

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

**İZOLE KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNE GİDEN
HASTALARDA POSTOPERATİF TİROİD
FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE ARİTMİ İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KÖKSAL DÖNMEZ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NEVZAT ERDİL**

MALATYA- 2013

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

**İZOLE KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNE GİDEN
HASTALARDA POSTOPERATİF TİROİD
FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE ARİTMİ İLE
İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. KÖKSAL DÖNMEZ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.NEVZAT ERDİL**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
2011/159 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kardiyak Anatomi, Hastalıklar ve Tedavi	3
2.1.1 Koroner arterlerin anatomisi ve hastalığı	3
2.1.2 Kalp kapakları ve hastalıkları	5
2.1.3 Ekstrakorporal dolaşım	11
2.1.3.1 Ekstrakorporal dolaşım	11
2.1.3.1 Ekstrakorporal dolaşım ve inflamatuvar sürecin başlaması	11
2.2 Tiroit Hormon Sistemi	12
2.2.1 Embriyoloji	12
2.2.2 Anatomi	12
2.2.3 Histoloji	13
2.2.4 Fizyoloji	13

2.2.4.1 Tiroit hormon sentez ve sekresyonu	14
2.2.4.2 Tiroit hormonlarının taşınması ve metabolizması	14
2.2.4.3 Tiroit fonksiyonlarının kontrolü	15
2.2.4.4 Tiroit hormonlarının etkileri	16
2.2.5 Tiroit Hastalıkları	16
2.2.5.1 Hipotiroidi	16
2.2.5.2 Hipotiroidi ve kardiyovasküler hastalık	17
2.2.5.3 Hipertiroidi	18
2.2.5.4 Hipertiroidi ve kardiyovasküler hastalık	19
2.2.5.5 Amiodaron ve tiroit hormonları	20
2.2.5.6 Ötiroid hasta sendromu	21
III- GEREÇ ve YÖNTEM	23
IV- BULGULAR	27
V- TARTIŞMA	33
VI- SONUÇ ve ÖNERİLER	38
VII- ÖZET	39
VIII- SUMMARY	41
IX- KAYNAKLAR	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Ciddi kapak stenozunun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi

Tablo 4.1: Grupların Demografik Özellikleri

Tablo 4.2: Grupların İntraoperatif Özellikleri

Tablo 4.3: Grupların Postoperatif Özellikleri

Tablo 4.4: Serbest T3 (fT3) değerlerinde günlere göre meydana gelen değişim

Tablo 4.5 Serbest T4 (fT4) değerlerinde günlere göre meydana gelen değişim

Tablo 4.6: Aritmi veya atriyal fibrilasyona giriş günlerine göre hastaların dağılımı

Tablo 4.7: Postoperatif T3 değerlerinin preoperatif T3 değerine göre değişiminin karşılaştırılması

Tablo 4.8: Postoperatif T4 değerlerinin preoperatif T4 değerine göre değişiminin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Koroner arterlerin anatomisi

Şekil 2.2: Kalp kapaklarının birbirlerine göre konumları ve yaprakçıkların isimleri

Şekil 2.3: Kalpte tek yönlü kan akışı

Şekil 2.4: Tiroit bezinin anatomik yerleşimi

Şekil 2.5: Tiroid bezinin histolojik preparat görüntüsü (a), Tiroit bezinin histolojik görüntüsünün şematize edilmiş hali.

Şekil 4.1: Farklara göre FT3'te meydana gelen değişimler

Şekil 4.2: Farklara göre FT4'te meydana gelen değişimler

KISALTMALAR

T₃: Triiyodotironin

TSH: Tiroid stimüle eden hormon

T₄: Tiroksin

LMCA: Sol ana koroner arter

LAD: Sol ön inen arter

Cx: Sirkümfleks arter

PDA: Posterior desending arter (arka inen arter)

RCA: Sağ koroner arter

KAH: Koroner arter hastalığı

EKG: Elektrokardiyografi

PCI: Perkütan koroner girişim

PTCA: Perkütan translüminal koroner anjioplasti

CABG: Koroner Arter Bypass Greft

BSA: Vücut yüzey alanı

TAVI: Transkateter aort kapak implantasyonu

Tg: Tiroglobulin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin

rT3: Revers T3

T2: Diiyodotironin

TRH: Tirotropin Salgılatıcı Hormon

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

CABG: Koroner arter bypass grefti

IPPV: İntermitan pozitif basınçlı ventilasyon

PEEP: pozitif ekspiryum sonu basıncı

,

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan en sık komplikasyonların başında aritmi ve atriyal fibrilasyon gelmektedir. atriyal fibrilasyon normal popülasyonda %0,4-1 oranında izlenmekte olup (1) kardiyak cerrahi sonrası bu oran % 20-40'a (2) kadar yükselebilmektedir.

Postoperatif aritmi ve atriyal fibrilasyona yol açan birçok faktör vardır. Bunların arasında elektrolit dengesizlikler, aritmik odakların varlığı, reperfüzyon hasarı, ventilasyon gibi cerrahi kaynaklı sebeplerin yanı sıra ileri yaş ve eşlik eden kapak patolojileri gibi hasta kaynaklı sebepler sayılabilir. Aritmilere ve içlerinde en sık görüleni atriyal fibrilasyona zemin hazırlayan çok sayıdaki faktörden biri de tiroit hormon düzeylerinde meydana gelen değişikliklerdir. Hipertiroidi normal popülasyon için önemli risk faktörüdür. Ancak kalp cerrahisi adayı olan hastaların önemli bir kısmında kalp yetmezliği tabloya eşlik etmektedir. Kalp yetmezliği ile beraber ortaya çıkan kötü prognoz göstergelerinden biri serbest Triiyodotironin (T3) seviyesinin düşük olmasıdır (3).

Uzun süre yoğun bakım ihtiyacı olan, kaşektik veya ciddi cerrahi müdahaleler geçiren hastalarda vücudun katabolik sürece bir yanıtı olarak total ve/veya serbest T3 seviyesinde düşme ile birlikte Tiroid stimüle eden hormon (TSH) ve Tiroksin (T4) seviyelerinin normal olarak izlendiği "Ötiroid Hasta Sendromu" ortaya çıkabilir (4).

Kardiyak cerrahi sonrası “Ötiroid Hasta Sendromu” ile ilgili yapılmış olan çalışmalar sıklıkla off-pump ve on-pump cerrahiyi birbiri ile kıyaslamış ve anlamlı farklılık tespit edilememiştir (5-7). Ancak kalp cerrahisi öncesinde tiroit fonksiyon testleri normal olan hastaların postoperatif tiroit hormonlarındaki değişimin değerlendirilmesi ve aritmi ile ilişkilendirilmesine yönelik literatürde yeterli çalışma yoktur.

Aritmi ve atriyal fibrilasyon ile tiroit fonksiyonlarındaki değişikliklerin ilişkisi postoperatif dönemde hastaların aritmilerden korunması ve maliyet/etkinlik oranının azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada, kliniğimizde elektif olarak opere edilen ve daha önce bilinen tiroit hastalığı olmayan hastalarda operasyon sonrası dönemdeki tiroit hormon değişiklikleri, aritmi ve atriyal fibrilasyon ile ilişkisi araştırıldı.

II- GENEL BİLGİLER

2.1 Kardiyak Anatomi, Hastalıklar ve Tedavi

Erişkin kalp hastalıklarını, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları ve erişkin doğumsal kalp hastalıkları olarak üç temel başlık altında toplamak mümkündür.

2.1.1 Koroner arterlerin anatomisi ve hastalığı

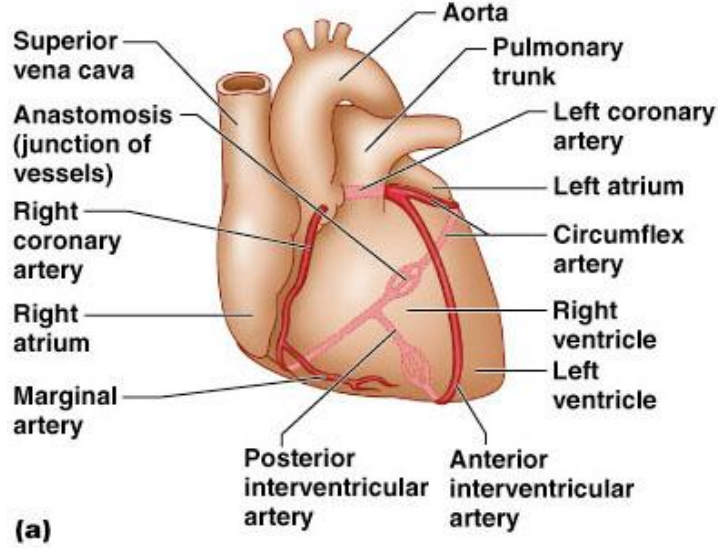
Koroner arterler kalp kası, ileti sistemi ve diğer ilişkili yapıların arteriyel akımını sağlayan vasküler yapılardır. Sağ ve sol ana koroner arterler olarak iki ana sistem altında incelenirler.

Sol ana koroner arter (LMCA): Sol ana koroner arter sinüs valsaldan çıkarak öne ve aşağıya doğru yönelir. Sıklıkla 10-20 mm uzunluğunda olup 40mm kadar uzayabilir. Hastaların %1 kadarında LMCA yoktur ve sol ön inen arter (LAD) ve sirkümfleks arter (Cx) doğrudan sinüs valsaldan çıkar (8).

Sol ön inen arter (LAD): Doğrudan LMCA'dan kaynak alır. Anterior interventriküler oluk boyunca aşağıya kalbin apeksine doğru ilerler. Diagonal, septal perforatör ve sağ ventrikül dallarını verir (8).

Sirkümfleks arter (Cx): LMCA'dan ayrıldıktan sonra sol atrioventriküler oluk boyunca seyreder ve insanların önemli bir kısmında kalbin obtuse marjın kısmında sonlanır. Sol sistemin dominant olduğu insanlarda ise crux'ı dönerek posterior descending arteri (PDA) verir. Obtuse marjın dallarını verir (8).

Sağ koroner arter (RCA): Sinüs Valsalvadan ayrıldıktan sonra sağ atrioventriküler oluk boyunca seyrederek sağ ventrikülün akut marjini boyunca arkaya ilerler. İnsanların önemli bir kısmında sağ sistem dominanttır. PDA, sağ koroner arterden çıkar. Sinüs ve atrioventriküler nodları besleyen dalları verir. Posterior septal perforatör dallar, akut marjin arterler gibi dalları mevcuttur (8).



Şekil 2.1: Koroner arterlerin anatomisi

Ateroskleroz: Ateroskleroz; damar intimasının kronik, progresif ve multifokal bir hastalığı olup intimal kalınlaşma ve aterom plağı adı verilen lipit birikimleri ile karakterizedir (8).

Koroner arter hastalığı (KAH): Koroner arter lümenlerin bir veya birkaçının ateroskleroz zemininde progresif olarak daralması ve tıkanmasıdır. Bu durum kendini iskemik anjina yani anjina pectoris veya iskemik nekroz yani akut myokard enfarktüsü olarak gösterebilir.

Akut myokard enfarktüsü: Kalp kasında iskemi sonucu ortaya çıkan nekroz olarak tanımlanabilir. Bu duruma; iskemi semptomlarının varlığı, yeni ST segment-T dalga değişikliğinin varlığı, yeni sol dal bloğunun tespiti, elektrokardiyografide (EKG) patolojik Q dalgasının varlığı, myokard dokusunda yeni kaybın görüntülenmesi veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu, anjiyografi veya otopside intrakoroner trombüs tespiti gibi kriterlerden en az birinin varlığında tanı konulabilir (9).

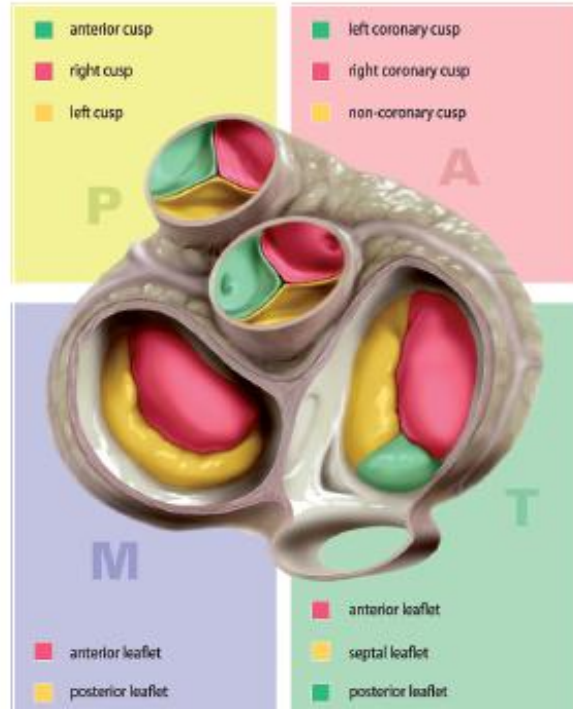
Perkütan koroner girişim (PCI) ve perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA): PCI, koroner arterlerin radyolojik olarak görüntülenmesini sağlayan anjiografik bir tekniktir. PTCA ise, PCI esnasında koroner arter lümeninde darlığa veya obstrüksiyona sebep olan lezyonun ortadan kaldırılmasına yönelik olarak yapılan ve lüzumu halinde stent yerleştirmeye de imkan veren bir metot olarak tanımlanabilir.

Koroner arter bypass greft operasyonu (CABG): Kısmen veya tamamen tıkalı olan koroner arterin distaline yeniden kan akışını sağlayabilmek için arteryel veya venöz greftler kullanılarak yapılan operasyondur. Dolaşımın dışarıdan bir pompa sistemi üzerinden sağlandığı on-pump veya çarpan kalp üzerinde (off-pump veya beating heart) teknikleri ile yapılabilir.

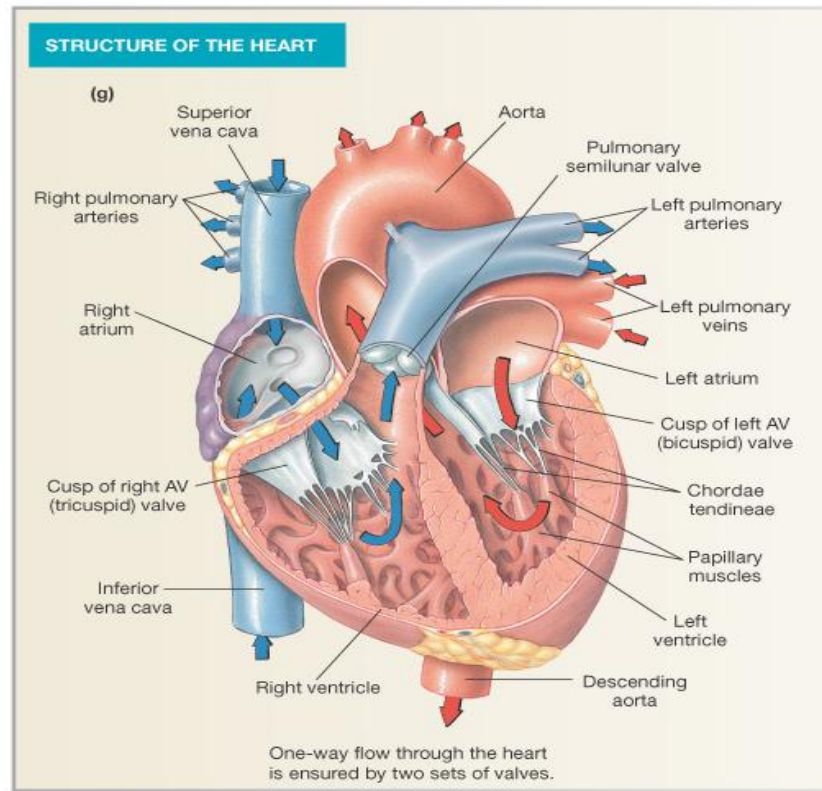
2.1.2 Kalp Kapakları ve Hastalıkları

Kalp üzerinde tek yönlü kan akışını sağlamak üzere ikisi aktif (mitral ve triküspit kapaklar) ikisi de pasif (aort ve pulmoner kapaklar) olarak çalışan dört adet kapak bulunur (Şekil 2.2). Kalbin her bir siklusu esnasında bu kapaklar çiftler halinde açılarak kanın geçişine izin verir ardından kapanarak regürjitasyonuna engel olurlar (Şekil 2.3).

Triküspit kapak: Sağ atriumun girişi triküspid valfe doğru yaklaşır. Üç yaprakçığı mevcuttur: Septal, anterior ve posterior. Yaprakçıklar karşılaşma sahaları boyunca birleşirler ve bu sahaların periferal sonlarına komissür adı verilir. Yaprakçıklar komissürlere belirgin papiller adalelerden çıkan ışımsal bağlarla bağlıdır. Anteroseptal komissür medial papiller adale ile desteklenir. Kapağın majör yaprakçıkları buradan anterior ve septal yönlere uzanır. Üçüncü yaprakçık daha az belirgindir. Anteroposterior komissür çoğunlukla belirgin anterior papiller adale ile desteklenir. Ancak posteroseptal komissürü destekleyen belirgin bir inferior papiller adale yoktur. Triküspit kapak için iyi oluşmuş bir kollajenöz anulus yoktur. Yerine atrioventriküler oluk vestibül seviyesinde doğrudan triküspit valfin yaprakçıkları üzerine katlanırlar. atriyal ve ventriküler kitleler neredeyse sadece oluğun fibroz-yağ dokusu ile ayrılırlar. Triküspit valfin tüm paryetal yapışma sahası çoğunlukla atrioventriküler oluktan ilerleyen sağ koroner arter ile çevrilidir.



Şekil 2.2: Kalp kapaklarının birbirlerine göre konumları ve yaprakçıklarının (leaflet) isimleri (A: Aort, P:Pulmoner, T: Triküspit ve M: Mitral Kapak)



Şekil 2.3: Kalpte tek yönlü kan akışı

Mitral kapak: atriyal yüzü çok düzgün olup diastolde kanı ventriküler apekse yönlendirmektedir. Mitral kapak anterolateral ve posteromedial yerleşimli iki belirgin papiller adale ile desteklenir. Mitral kapağın iki yaprakçığı belirgin olarak birbirinden farklıdır. Anterior yaprakçık kısa, göreceli olarak köşelidir ve kapak girişinin çevre olarak yaklaşık 1/3ünü kaplar. Bu yaprakçık aort kapağı ile fibröz olarak devamlıdır. Diğer yaprakçık daha sığ olmasına rağmen mitral orifisin 2/3ünü kaplar. Atrioventriküler bileşkenin paryetal kısmına bağlıdır. Posterior yaprakçık olarak adlandırılır. Kapak kapandığında aortik yaprakçık üzerine katlanan alt birimleri mevcuttur. Genellikle 3 tane olsa da mural yaprakçıkta 5-6 taneye kadar scallop olabilir.

Triküspit kapaktan farklı olarak mitral kapak yaprakçıkları daha dens kollajenöz bir anulusla desteklenirler. Bu anulus genellikle aortik ve mitral kapak yaprakçıklarının fibröz devamlılığın sonunda bulunan ve son derece kalın olan fibröz trigonlardan paryetale doğru uzanırlar. Kapak orifisinin alanı sağ fibröz trigon ve santral fibröz cisim AV nod ve devamı olan ileti demeti nedeni ile çok hassastır.

Mitral valfin anterior yaprakçığının orta parçası, aortik valfin nonkoroner ve sol koroner yaprakçıkları arasındaki komissür ile ilişkilidir. Sirkümfleks arter, posterior yaprakçığın sol yarısı boyunca komşuyken; posterior yaprakçığın sağ yarısı da koroner sinüse komşudur. Bu yapılar mitral kapağın replasmanı veya tamiri esnasında aşırı diseksiyon veya sütürlerin çok derin konulması sonucu zedelenebilirler. Sirkümfleks arter dominant olduğunda, posterior yaprakçığın bütün tutunma sahası bu arterle ilişkili olabilir.

Pulmoner kapak: Sağ ventrikül çıkım yolunda infundibulum mevcut olup, pulmoner valfin yaprakçıklarını destekleyen sirküler bir kas yapısıdır. Pulmoner kapağın yaprakçıklarının semilunar şekli yüzünden bu kapağın klasik anlamda bildiğimiz sirküler bir anulusu yoktur. Yaprakçıklar muskuloarteryel bileşkeyi kendileri gibi semilunar bir şekilde geçerek tutunurlar. Bu nedenle tek bir anulus yerine, pulmoner kapakta anatomik olarak üç farklı anulus ayırt edilebilir. Yaprakçıklar, fibröz bir çekirdek etrafına sarılmış endokardium katlantılarıdır. Superiorda, pulmoner trunkusun sinotubular kabarıklığı yaprakların periferal birleşme seviyesini belirler (komissürler). Ventriküloarteryel bileşkede ikinci bir halka mevcuttur. Üç yaprakçığın bazal ataşmanlarının infundibuler kasa birlikte tutunduğu yerde üçüncü bir halka

mevcuttur. Bu halkaların hiç biri, valfin açılıp kapanmasına izin verebilmesi için, kendisi gibi semilunar yapıda olması gereken yaprakçıkların tutunma yerlerine karşılık gelmez. Ancak hemodinamik ventriküloarteryel bileşkeyi belirleyen bu semilunar ataşmanlar, birinci halkadan başlayıp ikinci halkayı geçerek üçüncü halkaya ulaşır ve geri gelirler.

Aortik Kapak: Aort kapağı semilunar bir kapak olup morfolojik olarak pulmoner kapağa benzer. Ayrı bir anulusu yoktur. Merkezi pozisyonundan ötürü tüm kardiyak bölme ve kapaklarla ilişkilidir. Esas olarak 3 semilunar yaprakçıktan oluşur. Pulmoner kapaktaki gibi yaprakçıkların tutunma sahaları ventriküloarteryel bileşkeyi eğri bir çizgi halinde geçer. Her yaprakçığın aortaya ve ventriküle tutunması söz konusudur. Her yaprakçığın arkasında aort duvarı bir çıkıntı yaparak valsalva sinüsünü oluşturur. Yaprakçıkların kendisi merkezde bir koaptasyon çizgisinde birleşirler ve merkezinde kalınlaşmış bir nodül olan Arantius nodülü bulunur. Periferinde komissürlerin komşuluğunda, koaptasyon hattı daha incedir ve normal olarak küçük perforasyonlar bulunabilir. Sistol esnasında, aortik lümenin merkezinden uzaklaşır, diastolde ise pasif olarak aortanın merkezine doğru düşerler. Normal kapak morfolojisinde, her üç kapakta koaptasyon hattında birleşir ve kan sütununun ortadan ventriküle regurjitasyonunu engellerler.

Üç aortik sinüsten ikisi koroner arter verir ve buna göre adlandırılırlar: Sağ, sol ve nonkoroner sinüs. Nonkoroner ve sol koroner yaprakçıklar arasındaki komissür aortomitral devamlılık sahasındadır. Bu komissürün sağında, nonkoroner yaprakçık sol ventrikül çıkım yolunun posterior divertikulumunun üzerine yapışır. Burada kapak sağ atriyal duvar ile ilişkilidir. Nonkoroner yaprakçığın yapışma sahasının altından nonkoroner ve sağ koroner yaprakçık arasındaki komissüre doğru ilerlediğinde, yapışma sahası AV nodu içeren atriyal septum parçasının tam üzerine denk gelir. Nonkoroner ve sağ koroner yaprakçıklar arasındaki komissür doğrudan aşağı geçen AV demeti ve membranöz ventriküler septumun üzerine denk gelir. Sağ ve sol koroner yaprakçıklar arasındaki komissüre doğru yükselmeden önce sağ koroner yaprakçığın ataşmanı santral fibröz cisim boyunca alçalır. Bu komissürün altında, aorta duvarı, subaortik çıkımın en üst parçasını oluşturur. Bu bölgeden yapılacak bir insizyon aorta ve pulmoner trunk'ın birbirlerine bakan yüzleri arasındaki boşluktan geçer. Birbirine bakan sol ve sağ yaprakçıklar bu komissürden alçalırken, sol ventrikülün dış kas

tabakasına yapışırlar. Normal bir kalpte bu bölgenin sadece küçük bir kısmı gerçek çıkım septumudur. Çünkü hem pulmoner hem de aortik kapaklar kendilerine ait myokard katları ile desteklenirler.

Kapakta Darlık: Bir kapağın mevcut yüzey alanında azalma, darlık olarak adlandırılır. Anlamli darlık, kişinin efor kapasitesini ve yaşam kalitesini etkiler. İleri derecede darlığı olan bir kişide ise hayatı tehdit edici patolojiler ve enfektif endokardit riski ortaya çıkmaktadır.

	Aortik Stenoz	Mitral Stenoz	Triküspit Stenozu
Kapak Alanı (cm ²)	< 1.0	< 1.0	-
İndekslenmiş Kapak Alanı (cm ² /m ² BSA)	< 0.6	-	-
Ortalama Gradyent (mmHg)	> 40 ^a	> 10 ^b	≥ 5
Maksimum Jet Akım Hızı (m/s)	> 4.0 ^a	-	-
Hız Oranı	< 0.25	-	-

Tablo 2.1: Ciddi kapak stenozunun ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi (BSA: vücut yüzey alanı, a: normal kardiyak output/transvalvüler akım olan hastada, b: normal sinüs ritminde olan hastalarda, kalp hızına göre değerlendirilmesi faydalıdır) (10).

Kapak alanındaki darlığı tedavisi bulunduğu kapağa göre kısmi farklılıklar arz edebilmektedir. Klinik olarak uygun mitral stenozlu hastalarda balon veya cerrahi komissürotomi hastanın mekanik kapağa olan ihtiyacının geriye atılması veya ortadan kaldırılması açısından uygun bir seçenektir. Diğer seçenek ise kapağın replasmanıdır. Mitral kapağın mekanik veya biyolojik bir kapak ile replasmanına hastanın mevcut durumu ve ihtiyaçları göz önüne alınarak hasta ve cerrahın ortak değerlendirmesi sonucu karar verilir. Mekanik kapağın daha uzun ömürlü olması önemli bir avantaj olmasına rağmen, hastanın ömür boyu warfarin kullanacak olması ve bu ilacın ciddi takip gerektirmesi dezavantajdır. Biyolojik kapak ise hamilelik beklentisi olan kadınlar, warfarin kullanması uygun olmayan veya kullanamayacağı düşünülen hastalar ve yaşam beklentisi kapak ömründen daha kısa olan ileri yaştaki hastalar için uygunken, genç hastalarda daha hızlı bozulması ve ömrünün nispeten daha kısa olması dezavantajdır.

Aort pozisyonunda ise stenozun en sık sebebi kalsifikasyondur. Bu nedenle sıklıkla tedavi kapağın replasmanı ile yapılabilmektedir. Mekanik veya biyolojik kapak tercihinde yukarıda bahsi geçen avantaj ve dezavantajlar mevcuttur. Balon valvüloplasti cerrahi veya transkateter aort kapak implantasyonu (TAVI) için bir köprü işlem olarak yapılabilir (10). TAVI işlemi, kapak replasmanı için yüksek risk taşıyan hastalarda, deneyimli bir ekibin olduğu uygun merkezlerde uygulanabilir.

Triküspit pozisyonunda stenozun en sık sebebi romatizmaldir. Tamir prosedürlerine uygun olmaması nedeni ile en sık tercih edilen tedavi kapak replasmanıdır. Replasman sıklıkla daha az tromboza sebep olduğu için biyoprotez ile yapılmaktadır.

Kapakta yetmezlik: Kapağın çeşitli nedenlerle tam olarak fonksiyon görememesine bağlı olarak kan sütununun regürjite olması şeklinde tanımlanır. Kalbin iş yükünü arttıran ve efor kapasitesini azaltan bir tablodur. Bulunduğu kapağa göre farklı şekillerde kendini gösterir.

Aort kapak yetmezliği; sıklıkla kapak yaprakçıklarının primer anomalilerine veya aort kökünün geometrisinin bozulmasına bağlıdır (10). Konjenital anomaliler özellikle aort kapağının iki yaprakçıklı olması durumu en sık ikinci nedendir. Cerrahi tedavi modalitelerine bakıldığında kapak tamiri, kök geometrisinin yeniden sağlanması ve kapak koruyucu cerrahi veya kapak replasmanı sayılabilir. Özellikle genç hastalarda nadir de olsa pulmoner kapakla replasman bir alternatiftir.

Mitral kapakta yetmezlik; Primer ve sekonder olarak iki başlık altında değerlendirilir. Primer mitral kapak yetmezliği, mitral kapak aparatusun komponentlerinde meydana gelmiş olan intrinsik bozuklukları kapsar. Sekonder mitral yetmezlik, fonksiyonel mitral yetmezlik olarak da adlandırılır. Subvalvüler aparatusun geometrisinin, sol ventrikül genişlemesi veya remodeling (KAH veya idyopatik kardiyomyopatiye bağlı) nedeni ile bozulmasına bağlı ortaya çıkar. Papiller adale rüptürüne bağlı akut gelişen mitral yetmezliği acil cerrahi endikasyondur. Tamir prosedürleri ve ring anuloplasti uygun olan her hastada ilk tercih olmalıdır. Tamirin mümkün olmadığı hastalarda kapak replasmanı düşünülmelidir. Sekonder mitral yetmezlikli olgularda altta koroner arter hastalığı mevcutsa kapak ve koroner girişimi

aynı seansta planlanmalıdır. Kardiyomyopati ve sol ventrikülün genişlediği durumlarda etyolojiye yönelik tedavi protokolleri tercih edilmelidir.

Triküspit kapakta regürjitasyon: Normal popülasyonda da tespit edilebilir. Patolojik triküspit yetmezliği sıklıkla anuler dilatasyon, volüm yükü veya sağ ventrikül basıncının artmasına bağlı tethering gibi sekonder bir etyolojiye sahiptir. Basınç artışı sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon, daha nadir olarak cor pulmonale veya idiyopatik pulmoner hipertansiyona bağlı olabilir. Sağ ventrikül volüm yükü, atriyal septal defekt veya sağ ventrikülün intrinsek bir hastalığına bağlı olabilir. Cerrahi tedavisinde ilk tercih sütür veya ring anuloplastidir. Kapak tamirine ek olarak tamamlayıcı girişimler düşünülebilir. Tamire uygun olmayan hastalarda biyoprotez ilk tercih olmak üzere kapak replasmanı düşünülmelidir.

2.1.3 Ekstrakorporal Dolaşım

2.1.3.1 Ekstrakorporal dolaşım

Kalp cerrahisinin tarihi boyunca belki de katettiği en zorlu yol kalbin durdurulmasına imkan verirken vücudun beslenmesini sürdürmesini sağlayan ekstrakorporal dolaşımdır. İlk kullanımının üzerinden henüz sadece yarım asır geçmişken, milyonlarca insanın hayatı bu eşsiz cihazların yardımı ile kurtarılabilmektedir (11). Ancak bu süreç esnasında kan sürekli olarak endotelial olmayan bir yüzeye temas etmekte tekrar tekrar aynı süreçten geçerek vücuda yeniden verilmektedir. Perfüzyon devrelerin sentetik yüzeyleri ve operasyon sahasındaki yaralardan açığa çıkan maddeler inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Bu süreç ile kuvvetli bir trombotik uyarının yanı sıra, vazoaaktif ve sitotoksik maddelerin de üretim, salınım ve dolaşım aracılığı ile vücuttaki tüm organ ve dokulara ulaşmasına neden olmaktadır (12). Gerçekten trombojenik olmayan sentetik yüzeylerin geliştirilmesi ve inflamatuvar sürecin oluşmasının önüne geçilmesi ile ekstrakorporal dolaşım gelecekte çok daha fazla kullanım alanı bulacaktır.

2.1.3.2 Ekstrakorporal dolaşım ve inflamatuvar sürecin başlaması

Cerrahi ve ekstrakorporal dolaşımın yarattığı travma hücrel ve humoral kan elemanlarını etkileyerek inflamatuvar yanıtı başlatır. Bu esnada mikroemboli, hemostazda bozulma izlenebilir. Yaygın bir inflamatuvar cevap oluşur. Sitokinlerin

endotelial hücreleri aktive etmesinin ardından nötrofiller etkilenir. Kanın endotel olmayan yüzey ile teması ekstrakorporal dolaşımın oluşturduğu reaksiyonun ana sebebidir. Ek olarak arteriyel akım paterninin değişmesi, doku iskemisi ve reperfüzyonu, hipotermi, anemi ve kullanılan antikoagulan ajanlar gibi diğer faktörler de doku hasarı ve inflamatuvar yanıtın oluşmasında rol sahibidir (13). Ekstrakorporal dolaşım sonlandırıldıktan sonra dahi başlamış olan süreç devam edebilir ve farklı klinik tablolardan sorumlu olabilir (14).

2.2 Tiroit Hormon Sistemi

Tiroit bezi tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) adında iki ilişkili hormon salgılar. Tiroit hormon reseptörleri α ve β üzerine etki ederek hücrel diferansiasyon da kritik bir rol oynar. Erişkinde ise termojenik ve metabolik hemostazı sağlar (15).

2.2.1 Embriyoloji

Embriyonik tiroit bezi, foramen cecum'un endoderminden gelişir. Kaudale ilerleyerek küresel foliküllerin olduğu iki demet oluşturmak üzere uzar. Foliküller proliferasyon olarak tiroit bezinin loblarını oluşturur.

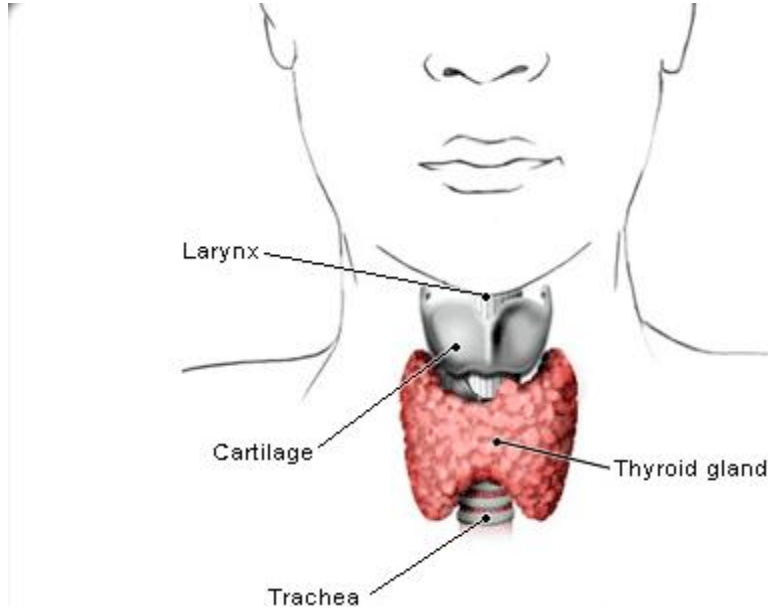
Ektopik tiroit dokusu dilin tabanında veya tiroglossal kanalda kalabilir. Diafragma kadar ilerleyebilir. Tiroglossal kanal kisti orta hatta fluktuasyon veren dilin dışarı çıkarılması ile yükselen bir kitledir (15).

2.2.2 Anatomi

Krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında trakeanın önünde yerleşimli bir isthmus ile birleşen iki lobdan oluşan bir bezdir. Erişkinde tiroit bezi 15-20 gram ağırlığında olup 4 cm uzunluğunda, 2 cm genişliğinde ve 1,5 cm derinliğindedir. Tiroit bezinin her kutbunun posteriorunda bir adet olmak üzere dört adet paratiroid bezi bulunur. Bu bezler paratiroid hormonu üretirler. Rekürren laringeal sinir, trakeoözofageal oluk boyunca yukarıya doğru seyredir. Her tiroit lobunun arkasından geçtikten sonra larenksi innerve eder.

Tiroit bezi büyüdüğünde, sternotiroid kasının trakeaya tutunması yukarı genişlemeyi engeller. Bezin lateral ve posterior kısımlarındaki büyüme aşağıya doğru

ilerleyebilir. Üst mediastene uzanarak trakea ve torakal çıkım yolundaki venlere bası yaratabilir (15).



Şekil 2.4: Tiroit bezinin anatomik yerleşimi

2.2.3 Histoloji

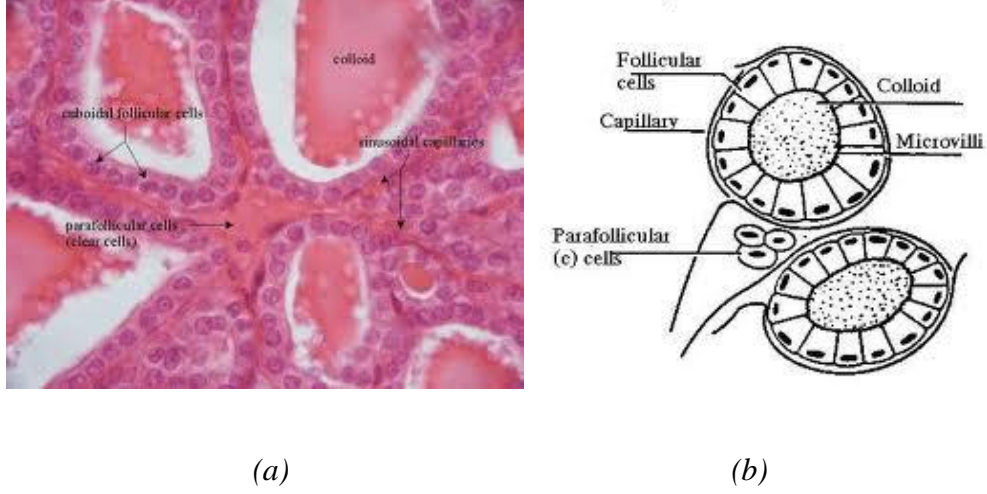
Tiroit dokusu, demetler halinde yerleşmiş küresel foliküllerden oluşur. Bu foliküllerin her biri, tiroisit adı verilen tek sıra foliküler epitel ile çevrili olup lümeninde kolloid madde mevcuttur (Şekil 2.5-a). Kolloidin ana bileşeni tiroglobulin olup tiroisitlere spesifik bir proteindir. Parafoliküler C hücreleri, nöral krestten köken alırlar ve kalsitonin üretirler. Foliküller arasında yaygın bir şekilde izlenirler.

Tiroisitlerin lümeneye bakan yüzündeki mikrovilluslar tiroit hormonlarının sentez ve sekresyonunda aktif rol oynarlar. Folikül demetlerinin etrafı yaygın bir kapiller damar ağı ile çevrilidir (Şekil 2.5-b). Bu kapillerler sempatik ve parasempatik sinirlerle innervedir.

2.2.4 Fizyoloji

Tiroit bezi içerisinde çok sayıda küresel folikül bulunur. Bu foliküllerin içinde, tiroit hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulinden (Tg) zengin proteinöz bir sıvı bulunur. Tiroit foliküler hücreleri polarizedir. Bazolateral yüzey kan akımına komşu iken, apikal yüzeyleri foliküler lümeneye bakar. Tiroit hormonuna olan ihtiyacı (TSH)

düzenler. TSH foliküler hücrelerin bazolateral yüzeyinde bulunan reseptörüne bağlanarak foliküler lümeninden Tg reabsorbsiyonunu sağlar. Sitoplazmada proteoliz meydana gelir ve tiroit hormonları kan akımına salınır (15).



Şekil 2.5: Tiroit bezinin histolojik preparat görüntüsü (a), Tiroit bezinin histolojik görüntüsünün şematize edilmiş hali.

2.2.4.1 Tiroit hormon sentez ve sekresyonu

İyotun beslenme ile alınan formları olan iyodit (I⁻) veya iyodat (IO₃⁻) sindirim kanalından emilerek ekstraselüler sıvıya yayılır. Amerika Birleşik Devletlerinde ortalama günlük iyot alımı 150 µg civarındadır. Bunun en önemli sebebi iyotlu tuzun yaygın kullanımınıdır. Dolaşımdaki iyodit, sodyum iyodit simporteri aracılığı ile aktif olarak tiroisitlere taşınır. Tiroisitlerin içinde iyodit, tiroit peroksidazın katalizlediği bir süreçle hızla oksidize edilir. Organifikasyon adı verilen süreç ile monoiyodotirozin ve diiyodotirozin elde edilir. Tiroit peroksidaz monoiyodotirozin ve diiyodotirozin rezidülerinin eşleşmesini katalizleyerek T₄ ve T₃ oluşturur. T₄ ve T₃, Tg proteolizisi ile sekrete edilir. Bu hidrolitik süreç aşırı miktarda iyot veya lityuma maruz kalınması durumunda inhibe olabilir. Normal şartlar altında her gün dolaşıma yaklaşık 100 µg T₄ ve 5 µg T₃ salınır.

2.2.4.2 Tiroit hormonlarının taşınması ve metabolizması

Dolaşımdaki tiroit hormonlarının %99'dan fazlası 3 sınıf plazma proteinlerine bağlıdır. Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ana taşıyıcı protein olarak görev yapar.

Tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ise T4 ve T3'ün kanda taşınmasında daha az görev alır. Gebelik ve farmakolojik dozlarda östrojene maruz kalmak TBG seviyesini arttırabilir. Aynı durum hepatit, ailevi TBG fazlalığı ve 5-florourasil, tamoksifen ve metadon gibi ilaçlara maruz kalınması durumunda da geçerlidir. Tezat olarak, sistemik hastalıklar, ciddi karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom ve androjenler, glukokortikoidler ve yavaş salınımlı nikotinik asit gibi tedavilerde TBG seviyesi düşebilir. Total T4 ve T3 seviyeleri TBG' deki değişikliklerden etkilenirken serbest T4 ve serbest T3 seviyeleri sabit kalır.

Ailevi disalbuminemik hipertiroksinemi otozomal dominant bir bozukluk olup T4'ü daha yüksek bir afinite ile bağlayan albumin üretimi ile karakterizedir. Etkilenen bireylerde total T4 seviyeleri yüksek izlenirken serbest T4 seviyeleri normaldir.

Hedef dokulardaki T3'ün %80'den fazlası deiyodinaz enzimi ile T4'ten her iki çeşit T3 üretilmesi ile elde edilir. Bu durum dolaşımdaki T3 ve biyolojik olarak inaktif olan revers T3 seviyelerini etkiler. Deiyodinaz aktivitesi sistemik hastalıklardan, iyodit içeren bileşiklerden (amiodaron ve radyokontrast ajanlar gibi), glukokortikoid tedavisi ve selenyum yetmezliğinden etkilenir.

Tip 2 deiyodinaz pituiter bez ve beyinde bulunurken tip 3 deiyodinaz santral sinir sisteminin glial hücrelerinde bulunur. İç halka monodeiodinasyonu ile tiroit hormonunu inaktif hale getirir. Bu süreçte T4 inaktif revers T3 (rT3) ve T3 inaktif diiyodotironine (T2) dönüştürülür. Tip 3 deiyodinaz plasenta da bulunur ve gebelerde tiroksin dozunun arttırılma ihtiyacından sorumludur.

2.2.4.3 Tiroit fonksiyonlarının kontrolü

Tiroit dokusunun büyümesi, tiroit hormonlarının sentez ve sekresyonundan hipotalamus ve pituiter bez sorumludur. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), hipotalamusta sentezlenir ve pituiter beze taşınır. Burada tirotopik hücrelerdeki reseptörleri ile birleşerek TSH'nin sentez ve sekresyonunu uyarır. TSH, α ve β subünitelerinden oluşur. α subünitesi diğer glikoprotein yapıları hormonlar (folikül stimüle edici hormon, lüteinizan hormon ve insan koryonik gonadotropin) ile ortaktır. β subünitesi ise TSH için spesifiktir. Dolaşım yolu ile tiroit bezine ulaşır. Burada tiroitler üzerinde bulunan TSH reseptörlerine bağlanır. TSH'nin reseptörüne bağlanması

iyodit transportunu, organifikasyonu, tiroglobulin hidrolizini ve tiroit hormonlarının sekresyonunu uyarır. Dolaşımdaki T4 ve T3, hem hipotalamus hem de pituiter bez seviyesinde negatif geribesleme oluşturarak TRH ve TSH'nin sentez ve sekresyonunu inhibe eder.

2.2.4.4 Tiroit hormonlarının etkileri

Tiroit hormonlarının bağlandığı reseptörler, nükleer reseptör ailesinin üyeleri olup tiroit hormonlarına cevap veren genlerin ekspresyonunu regüle eder. Tiroit hormon reseptörlerinin izoformları ($\alpha 1$, $\beta 1$, ve $\beta 2$); tiroit hormonlarına yanıt veren genlerin transkripsiyon kontrol bölgelerinde spesifik oligonükleotid sekanslarına bağlanır. Örneğin T3, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ekspresyonunu arttırarak LDL kolesterol indirgenmesini arttırır. Myokarda T3; myozin ağır zincirini ve sarkoplazmik retikulum adenozin trifosfatazını etkileyerek myosit kontraktilesini ve relaksasyonunu arttırır. Kardiyak ileti sisteminde, T3; sinoatriyal nod depolarizasyonunu ve repolarizasyonunu değiştirirerek kalp hızını etkiler. Tiroit hormonlarının diğer fizyolojik etkileri arasında mental uyarılmışlık, solunum kontrolü, gastrointestinal motilite ve kemik döngüsü sayılabilir. Fetal gelişim esnasında beyin ve iskelet gelişiminde tiroit hormonları önemli rol oynar (15).

2.2.5 Tiroit Hastalıkları

2.2.5.1 Hipotiroidi

Hipotiroidi hastaları; yorgunluk, kilo alımı, soğuk intoleransı, konstipasyon, hafif diastolik hipertansiyon, daralmış nabız basıncı ve bradikardi ile başvurabilirler. Hipotiroidi de serum TSH seviyeleri yükselirken, periferik tiroit hormon seviyeleri düşer. Etyolojiler arasında otoimmün tiroit bez yetmezlikleri, iatrojenik ve tiroidektomi sayılabilir. Tedavisinde T4 replasmanı yapılabilir. Subklinik hipotiroidi de serum TSH seviyesi yükselirken periferik serbest tiroit hormon seviyeleri yüksektir. Subklinik hipotiroidi hastaları genellikle asemptomatik yada hafif semptomatiktir. Serum TSH seviyesi 10mIU/L'den fazla olan hastalar ve 4.5-10mIU/L olan semptomatik hastalar, yüksek kardiyovasküler riski olan ve/veya tiroit otoimmünitesi olan hastalar tedavi edilmelidir (16).

2.2.5.2 Hipotiroidi ve Kardiyovasküler Hastalık

Hemodinami

Hipotiroidi; artmış sistemik vasküler rezistans, normal veya azalmış istirahat kalp hızına, azalmış kontraktilite ve kardiyak output'a neden olur. Ek olarak, diastolik basınç artar ve nabız basıncı daralır. Strok volüm ve kalp hızındaki azalmaya bağlı olarak kardiyak output %30-40 kadar azalır (17). Ötiroidinin sağlanması ile hemodinamik değişiklikler düzelir (18).

Kardiyovasküler Risk

Hipotiroidi tablosunda ateroskleroz ve koroner arter hastalığı hızı artar. Bu durum diastolik hipertansiyon, bozulmuş endotel fonksiyonları ve hiperkolestrolemi ile ilişkilendirilebilir. Hipotiroidili hastaların %20'sinde belirgin diastolik hipertansiyon görülür. Diastolik basınçtaki artış, sistemik vasküler rezistans ve artmış arteriyel sertlik, T4 replasman tedavisi ile geriler. Aşkar hipotiroidi; hiperhomosisteinemi, artmış C-reaktif protein seviyeleri ve koagülasyon parametrelerinde değişiklikler ile ilişkilidir (19). Subklinik hipotiroidide, karotis arter intima-media kalınlığında artış T4 replasman tedavisi ile geriler (20).

Hipotiroidi hastalarında lipit metabolizması bozulur. Hastaların önemli bir kısmında LDL ve total kolesterol seviyeleri yükselir (21) LDL seviyesindeki artışın en önemli sebebi karaciğerdeki LDL reseptörlerinin azalması sonucu azalan fraksiyonel LDL kleransıdır. Apolipoprotein B ve lipoprotein(a) seviyeleri de hipotiroidi de artar. Trigliserit ve çok düşük dansiteli lipoprotein seviyeleri normal veya yükselmiş olabilir. HDL düzeyindeki değişiklikler farklılık gösterebilir (22). Ötiroidi sağlandığında lipit düzeylerindeki bu değişiklikler düzelir.

Kardiyak Yapı ve Fonksiyon

Hipotiroidi de dinlenme esnasında sol ventrikül diastolik disfonksiyonu izlenir. Egzersiz esnasında ise hem diastolik hem de sistolik disfonksiyon gözlenir. Aşkar hipotiroidi de sol ventrikül distolik fonksiyonlarındaki bozulma, myokardın gevşemesinde yavaşlama ve erken ventriküler doluşun bozulması şeklinde kendini gösterir (19). Daha önceden myokard dokusunda bozulma izlenen yaşlı hastalarda

belirgin hipotiroidi diastolik kalp yetersizliğine sebep olabilir. T4 replasman tedavisi fonksiyonel anomaliyi düzelterek hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları iyileştirir. Sublinik hipotiroidisi olan hastalarda da istirahat esnasında sol ventrikülde diastolik disfonksiyon izlenebilir. T4 replasmanı ile düzelme sağlanabilir (20).

Belirgin hipotiroidisi olan hastaların yaklaşık %25'inde perikardiyal efüzyon izlenebilir. Bu durum kapiller permeabilededeki artışa, albumin dağılımındaki değişikliklere ve bozulmuş lenfatik drenaja bağlıdır (23). Perikardiyal efüzyon yavaş gelişir ve nadiren hemodinamik stabiliteyi bozar ancak tamponad izlenen istisna vakalar bildirilmiştir (24). Hormon replasman tedavisini takiben 2-3 ay içinde perikardiyal efüzyon gerileyerek kaybolur (23).

Ritim

Hipotiroidiye bağlı EKG değişiklikleri arasında sinüs bradikardisi, düşük voltaj kompleksleri (küçük P dalgası veya küçük QRS kompleksleri), PR ve QT aralıklarında uzama, T dalgalarında düzleşme veya ters dönme sayılabilir (25). Hipotiroidiye bağlı ventrikül ileti bozuklukları bildirilmiştir.

2.2.5.3 Hipertiroidi

Tirotoksikoz veya hipertiroidi, serum serbest tiroit hormon seviyelerinde artış (T3 ve/veya T4) ve TSH seviyelerinde azalma olarak tanımlanır. Tirotoksikoz; otoimmün hastalıklar, tiroit nodülü veya ekzojen tiroit hormonu alınmasına bağlı olabilir. Hipertiroidi hastaları sıklıkla palpasyon, sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, sistolik hipertansiyon, genişlemiş nabız basıncı, egzersiz intoleransı ve efor dispnesi gibi kardiyovasküler semptom ve belirtiler gösterir. Yorgunluk, kilo kaybı ve diyare izlenebilir. Hipertiroidi tedavisinde; antitiroid ilaçlar (metimazol, karbimazol ve propiltiourasil), beta blokerler, radyoaktif iyot ve cerrahi uygulanabilir.

Sublinik hipertiroidi ise azalmış serum TSH seviyelerine karşılık, normal periferik serbest tiroit hormon seviyelerinin olması olarak tanımlanır. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir fakat hipertiroidi ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır (20). Serum TSH seviyesi süprese olan (TSH <0.1mIU/L) hastalarda tedavi önerilmektedir (26).

2.2.5.4 Hipertiroidi ve kardiyovasküler hastalık

Hemodinami

Tiroit hormonlarının etkisi ile aşikar hipertiroidide meydana gelen hemodinamik değişiklikler arasında; sistemik vasküler rezistansta azalma, kalp hızında artma, önyükte ve kalp hızında artış sayılabilir (23,27). Tiroit hormonu aracılı vasküler düz kaslarda relaksasyon ve endotelial nitrik oksit üretiminde artış nedeni ile hipertiroidide sistemik vasküler rezistans düşer (28-29). Sistemik vasküler rezistanstaki azalma renin-angiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek plazma hacminde kalbin önyükünde artışa sebep olur. Tiroit hormonları aynı zamanda eritropoietin salınımını yükselterek kan hacmini ve önyüğü arttırlar (30). Önyükteki artış ve sistemik vasküler dirençteki azalma kardiyak outputun artmasına neden olur. Kontraktilitedeki artış ve istirahat kalp hızının yükselmesi kardiyak outputun artmasını sağlar. Bu durum hipertiroidili hastalarda normalden %50 ila %300 arasında fazla olabilir (31-32). Hipertiroidinin tedavisi ile hemodinamik değişiklikler geriler.

Kardiyovasküler Risk

Sistolik hipertansiyon, hipertiroidili hastaların %30'unda izlenir (33). Sistolik basınçtaki artışın sebebi önyük ve kardiyak outputtaki artış ve arteriyel kompliyansına azalmasıdır (34).

Kardiyak Yapı ve Fonksiyon

Sol ventrikül hipertrofisi, hipertiroidi ile ilişkili olabilir (35). Hipertiroidi de meydana gelen hemodinamik değişiklikler, kalbin iş yükünde artışa ve zaman içinde kardiyak hipertrofiye neden olabilir (36). Hipertiroidi de, distolik relaksasyonda artış izlenebilir. Kısa dönemde diastolik fonksiyonlarda düzelme olabilir. Uzun dönemde ise kronik tirotoksikoz sol ventrikül hipertrofisini ve diastolik disfonksiyonunu artırır (37).

Aşikar hipertiroidide izlenen egzersiz intoleransı ve dispne, kalp hızının ve ejeksiyon fraksiyonunun arttırılmamasına veya egzersiz esnasında sistemik vasküler dirençte meydana gelen ek azalmaya bağlı olabilir. Hipertiroidi hastalarında iskelet ve solunum kaslarında da egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açan zayıflık izlenebilir.

Subklinik hipertiroidizm de egzersiz toleransını azaltır (20). Hipertiroidinin tedavisi egzersiz toleransını ve efor dispnesini düzeltir (38).

Ritim

Hipertiroidili hastaların %40'ında sinüs taşikardisi gelişir. Bu hastalar ötiroidik hale geldiklerinde taşikardi düzelir (39). Subklinik hipertiroidili hastalarda da kalp hızı yüksek olabilir (20). Atriyal fibrilasyon aşikar hipertiroidide en sık görülen ikinci artimi olup hastaların %10-15inde izlenir ve prevalansı yaşla birlikte artar (40). Subklinik hipertiroidili hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme riski yüksektir (20,41). Aşikar hipertiroidili hastalarda atriyal fibrilasyon gelişme ihtimalini belirleyen faktörler arasında; ileri yaş, kalp yetmezliği öyküsü, diyabet, hipertansiyon ve EKG'de sol ventrikül hipertrofisi bulguları sayılabilir. Aşikar hipertiroidili hastaların üçte ikisinde sinüs ritmi sağlanabilirken ileri yaş ve atriyal fibrilasyon süresinin uzaması halinde inatçı aritmi ihtimali artar (42). Subklinik hipertiroidili hastalarda tedavi ile atriyal fibrilasyon, normal sinüs ritmine dönebilir (26).

2.2.5.5 Amiodaron ve Tiroit Hormonları

Amiodaron, iyottan zengin benzofuranik asit bir antiaritmik ilaç olup, uygulandığı hastaların yaklaşık %15-20'sinde hipotiroidi veya hipertiroidi yaratarak tiroit fonksiyonlarını bozar. Amiodaron'un tetiklediği hipotiroidi, tiroit bezinin sürekli bir şekilde iyot kaynaklı inhibisyonu sonucunda ortaya çıkar ve önceden varolan tiroit otoimmüitesi olan hastalarda daha sıktır (43). T4 replasmanı ile tedavi edilir. Amiodaron'un deiyodinaz aktivitesini azaltması ve bunun sonucu olarak T4'ün aktifi biçimi olan T3'e dönüşümünün azalması nedeni ile sıklıkla yüksek dozlarda T4'e ihtiyaç duyulur.

Amiodaron'un tetiklediği hipertiroidinin iki tipi mevcuttur:Tip 1'de iyot kaynaklı hipertiroidi izlenirken, tip 2 de destrüktif tiroidit ortaya çıkar. Ayrımları zordur. Tip 1'in tedavisinde antitiroid ilaçlar kullanılırken tip 2'nin tedavisinde glukokortikoidler, beta blokerler kullanılır ve nadiren tiroidektomi gerekebilir (44). Amiodaron tedavisi başlanmadan önce tiroit fonksiyon testleri yapılması ve tiroit peroksidaz antikörlerinin araştırılması ve bu takiplerin amiodaron tedavisi esnasında her altı ayda bir yenilenmesi gereklidir (45).

Konjestif kalp yetmezliği ve Tiroit hormonları

Kalp yetmezliği olan hastalarda serum T3 seviyesinin düşük olması en sık anomali olup hastaların %10 ila 30'unda görülür (46). Kalp yetmezliğinde ortaya çıkan tiroit fonksiyon bozukluğu Ötiroid hasta sendromu ile uyumludur. T3 seviyesindeki düşüşün bir adaptasyon mekanizması mı yoksa bir problem mi olduğu belli değildir (47). Bu grup hastalarda tiroit hormon tedavisinin rolü de tartışmalıdır. Tedavinin amacı sol ventrikül fonksiyonlarının iyileştirilmesi, remodeling ve mikrosirkülasyonun artırılmasıdır.

2.2.5.6 Ötiroid hasta sendromu

Ötiroid Hasta Sendromu, tiroit harici hastalıklar veya açlık nedeni ile serum TSH, serum tiroit hormon ve doku tiroit hormon seviyelerinde değişiklikler izlenen hastaları ifade eder. Esas olarak tiroit bozukluğu yoktur ancak TSH sekresyonunda, tiroit hormonlarının sekresyon, taşınma ve metabolizmasında değişiklikler izlenmektedir (48).

Hafif ve orta şiddette hastalıkta, serum total T3 ve serbest T3 seviyeleri ile doku T3 seviyeleri, T4'ün çevre dokularda (özellikle de karaciğerde) T3'e çevrilmesindeki azalmaya bağlı olarak düşer. Karaciğerde deiyodinaz tip I aktivitesinde azalma gösterilmiştir. Sıklıkla serum serbest T4 ve TSH seviyeleri referans aralığında kalır.

Şiddetli hastalıkta ise serum total T3 ve serbest T3 seviyelerindeki azalmaya ek olarak, total T4 miktarı da azalırken T3 resin alımı artar. Sonuncu değişiklik, tiroit hormonlarının taşıyıcı proteinlerine bağlanması azalmasının sonucu olup bu duruma protein sentezindeki bozulma ve dolaşımdaki protein bağlanmasını inhibe edici maddeler neden olabilir. Serbest T4 seviyeleri normal, azalmış veya artmış olabilir. Serum TSH seviyeleri normal veya hafif azalmış izlenebilir.

Tiroit harici hastalığın iyileşmeye başlaması ile serbest T4 azalmaya başlarken TSH yükselir. Karaciğerde protein sentezinin düzelmesi ve dolaşımda protein bağlanmasını inhibe eden maddelerin kaybolması ile, serum serbest T4 seviyesi geçici olarak azalırken kompensatuar olarak serum seviyesinde artışı olur ve bu durumu normalizasyon takip eder. Serum T3 seviyeleri de normalleşir.

Ötiroid hasta sendromu hipotiroididen farklıdır. Ötiroid hasta sendromunda, serum T3 seviyesi T4 seviyesine göre göreceli olarak daha çok düşer, T3 resin alımı yüksek olma eğilimindedir ve TSH hastalık esnasında normal veya hafif düşük, iyileşme fazında ise hafif yüksektir. Primer hipotiroidide, serum T4 seviyesi T3 seviyesine göre göreceli olarak daha düşüktür. T3 resin alımı düşük olma eğilimindedir ve TSH yükselmiştir. Ötiroid hasta sendromunda serbest T4 genellikle normal ve rT3 yükselmiştir. Hipotiroidi de ise serbest T4 ve rT3 azalmıştır (48).

III. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu prospektif çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2011 tarih ve 116 sayılı izni ile Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ağustos 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında elektif olarak koroner arter bypass greft (CABG) uygulanan 84 hasta üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı gönüllü onamları alındı. Hastalar postoperatif dönemde tedavi gerektiren aritmi ve atriyal fibrilasyona girmelerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I (n:66): Postoperatif ilk dört gün içinde aritmi veya atriyal fibrilasyona girmeyenler ve Grup II (n:18): Postoperatif ilk dört gün içinde aritmi veya atriyal fibrilasyona girenler olarak oluşturuldu.

Acil operasyona alınan hastalar, böbrek veya karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar, ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında olanlar, operasyon öncesi enfeksiyon öyküsü olan, tiroit hormonu kullananlar, bilinen tiroit hastalığı olanlar veya tiroit cerrahisi geçirenler, ek kardiyak cerrahi ve major vasküler cerrahi planlananlar, malignensi veya kaşeksisi olanlar, kalp harici bir nedenle yoğun bakımda kalan hastalar ve preoperatif altı ay içinde amiodaron kullanmış olanlar çalışmaya alınmadı.

Anestezi: Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen saturasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ radial artere 20 G branül yerleştirildi. Anestezi

indüksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0,2-0,3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O₂) 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. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum i.v. yoldan yapıldı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Bypass ve miyokardiyal koruma: Kardiyopulmoner bypass için roller pompa (Stöckert S5, Münih, Almanya), heparin kaplı olmayan oksijenatör (Trillium Affinity NT Oxygenator, Minneapolis, ABD), 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. Kardiyopulmoner bypass 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 klempini takiben, 4:1 kan-kristaloit 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. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. Kardiyopulmoner bypass'ın 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 transfüzyonu uygulandı. Kardiyopulmoner bypass 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 median sternotomi ile operasyonlar gerçekleştirildi. Bütün operasyonlarda distal ve proksimal anastomozlar krossklemp

altında yapıldı. Krossklemp kaldırılmadan önce retrograd sıcak kan kardioplejisi verildi. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda radyal arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda preoperative dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı pulse oximetri ile tekrar değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya pulse oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı.

Postoperatif Takip: Postoperatif tüm hastalar yoğun bakım ünitesine alındılar. Hastaların tamamında arteriyel tansiyon takibi, pulsoksimetre, idrar çıkımı ve sürekli ritim monitörizasyonu yapıldı. Yoğun bakım sonrasında sürekli ritim monitörizasyonuna devam edildi. Ritim düzensizliği leyhine değişiklikleri olan hastalarda derhal 12 derivasyonlu EKG çekildi. Ayrıca hasta yoğun bakıma alınca ve postoperatif ilk dört gün ve taburculuk öncesinde rutin EKG kontrolü yapıldı.,

Şayet EKG’de hızlı osilasyonları olan düzensiz, fibrilatuar p dalgaları varsa atriyal fibrilasyon veya ebat, şekil veya zaman açısından düzensiz QRS kompleksleri mevcutsa ventriküler aritmi leyhine değerlendirildi. Bu çalışmada postoperatif herhangi bir dönemde ortaya çıkan aritmi hemodinamik stabiliteyi bozuyorsa veya bozma riski taşıyorsa tedavi gerektiren aritmi olarak değerlendirildi.

Tedavi gerektiren atriyal fibrilasyon veya ventriküler aritmi gelişen hastalara standart bir antikoagülasyon ve amiodaron protokolü uygulandı. Kan örneklerinin alınmasını takiben strok ihtimalini ortadan kaldırmak için düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin veya tinzaparin kilograma göre) günde iki kez subkutan uygulandı. Aynı zamanda amiodarone infüzyonuna başlandı. Yükleme dozu olarak 300 mg amiodarone, 150 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde 30 dakikada intravenöz olarak gönderildi. Ardından 900 mg amiodarone 300 ml %0,9 izotonik sodyum klorür solüsyonu içinde hazırlanarak 23,5 saatlik infüzyon ile idame edildi. İnfüzyonun bitimine iki saat kala oral 200 mg amiodarone tableti verilerek tedavi devam ettirildi. Günlük toplam 600 mg olarak üç eşit doz şekilde verildi. Hiçbir hastada kardiyoversiyon ihtiyacı olmadı. Hastalar, sinüs ritmine döndükten sonra taburcu edildi.

Kan Örneklerinin Alınması: Tüm hastalardan venöz olarak yoğun bakıma alınca (D0), 24 saat sonra (D1), 48 saat sonra (D2), 72 saat sonra (D3) ve 96 saat sonra (D4) olmak üzere kan örnekleri alındı. Hasta eğer antiaritmik tedavi ihtiyacı olan aritmi veya atriyal fibrilasyona girmişse antiaritmik tedavi başlanmadan önce bulunduğu güne göre son kan örneği alındı ve örnek alınması kesildi. Alınan örnekler 4500 devir/dakika hızla 10 dakika süreyle soğutmalı santrifüj cihazları ile santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve numuneler -86°C dolaplarda saklandı. Toplanan tüm numuneler tek bir gün ve kalibrasyonda çalışıldı. Serbest T3 ve Serbest T4 değerleri (Immulate 2000, Siemens AG Healthcare Sector, Erlangen, Germany) ölçüldü.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS 16.0 paket programında yapıldı. Her sürekli değişken için, normal dağılım Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı için gruplar arasındaki karşılaştırma tek yönlü Student T testi veya tek yönlü ANOVA (Varyans analizi) ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için Mann-Whitney U veya Wilcoxon testi uygulandı. Gruplar arasındaki kategorik değişkenler için ki-kare testi ile Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart sapma, medyan (minimum-maksimum) veya sayı ile yüzde değerler olarak verildi. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Bu çalışmaya elektif şartlarda operasyona alınan, ek hastalığı olmayan ve ek kardiyak veya major damar cerrahisi cerrahi planlanmayan ve hepsi kardiyopulmoner bypass altında izole koroner arter bypass cerrahisi yapılan, ek bir risk faktörü taşımayan (kaşeksi, malignensi vs) hastalar dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların %21,43'ünde (n=18) aritmi görüldü. Aritmilerin 12 tanesi atriyal fibrilasyon, 6 tanesi ventriküler aritmiydi

Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması $60,83 \pm 9,61$ (24-79 yaş arası) iken, Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması $66,61 \pm 6,63$ (51-75 yaş arası) ($p=0,019$) olarak değerlendirildi. Grup 2'de bulunan hastalar anlamlı olarak daha yaşlıydı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında; Grup 1'te 16 kadın (%24,2), Grup 2'de 6 kadın (%33,3) hasta mevcuttu ($P=0,437$). Diğer demografik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.1).

İntraoperatif veriler değerlendirildiğinde, Grup 1'deki hastalarda Grup 2'deki hastalara kıyasla daha fazla distal anastomoz yapıldığı (sırasıyla $2,79 \pm 0,69$; $2,28 \pm 0,96$; $p=0,013$) görülmektedir. Diğer intraoperatif veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.2).

Postoperatif veriler açısından bakıldığında; Grup 2'de yer alan hastaların ventilasyon süresi, Grup 1'e (sırasıyla $7,89 \pm 2,99$; $6,71 \pm 1,98$; $p=0,05$) kıyasla anlamlı

olarak daha uzun idi. Diğer postoperatif veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastaların hiçbirinde serebrovasküler hadise, böbrek ve gastrointestinal sistem komplikasyonu gelişmedi. Her iki grupta kanama nedeni ile revizyon ve erken mortalite görülmedi. (Tablo 4.3)

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların preoperatif ve postoperatif yoğun bakıma alınca D0, 24 saat sonra D1, 48 saat sonra D2, 72 saat sonra D3 ve 96 saat sonra alınan (Aritmi gelişen hastalarda aritmi örneği alındıktan sonra amiodaron infüzyonuna başlandığından numune toplanmasına son verilmiştir) T3 değerleri Tablo 4.4'te ve T4 değerleri Tablo 4.5'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1: Grupların Demografik Özellikleri

Veriler	Aritmi Gelişmeyen Grup (Grup 1)	Aritmi Gelişen Grup (Grup 2)	P değeri
N	66	18	
Yaş	60,83±9,61	66,61±6,63	0,019 *
Kadın Cinsiyet	16 (%24,2)	6(%33,3)	0,437
BSA	1,85 ± 0,09	1,86 ± 0,12	0,860
BMI	27,39±2,02	29,063± 2,84	0,265
EF	52,85±8,47	50,28±9,31	0,267
EF (%40'tan düşük olanlar)	9 (%13,6)	5 (%27,8)	0,154
Sigara Kullanımı	27 (%40,9)	9 (%50)	0,490
USAP	8 (%12,1)	1 (%5,6)	0,425
Diabetes Mellitus	18 (%27,3)	3 (%16,7)	0,357
Hipertansiyon	25 (%37,9)	6 (%33,3)	0,723
Obezite	11 (%16,7)	4 (%22,2)	0,585
KOAH	5 (%7,6)	2 (%11,1)	0,630
Preop MI	19 (%28,8)	6 (%33,3)	0,708
Hiperlipidemi	31 (%47)	6 (%33,3)	0,302

BSA: Vücut yüzey alanı, BMI: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, USAP: Unstabil angina pektoris, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, MI: Myokard infarktüsü

Tablo 4.2: Grupların İntraoperatif Özellikleri

Veriler	Aritmi Gelişmeyen Grup (Grup 1)	Aritmi Gelişen Grup (Grup 2)	P değeri
LIMA kullanımı	66 (%100)	17 (%94,4)	0,054
Kros-Klemp Süresi (dakika)	79,36 ±22,78	75,06 ±20,77	0,471
Bypass Süresi (dakika)	91,35±26,01	86,56 ±22,14	0,478
Ortalama Distal Anastomoz Sayısı	2,79 ± 0,69	2,28 ± 0,96	0,013 *

LIMA: Sol internal mamaryan arter

Tablo 4.3. Grupların Postoperatif Özellikleri

Veriler	Aritmi Gelişmeyen Grup (Grup 1)	Aritmi Gelişen Grup (Grup 2)	P değeri
Yoğun Bakımda Kalış Süresi (gün)	2,21±0,73	2,61 ±1,04	0,66
Ventilasyon Süresi (saat)	6,71 ± 1,98	7,89 ± 2,99	0,05 *
Hastane Kalış Süresi (gün)	6,89 ± 0,86	6,83 ± 0,51	0,691
Yoğun Bakımda İnotrop Kullanımı	5 (%7,6)	2 (%11,1)	0,630
Kanama Nedeni İle Revizyon	0 (%0)	1 (%5,6)	0,214

Tablo 4.4: Serbest T3 (fT3) değerlerinde günlere göre meydana gelen değişim

	Preop fT3	D0 fT3	D1 fT3	D2 fT3	D3 fT3	D4 fT3
Grup 1	3,17±0,74	2,06±0,85	1,61±0,60	1,73±0,71	1,81±0,69	2,06±0,87
Grup 2	3,07±0,65	1,81±0,87	1,44±0,69	1,04±0,87	0,25±0,52	0,08±0,24
P değeri	0,404	0,517	0,287	0,003	0,0001	0,0001

Tablo 4.5 Serbest T4 (fT4) değerlerinde günlere göre meydana gelen değişim

	Preop t4	D0 t4	D1 t4	D2 t4	D3 t4	D4 t4
Grup 1	1,14±0,19	1,24±0,23	1,41±0,38	1,27±0,25	1,17±0,21	1,16±0,23
Grup 2	1,09±0,16	1,26±0,22	1,56±0,34	1,00±0,62	0,49±1,37	0,13±0,38
P değeri	0,448	0,273	0,75	0,329	0,0001	0,0001

fT3 değerlendirildiğinde; grupların preoperatif değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,404). fT4 değerlendirildiğinde de benzer olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,448).

fT3 hormonunun postoperatif erken dönemde düşmesi beklenmekteydi ancak özellikle postoperatif 2. günde bu düşüş dramatik ve anlamlı (p=0,003) hale gelmiştir. 3. ve 4. günlerde her ne kadar p değerleri anlamlı olarak görülsede toplanmış olan numunelerin sayısı azaldığından yorum yapmak doğru değildir.

Hastaların aritmi veya atriyal fibrilasyona giriş günlerine göre dağılımlarına bakıldığında postoperatif 2.günde ciddi bir yoğunlaşma görülmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Aritmi veya atriyal fibrilasyona giriş günlerine göre hastaların dağılımı

	D0	D1	D2	D3	D4
N	0	3	9	3	3

fT4 hormonunda her iki grupta postoperatif 1.güne kadar kademeli bir yükseliş izlenmektedir. Postoperatif 1.günün ardından yavaş bir normalizasyon periyodu

görülmektedir ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. fT3 değerinde olduğu gibi fT4 değerinde de 3.ve 4. günler değişim anlamlı görülmüşse de numune sayısındaki azalma nedeni ile yorum yapmak doğru değildir.

fT3 hormonu açısından grupların kendi içlerindeki değişimlerine bakıldığında her iki gruptaki düşüşün de anlamlı olduğu izlenmiştir (tablo 4.7). fT4 açısından değerlendirildiğinde ise özellikle 0 ve 1.günlerdeki değişim artış yönüne anlamlıdır (tablo 4.8).

Tablo 4.7: Postoperatif T3 değerlerinin preoperatif T3 değerine göre değişiminin karşılaştırılması

	D0-PreopT3	D1-PreopT3	D2-PreopT3	D3-PreopT3	D4-PreopT3
	(F0T3)	(F1T3)	(F2T3)	(F3T3)	(F4T3)
Grup 1 (p)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
Grup 2 (p)	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

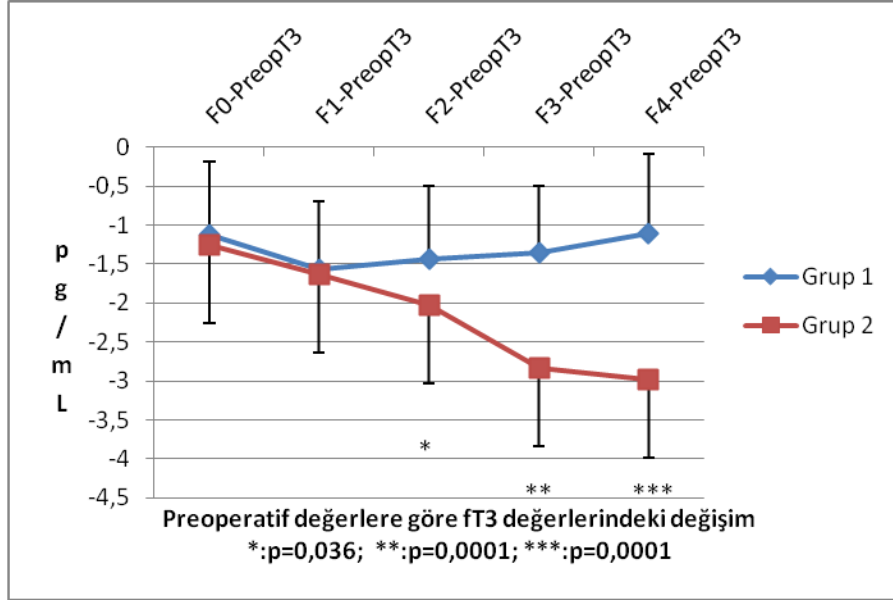
Tablo 4.8: Postoperatif T4 değerlerinin preoperatif T4 değerine göre değişiminin karşılaştırılması

	D0-PreopT4	D1-PreopT4	D2-PreopT4	D3-PreopT4	D4-PreopT4
	(F0T4)	(F1T4)	(F2T4)	(F3T4)	(F4T4)
Grup 1 (p)	0,0001	0,0001	0,0001	0,072	0,538
Grup 2 (p)	0,006	0,0001	0,913	0,005	0,0001

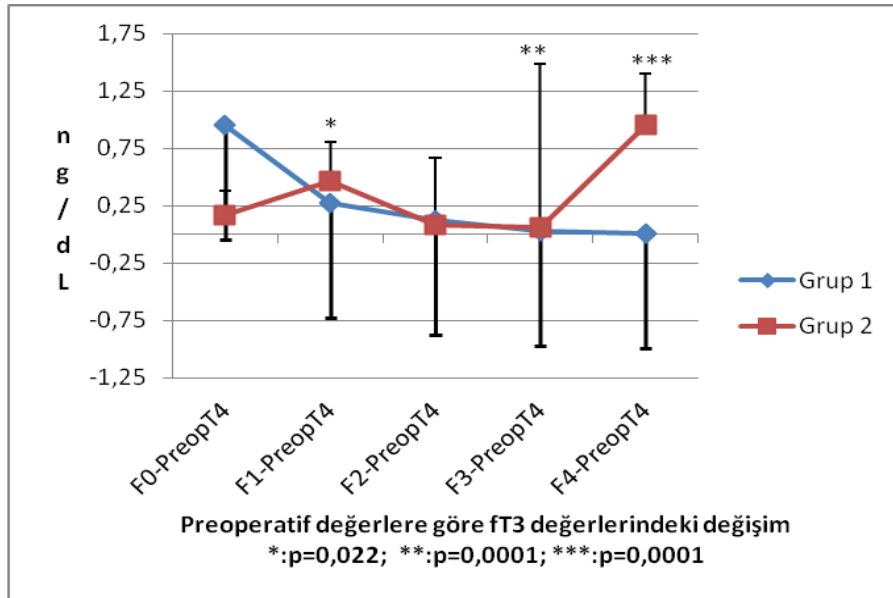
Preoperatif fT3 değerine göre yapılan değerlendirmede özellikle F2-Preop T3 değerinin anlamlı olduğu (p=0,036) belirlenmiştir. Aritmiye giren hastalarda son numune alınarak amiodaron tedavisine başlandığından ötürü örnek toplanması sonlandırıldı. Bu nedenle dolayı F3-Preop T3 ve F4-Preop T3 değerlerindeki değişimi anlamlı olarak değerlendirmek mümkün değildir (Şekil 4.1).

Preoperatif ft4 değerine göre yapılan değerlendirmede özellikle F1-Preop T4 değerinin anlamlı olduğu (p=0,022) belirlenmiştir. Aritmiye giren hastalarda son numune alınarak amiodaron tedavisine başlandığından ve örnek toplanması sonlandırıldığından dolayı F3-Preop T4 ve F4-Preop T4 değerlerindeki değişimi anlamlı olarak değerlendirmek, bir önceki tabloda olduğu gibi, mümkün değildir (Şekil 4.2).

Şekil 4.1: Farklara göre ft3te meydana gelen değişimler



Şekil4.2: Farklara göre ft4' te meydana gelen değişimler



V. TARTIŞMA

Koroner arter bypass cerrahisi halen ÷lkemizde de t÷m d÷nyada olduğu gibi yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Uygulanan teknikteki değişikliklere, yeni myokard koruma tekniklerinde ve anestezi takibinde meydana gelen gelişmelere ve edinilen tecrübeye rağmen halen mortalite ve morbiditenin en önemli kaynaklarından biri postoperatif gelişen aritmiler ve en sık olarak da atriyal fibrilasyondur. Hemodinamik stabiliteyi bozabilen ve sistemik embolizasyon riski gibi önemli komplikasyonlara yol açabilen postoperatif atriyal fibrilasyon ve aritmiler aynı zamanda önemli bir zaman, işgücü ve ekonomik kayıp sebebidir (49).

Postoperatif atriyal fibrilasyon, koroner arter bypass cerrahisi sonrası en sık gör÷len aritmi biçimidir. İnsidansı %20 ila %40 arasında değişmektedir (49–52). Ritimde meydana gelen bu bozulma en sık postoperatif 2. ve 4. Günler arasında izlenmektedir ve postoperatif 2. günde pik yapmaktadır (51). Pekçok yenilik ve değişikliğe rağmen postoperatif AF sıklığında anlamlı bir düşüş izlenmemektedir (53).

Ötiroid Hasta Sendromu, tiroit harici sebepler ile FT4'ün periferde FT3'e dönüşümünün bozulduğu hastalıklar veya açlık nedeni ile serum TSH, serum tiroit hormon ve doku tiroit hormon seviyelerinde değişiklikler izlenen hastaları ifade eder. Esas olarak tiroit bozukluğu yoktur ancak göreceli bir hipotiroidi durumu vardır (48). Vücudun koruyucu mekanizmalarından biri olan bu sistem, altta yatan patolojik süreç uzadığında katastrofik hale gelmektedir.

Demografik verilerin değerlendirmesine bakıldığında; grup 2'deki hastaların, Grup 1'e göre daha yaşlıydı (Sırasıyla; 66,61±6,63, 60,83±9,61 ve p=0,019). Atriyal fibrozis, dilatasyon ve komorbiditeler yaş ile beraber arter. Bu durum, ileri yaşın AF açısından önemli bir risk faktörü olması açısından anlamlıdır (2, 49, 54, 55).

Grup 1'deki hastalarda Grup 2'deki hastalara kıyasla daha fazla distal anastomoz yapıldığı (sırasıyla 2,79 ± 0,69; 2,28± 0,96; p=0,013) görülmektedir. Distal anastomoz sayısı daha fazla olmasına rağmen kros-klemp ve bypass süreleri açısından anlamlı fark izlenmemektedir. Bu durum ekstrakorporal dolaşıma denk sürelerle maruz kaldığını düşündürmektedir. Ekstrakorporal dolaşım sistemi gibi endotelial olmayan bir yüzeye yerleşen ve dolaşımdan çekilen protein miktarının benzer olabileceğini ve bu nedenle distal anastomoz sayısı daha fazla olmasına rağmen grup 1 ve grup 2 arasındaki farkın etkisinin az olduğunu düşündürmektedir.

Postoperatif veriler açısından bakıldığında; Grup 2'de yer alan hastalar ventilasyon süresi, Grup 1'e (sırasıyla 7,89 ± 2,99; 6,71 ± 1,98; p=0,05) kıyasla anlamlı olarak daha uzun idi. Ventilasyon süresinin uzun olmasının atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Mekanik veya spontan ventilasyon, intraplevral ve intratorasik basıncı ve akciğer hacmini değiştirerek etki eder. Bu değişiklikler önyük, art yük, kalp hızı ve myokardiyal kontraktileteyi etkiler. İntratorasik basınçtaki değişiklikler kalp, perikard, büyük arterler ve venleri etkiler. Spontan solunum, negatif basınç oluşturarak sağ atrium basıncını düşürür. İntermitan pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV), intratorasik basıncı ve sağ atrium basıncını artırır. Eğer pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) uygulanırsa, tüm solunum siklusu boyunca basınç atmosfer basıncından yüksek olacaktır (56). Sağ atrium basıncı ile atriyal aritmi arasındaki ilişki göz önüne alındığında ventilasyon süresinin uzaması atriyal fibrilasyon gelişmesi açısından risk faktörüdür (57).

Ötiroid hasta sendromu; ameliyat, uzun süre yoğun bakımda kalma ve kaşeksi gibi katabolik süreçler sonucunda ortaya çıkan bir tablo olup hormon aksının normal olmasına rağmen serbest T4'ün (fT4) serbest T3'e (fT3) çevriminin perifer dokularda bozulmasının sonucudur. fT3 değeri önemli ölçüde düşerken, fT4 düşebilir veya normal aralıkta kalabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda ötiroid hasta sendromu ile uyumlu olarak T3 seviyeleri postoperatif olarak ciddi bir şekilde gerilemişti. T4 seviyelerinde görülen ve T3 ile uyumlu bir şekilde izlenen yükselmenin ise perifer dokularda çevrilemeyen fT4 nedeni ile kan düzeylerinde meydana gelen geçici bir yükselme olarak değerlendirmek mümkündür. Takibeden günlerde fT4 seviyesinin preoperatif değerlere ulaştığı görülmektedir. Bu durum ötiroid hasta sendromunun laboratuvar değerlendirmesi ile uyumludur.

Hastaların postoperatif değerlerinin preoperatif değerlerine göre değişimleri karşılaştırıldığında postoperatif 2.gündeki fT3 değişiminin Grup 2 de daha fazla olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmektedir. Aynı dönemin hastaların en çok AF'ye girdiği dönem olması önemlidir. Genel literatür bilgisinin de bu yönde olması, bu dönemde fT3 miktarındaki gerilemenin fazla olmasının AF için predispozisyon yarattığını düşündürmektedir. Aynı değişimi fT4 değeri için söylemek mümkün değildir. Operasyondan hemen sonrasında itibaren kan örnekleri toplandığından fT4'ün periferde fT3'e çevriminin azalmasının bir yansıması olarak fT4 seviyesinde artış izlenmektedir. Muhtemelen ilerleyen dönemlerde katabolik sürecin devamı ile fT4 seviyesi beklendiği üzere kendi aralığı içinde kalacak yada hafif düşecektir. Bu durum katabolik sürecin ne kadar kuvvetli olduğu ile alaklıdır.

Frey A ve ark. yaptığı bir çalışmada sol ventrikül EF%40'ın altında olan 758 hasta değerlendirilmiştir (58). Çalışmada ötiroid hasta sendromunun kötü prognoz açısından önemli bir indikatör olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada cerrahiye bağlı katabolik süreç yoktur. Katabolik sürecin kendisi ciddi olduğu için hastalar ötiroid hasta sendromuna girmektedir.

Pantos ve ark. (59) yaptığı çalışmada ise tiroit hormon seviyelerinin düşük olmasının, kalbin iskemiye ve reperfüzyona dayanımını arttırdığını göstermektedir. Hipotiroidi durumunda, kalbin mekanik faaliyetleri esnasında tükettiği oksijen miktarının daha az olması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Ötiroid hasta sendromunun fizyolojik ve koruyucu bir sistem mi olduğu yoksa patolojik ve tedavi gerektiren bir durum mu olduğu tartışmalıdır. Bu durum "allostaz" adı verilen bir terimle açıklanabilir. Geçici durumlarda ve sıklıkla günler için geçerli olmak üzere vücudun sistemik yanıt mekanizmalarının eşik değerleri kişiyi koruyucu noktalara çekilir ve bu duruma allostatik yanıt denir. Bu kısıtlı zamanlar için geçerli sistemde vücut kendi kaynaklarını kullanarak sorun ile mücadele etmeye çalışır

(kaslardan amino asit ve kemiklerden kalsiyum almak gibi) ancak sistem kısa süreler için çalışmak esasına dayanmaktadır. Maruz kalınan patolojinin süresi uzadıkça allostatik sistem koruyucu olmaktan çıkarak zarar verici bir hale dönüşür. (60) Bu durum ötiroid hasta sendromunu açıklamak açısından önemlidir. Operasyon sonrası erken dönemde vücut katabolik süreci kontrol etmek için tiroit hormonlarının aktif biçimi olan fT3'ün periferde çevrimini azaltır. Cerrahi stres, genelde iyi bir şekilde kontrol altında tutulduğundan vücudun bu kısa süreli koruma mekanizması zarar verici bir boyuta ulaşmadan durur.

Bizim çalışmamızda da Grup 1'de nispeten daha az olduğunu, postoperatif 1.günde dip yapmasını takiben kademeli bir şekilde yükseldiğini görmekteyiz. Oysa ki Grup 2'de fT3 değerlerindeki düşüşlerin daha fazla olduğunu ve postoperatif 2.günde belirgin olarak daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu durum fT3'ün azalmasının fazla olmasının aritmojenik bir değişiklik olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda postoperatif 1.günde fT4 değerinde meydana gelen yükseliş önemlidir. fT4'ün periferde fT3'e dönüşümü azaldığından serum konsantrasyonu göreceli olarak artmaktadır. Bu artış aritmi grubunda daha belirgindir. Bu durum hipertiroidi kliniğini taklit edebilir. Hipertiroidili hastaların %40'ında sinüs taşikardisi gelişir. Operasyon sonrası erken dönemde ortaya çıkan taşikardilerin bir kısmının sebebi bu durum olabilir ve beta bloker ilaçlara verdikleri etkin yanıt bir gösterge kabul edilebilir. Gündelik yaşamlarında ötiroidik olan hasta grubumuzun hormonal seviyede meydana gelen bu değişikliklere verdikleri yanıt fazla olabilir. Atriyal fibrilasyon hipertiroidide en sık görülen ikinci aritmi olup hastaların %10-15inde izlenir ve prevalansı yaşla birlikte artar (40). Subklinik hipertiroidili hastalarda da atriyal fibrilasyon gelişme riski yüksektir (20,41).

Off-pump cerrahi ile on-pump cerrahi karşılaştıran iki araştırmacı Cerillo(5) ve Velissaris(7); ötiroid hasta sendromunun kardiyopulmoner bypasstan bağımsız olarak geliştiğini göstermişlerdir.

Cerillo ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada preoperatif fT3 değerleri nispeten düşük olan hastaların atriyal fibrilasyona girme ihtimalinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir (61). Bizim yaptığımız çalışmada ise postoperatif özellikle ikinci günde fT3 değerlerinin düşmesinin daha kıymetli olduğunu düşünmekteyiz.

Kokkonen ve ark.yaşlı bir hasta grubu üzerinde yaptığı çalışmada postoperatif dönemde serum fT3 seviyesindeki azalmanın atriyal fibrilasyon ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (62). İleri yaş grubunun kullanılmış olması nedeni ile atriyal fibrilasyona yatkınlığı arttırmaktadır. Bu durumun en önemli gerekçelerinden biri kardiyak yapının yaşlanması ve elastikiyetini giderek yitmesidir. Bizde kliniğimizde daha önce yapılmış olan bir çalışmada ileri yaşta hasta grubunun atriyal fibrilasyona yatkınlığını göstermiştik (2). Çalışmamızda fT3 değişiklikleri Kokkonen ve ark. çalışması ile uyumludur.

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER:

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası ortaya çıkan aritmilerin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmalarının yanı sıra önemli bir ekonomik kayıp sebebi oldukları aşıkardır. Aritmi nedeni ile ortaya çıkan uzamış yatışlar ve ek tedavi maliyetleri sorunun önemli boyutlarından biridir. Aritminin ortaya çıkmadan evvel öngörülebilmesi ve tedavi yaklaşımlarının koruyucu yönde olmasının sağlanabilmesi için tiroit hormon testlerinin preoperatif, postoperatif 2. günlerde çalışılması yol gösterici olabilir. Postoperatif 2. günde fT3 değerinde ciddi düşüş ve fT4 değerinde yükseliş olması aritmi gelişmesi açısından uyarıcı olabilir.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubumuz ötiroidik ve komorbiditesi olmayan bir hasta grubuydu. Özellikle altta yatan bilinen veya subklinik tiroit hastalığı olanlarda, cerrahi stres sonrası meydana gelecek hormonal değişiklikler, mortalite ve morbiditeyi ciddi bir şekilde etkileyebilir. Altta yatan çok sayıda patolojisi olan hastalarda tiroit hormon sistemindeki değişiklikler göz ardı edilmemelidir. Halen tartışmalı olsa da farklı yaklaşım ve tedavi seçeneklerinin araştırılması ve uygulamaya konulması önemlidir.

Komplike vakalarda tiroit hormonlarının kontrolü muhakkak yapılmalı, takip ve tedavi seçenekleri bu bilgiler ışığında yeniden değerlendirilmelidir.

Cerrahi travmanın haricinde hormon düzeylerindeki değişikliğe kardiyopulmoner bypassın katkısını daha iyi görmek açısından hem çarpan kalpte hem de kardiyopulmoner bypass ile opere edilen hastaların bulunduğu iyi planlanmış, daha geniş serilerde, prospektif randomize kontrollü çalışmalar değerli olabilir.

İZOLE KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNE GİDEN HASTALARDA POSTOPERATİF TİROİD FONKSİYONLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE ARİTMİ İLE İLİŞKİSİ

VII.ÖZET:

Amaç: Koroner arter hastalığı toplumda oldukça sık görülen ve hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan ciddi bir sağlık sorunudur. Cerrahi tedavi son derece yaygın bir şekilde uygulanmaktadır. Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan aritmilerin etyolojik olarak pek çok sebebi vardır. Bu çalışmanın amacı, koroner arter bypass cerrahisi sonrası hastaların tiroit hormon fonksiyonlarındaki değişiklikleri tespit ederek aritmi ile ilişkisini değerlendirmektir.

Metot: Ağustos 2012 ve Ocak 2013 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi'nde kardiyopulmoner bypass kullanılarak opere edilen ötiroid, 84 izole koroner arter hastası çalışmaya dahil edildi. Aritmi gelişmeyen olgular Grup 1 (n=66), aritmi gelişen olgular Grup 2 (n=18) şeklinde ayrıldı. Acil operasyonlar, böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozuk olanlar, ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında olanlar, bilinen tiroit hastalığı (operasyon geçirmiş, hormon replasmanı alanlar) olanlar, ek kardiyak veya major vasküler cerrahi planlananlar, malignensi veya kaşeksisi olanlar, kalp harici bir nedenle yoğun bakımda kalanlar ve preoperatif altı ay içinde amiodaron kullanmış olan hastalarlar çalışmaya dahil edilmedi. Prospektif olarak tüm hastalardan yoğun bakıma alınınca (D0), 24 saat sonra (D1), 48 saat sonra (D2), 72 saat sonra (D3) ve 96 saat sonra (D4) olmak üzere kan örnekleri alındı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Preoperatif dönemde hastaların tamamı ötiroidi. Çalışmaya alınan hastaları %21,43'ünde aritmi görüldü. Aritmilerin 12 tanesi atriyal fibrilasyon, 6 tanesi ventriküler aritmiydi. En sık postoperatif 2. günde aritmi izlendi.

fT3 değerleri, her iki grupta postoperatif tüm dönemlerde, preoperatif döneme göre düşmüştü. Grup içi değişimler karşılaştırıldığında her iki grupta da fT3 değeri düşmüştü. Bu düşüş aritmi grubunda ve özellikle D2 döneminde daha fazlaydı (p=0,036).

fT4 değerleri, her iki grupta postoperatif tüm dönemlerde, preoperatif döneme göre yükselmişti. Grup içi değişimler karşılaştırıldığında her iki grupta da fT4 değerinde artış izleniyordu ancak bu artış aritmi grubunda ve özellikle D1 döneminde daha fazlaydı (p=0,0226).

Sonuç: Aritmi grubunda (Grup 2) postoperatif dönemde fT3 değerlerinde meydana gelen düşüş aritmi izlenmeyen gruba (Grup 1) daha fazlaydı. Bu durumun aritminin en sık görüldüğü 2. günde daha belirgin olması önemlidir. Aynı şekilde fT4 değerlerinde yükseliş izlenmektedir. Bu rölatif yükselişin hipertiroidi kliniğini taklit ederek aritmi ve atriyal fibrilasyon için predispozisyon yarattığı öngörülebilir.

Cerrahi travmanın haricinde, hormon düzeylerindeki değişikliğe kardiyopulmoner bypassın katkısını daha iyi görmek açısından hem çarpan kalpte hem de kardiyopulmoner bypass ile opere edilen hastaların bulunduğu iyi planlanmış, daha geniş serilerde, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, Kardiyopulmoner bypass, Tiroit hormonları, Ötiroid hasta sendromu

CHANGES OF THYROID HORMONES AT PATIENTS UNDERGOING
ISOLATED CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY AND THEIR
RELATIONSHIP WITH ARRHYTHMIA

VIII. SUMMARY:

Objective: Coronary artery disease is a very common and serious health problem and its effects over life quality is quite important. Surgery is one of the most important treatment options. Arrhythmias after cardiac surgery may have multiple etiologic causes. The aim of this study is to investigate changes of thyroid hormones and its relationship with arrhythmias after cardiac surgery.

Methods: Between the dates August 2012 and January 2013 at the Turgut Özal Medical Center; eighty four euthyroidic isolated coronary artery disease patients were included in this study. Patients without new-onset arrhythmia or atrial fibrillation were included in Group 1 (n=66) and patients with new-onset arrhythmia or atrial fibrillation were included in Group 2 (n=18). Exclusion criteria were; emergency operations, patients with renal or hepatic dysfunctions, low ejection fraction (<30%), known thyroid disease or operation, additional cardiac or aortic surgery, malignancy, cachexia, patients who received amiodarone or stayed in an intensive care unit other than coronary causes in last six months. After cardiac surgery, blood samples were collected at the time of arrival to intensive care unit (D0), 24th hour (D1), 48th hour (D2), 72th hour (D3) and 96th hour.

Results: All of the patients were euthyroidic preoperatively. Arrhythmia was detected at 21,43% patients. Twelve patients had atrial fibrillation and six patients had ventricular arrhythmia. Postoperative second day was the most common day for arrhythmia.

fT3 values were lower than preoperative values at both groups. When intra-group falls were compared fT3 values were lowering at both groups. This fall was more at arrhythmia group and fT3 fall at D2 term ($p=0,036$) was especially important.

fT4 values were higher than preoperative values at both groups. When intra-group rises were compared fT4 values were rising at both groups. This rise was more at arrhythmia group and fT4 rise at D1 term ($p=0,022$) was especially important.

Conclusion: Fall of fT3 values at arrhythmia group (Group 2) were greater. This is especially important because it is more significant at postoperative second day and this is the most common day for arrhythmia after cardiac surgery. There is a rise at fT4 values and this is higher at arrhythmia group. These relatively high values may be mimicing hyperthyroidism and may be considered as a predisposition for arrhythmia and atrial fibrillation

Well-planned prospective, controlled, randomised studies with larger groups including on-pump and off-pump surgery are required for deciding affects cardiopulmonary bypass and surgery.

Key words: Coronary artery disease, Cardiopulmonary bypass, Thyroid hormones, Euthyroid sick syndrome

IX.KAYNAKLAR

1. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With atriyal Fibrillation
2. V. Nisanoglu, N. Erdil, M. Aldemir, B. Ozgur, H. B. Cihan, S. Yologlu, B. Battaloglu: atriyal Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients: Incidence and Risk Factor Analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 32–38.
3. V. Lubrano, A. Pingitore, A. Carpi, G. Iervasi: Relationship between triiodothyronine and proinflammatory cytokines in chronic heart failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 64 (2010) 165–169
4. A.S. Fauci, D.L. Kasper, D.L. Longo, E. Braunwald, S.L. Hauser, J. L. Jameson, J.Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Edition. Part 335.
5. A. G. Cerillo, L. Sabatino, S. Bevilacqua, P. A.Farneti, M.Scarlattini, F. Forini, M. Glauber: Nonthyroidal Illness Syndrome in Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. (*Ann Thorac Surg* 2003;75:82–7)
6. J.Siebert, J.Rogowski, D. Jagielak, L. Anisimowicz, R. Lango, M.Narkiewicz: atriyal Fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 17 (2000) 520±523
7. T.Velissaris, A.T.M. Tang , P.J. Wood, D.A. Hett, S.K. Ohri: Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 36 (2009) 148—154
8. Cohn L.H. *Cardiac Surgery In the Adult*. Fourth Edition. Mill M, Anderson R.H., Cohn L.H. Chapter 2 Surgical anatomy of the heart.
9. Thygesen K, Alpert J S, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction, DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
10. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) *European Heart Journal* (2012) 33, 2451–2496 doi:10.1093/eurheartj/ehs109

11. Edmunds LH. Cardiopulmonary bypass after 50 years. *N Engl J Med* 2004;351(16):1603-1606.
12. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997;112:676-692.
13. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):341-354.
14. Holmes JH IV, Connolly NC, Paull DL, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002;51(12):579-583.
15. Matthew Kim, Paul Ladenson, Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition) 2012, Pages 1450–1463 Volume 2 <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00233-5>
16. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:581–5.
17. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed., Philadelphia: WB Saunders; 2005 . p.2051–65.
18. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501–9.
19. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004;24:1–13.
20. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76–131.
21. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2438–44.
22. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6:451–6.
23. Kahaly GJ, Dillman WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005;26:704–28.
24. Wang JL, Hsieh MH, Lee CH, Chen CC, Hsieh IC, Lin JD, et al. Hypothyroid cardiac tamponade: clinical features, electrocardiography, pericardial fluid and management. *Am J Med Sci.* 2010;340:276–81.
25. Wald DA. ECG manifestations of selected metabolic and endocrine disorders. *Emerg Med Clin North Am.* 2006;24:145–57.

26. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, ColNF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291:228–38.
27. Davis PJ, Davis FB. Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid*. 2002;12:459–66.
28. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104:3076–80.
29. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996;6:505–12.
30. Fish SA, Mandel SJ. The blood in thyrotoxicosis. In: Braverman L, Utiger R, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 9th ed., Philadelphia: Lippincott-Raven; 2005. p. 595–8.
31. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116:1725–35
32. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol*. 2004;29:139–50.
33. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5:513–20.
34. Prisant LM, Gugral J, Mulloy A. Hyperthyroidism: a secondary cause of isolated systolic hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8:596–9.
35. Dorr M, Wolff B, Robinson DM, John U, Ludemann J, Meng W, et al. The association of thyroid function with cardiac mass and left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:673–7.
36. Petretta M, Domenico B, Spinelli L, Vicario ML, Nuzzo V, Marciano F, et al. Cardiovascular haemodynamics and cardiac autonomic control in patients with subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;145:691–6.
37. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:146–50.
38. Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:71–81.
39. Northcote RJ, MacFarlane P, Kesson CM, Ballantyne D. Continuous 24-hour electrocardiography in thyrotoxicosis before and after treatment. *Am Heart J*. 1986;112:339–44.
40. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Clinical review 142:cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:963–7.

41. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331:1249–52.
42. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid.* 2002;12:483–7.
43. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid.* 2010;20:763–70.
44. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodaron induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2529–35.
45. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646–55.
46. Ascheim DD, Hryniewicz K. Thyroid hormone metabolism in patients with congestive heart failure: the low triiodothyronine state. *Thyroid.* 2002;12:511–5.
47. Galli E, Pingitore A, Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2010;15:155–69.
48. McDermott MT; *Endocrine Secrets (Fifth Edition)*, 2009, Pages 325–327
49. Ducceschi V, D'Andrea A, Liccardo B, Alfieri A, Sarubbi B, De Feo M, Santangelo L, Cotrufo M. Perioperative clinical predictors of atrial fibrillation occurrence following coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 435–439
50. Kalman JM, Munawar M, Howes LG, Louis WJ, Buxton BF, Gutteridge G, Tonkin AM. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1709–1715
51. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ Jr, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circul* 1996; 94: 390–397
52. Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circul* 2000; 101: 1403–1408
53. Hogue CW Jr, Hyder ML. Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms, and treatment. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 300–306
54. Hakala T, Pitkanen O, Hartikainen J. Cardioplegic arrest does not increase the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 415–418
55. Auer J, Weber T, Berent R, Ng CK, Lamm G, Eber B. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Card Surg* 2005; 20:425–431

56. Lara Shekerdemian and Desmond Bohn Cardiovascular effects of mechanical ventilation. *Arch. Dis. Child.* 1999;80;475-480
57. Erdil N, Gedik E, Dönmez K, Erdil F, Aldemir M, Battaloglu B, Yologlu S: Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation after On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Is Duration of Mechanical Ventilation Time a Risk Factor?. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; XX: 1–8 doi: 10.5761/atcs.0a.12.02104 (Accepted)
58. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, Ertl G, Angermann CE, Störk S, Fassnacht M, Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure, *Int J Cardiol* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.064>
59. Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, Cokkinos DV; *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 109 (2008) 314–322
60. Cini G, Carpi A, Mechanick J, Cini L, Camici M, Galetta F et al; Thyroid hormones and the cardiovascular system: Pathophysiology and interventions; *Biomedicine & Pharmacotherapy* 63 (2009) 742e753
61. G. Cerillo, S. Bevilacqua, S. Storti, M.M.E. Kallushi, A. Ripoli, A. Clerico, M. Glauber: Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Cardio-Thorac. Surg.*, 24 (2003), pp. 487–492
62. L. Kokkonen, S. Majahalme, T. Koobi, V. Virtanen, J. Salmi, H. Huhtala, M. Tarkka, J. Mustonen. Atrial fibrillation in elderly patients after cardiac surgery: postoperative hemodynamics and low postoperative serum triiodothyronine. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 19 (2005), pp. 182–187