Gelişmeyenler (ortanca (min.-max.))	P Değeri
Kolesterol (mg/dL)	179 (103-122)	196 (106-379)	0,051
Trigliserid (mg/dL)	155 (17-818)	147 (15-733)	0,99
LDL (mg/dL)	101,4 (38-891)	118,8 (17,4-307,9)	0,009
HDL (mg/dL)	39 (15-69)	41 (13-47)	0,264
LHR	2,82 (0,86-27)	2,87 (0,31-6,16)	0,37
MHR	0,02 (0,01-0,08)	0,01 (0-0,24)	0,146
TcHR	4,72 (2,1-16)	4,74 (0,69-11,38)	0,521
CRP (mg/dL)	0,6 (0,3-11,2)	0,45(0,3-31,18)	0,577

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LHR: LDL/HDL oranı MHR: Monosit HDL oranı TcHR: Total kolesterol/ HDL oranı, CRP: C-reaktif protein

Preoperatif ve postoperatif ikinci gün ölçülen değerler arasındaki değişimde anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiş olup MPV, PLC-R ve RDW değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Her iki grupta da birbirine paralel olarak lenfosit, PCT, PLT ve LMR değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalırken diğer hematolojik inflamasyon parametrelerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği görüldü (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Preoperatif ve postoperatif hematolojik inflamasyon parametrelerinin farklılığını gösteren istatistiksel veriler

	Değişkenler	Ölçüm		p
		Preoperatif (ortanca (min.-max.))	Postoperatif 2. Gün (ortanca (min.-max.))	
Grup 1(POAF+)	LMR	3,43 (0,76-31,71)	1,09 (0,2-3,44)	<0,001
	Lenfosit (10 ³ /µL)	2,1 (0,6-22,2)	1,1 (0,39-3,29)	<0,001
	Monosit (10 ³ /µL)	0,68 (0,3-2,9)	1 (0,3-5,1)	<0,001
	MPV (fL)	10,4 (8,7-12,5)	10,4 (9-12,4)	0,132
	Nötrofil (10 ³ /µL)	5,5 (2,8-13)	12,2 (4,33-178)	<0,001
	NLR	2,41 (0,33-9,18)	11,27 (2,32-37)	<0,001
	PCT (%)	0,25 (0,06-0,44)	0,2 (0,12-0,9)	<0,001
	PDW (fL)	11,9 (9,3-16,1)	11,7 (8,8-17)	0,025
	PLC-R (%)	28,5 (15,3-45)	29 (15,6-77,2)	0,557
	PLR	115,88 (10,81-332,03)	168,29 (73-683,33)	<0,001
	PLT (10 ³ /µL)	249 (106-437)	194 (113-369)	<0,001
	RDW (fL)	41,3 (12,6-46,5)	41,7 (5,5-47,9)	0,264
	WBC (10 ³ /µL)	8,9 (4,4-16,6)	14,3 (6,51-29,9)	<0,001
Grup 2 (POAF-)	LMR	3,41 (0,22-35,71)	1,19 (0,35-7,67)	<0,001
	Lenfosit (10 ³ /µL)	2,1 (0,5-25)	1,21 (0,37-3,61)	<0,001
	Monosit (10 ³ /µL)	0,63 (0,05-9,5)	0,96 (0,29-2,1)	<0,001
	MPV (fL)	10,25 (3,6-13,5)	10,35 (8,9-13,4)	0,058
	Nötrofil (10 ³ /µL)	5,69 (1,2-31,1)	11,93 (4,1-23,2)	<0,001
	NLR	2,5 (0,25-26,8)	10,53 (1,91-49,19)	<0,001
	PCT (%)	0,26 (0,07-0,55)	0,2 (0,1-0,58)	0,002
	PDW (fL)	11,5 (8,1-22,6)	11,3 (8,8-21,9)	<0,001
	PLC-R (%)	26,75 (13,1-52,4)	27,1 (15,4-50,8)	0,179
	PLR	124,14 (5,2-524)	164,64 (43,33-702,7)	<0,001
	PLT (10 ³ /µL)	257 (13-524)	193 (99-633)	<0,001
	RDW (fL)	41,8 (13,1-51,1)	43 (34,5-53,6)	<0,001
	WBC (10 ³ /µL)	8,26 (2,4-15,9)	14 (6,6-27,2)	<0,001

WBC: Beyaz kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PDW: Trombosit dağılım genişliği, PCT: Plateletkrit, PLT: Trombosit, PLC-R: Trombosit büyük hücre oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, LMR: Lenfosit/Monosit oranı, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı

İnflamasyon parametreleri için yapılan lojistic regresyon analizinde odds ratio (OR) değerleri belirlendi. Analizden elde edilen verilere göre postoperatif ikinci gün ölçülen monosit sayısındaki bir birimlik artış 1,897 kat, PLC-R değerindeki bir birimlik artış 1,049 kat POAF riskini arttırırken, RDW değerlerindeki bir birimlik artış POAF riskini 1,197 kat azaltmaktadır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. İnflamasyon parametrelerinin lojistik regresyon analizi istatistikleri

Değişkenler	Wald istatistiği	<i>p</i>	OR	%95 güven aralıkları	
				Alt	Üst
Monosit (10³/µL)	3,414	0,065	1,897	0,962	3,741
PLC-R (%)	4,518	0,034	1,049	1,004	1,097
RDW (fL)	12,448	<0,001	0,835	0,755	0,923

PLC-R: Trombosit büyük hücre oranı RDW: Eritrosit dağılım genişliği OR: Odds ratio

5.TARTIŞMA

AF, koroner arter cerrahisi sonrası oldukça sık görülen bir aritmi olup görülme sıklığı %10 ile %65 arasındadır (1,2). Tromboemboli riskini arttırarak morbidite ve mortaliteye neden olması, hastane yatışını uzatması ve yüksek maliyete neden olması POAF'ı önemli bir komplikasyon haline getirmiştir. İleri yaş, DM, HT, kalp kapak hastalığı, kalp yetmezliği, geniş sol atriyum, sol ventrikül hipertrofisi, obezite, sigara, KBH, KOAH ve postoperatif hemoglobin değerlerinin düşüklüğü, kan transfüzyonu gibi bilinen çok çeşitli POAF risk faktörleri mevcuttur (3). POAF üzerine birçok çalışma yapılmış olup patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamasına rağmen bazı faktörlerin POAF gelişimine katkıda bulunduğu dair güçlü kanıtlar bulunmuştur. CRP, TNF- α , IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile yapılan çalışmalarda inflamasyonun POAF patogenezinde etkin rol aldığı ortaya çıkmıştır (17). AF'si olan hastaların atriyal biyopsilerinde görülen fibrozis ve inflamatuvar infiltratlar ve miyozin ağır zincirine karşı dolaşan otoantikörlerin varlığı inflamasyon ve AF arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (38). Ayrıca inflamasyon ve fibrozis arasında da ilişki olup fibrozis, inflamasyonun bir sonucu olarak AF patogenezinde rol oynamaktadır (33). POAF'ı öngörmek ve hedefe yönelik tedavi yapmak amacıyla inflamasyon biyobelirteçlerine olan ilgi artmış olup bu biyobelirteçler birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmaların büyük çoğunluğu inflamasyon gibi kapsamlı ve kompleks bir konuda tek veya birkaç parametre ile sınırlı kalmış olup farklı hasta profillerinin bulunduğu popülasyonlar değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada multimarker kullanarak izole KABG yapılan hasta popülasyonunda inflamasyonun POAF patogenezindeki rolünü, parametrelerin izole veya birlikte değerlendirildiğinde POAF öngörme gücünü değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca preoperatif ve postoperatif inflamasyon parametrelerinde meydana gelen değişimleri ve birbirleri ile korelasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.

CRP bir akut faz reaktanı olup çoğunlukla karaciğerde üretilen ve proinflamatuvar yolağı etkileyen proinflamatuvar bir belirteçtir (170). Hasarlı hücre zarlarındaki fosfokoline bağlanmasıyla aritmi patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (170). CRP, birçok çalışmaya konu olmaya devam etmektedir. CABG yapılan 198 hastanın değerlendirildiği Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada POAF gelişen hasta grubunda anlamlı yüksek CRP seviyeleri tespit edilmiş olup CRP'nin prediktif değeri yüksek bir inflamatuvar biyokimyasal belirteç olabileceği öne sürülmüştür (171). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 4058 açık kalp cerrahisi yapılan hasta değerlendirilmiş ve CRP'nin preoperatif değerlendirilmesinin POAF'ı öngördüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada CRP seviyelerini etkileyecek diğer faktörlerin (fungal enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon vb.) göz önünde bulundurulması gerekliliği vurgulanmıştır (170). Bu yüzden çalışmamıza aktif enfeksiyonu ve artmış inflamasyon durumu olan hastalar dâhil edilmedi. Ahlsson ve arkadaşları, açık kalp cerrahisi yapılan 524 hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada ise preoperatif ve postoperatif CRP seviyelerinin POAF ile ilişkisinin bulunmadığını öne sürmüşlerdir (172). Çalışmamızda CRP ile POAF arasında ilişki bulunmadı.

İnflamasyon ve enfeksiyon durumlarında, White Blood Cell (WBC) sayısı ve alt grupları klinik pratikte sık değerlendirilen, kullanışlı hematolojik parametrelerdir. WBC sayısının bir komponenti olan nötrofiller salgıladıkları inflamatuvar mediyatörlerle vasküler duvar dejenerasyonuna neden olurken lenfositler tam aksine inflamatuvar yanıtı düzenlerler (173,174). İnflamatuvar yanıtın bir biyobelirteci olarak NLR, kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıkların risk ve prognozunu öngörmek amacıyla çalışmalara konu olduğu bilinmektedir (173,174). Gibson ve arkadaşlarının izole KABG

yapılan 275 hastanın alındığı çalışmada NLR'nin POAF'ın güçlü prediktörü olduğu belirtilmiştir (175). Shao ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmaya göre basit, düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilen NLR değeri hem preoperatif hem de postoperatif yararlı bir AF prediktörüdür (176). Elektif olarak on-pump KABC geçiren ve POAF gelişimi açısından prospektif olarak izlenen 523 hastanın alındığı Durukan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise NLR ve POAF arasında ilişki olmadığı öne sürülmüştür (177). Yaptığımız çalışmada WBC ve alt gruplarının POAF gelişiminde etkili olmadığı görüldü. Preoperatif ve postoperatif ikinci gün ölçülen NLR değerlerinde gruplar arasındaki karşılaştırımda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık. Postoperatif dördüncü gün ölçülen NLR değerleri POAF grubunda anlamlı olarak yüksek olsada yapılan risk analizinde bir risk faktörü olarak tespit edilmedi.

Plateletler, sitokin, tromboksan, platelet-derived growth faktör (PDGF), TGF- β 1 ve proinflatuar kemokinler salgılayarak hem sistemik hem vasküler inflamasyona ve tromboza neden olabilir (178,179). Aktive olmuş plateletlerin koroner arter hastalığı etyopatogenezinde etkin rol oynadığı ve kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (178,179). Lenfositlerin immünmodülatör etkisi ve platelet fonksiyonları beraber değerlendirildiğinde NLR gibi PLR de inflamasyon göstergesi olarak ilgi odağı haline gelmiştir. Yüksek PLR seviyelerinin KABG sonrası mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (180). Araştırmalar, bir inflamatuvar belirteç olarak PLR'nin romatizmal hastalıklarda yükseldiğini ve son dönem böbrek yetmezliğinde inflamasyonu NLR'den daha iyi gösterdiğini ortaya koymuştur (181,182). Chen ve arkadaşları yüksek PLR ve NLR değerlerinin akut iskemik inme ve serebrovasküler olayların güçlü prediktörü olduğunu ve bu iki değer kombine olarak değerlendirilebileceği sonucuna varmışlardır (183). PLR'nin birçok çalışmada POAF öngörmedeki gücü ve yararı araştırılmıştır. Bu çalışmalardan Navani ve arkadaşları tarafından daha önce aritmi öyküsü olmayan izole KABG yapılmış 1457 hastanın dâhil edildiği çalışmada PLR ve POAF arasında bir ilişki bulunamamıştır (184). Güngör ve arkadaşları çalışmalarında 125 KABG yapılan hastayı değerlendirilerek yükselen PLR değerlerinin postoperatif dönemde AF riskini arttırdığını öne sürdüler (185). Benzer bir araştırma makalesinde Kahraman Ay tarafından yapılan izole KABG yapılan 245 hastanın bulunduğu çalışmada PLR'nin POAF prediktif değeri mevcuttur (22). Çalışmamızda her iki grupta platelet değerleri düşerken PLR değerleri artmış olarak tespit edildi. Araştırmamızda literatürdeki benzer çalışmada olduğu gibi PLR, POAF prediktörü değildi ve aralarında ilişki yoktu.

Son yıllarda periferik kanda ölçülen lenfosit ve monosit sayısı ile kompozit bir inflamatuvar biyobelirteç olarak ortaya çıkan LMR dikkat çekmiştir (186). Malignite ve ülseratif kolit gibi birçok klinik durumda risk ve prognoz değerlendirilmesinde önemli olduğu gösterilmiş olup kardiyak hastalıklarda ve malignitelerde mortalite belirleyicisi olarak kabul görmüştür (187,188). Kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (186). Monositlerin arter duvarına geçip makrofajlara dönüşmesi endotelial disfonksiyon ve aterosklerozda inflamasyonun rolünü ve önemini ortaya koymaktadır (189). AF'nin histolojik çalışmalarında atriyal miyokardda lenfosit ve monosit infiltratları görülsede LMR ve AF arasındaki ilişkiyi değerlendiren neredeyse hiç çalışma yoktur (190). LMR ve POAF arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda her iki grupta da postoperatif LMR değerleri istatistiksel olarak anlamlı azalmış tespit edildi. LMR düzeyindeki azalmanın gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. LMR ile POAF arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Monositlerin ateroskleroza inflamatuvar süreci başlatarak katkıda bulunduğu bilinmektedir. HDL ise makrofaj migrasyonunu ve düşük dansiteli lipoprotein LDL oksidasyonu inhibe ederek inflamasyona neden olan sitokin salınımını engeller. Böylece monositlerin proksidan ve proinflamatuvar etkileri HDL tarafından nötralize edilir (191). Monositlerin inflamasyon sürecini başlatmalarının aksine HDL'nin antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle son yıllarda inflamatuvar bir biyobelirteç olarak MHR araştırmalara konu olmuştur (19). Böbrek yetmezliğinin son evrelerinde görülen hızlanmış ateroskleroz üremi nedeniyle meydana gelen monositoz ve HDL seviyelerinin düşmesiyle ilişkili olup MHR ile öngörülebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (192). Ayrıca MHR'nin metabolik sendrom göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (193). Tekkesin ve arkadaşları tarafından CABG yapılan 311 hasta popülasyonu değerlendirilmiş ve POAF gelişenlerde MHR'nin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (194). Şaşkın ve arkadaşlarının ameliyat öncesi sinüs ritminde olan ve izole KABG uygulanan 662 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmasında MHR, POAF prediktörü bulunup kardiyak mortalite ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (19). Bizim yaptığımız çalışmada ise preopreatif ölçülen MHR'nin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği ve POAF prediktif değeri olmadığı görüldü.

MPV, platelet fonksiyon ve aktivasyonunun belirteci olup platelet boyutlarını gösterir. Daha önce belirttiğimiz gibi aktive olmuş platelet zarları sitokin ve kemokin gibi inflamasyona neden olan mediatörlerin salgılanmasına neden olur (195). Bu ilk immun yanıt platelet büyüklüğünde artış meydana gelmesine neden olur. Bu nedenle artmış MPV aktive olmuş platelet ve inflamatuvar yanıt göstergesidir (195). MPV, inflamasyon biyobelirteci olarak birçok çalışmaya konu olmuş, ülseratif kolit, crohn hastalığı, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi birçok hastalıkta akut faz reaktanları ile araştırılmıştır (196). MPV ve POAF arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar az olup Çayır ve arkadaşlarının yaptığı on-pump KABG yapılmış 227 hastanın olduğu bir çalışmada MPV'nin POAF öngörücüsü olarak faydalı olacağı belirtilmiştir (197). Xu ve arkadaşlarının yaptığı 172 hastanın incelendiği araştırmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (16). Çalışmamızda postoperatif MPV değerleri preoperatif değerlere göre POAF grubunda anlamlı değişiklik göstermedi. Literatürdeki MPV'nin POAF öngörme gücü olduğunu gösteren çalışmaların aksine araştırmamızda aralarında ilişki tespit edilmedi.

Platelet aktivasyonunun neden olduğu morfolojik değişiklikler MPV gibi PDW değerini de etkiler. PDW, platelet boyutundaki değişikliği temsil etmiş olup bir aktivasyon indeksidir (198). PDW ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olup veriler birbirleriyle çelişmektedir. PDW ve KAH bağlantısının araştırıldığı De Luca ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aralarında bir ilişki bulunamamışken Bekler ve arkadaşlarının akut koroner sendromlu hastalarda yapmış olduğu araştırmada anlamlı yüksek PDW seviyeleri gösterilmiştir (199,200). KOAH hastalarında yapılan bir araştırmada yüksek PDW seviyelerinin artmış mortalite riskinin göstergesi olduğu belirtilmiştir (201). Bununla beraber PDW seviyelerindeki düşüklüğün inflamasyonu gösterebileceğini belirten yazarlar da mevcuttur (202). Ayrıca Santimone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PDW düzeylerinin WBC sayısı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (203). Weymann ve arkadaşlarının hemogram parametreleri ve AF arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada AF hastalarında düşük PDW düzeyleri dikkat çekmiştir (204). Benzer sonuçların elde edildiği Özyurtlu ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede 124 KABG yapılan hasta ele alınmış ve POAF gelişen hastalarla PDW ile negatif bir ilişki belirlenmiştir (20). Birçok çalışmada düşük PDW düzeylerinin POAF ile ilişkili olduğu belirtilse de çalışmamızda her iki grupta PDW değerleri anlamlı olarak

artmıştı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PDW artışının anlamlı farklılığı görülmedi. Çalışmamızda POAF ve artan PDW düzeyleri arasında ilişki bulunamadı.

PCT, plateletlerin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranıdır. PCT'nin daha önce MPV ve PDW korele olduğu fakat hematokrit ile korele olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (205). PCT, platelet aktivasyonu, agregasyonu ve artmış inflamatuvar durumun göstergesidir (206). PLC-R, hemogram parametreleri içinde ölçülen bir değer olup platelet hacmi 12 fL'den büyük olan platelet oranını dolayısıyla daha fazla hücre granülü ve daha genç olan plateletleri temsil eder (207,208). Bu parametre trombojenik potansiyeli göstermesi açısından önemlidir (207,208). Akut miyokard infarktüsü ile başvuran ve peruktan koroner girişim ile tedavi edilmiş hastaların değerlendirildiği bir çalışmada PLC-R'nin güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (209). KAH ile ilişkisinin bulunmadığını ileri süren yayınlarda bulunmaktadır (207). PCT ve PLC-R ile ilgili yayınlar oldukça az ve sınırlıdır. Literatürde PCT ve PLC-R parametreleri ile POAF arasındaki ilişkiyi değerlendiren yayın göremedik. Çalışmamızda PCT ve PLC-R'nin POAF ile bağlantısını araştırdık. Preoperatif ve postoperatif ölçülen değerler karşılaştırıldığında PLC-R değerleri her iki grupta da artarken PCT değerleri her iki grupta da azalmıştı fakat gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. PLC-R ve PCT değerleri ile POAF arasında ilişki bulunmadı. Diğer yandan yapılan risk analizinde PLC-R'nin artışının POAF riskini arttırdığı görüldü.

RDW, eritrositlerin boyutlarındaki heterojenitenin morfolojik belirteci olup ve kolay ve hızlı ölçülebilen bir hemogram parametresidir (210). İnflamasyonun RDW artışına eritrosit membranını bozup eritrosit matürasyonunda değişiklik yaparak neden olduğu ileri sürülmüştür (210). Son yıllarda RDW inflamasyon göstergesi olarak otoimmün hastalıklar, sepsis, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli patolojik durumların risk ve prognozunu öngörmek amacıyla araştırmalara konu olmuştur. İnflamatuvar barsak hastalığı üzerinde yapılan bir çalışmada RDW'nin, sedimantasyon, WBC sayısı ve CRP ile paralel olarak arttığı görülmüştür (211). Şeker ve arkadaşlarının 670 KABG yapılan hasta ile yapmış oldukları çalışmayı inceledikleri makalelerinde preoperatif yüksek RDW seviyelerinin POAF, diğer komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (212). Hipertansif hastaların değerlendirildiği Sarıkaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (15). Guan ve arkadaşlarının yoğun bakımda yatan hastalarla yaptıkları araştırmada ise RDW'nin AF bağımsız risk faktörü olduğu ve prediktif değeri için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (213). Bizim çalışmamızda ise preoperatif RDW düzeyleri ile POAF arasında ilişki bulunmazken postoperatif ikinci ve dördüncü gündeki düşük RDW düzeyleri POAF ile istatistiksel anlamlı ilişkiliydi. Yapılan risk analizinde düşük RDW düzeylerinin POAF riskini arttırdığı görüldü.

TcHR ve LHR oranı aterosklerik belirteçler olup inflamasyon göstergesi olabilir (214). Çalışmamızda preoperatif ölçülen TcHR ve LHR ile POAF arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Shen ve arkadaşlarının 14960 hasta ile yaptıkları çalışmada yaş AF risk faktörü olarak bulunmuştur (107). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu. POAF gelişen grupta yaş ortalaması yüksekti. Kannel ve arkadaşları 4731 hastayı değerlendirerek yeni gelişen 562 AF hastayı inceledikleri çalışmalarında HT'nin AF görülen hastalarda sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (215). Çalışmamızda da benzer sonuçlar olup POAF grubunda HT anlamlı yüksekti. Aksu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek PAB değerleri ile ilişkiliyken (216), Malik ve arkadaşlarının 174 hasta ile yaptıkları çalışmada akciğer transplantasyonu sonrası yüksek PAB değerlerinin düşük

POAF riskiyle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (217). Çalışmamızda artmış PAB değerleri POAF ile ilişkili bulundu. Doktora ve arkadaşlarının izole KABG yapılan hastaların değerlendirildiği çalışmalarında BMI ve BSA ölçümlerinin POAF ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (218). Çalışmamızda da yüksek BMI ve BSA değerleri artmış POAF riski ile ilişkiliydi. Çalışmamızda POAF artmış postoperatif drenaj miktarı ile ilişkili bulundu. Ayrıca inotrop ihtiyacı olan hastalarda POAF riskinin artmış olduğu görüldü.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

KPB ile gerçekleştirilen kardiyovasküler cerrahi sonrası ortaya çıkan klinik durumlardan biri inflamasyondur. İnflamasyonun POAF ile kanıtlanmış ilişkisi, POAF'ı tahmin etmede inflamasyon göstergesi olarak kullanılan birçok biyobelirteç için yeni kullanım alanlarından birini ortaya çıkarmıştır. Maliyeti düşük ve kolay ulaşılabilir olması bu biyobelirteçlerin rutin klinik uygulamalarda faydalı olabileceği belirtilmiştir.

KABC sonrası görülen POAF, en sık komplikasyonlardan biri olup morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Literatürde POAF risk faktörlerinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar içinde inflamasyon önemli bir yere sahiptir. Birçok çalışmada inflamasyon ve POAF arasındaki ilişki araştırılmış ve tek veya birkaç inflamasyon biyobelirteci ile POAF öngörülmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Multimarker yaklaşımla çok sayıda inflamasyon biyobelirteci ile yapılmış bir çalışma yoktur.

Çalışmamızdaki ana hedefimiz KABG sonrası gelişebilecek POAF'ın inflamasyon ile ilişkisini ortaya koymak ve inflamasyon parametrelerinin POAF'ı öngörmedeki gücünü kullanarak klinik uygulamalarda kullanımını sağlamaktır.

Sonuç olarak; hematolojik ve biyokimyasal yöntemlerle ölçülen inflamasyon parametreleri KPB nedeniyle hem POAF gelişen hem de POAF gelişmeyen hastalarda inflamasyon lehine değişkenlik göstermektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda artmış inflamasyon durumunu tespit ettik. Çalışmamıza dahil edilen 17 inflamasyon biyobelirteçinden postoperatif ikinci ve dördüncü günler azalan RDW düzeyleri, postoperatif dördüncü gün artan NLR düzeyleri artmış POAF riskiyle ilişkiliydi. Azalan RDW ve artan PLC-R POAF risk faktörüydü. İzole KABG cerrahisi sonrası POAF'ı öngörmede postoperatif ikinci ve dördüncü gün RDW ve PLC-R değerleri, kolay ölçülebilen, hızlı ve ucuz, istatistiksel olarak güvenilir inflamasyon göstergeleri olup bu görüşü desteklemek için daha fazla hasta popülasyonunu kapsayan geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Klinik uygulamalarda kullanıldığında KABG sonrası gelişebilecek POAF'ın öngörülmesi, profilaktik ve antiinflamatuvar tedavilere yol göstermesi açısından önemli biyobelirteçler olduğu kanısındayız. NLR değerinin de güvenilir bir parametre olarak kullanılabilmesi için daha geniş hasta grupları ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Erdil N, Gedik E, Dönmez K, Erdil F, Aldemir M, Battaloğlu B, Yoloğlu S. Pompalı koroner arter baypas greftleme sonrası postoperatif atriyal fibrilasyonun belirleyicileri: mekanik ventilasyon süresi bir risk faktörü müdür? *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014, 20(2):135-142.
2. Patti G, Chello M, Candura D, Pasceri V, D'Ambrosio A, Covino E, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006, 114(14):1455-1461.
3. Biçer M, İşçimen R, Özdemir BÖ, Yanar M, Tok M, Tüydeş O, Cengiz M, Şenkaya I, Saba D. Koroner baypas uygulanan 70 yaş üstü olgularda postoperatif atriyal fibrilasyon gelişme sıklığı ve risk faktörleri. *TAPE* 2008, 6(2):103-110.
4. Erdil N, Kaynak M, Dönmez K, Dişli MO, Battaloğlu B. Nebivolol in preventing atrial fibrillation following coronary surgery in patients over 60 years of age. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014, 29(4):581-7.
5. Men EE, Yıldırım Türk Ö, Tuğcu A, Aytekin V, Aytekin S. Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyonu önlemek için kullanılan ilaçların etkinlik yönünden karşılaştırılması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008, 8(3):206-12.
6. Karakaş O, Yurtseven N, Savaşkan D. Koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon: risk faktörleri. *GKDA Dergisi* 2020, 26(2):71-9.
7. Uçar İH, Tok M, Doğan FÖ, Gürbüz A, Durukan B, Farsak B, Güvener M, Yorgancıoğlu C, Doğan R, Demircin M, Paşaoğlu İ. Koroner arter cerrahisi sonrası görülen atrial fibrilasyonun high sensitif c-reaktif protein seviyesi ile ilişkisi. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi* 2007, 5(1).
8. Şahin M, Demir T, Gök E, Sendil S, Yücel C, Bıçakhan B, Alpagut U. Koroner arter bypass cerrahisi sonrasında atriyal fibrilasyon görülme sıklığı ve etki eden faktörler. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2015, 1(1).
9. Diker E. Atriyal fibrilasyonun epidemiyolojik verileri, eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi ve güncel atriyal fibrilasyon kayıt çalışması: RealiseAF. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2011 39(2):166-75.
10. Demir N, Yücelen YS, Çetin GE, Kalkan EK, Öztürkmen AY, Demir E, Basat S, Borlu F, Çalım A, Altuntaş Y. Varfarin kullanan hastalarda INR farkındalığının ve hedeflere ulaşma oranlarının belirlenmesi. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital* 2020, 54(3): 357-363.
11. Aksun M, Eryılmaz K, Aytuluk GH, Girgin S. Kardiyak cerrahi sonrası atriyal fibrilasyon. *GKDA Dergisi* 2017, 23(4):109-115.
12. Sareh S, Toppen W, Mukdad L, Satou N, Shemin R, Buch E, Benharash P. CHADS2 score predicts atrial fibrillation following cardiac surgery. *Journal of Surgical Research* 2014, 190(2):407-412.
13. Yanartaş M, Demir H, Hançer H, Erdem H, Çakalağaoğlu KC, Çevirme D, Köksal C, Sunar H. S. Koroner baypas cerrahisi sonrasında atriyal fibrilasyon gelişen

- hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Koşuyolu Heart Journal* 2015, 18(2):76-79.
14. Pilatis ND, Anyfantakis, ZA, Spiliopoulos K, Degiannis D, Chaidaroglou A, Vergou G, Kimpouri K, Cokkinos DV. The role of BNP and CRP in predicting the development of atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *International Scholarly Research Notices* 2013, Article ID: 235018.
 15. Guo Y, Lip GY, Apostolakis, S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012, 60(22):2263-70.
 16. Xu XF, Jiang FL, Ou MJ, Zhang ZH. The association between mean platelet volume and chronic atrial fibrillation and the presence of thrombotic events. *Biomedical Reports* 2015, 3(3):388-394.
 17. Sarıkaya S, Şahin Ş, Akyol L, Börekçi E, Yılmaz YK, Altunkaş F, Karaman K. Is there any relationship between RDW levels and atrial fibrillation in hypertensive patient? *African Health Sciences* 2014, 14(1):267-272.
 18. Altınbaş Ö, İzole Koroner Arter Baypas Cerrahisi Sonrası Gelişen Atriyal Fibrilasyonda Platelet/Lenfosit Oranı, Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (RDW) ve Ortalama Platelet Hacminin (MPV) Prediktif Değeri. Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, 2017.
 19. Saskin H, Ozcan KS, Yilmaz, S. High preoperative monocyte count/high-density lipoprotein ratio is associated with postoperative atrial fibrillation and mortality in coronary artery bypass grafting. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2017, 24(3):395-401.
 20. Özyurtlu F, Albayrak G. Association with platelet distribution width and new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Dicle Tıp Dergisi* 2018, 45(3):309-316.
 21. Arıbaş A, Akıllı H, Gül EE, Kayrak M, Demir K, Duman Ç, Alibasiç H, Yazıcı M, Özdemir K, Gök H. Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence of non-valvular atrial fibrillation after cardioversion? *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2013, 13(2):123-30.
 22. Ay NK. Predictive value of platelet-lymphocyte ratio in new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2019, 8(1): 40-45.
 23. Atılğan K, Demirdaş E, Günay C. Factors Effecting Postoperative Atrial Fibrillation Development Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Bozok Tıp Dergisi* 2017, 7(4):29-35.
 24. Habibollahi P, Jam SH, Vahdati SS, Baghi HM, Amiri, H. Amiodaron in atrial fibrillation: post coronary artery bypass graft. *World Journal of Emergency Medicine* 2016, 7(4): 250.
 25. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC 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 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.. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, 38(4):1266-1266.

26. Adalet K, Karaoğuz R, Mercanoğlu F, Oto A, Özin B, Sancaktar O, Şahin M, Tezcan UK, Yazıcıoğlu N. *Türk Kardiyoloji Derneği Atriyal Fibrilasyon Tanı Ve Tedavi Kılavuzu*. 2003, 31(12).
27. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998, 98(10):946-952.
28. Lip GY, Kakar P, Watson T. Atrial fibrillation—the growing epidemic. *Heart* 2007, 93(5): 542.
29. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal Of Cardiology* 1998, 82(7): 2N-9N.
30. Kültürsay H. Atriyum fibrilasyonu, epidemiyoloji ve inme ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2013, (41):1-6.
31. Uyarel H, Onat A, Yüksel H, Can G, Ordu S, Dursunoğlu D. Türk halkında kronik atriyal fibrilasyon insidansı, prevalansı ve mortalitesine ilişkin tahminler. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2008, 36(4):214-22.
32. Canpolat U. Atriyal Fibrilasyon Gelişiminde Atriyal Fibrozisin Rolü Ve Pulmoner Ven İzolasyonu Başarısına Etkisi. Kardiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2012.
33. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, Sunman H, Şahiner L, Kaya EB, Özer N, Aytemir K. “Tek başına” paroksizmal atriyum fibrilasyonunda plazma fibronektin düzeyi ile sol atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki: Kesitsel bir çalışma. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2015, 43(3):259-268
34. Morgan R, Colman MA, Chubb H, Seemann G Aslanidi OV. Slow conduction in the border zones of patchy fibrosis stabilizes the drivers for atrial fibrillation: Insights from multi-scale human atrial modeling. *Frontiers in Physiology* 2016, 7:474.
35. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial myopathy. *JACC: Basic to Translational Science* 2019, 4(5): 640-654.
36. Li CY, Zhang JR, Hu WN, Li SN. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation. *International Journal of Molecular Medicine* 2021, 47(3): 1-1.
37. Coppini R, Santini L, Palandri C, Sartiani L, Cerbai E and Raimondi L. Pharmacological Inhibition of Serine Proteases to Reduce Cardiac Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation. *Frontiers in Pharmacology* 2019, 10:1420.
38. Özaydın M. Atrial fibrillation and inflammation. *World Journal of Cardiology* 2010, 2(8): 243-250.

39. Doğan A, Akçay S. Atrial fibrilasyonda renin-anjiyotensin sistem inhibisyonunun kardiyoversiyon başarısı ve nüksler üzerine etkisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2009, 9(6).
40. Nattel S. Atrial electrophysiology and mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2003, 8(1_suppl): S5-S11.
41. Chen PS, Chou CC, Tan AY, Zhou S, Fishbein MC, Hwang C, Karagueuzian HS, Lin SF. The mechanisms of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006, 17: S2-S7.
42. Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine* 1998, 339(10): 659-666.
43. Oğul H, Eren S. Atrial fibrilasyonlu hastalarda radyofrekans ablasyon tedavisi öncesi pulmoner venlerin ve sol atriyumun çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi. *Türk Radyoloji Seminerleri* 2013, 1(1): 121-130.
44. Pfenniger A, Geist GE, Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology Clinics* 2021, 13(1):183-190.
45. Miranda-Aquino T, Perez-Topete S, Machuca-Hernandez M, Rio JHD, del Cid-Porras C, Gonzalez-Padilla C, Lomeli-Sanchez O, Ortega-Pantoja W, Meneses L, Gomez-Vazquez C, Santalo RME. Left atrial strain as a predictor of atrial fibrillation in patients with an acute coronary syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2020, 75(11_Supplement_1):1819-1819.
46. Pokorney S, Berchuck S, Chiswell K, Shaw L, Thomas L, Jones W, Patel M, Piccini, J. Atrial ischemia as a mechanism of atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2018, 71(11S):A372-A372.
47. Wong CX, Stiles MK, John B, Brooks AG, Lau DH, Kuklik P, Dimitri H, Willoughby SR, Young GD, Sanders P. Importance of anisotropy in the enhanced vulnerability to reentry in patients with atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circulation* 2009, 18:5.
48. Arrigo M, Bettex D, Rudiger A. Behandlung von vorhofflimmern in der intensiv- und notfallmedizin. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2015, 110(8): 614-620.
49. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D. Risk of complications of atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology* 1997, 20(10):2684-91.
50. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 1997, 30(4):1039-45.
51. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM, Arbelo E, Berruezo A, Sitges M, Brugada J, Mont, L. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *International Journal of Cardiology* 2013, 168(4):4093-97.

52. Heidt ST, Kratz A, Najarian K, Hassett AL, Oral H, Gonzalez R, Nallamothu BK, Clauw D, Ghanbari H. Symptoms in atrial fibrillation: A Contemporary review and future directions. *Journal of Atrial Fibrillation* 2016, 9(1):82-92.
53. Van den Berg MP, Hassink RJ, Tuinenburg AE, Lefrandt JD, De Kam PJ, Crijns HJ. Impaired autonomic function predicts dizziness at onset of paroxysmal atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2001, 81(2-3):175-180.
54. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal* 2015, 169(4):448-56.
55. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P, AFFIRM investigators. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *American Heart Journal* 2005, 149(4):657-663.
56. Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, Dphil, Kowey PR, Reiffel JA, Naccarelli GV, Chan PS, Spertus JA, Peterson ED, Piccini JP. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *American Heart Journal* 2016, 182: 135-43.
57. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J, PIAF investigators. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet* 2000, 356(9244): 1789-94.
58. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016, 388(10046):829-40.
59. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology* 2010, 105(4):502-10.
60. Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: Mechanistic links and clinical inferences. *Journal of the American College of Cardiology* 2015, 65(20):2239-51.
61. Dinç Y, Bakar M, Hakyemez B. Causes of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation/atiryal fibrilasyonlu hastalarda iskemik inme sebepleri. *Turkish Journal of Neurology* 2020, 26(4):311-16.
62. Botto GL, Tortora G. Is delayed cardioversion the better approach in recent-onset atrial fibrillation? Yes. *Internal and Emergency Medicine* 2020, 15(1):1-4.
63. Kirchhof P. The future of atrial fibrillation management: Integrated care and stratified therapy. *The Lancet* 2017, 390(10105):1873-87.
64. Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC Wyse DG. A novel, simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: the CCS-SAF scale. *Canadian Journal of Cardiology* 2006, 22(5):383-86.
65. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016, 388(10046):818-28.
66. Adalet K. Atrial fibrilasyonun güncel farmakolojik tedavisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002, 30(2):104-18.

67. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *The American Journal of Cardiology* 2000, 85(10):3-11.
68. Akıllı R, Demir M. X-VERT ve VENTURE-AF çalışmalarının verileri ışığında kardiyoversiyon ve kateter ablasyonda rivaroksaban kullanımı. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2017, 45(4):15-23.
69. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI Timmermans A, Tijssen J, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2002, 347(23):1834-40.
70. Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogel RI. Treatment of atrial fibrillation. *Jama* 2015, 314(3): 278-88.
71. Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zaręba W, Banach M, Kowalik I, Orzechowski P, Szalewska D, Pluta S, Głównczyńska R, Irzmański R, Oręziak A, Kalarus Z, Lewicka E, Cacko A, Mierzyńska A, Piotrowicz R. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2020, 5(3):300-08.
72. AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, 42(1):20-9.
73. Ehrlich JR, Nattel S. Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation. *Drugs* 2009, 69(7): 757-74.
74. Camm AJ, Camm CF, Savelieva I. Medical treatment of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2012, 13(2):97-107.
75. Piccini JP, Fauchier L. Rhythm control in atrial fibrillation. *The Lancet* 2016, 388(10046):829-40.
76. Yıldırım A, Müderrisoğlu H. Yoğun bakım ünitesinde antiaritmik ilaç kullanımı. *Yoğun Bakım Dergisi* 2002, 2(3):175-84.
77. Grosu AI, Radulescu D, Grosu LC, Pop D. Remodelling in atrial fibrillation: The impact of amiodarone. *Cardiovascular Journal of Africa* 2019, 30(3):174-80.
78. Martínez-Marcos FJ, García-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernández-Gómez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *The American Journal of Cardiology* 2000, 86(9):950-53.
79. Glover BM, Baranchuk A. Amiodarone for atrial fibrillation: Friend or foe? *Cardiology Journal* 2015, 22(6):603-04.
80. Gill J, Heel RC, Fitton A. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1992, 43(1):69-110.

81. Viles-Gonzalez JF, Halperin JL. Efficacy and safety of amiodarone in patients with atrial fibrillation in the era of target-specific anticoagulants. *Journal of the American College of Cardiology* 2014, 64(15):1551-3.
82. McClellan KJ, Markham A. Dofetilide. A Review of its use in atrial fibrillation and atrial flutter. *Drugs* 1999, 58(6):1043-59.
83. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Khan M, Bhatta L, Hynes J, Samii S, Luck J. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: Comparative efficacy and results of trials. *The American Journal of Cardiology*, 2003, 91(6):15-26.
84. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2001,13(2):161-73.
85. Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, Perry KT, Wakefield LK, VanderLugt JT. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. *Circulation* 1996, 94(7):1613-21.
86. Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *European Review Medical Pharmacological Sciences* 2012, 16(2):242-53.
87. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, 37(2):542-47.
88. Serdoz LV, Rittger H, Furlanello F, Bastian D. Quinidine—a legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacological Research* 2019, 144:257-63.
89. Van Hemel N. Quinidine rehabilitated and more lessons from the PAFAC and SOPAT anti-arrhythmic drug trials for the prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2004, 25:1371-73.
90. Halpern SW, Ellrodt HG, Singh BN, Mandel WJ. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrial size. *Heart* 1980, 44(5):589-95.
91. Stiell IG, Clement CM, Symington C, Perry JJ, Vaillancourt C, Wells GA. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Academic Emergency Medicine* 2007, 14(12):1158-64.
92. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Parthenakis FI, Christakis-Hampsas MG, Chlouverakis GI, Tsatsakis AM, Vardas PE. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1998, 12(1):75-81.
93. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, Schreieck J, Alt EU, Schömig A, Schmitt C. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *European Heart Journal* 2001, 22(16):1504-10.
94. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT. Verapamil: A Review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1978, 15(3):169-97.

95. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, Troup PJ, Jackman WM, Zipes DP. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1980, 62(5):996-1010.
96. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronedrone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *New England Journal of Medicine* 2007, 357(10):987-99.
97. Dobrev D, Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *The Lancet* 2010, 375(9721):1212-23.
98. Sodeck GH, Huber J, Stöllberger C. Electrical cardioversion–misinterpretation of the R-wave. *Resuscitation* 2011,82(1):135-36.
99. Gall NP, Murgatroyd FD. Electrical cardioversion for AF-the state of the art. *Pacing and Clinical Electrophysiology: PACE* 2007, 30(4):554-67.
100. Dursun Aras D, Ekizler FA. Nasıl yapalım?/Suggestions on how to do. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2013, 41(7):651-55.
101. Bertaglia E, D'Este D, Zerbo F, Zoppo F, Delise P, Pascotto P. Success of serial external electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation in maintaining sinus rhythm. A randomized study. *European Heart Journal* 2002, 23(19):1522-28.
102. Akyol A. Atrial fibrilasyonda antitrombotik kullanım endikasyonları. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010, 27(1):1-6.
103. Sarı C, Köseoğlu C, Ayhan H. Atrial fibrilasyon tedavisinde güncel yaklaşımlar/Current approaches in atrial fibrillation treatment. *Dicle Tıp Dergisi* 2014, 41(3):614.
104. Başaran Ö, Doğan V, Biteker M. Atrial fibrilasyon tedavisinde yeni oral antikoagülan ilaçlar: Varfarin devri sona mı eriyor? *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi* 2014, 1(1):51-7.
105. Avcı BK, Öngen Z. Kapak hastalığı dışı nedenli atriyum fibrilasyonunda yeni oral antikoagülan ilaç çalışmaları ve kılavuzlar. *Türk Kardiyol Derneği Arşivi* 2013, 41(4):7-13.
106. Akça B, Erdil N, Çolak MC, Dişli OM, Battaloglu B, Çolak C. Is there any difference in risk factors between male and female patients in new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting? *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2018, 66(06):483-90.
107. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A Single-institution experience over two decades. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018, 141(2):559-70.
108. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of Cardiac Surgery* 2005, 20(5):425-31.

109. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Postoperative atrial fibrillation. *International Scholarly Research Notices* 2011, Article ID: 203179.
110. Ismail MF, El-Mahrouk AF, Hamouda TH, Radwan H, Haneef A, Jamjoom AA. Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2017, 12(1):1-7.
111. Greenberg JW, Lancaster TS, Schuessler RB, Melby SJ. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: A Persistent complication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017, 52(4):665-72.
112. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2008, 51(8):793-801.
113. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard JB, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews Cardiology* 2019, 16(7):417-36.
114. Fan K, Lee K, Lau CP. Mechanisms of biatrial pacing for prevention of postoperative atrial fibrillation—insights from a clinical trial. *Cardiac Electrophysiology Review* 2003, 7(2):147-53.
115. Jidéus L, Kesek M, Joachimsson PO, Ericson M, Nilsson L, Blomström-Lundqvist C. The role of premature atrial contractions as the main triggers of postoperative atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology* 2006, 39(1):48-54.
116. Hashimoto M, Yamauchi A, Inoue S. Premature atrial contraction as a predictor of postoperative atrial fibrillation. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2015, 23(2):153-56.
117. Patel D, Gillinov MA, Natale A. Atrial fibrillation after cardiac surgery: Where are we now? *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2008, 8(4):281.
118. Ekim H, Kutay V, Demirbağ R, Turan E, Hazar A, Karadağ M. Koroner arter cerrahisi sonrası atrial fibrilasyon gelişiminde rol oynayan faktörler. *Van Tıp Dergisi* 2004, 11(2): 43-47.
119. Beşir Y, Tetik Ö, Lafçı B, Gökalp O. A comparison of off-pump and cardiopulmonary bypass for the development of postoperative atrial fibrillation. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013, 21(1):14-20.
120. Asher CR, Miller DP, Grimm RA, Cosgrove III DM, Chung MK. Analysis of risk factors for development of atrial fibrillation early after cardiac valvular surgery. *The American Journal of Cardiology* 1998, 82(7):892-95.
121. Sato S, Yamauchi S, Schuessler RB, Boineau JP, Matsunaga Y, Cox JL. The effect of augmented atrial hypothermia on atrial refractory period, conduction, and atrial flutter/fibrillation in the canine heart. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992, 104(2):297-306.
122. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: A Maze of mechanisms. *Europace* 2012, 14(2):159-74.

123. Jidéus L, Kesek M, Joachimsson PO, Ericson M, Nilsson L, Blomström-Lundqvist C. The role of premature atrial contractions as the main triggers of postoperative atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology* 2006, 39(1):48-54.
124. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics* 2015, 154:13-20.
125. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ. Postoperative atrial fibrillation: The role of the inflammatory response. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017, 153(6):1357-65.
126. Rezaei Y, Peighambari MM, Naghshbandi S, Samiei N, Ghavidel AA, Dehghani MR, Haghjoo M, Hosseini S. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: From pathogenesis to potential therapies. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2020, 20(1): 19-49.
127. Banach M, Rysz J, Okonski P, Misztal M, Barylski M, Irzmanski R, Zaslonka J. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Circulation Journal* 2006, 70(4): 438-41.
128. Ivanovic J, Maziak DE, Ramzan S, McGuire AL, Villeneuve PJ, Gilbert S, Sundaresan RS, Shamji FM, Seely, AJ. Incidence, severity and perioperative risk factors for atrial fibrillation following pulmonary resection. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2014, 18(3): 340-46.
129. Goulden CJ, Hagana A, Ulucay E, Zaman S, Ahmed A, Harky A. Optimising risk factors for atrial fibrillation post-cardiac surgery. *Perfusion* 2021, 1-9.
130. Echahidi N, Mohty D, Pibarot P, Després JP, O'Hara G, Champagne J, Philippon F, Daleau P, Voisine P, Mathieu P. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007, 116(11_supplement): 213-219.
131. Hashemzadeh K, Dehdilani M, Dehdilani M. Postoperative atrial fibrillation following open cardiac surgery: predisposing factors and complications. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 2013, 5(3):101.
132. Amar D, Zhang H, Leung DH, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2002, 96(2):352-56.
133. Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation. *Journal of Anesthesia* 2012, 26(3):429-37.
134. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Alvarez-Garcia J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: An Overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015, 13:304-12.
135. Güven YÇ, Aksun M, Karahan N, Girgin S, Kuru V, Gölboyu EB, Tanyeli HF, Aran G, Gürbüz A. The effects of transfusion of blood and blood products on postoperative complications in patients who underwent Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) surgery. *GKDA Dergisi* 2015, 21(2):101-110.
136. Ali IM, Sanalla AA, Clark V. Beta-blocker effects on postoperative atrial fibrillation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1997, 11(6):1154-57.

137. Greenberg MD, Katz NM, Iuliano S, Tempesta BJ, Solomon AJ. Atrial pacing for the prevention of atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2000, 35(6):1416-22.
138. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Andrei Dan G, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane D, Lebeau JP, Lettino M, Lip GY, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2020, 42(5):373-498.
139. Eslami M, Badkoubeh RS, Mousavi M, Radmehr H, Salehi M, Tavakoli, N, Avadi MR. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers is more effective than beta-blockers alone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Texas Heart Institute Journal* 2007, 34(3):268.
140. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2006, 27(23):2846-57.
141. Mayson SE, Greenspon AJ, Adams S, DeCaro MV, Sheth M, Weitz HH, Whellan DJ. The changing face of postoperative atrial fibrillation prevention: A Review of current medical therapy. *Cardiology in Review* 2007, 15(5):231-41.
142. Bradley D, Creswell LL, Hogue Jr CW, Epstein AE, Prystowsky EN, Daoud EG. Pharmacologic prophylaxis: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Chest* 2005, 128(2):39-47.
143. Katariya K, DeMarchena E, Bolooki H. Oral amiodarone reduces incidence of postoperative atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999, 68(5):1599-1603.
144. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A Network regression meta-analysis. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2013, 36(8):1017-23.
145. Patel AA, White CM, Gillespie EL, Kluger J, Coleman CI. Safety of amiodarone in the prevention of postoperative atrial fibrillation: A Meta-analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006, 63(9):829-37.
146. Rubin DA, Nieminski KE, Reed GE, Herman MV. Predictors, prevention, and long-term prognosis of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1987, 94(3):331-35.
147. Yazicioglu L, Eryilmaz S, Sirlak M, Inan MB, Aral A, Tasoz R, Akalin H. The effect of preoperative digitalis and atenolol combination on postoperative atrial

- fibrillation incidence. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002, 22(3):397-401.
148. Cagli K, Ozeke O, Ergun K, Budak B, Demirtas E, Birincioglu CL, Pac M. Effect of low-dose amiodarone and magnesium combination on atrial fibrillation after coronary artery surgery. *Journal of Cardiac Surgery* 2006, 21(5):458-64.
 149. Lancaster TS, Schill MR, Greenberg JW, Moon MR, Schuessler RB, Damiano RJ, Melby SJ. Potassium and magnesium supplementation do not protect against atrial fibrillation after cardiac operation: A Time-matched analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016, 102(4):1181-88.
 150. Henyan NN, Gillespie EL, White CM, Kluger J, Coleman CI. Impact of intravenous magnesium on post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of hospital stay: A Meta-analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005, 80(6):2402-06.
 151. Chen WT, Krishnan GM, Sood N, Kluger J, Coleman CI. Effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration-and dose-response meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010, 140(2):364-72.
 152. Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, Glushko LA, Le TG, Kiselev AR, Prokhorov MD, Bockeria LA. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting: A Meta-analysis. *Cor et Vasa* 2017, 59(3):266-71.
 153. Zheng H, Xue S, Hu ZL, Shan JG, Yang WG. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A Meta-analysis of 12 studies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2014, 64(3):285-92.
 154. Costanzo S, Di Niro V, Di Castelnuovo A, Gianfagna F, Donati MB, De Gaetano G, Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: An Updated meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013,146(4):906-11.
 155. Skuladottir GV, Heidarsdottir R, Arnar DO, Torfason B, Edvardsson V, Gottskalksson G, Palsson R, Indridason OS. Plasma n-3 and n-6 fatty acids and the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *European Journal of Clinical Investigation* 2011, 41(9):995-1003.
 156. Benedetto U, Angeloni E, Melina G, Danesi TH, Di Bartolomeo R, Lechiancole A, Refice S, Roscitano A, Comito C, Sinatra R. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of postoperative atrial fibrillation: A Meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2013, 14(2):104-09.
 157. Nomani H, Mohammadpour AH, Hassan Moallem SM, Sahebkar A. Anti inflammatory drugs in the prevention of post operative atrial fibrillation: A Literature review. *Inflammopharmacology* 2020, 28:111-129.
 158. Haghjoo M. Pharmacological and nonpharmacological prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *The Journal of Tehran Heart Center* 2012, 7(1):2.

159. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 55(13):1370-76.
160. Thorén E, Wernroth ML, Christersson C, Grinnemo KH, Jidéus L, Ståhle E. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF. *Clinical Research in Cardiology* 2020, 109(10):1232-1242.
161. Al-Shaar L, Schwann TA, Kabour A, Habib RH. Increased late mortality after coronary artery bypass surgery complicated by isolated new-onset atrial fibrillation: A Comprehensive propensity-matched analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014, 148(5):1860-68.
162. Thorén E, Hellgren L, Granath F, Hörte LG, Ståhle E. Postoperative atrial fibrillation predicts cause-specific late mortality after coronary surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2014, 48(2):71-78.
163. Barbieri LR, Sobral MLP, Gerônimo GMDS, Santos GGD, Sbaraíni E, Dorfman FK, Stolf NAG. Incidence of stroke and acute renal failure in patients of postoperative atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 2013, 28:442-48.
164. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *The American Journal of Cardiology* 2012, 109(2):219-25.
165. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clinical Cardiology* 2014, 37(1):7-13.
166. VanderLugt JT, Mattioni T, Denker S, Torchiana D, Ahern T, Wakefield LK, Perry TK, Kowey PR. Efficacy and safety of ibutilide fumarate for the conversion of atrial arrhythmias after cardiac surgery. *Circulation* 1999, 100(4):369-75.
167. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2016, 30(1):200-16.
168. Nair SG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2010, 13(3): 196.
169. Raiten J, Patel PA, Gutsche J. Management of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 19(2): 122-29).
170. Öztürk S, Öztürk İ, İlhan S, Özgür A. Kalp cerrahisinde ameliyat sonrası atriyal fibrilasyonu belirlemede C-reaktif proteinin rolü: Sistematik derleme ve meta-analiz. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2015, 23(1): 182-90.

171. Gür AK, Aykaç MC, Şişli E. The effects of serum CRP level on postoperative atrial fibrillation in patients who had coronary bypass surgery. *Eastern Journal of Medicine* 2018, 23(4):284.
172. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007, 83(4), 1332-337.
173. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*, 2018, Article ID: 2703518.
174. Balta S, Kurtoglu E, Küçük U, Demirkol S, Öztürk C. Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2014, 12(5): 537-38.
175. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan GK, Hillis GS. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology* 2010, 105(2): 186-91.
176. Shao Q, Chen K, Rha SW, Lim HE, Li G, Liu T. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Archives of Medical Research* 2015, 46(3): 199-206.
177. Durukan AB, Gurbuz HA, Ünal EU, Tavlasoglu M, Durukan E, Salman N, Uçar HI, Yorgancıoğlu C. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in assessing the risk of postoperative atrial fibrillation. *The Journal of Cardiovascular Surgery* 2013, 55(2):287-93.
178. Kurtul A, Örnek E. Platelet to lymphocyte ratio in cardiovascular diseases: A systematic review. *Angiology* 2019, 70(9):802-18.
179. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2003, 9(3), 177-90.
180. Şaşkın H, Düzyol Ç, Özcan KS, Aksoy R, Idiz M. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is associated with early morbidity and mortality after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum* 2015, 18(6):E255-62.
181. Gasparian AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of Laboratory Medicine* 2019, 39(4):345-57.
182. Türkmen K, Erdur FM, Özçiçek F, Özçiçek A, Akbaş EM, Özbiçer A, Demirtaş L, Türk S, Tonbul HZ. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis International* 2013, 17(3):391-96.
183. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, Fan Z, Chen Q, Qiu J, Shao, B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential predictors of prognosis in acute ischemic stroke. *Frontiers in Neurology* 2021, 11: 525621.

184. Navani RV, Baradi A, Huang KLC, Jin D, Jiao Y, Nguyen JK, Ellis CZ, Newcomb AE, Wilson AM. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio is not associated with postoperative atrial fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2020, 110(4), 1265-270.
185. Güngör H, Babu AS, Zencir C, Akpek M, Selvi M, Erkan MH, Durmaz S. Association of preoperative platelet-to-lymphocyte ratio with atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Medical Principles and Practice* 2017, 26(2):164-68.
186. Lux D, Alakbarzade V, Bridge L, Clark CN, Clarke B, Zhang L, Khan U, Pereira AC. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *Journal of Neuroinflammation* 2020, 17(1):1-9.
187. Yokota M, Katoh H, Nishimiya H, Kikuchi M, Kosaka Y, Sengoku N, Watanabe M, Yamashita, K. Lymphocyte-monocyte ratio significantly predicts recurrence in papillary thyroid cancer. *Journal of Surgical Research* 2020, 246:535-43.
188. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, Ebada HE, Allam AS, Sobhy OM. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Autoimmunity Highlights* 2019, 10(1), 1-9.
189. Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W, Yang J, Li J. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine* 2018, 97(43).
190. Yu Y, Wang S, Wang P, Xu Q, Zhang Y, Xiao J, Xue X, Yang Q, Xi W, Wang J, Huang R, Liu M, Wang Z. Predictive value of lymphocyte-to-monocyte ratio in critically ill patients with atrial fibrillation: A propensity score matching analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2022, 36(2):e24217.
191. Ganjali S, Gotto Jr AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, Sahebkar A. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology* 2018, 233(12):9237-9246.
192. Kanbay M, Solak Y, Ünal HU, Kurt YG, Gök M, Çetinkaya H, Karaman M, Oğuz Y, Eyileten T, Vural A, Covic A, Goldsmith D, Turak O, Yilmaz MI. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology* 2014, 46(8):1619-1625.
193. Vahit D, Akboğa MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers in Medicine* 2017, 11(7), 535-40.
194. Tekkesin AI, Hayıroğlu MI, Zehir R, Türkkkan C, Keskin M, Cinier G, Alper AT. The use of monocyte to HDL ratio to predict postoperative atrial fibrillation after aortocoronary bypass graft surgery. *Northern Clinics of İstanbul* 2017, 4(2):145.
195. Eser İ, Günay Ş, Sak ZHA, Günay Ş, Yalçın F, Kürkçüoğlu IC. Pnömoni hastalığında bir tanı indikatörü olarak ortalama trombosit hacmi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2014, 12(1):12-4.

196. Koçer D, Sarıgüzel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirtici olarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2014, 12(2):73-77.
197. Çayır MÇ, Til A. The utility of mean platelet volume as a predictor of postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Journal of Surgery and Medicine* 2020, 4(6), 438-42.
198. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia Quarterly Medical Journal* 2010, 14(1):28.
199. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Secco GG, Casseti E, Verdoia M, Schaffer A, Coppo L, Bellomo G, Marino P. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets* 2010, 21(7), 508-514.
200. Bekler A, Özkan MTA, Tenekecioğlu E, Gazi E, Yener AU, Temiz A, Altun B, Barutçu A, Erbağ G, Binnetoğlu E. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology* 2015, 66(7): 638-43.
201. Białas AJ, Pedone C, Piotrowski WJ, Incalzi RA. Platelet distribution width as a prognostic factor in patients with COPD—pilot study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2017, 12:2261.
202. Ihara A, Matsumoto K, Kawamoto T, Shouno S, Kawamoto J, Katayama A, Yoshitatsu M, Izutani H. Evaluation of platelet indexes in patients with aortic aneurysm. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 2005, 34(6): 269-73.
203. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Spinelli M, Cugino D, Gianfagna F, Zito F, Donati MB, Cerletti C, De Gaetano G, Iacoviello, L. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: Results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 96(8): 1180.
204. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Sabashnikov A, Popov AF, Mirhosseini SJ, Liu T, Loftaliani M, De Oliveira Sa MPB, Baker WL, Yavuz Ş, Zeriouh M, Jang JS, Dehghan H, Meng L, Testa L, D'Ascenzo F, Benedetto U, Tse G., Franco LN, Dohmen PM, Deshmukh AJ, Linde C, Zoccai GB, Stone GW, Calkins H. Prediction of new-onset and recurrent atrial fibrillation by complete blood count tests: a comprehensive systematic review with meta-analysis. *Medical Science Monitor Basic Research* 2017, 23:179.
205. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2004, 10(2):175-78.
206. Çakmak HA, Enhoş A, Ertürk M, Kalkan AK, Satılmışoğlu MH, Gül M. Association between New Platelet Indices and Calcific Aortic Stenosis: Plateletcrit and Platelet to Lymphocyte Ratio. *Van Tıp Dergisi* 2016, 23(4):330-37.
207. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, Casseti, E, Giuliani L, Coppo L, Schaffer A, Fundalitos A, Iorio S, Venegoni L, Bellomo G, Marino P. Platelet-large cell

- ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 30(4):426-33.
208. Tekin E, Bayraktar M, Çelik M, Özlü I. Platelet large cell ratio (P-LCR) in predicting acute coronary syndromes before aspirin use. *Journal of Research in Clinical Medicine* 2020, 8(1), 35-35.
209. Rechciński T, Jasińska A, Forys J, Krzemińska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, Peruga JZ, Kasprzak, JD. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal* 2013, 20(5):491-98.
210. Akkoyun DC, Akyüz A, Alpsoy Ş, Aydın M, Güler N, Gürel A. İleri kalp yetersizliği hastalarında levosimendanın eritrosit dağılım genişliği üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2015, 25(1):14-18.
211. Koç DÖ, Keğin M. Kırmızı hücre dağılım genişliğinin, inflamatuvar barsak hastalığı aktivitesinin değerlendirmesinde rolü. *Journal of Academic Research in Medicine* 2020, 10(3): 214-19.
212. Şeker İ, Özsoy S, Koşar İ, Uysal A, Yeşiltaş M, Haberal İ. Koroner bypass hastalarında preoperatif hematolojik parametrelerin mortalite ve morbidite ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Fırat Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2020, 34(3): 255-64.
213. Guan YZ, Yin RX, Zheng PF, Liu CX, Wei BL, Deng GX. Association of RDW, NLR, and PLR with atrial fibrillation in critical care patients: A retrospective study based on propensity score matching. *Disease Markers* 2022, Article ID: 2694499.
214. Çakır I, Şimşek Y. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio and monocyte/HDL cholesterol ratio are related with subclinical hypothyroidism in polycystic ovary syndrome. *Turkish Journal of Biochemistry* 2022, 47(1):65-69.
215. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *The American Journal of Cardiology* 1998, 82(7):2N-9N.
216. Aksu U, Kalkan K, Gulcu O, Aksakal E, Öztürk M, Topçu S. The role of the right atrium in development of postoperative atrial fibrillation: a speckle tracking echocardiography study. *Journal of Clinical Ultrasound* 2019, 47(8):470-76.
217. Malik A, Hsu JC, Hoopes C, Itinarelli G, Marcus GM. Elevated pulmonary artery systolic pressures are associated with a lower risk of atrial fibrillation following lung transplantation. *Journal of Electrocardiology* 2013, 46(1):38-42.
218. Filardo G, Hamilton C, Hamman B, Hebel Jr RF, Grayburn PA. Relation of obesity to atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology* 2009, 103(5):663-66.

