

# POSTOPERATİF ATRİYAL FİBRİLASYON GELİŞİMİNİ ÖNGÖRMEDE ALBUMİN / GLOBULİN ORANI ERKEN PREDİKTİF BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ ?

COULD ALBUMIN / GLOBULIN RATIO BE AN EARLY PREDICTIVE MARKER IN PREDICTING  
THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION ?

Rifat ÖZMEN<sup>1</sup>, İnyet GÜNTÜRK<sup>2</sup>, Aydın TUNÇAY<sup>1</sup>, Şaban KELEŞOĞLU<sup>3</sup>,  
Cevat YAZICI<sup>4</sup>, Osman Okan ÖZCAK<sup>1</sup>, Kutay TAŞDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

## ÖZET

**AMAÇ:** Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte yaygın olarak karşılaşılan bir aritmi çeşidi olup açık kalp cerrahisi sonrası da sıklıkla ortaya çıkan iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Postoperatif AF (POAF), koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası ikinci günde en yüksek insidansa sahip olmak üzere 2-4 gün içinde hastaların % 5-40'ında rapor edilmiştir. POAF'ın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun en önemli nedeni, patolojiye katılan çok sayıda faktörün gösterilmiş olmasıdır. Bu faktörler, kardiyopulmoner baypas (KPB)'in non-fizyolojik doğası, enflamatuar cevap, kardiyoplejik arrest, kardiyak manipülasyonlar, miyokardiyal iskem-reperfüzyon hasarı ve kullanılan farmakolojik ajanlar olabilir. Albumin ve globulinler, sistemik enflamatuar sürece katılan iki major serum protein komponentidir. Serum albumin düzeyi kronik enflamasyonla yakından ilişkili iken, globulinlerin artmış seviyeleri de kronik enflamatuar cevabın bir belirtisi olarak işlev görür ve çeşitli proenflamatuar sitokinlerin kümülatif maruziyeti yansıması açısından önemlidir. Bu çalışmada Albumin globulin oranı (AGO)'nun, hem bağımsız olarak hem de POAF gelişimi için öne sürülen diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek, POAF gelişimindeki prediktif öneminin araştırılmasını amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Ana Bilim Dalında 01.01.2018 - 31.12.2020 tarihleri arasında izole KABG cerrahisi geçiren 288 hastanın (62 kadın ve 226 erkek) verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerleri, bazal karakteristik özellikleri ve intraoperatif parametreleri değerlendirildi. Çoklu regresyon analizi, Backward: Wald metoduna göre yapıldı.

**BULGULAR:** 288 hasta içerisinde . ortanca yaş 63 (56-69) yıl olup AF gelişen grupta ise ortanca yaş, 66,0 (61,2-72,0) yıl (P: 0.003)'dür. POAF gelişme durumlarına göre hastalar gruplandırıldıklarında, iki grup arasında yaş (P: 0.003), total anastomoz sayısı (P:0.004) ve safen ven grefti (SVG) distal anastomoz sayısı (P: 0.006), preoperatif platelet sayısı (P:0.027), kan üre azotu (BUN) (P:0.004), kreatinin (P:0.001) ve postoperatif BUN (P:0.005) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanırken, preoperatif ve postoperatif AGO değerleri (P: 0,140, P: 0.313) bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı. Çoklu regresyon analizindeki Backward: Wald metoduna göre son basamakta, POAF gelişen hastalarda; yaş, preoperatif platelet sayısı, kreatinin seviyeleri, periferik arte hastalığı (PAH) varlığı ve total anastomoz sayısı bağımsız risk faktörleri olarak bulundular.

**SONUÇ:** Bu çalışmada, AGO değerleri ve POAF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. KABG uygulanan hastalarda POAF'ın ortaya çıkışında hem genel popülasyonda, hem de ayrı bir alt grup olarak Diabetes Mellitus hastalarında preoperatif kreatinin seviyesi ve platelet sayılarının değerlendirilmesinin önemli olduğu bulunmuştur. Ayrıca, preoperatif kreatinin, yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısı bağımsız risk faktörleridir.

**ANAHTAR KELİMELE:** Koroner arter baypas greftleme, Postoperatif atriyal fibrilasyon, Albümin, Globulin, Albümin globulin oranı

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Atrial fibrillation (AF) is a widely encountered type of arrhythmia in clinical practice and is a well-defined complication that occurs frequently after open heart surgery. Postoperative AF (POAF) has been reported in 5-40% of patients within 2-4 days with the highest incidence on the second day after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. The pathophysiology of POAF is not fully understood. The most important reason for this is that many factors involved in pathology have been shown. These factors may be the non-physiological nature of cardiopulmonary bypass (CPB), inflammatory response, cardioplegic arrest, cardiac manipulations, myocardial ischemia-reperfusion injury and the pharmacological agents used. Albumin and globulins are two major serum protein components involved in the systemic inflammatory process. While serum albumin level is closely associated with chronic inflammation, increased levels of globulins also serve as a marker of chronic inflammatory response and are important in reflecting the cumulative exposure of various proinflammatory cytokines. In this study, we aimed to investigate the predictive significance of Albumin globulin ratio (AGO) in the development of POAF by evaluating it both independently and together with other risk factors suggested for the development of POAF.

**MATERIAL AND METHODS:** The data of 288 patients (62 females and 226 males) who underwent isolated CABG surgery between 01.01.2018 and 31.12.2020 in the Cardiovascular Surgery Department of Erciyes University Faculty of Medicine were retrospectively analyzed. Preoperative and postoperative blood values, baseline characteristics and intraoperative parameters of the patients were evaluated. Multiple regression analysis was performed using the Backward: Wald method.

**RESULTS:** The median age among 288 patients was 63 (56-69) years, and the median age in the AF-developing group was 66.0 (61.2-72.0) years (P: 0.003). When the patients were grouped according to their POAF development status, there was a statistically significant difference between two groups in terms of age (P: 0.003), total anastomosis number (P: 0.004), Saphenous Vein graft (SVG) distal anastomosis number (P: 0.006), preoperative platelet number (P: 0.027), Blood Urea Nitrogen (BUN) (P: 0.004), creatinine (P: 0.001) and postoperative BUN (P: 0.005) values, while there was no statistically significant difference between the groups in terms of preoperative and postoperative AGO values (P: 0.140, P: 0.313). According to Backward: Wald method in multiple regression analysis, in the last step, in patients with POAF; age, preoperative platelet numbers, creatinine levels, presence of peripheral artery disease (PAD) and number of total anastomoses in the patients with POAF were found to be independent risk factors.

**CONCLUSIONS:** In this study, no statistically significant relationship was found between AGO values and the development of POAF. It has been found that preoperative creatinine level and platelet numbers were important in the emergence of POAF in patients a CABG both in the general population and the Diabetes Mellitus patients as a separate subgroup. Additionally, preoperative creatinine, age, total anastomosis number and preoperative platelet number were independent risk factors.

**KEYWORDS:** Coronary artery bypass grafting, Postoperative atrial fibrillation, Albumin, Globulin, Albumin globulin ratio

**Geliş Tarihi / Received:** 25.01.2021

**Kabul Tarihi / Accepted:** 21.08.2021

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Rifat ÖZMEN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı

**E-mail:** rifatozmen@gmail.com

**Orcid No (Sırasıyla) :** 0000-0002-0800-364X, 0000-0002-8299-1359, 0000-0001-8877-2547, 0000-0001-6249-9220, 0000-0003-0625-9542, 0000-0002-2339-0131, 0000-0002-4020-0571

## GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), klinik pratikte yaygın olarak karşılaşılan bir aritmi çeşidi olup; açık kalp cerrahisi sonrası da sıklıkla ortaya çıkan, iyi tanımlanmış bir komplikasyondur (1). Postoperatif AF (POAF) koroner arter baypas greftleme (KABG) sonrası ikinci günde en yüksek insidansa sahip olmak üzere 2-4 gün içinde hastaların %5-40'ında rapor edilmiştir (2). Genellikle geçici ve tolere edilebilen bir postoperatif komplikasyon olsa da, inme, kardiyojenik şok ve ventriküller aritmiler gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları tetiklemesi, hastanede yatış süresinde uzamaya ve sağlık bakım maliyetlerinde artışa neden olabilmesi nedeniyle göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. POAF'ın patofizyolojisi, tam olarak anlaşılammıştır. Bunun en önemli nedeni, patolojiye katılan çok sayıda faktörün gösterilmiş olmasıdır. Bunlar arasında kardiyopulmoner baypas (KPB)'ın non-fizyolojik doğası, enflamatuvar cevap, kardiyoplejik arrest, kardiyak manipülasyonlar, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve kullanılan farmakolojik ajanlar sayılabilir (3). Bu hastaların önceden tanımlanabilmesi ve uygun profilaktik yaklaşımın belirlenmesi, oldukça önemli görünmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ya da artmış sol atriyal dilatasyon gibi önceden belirlenebilen doğrudan hasta ile ilişkili risk faktörlerinin (2) yanı sıra operasyon sırasında ortaya çıkabilecek risk faktörlerini belirlemek ve doğru tahmin modelleri geliştirmek, POAF yönetiminin önemli bir yönünü temsil eder (1).

Risk sınıflandırması, profilaktik tedaviden fayda sağlama olasılığı en yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olarak bu aritminin morbiditesini ve ekonomik yükünü potansiyel olarak hafifletecektir (1).

Albumin ve globulinler, sistemik enflamatuvar sürece katılan iki major serum protein komponentidir. Serum albumin düzeyi kronik enflamasyonla yakından ilişkili iken, globulinlerin artmış seviyeleri de kronik enflamatuvar cevabın bir belirteci olarak işlev görür ve çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin kümülatif maruziyeti yansıması açısından önemlidir. Ancak albumin ve globulin seviyeleri, dehidratasyon ve ödem gibi patoloji ile ilişkisiz parametrelerden çok fazla etkilendiklerinden dolayı bu faktör-

lerin kafa karıştırıcı etkisinin elimine edilmesi açısından albumin/globulin oranı (AGO)'nın kullanılması önerilmektedir (4, 5). Ayrıca yakın zamanda Akgül ve ark. (6) tarafından preoperatif hipoalbuminemi'nin POAF gelişimi için risk faktörü olduğu rapor edilmiştir (6). Bununla birlikte Non-ST elevasyonlu miyokardiyal infarktüs (MI) hastalarında AGO değerinin düşük albumin veya yüksek globulin düzeylerine kıyasla daha güvenilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir (7). Bu veriler, preoperatif ve postoperatif AGO değerinin POAF gelişimi için anlamlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada AGO değerinin hem bağımsız olarak hem de POAF gelişimi için öne sürülen diğer risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek, POAF gelişimindeki prediktif öneminin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı'nda 01.01.2018-31.12.2020 tarihleri arasında izole KABG cerrahisi geçiren 288 hastanın verileri, retrospektif olarak incelendi. Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerleri, bazal karakteristik özellikleri ile intraoperatif parametreleri değerlendirildi. Aktif enfeksiyonu olduğu kayıtlı hastalar, kanser hastaları, kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olanlar, kronik steroid tedavisi aldığı kayıtlı olan hastalar, kronik enflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, eş zamanlı ST elevasyonlu MI geçirenler, önceden KABG cerrahisi öyküsü olan hastalar, acil cerrahi uygulanan hastalar, KABG cerrahisi ile birlikte kombine kalp kapak ya da aort cerrahisi uygulanan hastalar, ekokardiyografisinde (EKO) sol atriyal dilatasyonu olan hastalar ile tıbbi kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### Cerrahi Teknik

Bu çalışmaya aynı anestezi, perfüzyonist ve cerrahi ekip tarafından genel anestezi altında median sternotomi uygulanarak ameliyat edilen hastalar dahil edildi. Sistemik heparinizasyon sonrası etkin aktive koagülasyon değerine ulaşan hastalara standart aortik ve *dual stage* venöz kanulasyon yapıldı. Hastalara KPB eşliğinde, antegrad hiperkalemik soğuk kan kardiyoplejisiyle kardiyak arrest sağlanarak izole elektif

KABG cerrahisi uygulandı. Cerrahi işlem sırasında hastalar, 32-33 santigrad dereceye kadar soğutuldular. Her 20 dakikalık süreçte soğuk kan kardiyoplejisi antegrad olarak uygulandı. Hastalara bu dönemde topikal soğuk uygulaması da yapıldı. Arteriyel greft olarak sol internal mammaryan arter (Left Internal Mammarian Artery; LİMA) ve venöz greft olarak büyük safen ven kullanıldı. Bütün hastalarda distal anastomozlar, kross klemp altında ve proksimal anastomozlar ise kross klemp kaldırılıp kalp çalışmaya başladıktan sonra side klemp altında yapıldı.

Kross klemp kaldırılmadan önce her hastaya 50mg/kg magnezyum ve 1-1,5 mg/kg lidokain uygulandı.

POAF, Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzuna göre AF'nin elektrokardiyografi (EKG) özelliklerini sunan ve bir ritim şeridi üzerinde telemetri/monitör ve/veya EKG ile en az 30 saniye süren herhangi bir aritmide tespit edilen yeni başlangıçlı AF olarak tanımlandı (8). Ameliyat sonrası 7 günlük dönemde yeni başlangıçlı AF'si yoğun bakım ünitesinde sürekli monitorizasyon ile saptanan, servis takiplerinde ise aritmisi tespit edilen hastaların 12 derivasyonlu EKG ile POAF tanısı konuldu.

POAF gelişimi için önceden tanımlanmış risk faktörleri arasında sayılan sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği (KKY), vücut kütle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), KOAH ve Diyabetes Mellitus (DM) gibi patolojilerin varlığı hastane kayıtlarından elde edildi. Operasyon sırasında LİMA kullanımı, total distal anastomoz ve SVG anastomoz sayıları, KPB zamanı (dakika) ve kross klemp zamanı (dakika) kaydedildi.

Hastaların uygun ticari kitler kullanılarak otoanalizörler (Architect® c16000, Abbott Park, IL, USA) ile gerçekleştirilen preoperatif ve postoperatif birinci saat albumin ve total protein ölçümleri kaydedildi. Total protein değerlerinden albumin değerleri çıkarılarak globülin değerleri hesaplandı. AGO, albumin değerlerinin globüline bölünmesi ile elde edildi.

Hastalar arasında literatürde kardiyovasküler komplikasyonlara yatkınlığı bildirilmiş olmasın-

dan dolayı (9, 10), DM hastaları ile ayrı alt gruplar oluşturularak analizler tekrarlandı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile kontrol edildi. Veriler normal dağılıma uymadığından, median ve interquartile range ile gösterildi ve istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. POAF için risk faktörleri olarak tanımlanan değişkenler ile Mann Whitney-U analizi yapıldı. Bu analizlerde  $P \leq 0.20$  olan değişkenler (multivariate binary) çoklu regresyon analizi kullanılarak Backward: Wald metodu ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ SS ya da median çeyrekler olarak (minimum (%25)-maksimum (%75)), kategorik değişkenler ise (n/n) şeklinde verildi.

### Etik Kurul

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmıştır (16.12.2020 tarih ve karar no: 2020/642).

### BULGULAR

Hastalar, POAF gelişimi açısından gruplandırıldığında altta yatan patolojiler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu. POAF gelişme durumlarına göre hastalar gruplandırıldıklarında, iki grup arasında yaş, total anastomoz sayısı, SVG distal anastomoz sayısı, preoperatif platelet sayısı, BUN, kreatinin, postoperatif BUN ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, AGO değerleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmadığı saptandı (**Tablo 1**).

POAF gelişen ve gelişmeyen grupların karşılaştırılması sonucu,  $p \leq 0,200$  (11) olan parametreler kullanılarak oluşturulan modelde çoklu regresyon analizi yapıldı ve sonuçlar **Tablo 2**'de gösterildi.

Oluşturulan istatistiksel modelde, Backward: Wald metoduna göre son basamakta POAF gelişen hastalarda yaş, preoperatif platelet sayısı, kreatinin seviyeleri, PAH varlığı ve total anastomoz sayısının bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edildi.

**Tablo 1:** Tüm hastalarda AF gelişen ve gelişmeyen grupların demografik, biyokimyasal ve cerrahi ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması

	Toplam Hasta n:288	AF yok n:212	AF var n:76	P
Yaş (yıl)	63,0 (56,0-69,0)	63,0 (55,0-68,7)	66,0 (61,2-72,0)	0,003
Cinsiyet (K/E)	62/ 226	47/170 (21,7-78,3)	15/57	0,476
VKİ	28,7 (25,7-31,2)	28,0 (25,7-31,2)	29,1 (24,7-31,2)	0,598
HT (-/+)	192/96	146/66	46/30	0,119
KOAH (-/+)	263/25	195/17	66/6	0,325
DM (-/+)	199/89	148/64	51/25	0,382
PAH (-/+)	238/50	171/41	67/9	0,093
KBY (-/+)	238/50	171/41	67/9	0,093
LİMA Kullanımı	73/215	55/157	18/58	0,412
Total Distal Anastomoz sayısı	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	0,004
SVG Distal Anastomoz sayısı	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,006
CBP süresi	60,0 (50,0-70,0)	55,0 (47,5-70,0)	65,0 (50,0-70,0)	0,116
XCL süresi	130 (105-155)	128 (100-153)	133 (110-160)	0,269
Preoperatif EF	52,0 (46,0-56,0)	53,0 (45,0-56,0)	52,0 (46,2-55,0)	0,674
HbA1c	5,70 (5,56-7,00)	5,70 (5,50-6,70)	5,70 (5,60-6,87)	0,855
Preoperatif WBC	9,2 (7,6-11,0)	9,20 (7,8-11,0)	9,02 (7,30-11,0)	0,493
Postoperatif WBC	15,9 (11,4-19,9)	15,9 (11,3-18,4)	16,50(11,6-20,4)	0,616
Preoperatif Hgb	13,60 (12,42-14,80)	13,60 (12,60-14,80)	13,60 (11,95-14,87)	0,282
Preoperatif Hgb	10,2 (9,6-11,2)	10,2 (9,5-11,2)	10,1 (9,6-11,3)	0,591
Preoperatif Plt	257 (210-300)	253 (206-300)	271 (233-310)	0,027
Postoperatif Plt	196 (163-238)	192 (158-235)	203 (176-249)	0,097
Preoperatif BUN	18,3 (14,7-22,8)	17,9 (14,1-21,2)	19,9 (16,2-25,6)	0,004
Postoperatif BUN	16,5 (13,8-19,9)	16,3 (13,62-19,27)	17,50(14,87-24,27)	0,005
Preoperatif Kreatin	0,9 (0,8-1,1)	0,92 (0,78-1,06)	1,03 (0,89-1,21)	0,001
Postoperatif Kreatin	0,93 (0,78-1,12)	0,91 (0,76-1,09)	0,99 (0,84-1,31)	0,005
Preoperatif Albumin	4,22 (3,93-4,50)	4,24 (3,96-4,50)	4,12 (3,81-4,51)	0,137
Postoperatif Albumin	2,82 (2,48-3,04)	2,78 (2,45-3,00)	2,88 (2,56-3,15)	0,061
Preoperatif Total Protein	6,91 (6,57-7,30)	6,91 (6,62-7,25)	6,87(6,36-7,41)	0,811
Postoperatif Total Protein	4,55 (4,11-5,05)	4,54 (4,11-5,03)	4,65 (4,19-5,11)	0,317
Preoperatif Globulin	2,67 (2,41-2,94)	2,66 (2,43-2,89)	2,71 (2,32-3,06)	0,537
Postoperatif Globulin	1,77 (1,50-2,10)	1,77 (1,47-2,09)	1,76 (1,53-2,09)	0,736
Preoperatif AGO	1,56 (1,37-1,78)	1,59 (1,39-1,78)	1,51 (1,33-1,74)	0,140
Postoperatif AGO	1,55 (1,34-1,78)	1,54 (1,33-1,77)	1,61 (1,34-1,80)	0,313

P: AF (+) ve AF (-) Hastaların karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir

P\*: Tüm hastalarda giriş çıkış değerleri arasındaki karşılaştırmalar sonucu elde edilmiştir.

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, PAH: Periferik arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LİMA: left internal mammarian arter, SVG: Safen ven grefti, CBP: kardiyopulmoner bypass, XCL: Kross klemp, EF: Ejektoryon fraksiyonu, HbA1c: Hemogloblin A1c, WBC: tam kan sayımı, Hgb: Hemogloblin, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu, AGO: Albumin-globulin oranı

**Tablo 2:** POAF gelişen ve gelişmeyen grupların çoklu regresyon analizi

	p	Multivariate Regresyon Odds (%95 CI)
Yaş	0,003	1,049 (1,016-1,082)
HT	0,029	1,457 (1,040-2,041)
Preoperatif Platelet	0,026	1,007 (1,003-1,012)
Preoperatif Kreatin	0,011	2,321 (1,414-3,808)
PAH	0,075	0,465 (0,199-1,089)

HT: Hipertansiyon, PAH: Periferik arter hastalığı

Diyabet hastaları ayrı bir grup olarak ele alındığında tüm hastalara benzer şekilde yine SVG distal anastomoz sayıları açısından anlamlı fark görülürken, total hasta grubundan farklı olarak DM hastalarında preoperatif total protein ve globulin düzeylerinin istatistiksel açıdan farklı olduğu tespit edilmiştir (**Tablo 3**).

Benzer şekilde yapılan çoklu regresyon analizi sonucuna göre elde edilen sonuçlar ise cinsiyet, VKİ, total anastomoz, preoperatif platelet sayısı, BUN, kreatinin ve postoperatif BUN düzeylerinin DM hastalarında POAF gelişimi için bağımsız birer risk faktörleri olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (**Tablo 4**).

**Tablo 3:** DM hastalarında AF gelişen ve gelişmeyen grupların demografik, biyokimyasal ve cerrahi ile ilişkili verilerinin karşılaştırılması

	AF yok	AF var	P
Yaş (yıl)	64 (57-69)	67 (62-73)	0,144
Cinsiyet (K/E)	18/46	8/17	0,453
VKİ	29,43 (26,87-34,13)	29,07 (25,48-30,49)	0,083
HT (-/+)	31/33	15/10	0,229
KOAH (-/+)	59/5	23/2	0,638
KBY (-/+)	52/12	22/3	0,337
LİMA (-/+)	18/46	5/20	0,308
SVG Distal Anastomoz sayısı	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,041
Total Distal Anastomoz sayısı	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,028
CBP süresi	55,0 (45,0-65,0)	60,0 (49,0-72,5)	0,213
XCL süresi	130,0 (96,2-156,7)	130,0 (102,5-160,0)	0,718
Preoperatif EF	54,0 (50,0-56,75)	50,0 (45,0-55,0)	0,490
HbA1c	7,5 (6,8-8,7)	7,30 (6,85-8,35)	0,916
Preoperatif WBC	9,02 (7,98-10,71)	9,0 (7,46-11,10)	0,805
Postoperatif WBC	16,17 (11,77-19,71)	16,60 (9,64-21,00)	0,909
Preoperatif Hgb	13,60 (12,25-14,75)	13,90 (13,30-15,10)	0,514
Postoperatif Hgb	10,05 (9,40-11,07)	10,30 (9,70-11,50)	0,349
Preoperatif Plt	261,0 (206,2-313,0)	277,0 (244,5-342,5)	0,076
Postoperatif plt	199,0 (148,7-246,7)	205,0 (164,0-257,5)	0,465
Preoperatif BUN	18,45 (13,82-21,77)	22,60 (19,70-26,50)	0,001
Postoperatif BUN	16,40 (13,80-19,50)	20,60 (16,50-24,25)	0,009
Preoperatif Kreatin	0,88 (0,75-1,02)	1,16 (0,96-1,42)	0,000
Postoperatif Kreatin	0,91 (0,77-1,13)	1,02 (0,89-1,15)	0,117
Preoperatif Albumin	4,20 (3,91-4,54)	4,12 (3,93-4,62)	0,920
Postoperatif Albumin	2,70 (2,40-2,95)	2,85 (2,59-3,13)	0,184
Preoperatif Total Protein	6,90 (6,52-7,18)	7,20 (6,79-7,61)	0,037
Postoperatif Total Protein	4,45 (3,95-5,06)	4,65 (4,21-5,09)	0,468
Preoperatif Globulin	2,55 (2,40-2,86)	2,88 (2,70-3,15)	0,003
Postoperatif Globulin	1,72 (1,52-2,12)	1,94 (1,47-2,13)	0,756
Preoperatif AGO	1,62 (1,42-1,84)	1,51 (1,27-1,65)	0,063
Postoperatif AGO	1,54 (1,31-1,76)	1,52 (1,32-1,77)	0,827

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: hipertansiyon, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DM: Diabetes mellitus, PAH: Periferik arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LİMA: left internal mammarian arter, SVG: Safen ven grefti, CBP: kardiyopulmoner bypass, XCL: Kross klemp, EF: Ejektoryon fraksiyonu, HbA1c: Hemogloblin A1c, WBC: tam kan sayımı, Hgb: Hemogloblin, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu, AGO: Albumin-globulin oranı

**Tablo 4:** DM hastalarında POAF gelişim çoklu regresyon analizi

	p	Odds (%95 CI)
Cinsiyet	0,062	0,223 (0,046-1,080)
VKİ	0,015	0,832 (0,718-0,965)
HT	0,010	2,888 (1,288-6,480)
Preoperatif PLT	0,026	1,014 (1,002-1,026)
Preoperatif BUN	0,022	1,138 (1,019-1,271)
Preoperatif Kreatin	0,011	50,306 (2,422-1045,034)
Preoperatif total Protein	0,003	7,530 (1,979-28,657)
Postoperatif BUN	0,075	0,882 (0,769-1,013)

VKİ: vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, PLT: platelet, BUN: kan üre azotu,

## TARTIŞMA

POAF, kardiyak cerrahi sonrası sık karşılaşılan komplikasyonlardan biridir. Yoğun bakım ünitesini ve hastanede kalış süresini uzatarak sağlık hizmetlerinde maliyet artışına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra inme riskinde artış, hemodinamik düzensizlikler (12) ve bir yıllık mortaliteyle ilişkili olduğunun gösterilmesi (3, 13), erken belirteçlerle POAF gelişiminin öngörülmesinin önemini ortaya koymaktadır. POAF riski yüksek olan hastaların belirlenebilmesi, klinik ve ekonomik açıdan oldukça önemli olan önleyici stratejilerle hareket etmeye yardımcı olabilir.

POAF'ın patogenezi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte, KKY, HT, KOAH ve DM gibi hastalıkların varlığının POAF gelişim riskini önemli biçimde arttırdığı daha önceden birçok çalışmada gösterilmiştir (1 - 7). Bizim çalışmamızda HT, KOAH, DM gibi önerilen risk faktörlerinin POAF gelişen ve gelişmeyen grupta benzer dağılım göstermesi, POAF oluşumuna neden olabilecek farklı mekanizmaların araştırılması gerektiğini doğrulamaktadır. Son yıllarda perioperatif enflamasyon varlığının POAF oluşumuyla bağımsız olarak ilişkisinin gösterilmesi, bu mekanizmalardan birinin enflamasyon olduğunu ortaya çıkarmıştır (1, 3). POAF' ın gelişiminde izlenen süreç, proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve enflamatuvar belirteçlerdeki artışla da kanıtlandığı gibi, kompleman sisteminin aktivasyonuna karşılık gelir. Ayrıca, kortikosteroid ve statinler gibi antienflamatuvar ilaçların POAF insidansını azalttığına gösterilmesi, enflamasyon ile doğrudan ilişkili olduğunun bir diğer kanıtıdır (1). Literatürde farklı enflamatuvar belirteçlerin POAF gelişimine etkisini araştıran çok sayıda çalışma yer almaktadır (14 - 18). Ancak rutin laboratuvar parametreleri ve nispeten kolay uygulanabilir belirteçler için araştırmalara devam edilmektedir.

Albumin ve globulinler, plazmada en yüksek oranda bulunan proteinlerdir. Major plazma proteini olan albuminin plazma konsantrasyonlarını belirleyebilmek için sentez hızı, fraksiyonel katabolizma hızı, vasküler ve ekstrasvasküler alandaki dağılımı ve ekzojen kaybını içeren çeşitli mekanizmalar kullanılır. Albumin sentez hızı, nütrisyon ve enflamasyon ile doğrudan ilişkilidir ve bir negatif akut faz reaktanıdır (19). Albumin, birçok kanser türünde nütrisyon ve kronik enflamasyon durumunu göstermesi nedeniyle prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır (20, 21). Bununla birlikte düşük albumin seviyelerinin olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkisi de gösterilmiştir (22). Aksoy ve ark. (15), POAF gelişen hastalarda CRP seviyeleri artarken albumin seviyelerinin azaldığını göstermişlerdir. Bu yazarlar, enflamasyonun yanısıra düşük albumin seviyelerinin platelet aktivasyonu ve kan viskozitesinin artışına neden olarak endotel disfonksiyonuna katkı sağladığı ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, POAF'ın patofizyolojisinde iskemi reperfüzyon hasarının

da etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle güncel kardiyopleji teknikleri ve yetersiz topikal atriyal soğutma, atriyal iskemiye ile birlikte bunu takiben oluşacak reperfüzyon kaynaklı oksidatif stresi de beraberinde getirmektedir (1). Albuminin antienflamatuvar etki mekanizması her ne kadar kesin olarak ortaya konulmasa da içerdiği tiyol grupları nedeniyle plazmada güçlü bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir (23, 21).

Bu özelliği, albuminin POAF gelişimine aracılık ettiği öne sürülen oksidatif stresi azaltmada da etkili olacağını, hipoalbuminemi durumunda ise bu etkisi azalacağından POAF gelişim riskinin artacağını düşündürmektedir. Karabacak ve ark (17)'na göre; serum albumin düzeyleri, POAF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.

Özellikle CRP ile birlikte kullanıldığında (CRP/ Albumin) daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Ancak, her ne kadar literatürde bu hipotezi destekleyen sonuçlara (17, 15) rastlanmış olsa da yaptığımız bu çalışmada total protein, albumin, globülin ve AGO değerleri hem preoperatif hem de postoperatif dönemde gruplar arasında benzer bulundu. Ayrıca, çoklu regresyon analizinde de yine bu değerlerin POAF gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Auer ve ark. (24), bozulmuş böbrek fonksiyonlarının hastalarda POAF gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (24). Bu durumu da bu hastalarda renal fonksiyon kaybına sekonder, hipotalamus aracılı katekolamin turnoverındaki artışa bağlı olarak artan sempatik aktivasyon, hipertansiyon, oksidatif stres ve enflamasyon gibi POAF'ın patofizyolojisine de katıldığı gösterilen etkenlerle açıklamışlardır.

Her ne kadar Auer ve ark. (24), böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde GFR ölçümünü önermiş olsalar da, GFR düzeyleri normal olsa da bu çalışmada olduğu gibi sadece BUN ve kreatinin seviyeleri ile gösterilebilen bozulmuş böbrek fonksiyonuna bağlı olarak sempatik sistem aktivasyonunun ortaya çıkabileceği de literatürde bildirilmiştir (25).

Bu çalışmada, POAF gelişen tüm hasta gruplarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede BUN ve kreatin değerleri incelendi. Hem preoperatif hem de böbrek fonksiyon değerleri yük-

sek bulundu ve bulgularımız istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, preoperatif kreatinin değerlerinin POAF oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterildi ve POAF gelişimi için diğer bağımsız risk faktörleri olarak ise yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısı tespit edildi.

KABG cerrahisi uygulanan diyabet hastaları, artmış perioperatif mortalite ve morbidite ile karşı karşıyadır. Tedavi edilmediklerinde uzun dönem yaşam beklentisinde azalma ve tekrarlayan anjina atakları sık görülen komplikasyonlardır. Bu hastalarda görülen olumsuz sonuçlar, sol ventrikül disfonksiyonu, bozulmuş endotel disfonksiyonu, anormal fibrinolitik ve platelet fonksiyonu ve bozulmuş glukoz kullanımı gibi nedenlerle ilişkilendirilmektedir (26). Cerrahi sırasında ortaya çıkan iskemi, ATP üretiminin anaerobik glikoliz ile olmasını zorunlu kılar. Dolayısıyla bu aşamada ortaya çıkan aşırı proton üretimi, asidoza neden olmak suretiyle kardiyak aritmileri provoke edebilir (27).

Literatürde, KABG uygulanan hastalarda diyabetin etkisini araştıran çok sayıda çalışma olsa da (28-32) ortaya konulan sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Bununla birlikte, ilk kez Halkos ve ark. (33) tarafından HbA1c aracılığı ile belirlenen diyabet kontrol durumunun bu hastalarda komplikasyon gelişimine etkisi 3555 hasta değerlendirilerek araştırılmıştır. Sözü edilen çalışmada, hastalar HbA1c değerlerine göre gruplandırılmış (<7 ve ≥ 7) her iki grupta da DM olan ve olmayan hastalar arasında AF gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Hatta HbA1c sürekli değişken olarak alındığında yüksek değerlerin POAF oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Folla ve ark. (34) da DM hastaları arasında POAF prevelansının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, DM varlığının ve HbA1c düzeylerinin POAF gelişimi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada diyabet hastalarında da risk faktörleri değerlendirildiğinde, total hasta grubuna benzer istatistiksel sonuçlar elde edildi. Ancak farklı olarak POAF gelişen olgular da, preoperatif total protein ve globulin değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu çalışmanın bir diğer önemli bulgusu da preoperatif

platelet yüksekliğinin hem DM'li hem de tüm hasta gruplarında POAF gelişimi için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmış olmasıdır. Yüksek platelet değerleri ile POAF arasındaki bu ilişkinin bazı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini düşünülmektedir. Bilindiği gibi Plateletler, hemostatik hücreler olarak görev yapmalarının yanı sıra bağışıklık sisteminde ve enflamasyonda da önemli roller üstlenmektedir (35).

Tüm bu faktörler beraber değerlendirildiğinde, preoperatif yüksek platelet seviyeleri POAF gelişimine katkıda bulunmuş olabilir. Bu faktörler çalışmamızda da gösterilen daha yüksek platelet seviyelerinin POAF ile ilişkisini açıklayabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada AGO değerleri ile POAF gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. KABG uygulanan hastalarda POAF'ın ortaya çıkışında hem genel popülasyonda hem de ayrı bir alt grup olarak DM hastalarında preoperatif kreatinin seviyesi ve platelet sayısının değerlendirilmesinin önemli olduğu, preoperatif kreatinin, yaş, total anastomoz sayısı ve preoperatif platelet sayısının bağımsız risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Bu parametrelere yönelik planlanacak terapötik bir yaklaşımın hastanede uzun kalış süreleri ve maliyet açısından önemli bir çözüm olacağı düşünülmektedir.

#### KISITLILIKLAR

Çalışmamızın retrospektif doğası ve tek merkezli oluşu, kardiyopulmoner baypas süresini etkileyen distal anastomoz sayısı ve total anastomoz sayısı gibi kardiyak fonksiyonları doğrudan etkileyen değişkenler yönünden grupların homojen olmaması önemli sınırlamalarından biridir. Ayrıca, DM hastaları ile oluşturulan alt grupta örneklem sayısının azlığı çalışmanın bir diğer sınırlayıcı yönüdür. Homojen bir grupta, prospektif olarak yapılacak çalışmalarda sonuçların daha etkin olacağı kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Yedava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Failure Clinics*. 2016;12(2):299-308.
2. Montrieff T, Koyfman A, Long B. Coronary artery bypass graft surgery complications: A review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2018;36(12):2289-97.

3. Bruno VD, Ascione R. Postoperative atrial fibrillation: Still in search of truth or a neglected complication?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2018;155(1):236-37.
4. Busher JT. Serum albumin and globulin. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Walker HK, Hall WD, Hurst JW (Eds). Butterworth Publishers, a division of Reed Publishing, MA, USA (1990).1990;497-9.
5. Guo HW, Yuan TZ, Chen JX, et al. Prognostic value of pretreatment albumin/globulin ratio in digestive system cancers: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 ;13(1):e0189839.
6. Akgul E, Parlar AI, Erkul GSA, et al. Investigation of the Effect of Preoperative Hypoalbuminemia, Blood Urea Nitrogen and Creatinine Levels on Postoperative Atrial Fibrillation on Off-Pump Coronary Bypass Surgery Patients. In the *Heart Surgery Forum*. 2020;23(5):E641-46.
7. Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Value of albumin-globulin ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64(2):137-45.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 2893-2962.
9. Barbosa RR, Cestari PF, Capeletti JT, et al. Impact of renal failure on in-hospital outcomes after coronary artery bypass surgery. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011 97(3):249-53.
10. Raza S, Sabik JF 3rd, Ainkaran P, et al. Coronary artery bypass grafting in diabetics: A growing health care cost crisis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2015;150(2):304-2.e2.
11. Kalus JS, White CM, Caron MF, et al. Indicators of atrial fibrillation risk in cardiac surgery patients on prophylactic amiodarone. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;77(4):1288-92.
12. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nature Reviews Cardiology*. 2019;16(7):417-36.
13. Goldman S. A more aggressive approach for the prevention of postoperative atrial fibrillation is warranted. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2018;155(1):254-55.
14. Lamm G, Auer J, Weber T, et al. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2006 ;20(1):51-6.
15. Aksoy F, Uysal D, İbrişim E. Relationship between c-reactive protein/albumin ratio and new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020 ;66(8):1070-1076.
16. Fu XX, Zhao N, Dong Q, et al. Interleukin-17A contributes to the development of post-operative atrial fibrillation by regulating inflammation and fibrosis in rats with sterile pericarditis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;36(1):83-92.
17. Karabacak K, Kubat E, Akyol FB, et al. The C-reactive protein/albumin ratio as a new predictor for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(10):2747-53.
18. Tousoulis D, Zisimos K, Antoniadis C, et al. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension. *International Journal of Cardiology*. 2009; 136 : 258-62.
19. Don BR, Kaysen G. Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in Dialysis*. 2004;17(6):432-7.
20. Lv GY, An L, Sun XD, et al. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;476:81-91.
21. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal*. 2010;9:1-16.
22. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Independent and combined effects of serum albumin and C-reactive protein on long-term outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation Journal*. 2017;81(9):1293-300.
23. Arques S. Human serum albumin in cardiovascular diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;52:8-12.
24. Auer J, Lamm G, Weber T, et al. Renal function is associated with risk of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Canadian Journal of Cardiology*. 2007;23(11):859-63.
25. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, et al. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *Journal of American Society of Nephrology*. 2001;12(11):2427-33.
26. Raza S, Blacstone EH, Houghtaling PL, et al. Influence of Diabetes on Long-Term Coronary Artery Bypass Graft Patency. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2017;70(5): 515-24.
27. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22.
28. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, et al. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of American College of Cardiology*. 2002;40:418-23.

- 29.** Woods SE, Smith JM, Sohail S, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an 8-year prospective cohort study. *Chest*. 2004;126:1789-95.
- 30.** Rajakaruna C, Rogers CA, Suranivala C, et al. The effect of diabetes mellitus on patients undergoing coronary surgery: a risk adjusted analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;132:802-10.
- 31.** Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, et al. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79:1570-6.
- 32.** Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, et al. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation*. 2004;109(12):1497-502.
- 33.** Halkos ME, Puskas JD, Lattouf OM, et al. Elevated pre-operative hemoglobin A1c level is predictive of adverse events after coronary artery bypass surgery. *The Journal Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(3):631-40.
- 34.** Folla CO, Melo CC, Silva RC. Predictive factors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(4):480-85.
- 35.** Koenen RR. The prowess of platelets in immunity and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;116(4):605-12.