

## Klinik Araştırma

## Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Yüksek Plazma Pentraxin 3 Düzeyi: Enflamatuvar Sürecin ve Reküransın Olası Göstergesi

Yrd.Doç.Dr. Servet ALTAY\*, Uzm.Dr. Hüseyin Altuğ ÇAKMAK\*\*, Uzm.Dr. Fatma ÖZPAMUK KARADENİZ\*\*\*, Uzm.Dr. Tuğba KEMALOĞLU ÖZ\*\*\*, Uzm.Dr. Ayça TÜRELER\*\*\*\*, Doç.Dr. Hatice Betül ERER\*\*\*, Doç.Dr. Mehmet ERGELEN\*\*\*\*\*, Uzm. Dr. Gülen FEYZAN KILIÇ\*\*\*, Doç.Dr. Mehmet EREN\*\*\*

## Öz

**Amaç:** Atriyal fibrilasyon (AF) patogenezinde enflamasyonun rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır. C-reaktif protein (CRP) asıl olarak karaciğerden sentezlenirken Pentraxin 3 (PTX3) ağırlıklı olarak lokal enflamatuvar bölgeden üretilmektedir. AF'si olan ve olmayan hastalarda PTX3 düzeylerini karşılaştırarak AF ile plazma PTX3 düzeyi arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık. Bu çalışmada PTX3 düzeylerinin AF'de enflamasyonun spesifik bir göstergesi olabileceğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Haziran 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında bir tersiyer sağlık merkezinde yapıldı. 86 AF ve 54 kontrol hastası çalışmaya alındı. Klinik risk faktörleri, biyometrik ölçümler, ekokardiyografik ile PTX3 ve yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) de dahil biyokimyasal parametreler iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** AF hastalarında kontrol grubuna göre PTX3 düzeyleri ( $2,03 \pm 1,93$  ng/mL vs  $2,03 \pm 1,93$  ng/mL;  $p$ ;  $<0,01$ ) ve hs-CRP düzeyleri ( $3,48 \pm 2,21$  mg/L vs  $1,01 \pm 0,83$  mg/L,  $p$ ;  $<0,01$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Alt grup analizde paroksizmal ve persistan AF hastalarında PTX3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $1,71 \pm 1,6$  ng/mL vs  $2,28 \pm 2,1$  ng/mL,  $p$ ;  $0,19$ ). 36 paroksizmal ve persistan AF hastası alt grup analiz edildi. 36 hasta bir yıldaki atak sıklığına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 (atak sayısı/yıl :1-2, n:16), grup 2 (atak sayısı/yıl  $\geq 3$ , n=20) olarak tanımlandı. Grup 2 hastalarında PTX3 düzeyleri grup 1'den anlamlı olarak yüksek bulundu ( $2,5 \pm 2,37$  ng/mL vs  $0,8 \pm 0,76$  ng/mL,  $p$ ;  $0,04$ ).

**Sonuç:** Sol atriyumdan lokal olarak üretilen PTX AF'de enflamasyonu yansıtabilir. PTX3 AF'de yükseldiği bildirilmiş diğer enflamatuvar belirteçlerden daha iyi bir belirteç olabilir. Ayrıca yüksek PTX3 seviyeleri atak sıklığıyla korele bulunmuş olup, AF reküransının bir belirleyicisi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Pentraxin 3, Atriyal fibrilasyon, Enflamasyon

## High Plasma Pentraxin 3 Levels in Patients with Atrial Fibrillation: A Possible Marker of Inflammatory Process and Recurrence

## Abstract

**Objective:** Increasing evidence indicates that inflammation contributes to the pathogenesis of atrial fibrillation (AF). Pentraxin 3 (PTX3) which is associated with inflammation is produced abundantly in local inflammatory lesions, but C-reactive protein (CRP) is produced mainly in the liver. We aimed to compare PTX3 levels in patients with AF and without AF to demonstrate the relationship between plasma PTX3 levels and AF. In this study, we investigated PTX3 levels which might be a sensitive marker for the inflammatory process of AF.

**Material and Method:** Our research was performed in a tertiary level reference health center between June 2011 and April 2012. We enrolled 86 patients with AF and 54 patients without AF to our study. Clinical risk factors, biometric measurements, echocardiographic findings and biochemical parameters including PTX3 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels of patients were compared between two groups.

**Results:** In patients with AF, plasma PTX3 levels ( $2.03 \pm 1.93$  ng/mL vs  $2.03 \pm 1.93$  ng/mL;  $p$ ;  $<0,01$ ) and hs-CRP levels ( $3.48 \pm 2.21$  mg/L vs  $1.01 \pm 0,83$  mg/L,  $p$ ;  $<0,01$ ) were higher than those patients in control group. In subgroup analysis, there were no significant difference between PTX3 plasma levels of those patients with paroxysmal and persistent AF ( $1.71 \pm 1.6$  ng/ml vs  $2.28 \pm 2.1$  ng/ml,  $p$ ;  $0,19$ ). 36 patients with paroxysmal and persistent AF were screened in another subgroups analysis. 36 patients were divided into 2 groups based on the frequency of AF episodes in one year. They were determined as group 1 (the number of episodes/year ; 1-2, n=16) and group 2 (the number of episodes/year  $\geq 3$ , n=20). In group 2 patients, PTX3 plasma levels ( $2.5 \pm 2.37$  ng/ml vs  $0.8 \pm 0,76$  ng/ml  $p$ ;  $0,04$ ) were significantly higher than those patients in group 1.

**Conclusion:** Local production of PTX3 in the left atrium may reflect the inflammation of AF. Besides, PTX3 might be superior to other inflammatory markers that are reportedly elevated in AF. Moreover, high PTX3 levels is correlated with the frequency of AF episodes and it may be a marker for AF recurrence.

**Keywords :** Pentraxin 3, Atrial fibrillation, Inflammation

\* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne. \*\*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul. \*\*\* Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. \*\*\*\* Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul. \*\*\*\*\* Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul.  
Yazışma Adresi: Servet Altay, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Edirne. e-posta: svtaltay@gmail.com  
Geliş Tarihi: 25.01.2016 Kabul Tarihi: 23.03.2016

## Giriş

Atriyal fibrilasyon, düzensiz atriyal aktivasyon ve buna bağlı mekanik işlev bozukluğu ile seyreden klinikte en yaygın görülen sürekli kardiyak aritmidir. Genel popülasyonda %1-2 görülmeyle birlikte gelecek 50 yıl içerisinde sıklığının yaklaşık iki kat artacağı düşünülmektedir.<sup>1</sup> Daha önce yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların AF gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>2</sup>

Son yıllarda artan kanıtlar AF patogenizinde enflamasyonun önemli rol oynadığını göstermektedir. AF ile enflamasyon arasında ilişki ilk defa miyokardit ve perikardit hastalarında AF sıklığının arttığı görüldüğü üzerine bu konu ilgi çekmeye başlamıştır.<sup>3,4</sup>

Birçok güncel çalışmada AF ile serum ve plazma vasküler enflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmıştır. Bunların en bilinenleri CRP, interlökin 1 (İL-1), İL-6, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa'dır. Bu çalışmalar enflamasyonun AF'nin gelişmesi, ilerlemesi ve komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.<sup>5-10</sup>

Pentraxinler ekstrasellüler matriksin bir komponenti olup mikroplara karşı doğal immünitede rol oynayan önemli peptidlerdir. Pentraxin ailesi kısa ve uzun olmak üzere iki alt gruba ayrılır. İlk tanımlanan pentraxin, CRP'dir. CRP ve Serum Amiloid P (SAP) protein enflamasyonda rol alan klasik kısa pentraxinleri oluşturur. Uzun pentraxinlerin ise prototipi PTX3'tür.<sup>11,12</sup>

Pentraxin 3 önemli bir enflamatuvar belirteç olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta prognostik bir gösterge olabileceği saptanmıştır.<sup>20,21</sup> AF ile enflamasyon arasındaki kanıtlar göz önüne alındığında PTX3'ün de AF'de lokal enflamatuvar sürecin spesifik bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda; nonvalvüler AF hastalarında PTX3 düzeylerini normal gruba göre karşılaştırmayı, AF hasta-

larında paroksizmal, persistan ve kalıcı alt grupların birbiriyle kıyaslanması, sinüs ritmine dönen paroksizmal AF hastalarında atak sıklığına göre karşılaştırarak gelişebilecek AF ataklarını öngörmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Popülasyonu

Çalışmada hasta grubu olarak Acil Polikliniği'ne Haziran 2011 ile Nisan 2012 tarihleri arasında başvuran nonvalvüler AF hastaları alındı. Çalışmanın hasta grubuna AF'si olan 86 kişi ve kontrol grubuna ise herhangi bir hastalığı olmayan 54 kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu çalışma ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Çalışma prospektif olarak düzenlendi ve çalışma protokolu için Dr. Siyami Ersek Hastanesi Bilim Kurulu'nun onayı alınmıştır.

### Çalışma protokolü

Çalışmaya alınan bireylerin demografik özellikleri, kardiyovasküler öykü ve AF risk faktörleri (yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus) hasta ile görüşülerek elde edildi. Boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), tansiyon ve kalp hızı hekim tarafından ölçülerek kaydedildi. Hastaların AF öyküsü, atak sayıları sorgulandı. Hastaneye başvuru ve taburculuk EKG'leri kaydedildi. AF sınıflaması Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin 2010 yılında yayınladığı "Atriyal Fibrilasyon Tedavi Kılavuzu"na göre yapıldı. Buna göre; 7 günden önce sonlanan AF'ler paroksizmal AF, 7 günden uzun süren veya medikal ya da elektriksel kardiyoversiyon gerektirenler persistan AF, AF varlığı hekim ve hasta tarafından kabullenilmiş ve sinüs ritmine döndürülmeyecekler ise kalıcı AF olarak tanımlandı.<sup>1</sup>

Hasta ve kontrol gruplarının rutin hemogram ve biyokimyasal parametreleri, hsCRP ve PTX3 düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. PTX3 düzeyi tayini için hastanın hastaneye başvuru anındaki brakial venden alınan kan örneği Na2EDTA'li tüpe konularak santrifürij edildi, plazmaları ayrılarak saklandı. Plazma PTX3 düzeyi,

Human PTX3 ELISA KIT (Adiponioscience) kullanılarak immünoenzimometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar ng/mL cinsinden ifade edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalara TTE yapıldı, uygun endikasyonu olanlara TEE yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme, GE Vingmed Sistem V (Norway) ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz a "phased-array" transduser kullanılarak yapıldı.

Hastane içi sonlanımlar hakkındaki bilgi, hastaların kendisi ile yapılan görüşmeler ve hastane kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya katılmak için onam vermeyenler, Kalp kapak hastalığı olanlar, kronik enflamatuvar hastalığı olan hastalar, akut enfeksiyöz hastalığı olanlar, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalar, antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olanlar, hipertrofik kardiyomiopati, dilate kardiyomiopati, miyokardit, konstriktif ve restriktif kardiyomiopati olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

### İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 86 AF hastası ve 54 sağlıklı kontrol grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma hastalarının klinik ve demografik özellikleri

	AF grubu (n=86)	Kontrol grubu (n=54)	p değeri
Yaş	62,4±12,4	49,5±12,7	<0,001
Erkek cinsiyet, (%)	43	29,6	0,07
Hipertansiyon, (%)	69,7	20,3	<0,001
Diabetes mellitus, (%)	27,9	5,5	0,001
Hiperlipidemi, (%)	29	37	0,33
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	27,5±3,6	25,4±3	<0,001
Sigara kullanımı, (%)	19,7	11,1	0,17
Aile öyküsü, %	4,6	0	0,1
Alkol, %	10,4	0	0,02
SVH öyküsü, %	2,3	0	0,26

AF: Atriyal fibrilasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, SVH: Serebrovasküler hastalık

Atriyal fibrilasyon grubunun yaş ortalaması 62,4±12, kontrol grubunun yaş ortalaması 49,5±12,7 olup, AF grubunun yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,01$ ). AF hastalarının %43'ü (n:37) kontrol grubunun %29,6'sı (n: 16) erkek olup, iki grup arasında cinsiyet açısından fark bulunmamaktadır ( $p$ ; 007). AF hastaların 60'ında (%69,7), kontrol grubunun 11'inde (%20,3) hipertansiyon öyküsü mevcuttu. AF hastalarında kontrole göre hipertansiyon, diyabet, VKİ oranları ve alkol kullanımı anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun dışında hiperlipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü ve serebrovasküler hastalık (SVH) öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Ekokardiyografik parametreler incelendiğinde AF hastalarının kontrol grubuna göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük, tahmini pulmoner arter basınçlarının (TPAB) daha yüksek olduğu ve daha yüksek oranda sol ventrikül hipertrofinin olduğu izlendi. Kapak fonksiyonları karşılaştırıldığında, AF hastalarında kontrol grubuna göre hafif düzeyde mitral, aort ve triküspid yetersizliğinin daha fazla olduğu, aort stenozunun ise fark göstermediği saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma hastalarının ekokardiyografik bulguları

	AF grubu (n=86)	Kontrol grubu (n=54)	p
Sol ventrikül EF, %	57,2±7,9	61,7±4,9	<0,001
Aort stenozu, %	1,1	0	0,43
LV hipertrofi, %	23,2	3,7	0,002
Mitral yetersizlik, %			
1+	25,5	16,3	<0,001
2+	19,7	0	
Aort yetersizliği, %			
1+	13,9	1,8	<0,001
2+	3,4	0	
Triküspid yetersizlik, %			
1+	50	94,4	<0,001
2+	32,5	5,5	
3+	10,4	0	
TPAB, mmHg	30,6±11,5	22,7±4,2	<0,001

AF: Atriyal fibrilasyon, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LV: Sol ventrikül, TPAB: Tahmini pulmoner arter basıncı

Çalışma hastalarının laboratuvar özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. AF hastalarında kontrol gruba göre kreatinin değeri ve hemogloblin düzeyi yüksek bulunmuştur.

**Tablo 3: Çalışma hastalarının laboratuvar bulguları**

	AF grubu (n=86)	Kontrol grubu (n=54)	p
Hemoglobin, mg/dL	13,3±1,9	12,6±1,8	0,03
Lökosit, 103 / $\mu$ L	8,2±2,5	7,2±2	0,01
Platelet, 103 / $\mu$ L	245±69	268±62	0,29
Kreatinin, mg/dL	0,9±0,30	0,77±0,18	0,004
HsCRP, mg/L	3,48±2,21	1,01±0,83	<0,001
Pentraxin 3, ng/mL	2,03±1,93	0,78±0,61	<0,001

AF: Atriyal fibrilasyon, hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein

Enflamatuvar parametrelere bakıldığında AF hastalarında kontrol grubuna göre lökosit sayısı (8,2±2,5 vs. 7,2±2, p;0,01) ve hsCRP düzeyleri (3,48±2,21 vs. 1,01±0,83, p; <0,01) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışma biyomarkeri olan PTX3 düzeyi AF hastalarında 2,03±1,93 ng/mL, kontrol grubunda 0,78±0,61 ng/mL olup, AF hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p; <0,01).

Seksen altı AF hastasını alt gruplara ayırdığımızda hastaların 28 tanesi (%32,6) paroksizmal AF, 8 tanesi (%9,3) persistan, 50 tanesi (%58,1) kalıcı AF grubundaydı. Paroksizmal AF hastalarında PTX3 değeri 1,71±1,6 ng/mL, persistan AF hastaları arasında 2,28±2,1 ng/mL düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p;0,19).

Otuz altı paroksizmal ve persistan AF hastası subgrup analiz edildi. Buna göre 36 hasta bir yıl içerisinde olan AF atak sayılarına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (atak sayısı; 1-2 , n=16) ve grup 2 (atak sayısı  $\geq$ 3, n=20) olarak saptandılar. Grup 1 ve 2 arasında; yaş, sol ventrikül EF, CRP düzeyi, lökosit sayısı, VKİ açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4).

**Tablo 4 : Paroksizmal ve persistan AF hastalarının atak sıklığına göre analizi**

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=20)	p Değeri
Yaş	55,9±13,5	58,9±13,6	0,75
EF	62±6	62±5	0,69
CHA2DS2VASc	2±1,3	2,3±1,75	0,04
CRP	2,5±2,1	3,34±1,8	0,42
PTX3	0,8±0,76	2,5±2,37	0,04
Lökosit	7,8±2,4	8,1±1,7	0,67
VKI, kg/m <sup>2</sup>	29,4±3,8	27,1±3	0,12

EF: Ejeksiyon fraksiyonu, CRP: C reaktif protein, PTX3: Pentraxin 3, VKİ: Vücut kitle indeksi

CHA2DS2-VASc skoru değerlendirildiğinde grup 2' de grup 1'e göre (2,3±1,75 vs. 2±1,3, p;0,04) anlamlı olarak yüksek skor ortalaması izlenmiştir.

Pentraxin 3 düzeyi grup 2'de 2,5±2,37 ng/mL, grup 1'de 0,8±0,76 ng/mL olup, grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p; 0,04). Yani atak sayısı ile PTX3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

## Tartışma

Çalışmamızda, AF hastalarında kontrol grubuna göre AF'nin risk faktörlerinden olan hipertansiyon, diyabet, MI öyküsü ve alkol kullanımı beklenildiği gibi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. AF hastalarında VKİ'nin yüksek, EF ise düşük beklenilmektedir, çalışmamızda sonuçlarımız bu bulgularla uyumlu idi. Çalışmamızda önceki çalışmalara paralel olarak AF hasta grubumuzda kontrol gruba göre enflamatuvar bulgular olan lökosit sayısı, hsCRP ve PTX3 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Paroksizmal ve persistan AF hastalarında PTX3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Önemli bir sonuç olarak da PTX3 düzeyi, atak sıklığı ile anlamlı korelasyon göstermiştir.

Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olması ve etyopatogenezin tam olarak aydınlatılamaması AF'nin çalışmalarda ilgi kaynağı olmasına sebep olmaktadır. AF ile ilgili yapılan çalışmalar, patogeneze enflamasyon, oksidatif stres, atriyal gerilme ve iskeminin rol oynadığını öne sürmektedir.<sup>13,14</sup> Son yıllarda AF patogenezinde enflamasyonun rolü ile ilgili kanıtlar artmakla birlikte henüz tam anlamıyla bu ilişki netlik kazanmamıştır.

Birçok güncel çalışmada başta CRP, İL-1, TNF alfa olmak üzere AF ile serum ve plazma vasküler enflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmıştır.<sup>6-9,14-15</sup>

Frustaci ve arkadaşları<sup>16</sup> lone AF'li hastalardan kateeter yoluyla sağ atriyum ve sağ ventrikülden biyopsi alarak incelemiş, böylece lokal enflamasyonun AF için substrat olabileceğini göstermişlerdir.

Atriyal fibrilasyon ve enflamasyon ilişkisiyle ilgili yapılan çalışmaların çoğunda CRP düzeyine bakılmıştır. CRP herhangi bir enflamasyona nonspesifik sistemik yanıt olarak karaciğerde üretilen bir klasik kısa pentraxin grubu peptittir. CRP ile aynı protein ailesinin üyesi olan PTX3 ise uzun pentraxinlerin prototipi olup, enflamasyon bölgesinden lokal olarak salınmaktadır.<sup>17</sup> Bu da lokal enflamasyon için daha iyi bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan pek çok araştırma, başarılı bir kardiyoversiyonun ardından AF'nin nüksetmesi riskiyle hsCRP ara-

sında çeşitli ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur.<sup>12,17,18</sup> Ancak bu araştırmaların çoğu genelde ufak çaplı olmakla beraber, katılımcılar da farklı klinik geçmişlere ve aritmik vaka bildirimlerine sahiptiler. Oldukça fazla sayıdaki katılımcının bulunduğu 6.2 yıllık Framingham Çalışması sonuçlarına göre enflamatuvar belirteçlerin yeni oluşacak AF'yi tahminin kolay olmadığını resmedilmiştir. Oniki marker (hsCRP ve IL-6 da dahil) ile yapılan testte, osteoprotegerin hariç yeni başlayan AF ile hiçbir belirtecin ilişkili olmadığı görülmüştü.<sup>15</sup>

Masson ve arkadaşları<sup>18</sup> yaptığı GISSI-AF çalışmasında AF için yüksek riski sinüs ritmindeki hastalarda enflamatuvar belirteçlerin AF reküransının öngördürücülüğü araştırmıştır. Çalışmada hsCRP, İL-6 ve PTX3 düzeylerine bakılmıştır. AF için düşük risk barındıran ve seçilmeyen vakalara yer verilen Framingham Çalışması'nın aksine GISSI-AF, normal kalp ritmiyle birlikte yüksek AF reküransı riskine sahip hastalarla yapılmıştır. Ancak bu çalışmada 3 farklı belirteç ile nükseden AF arasında güçlü bir bağ saptanamamıştır. Yine bu çalışmada belirteçlerden sadece PTX3 ile sol atriyal volüm arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.<sup>18</sup>

Çalışmamızda, Framingham ve GISSI-AF çalışmasıyla paralel olarak AF hastalarında enflamasyon bulgusu olarak yüksek bulunan lökosit ve CRP düzeyleri atak sıklığı ile ilişkisi bulunmamaktadır. Ancak GISSI-AF çalışmasının aksine PTX3 düzeyi ile atak sıklığı arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.

Soeki ve arkadaşları<sup>19</sup> ablasyon yaptıkları 23 AF ve wolf parkinson white sendromu olan 10 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada her iki grubun hem sol atriyal apendiksinden (LAA) hem de periferik kandan aldıkları plazma örneklerinde CRP, İL-6, TNFalfa, PTX3 düzeyini karşılaştırmışlardır AF ve kontrol grubunda LAA ve plazma örnekleri arasında CRP, İL-6, TNFalfa düzeyleri açısından fark bulamamışlardır. Plazma ve LAA örneklerinde PTX3 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış, LAA örneklerindeki PTX3 düzeyi, plazma örneğinden anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Çalışmanın sonucunda bizim çalışmamızda olduğu gibi paroksizmal ve persistan AF hastalarında PTX3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamamışlardır.

GISSI-AF çalışmasından sonra yapılmış bu çalışma gösteriyor ki PTX3 sol atriyumda lokal olarak salınıp, diğer enflamatuvar belirteçlere göre AF hastalarına daha spesifikdir. Bu durum, PTX3 düzeyinin çalışmamızda ol-

duğu gibi atak sıklığı ile korele olabileceğini desteklemektedir.

Enflamatuvar sürecin AF'de önemli olduğu bilinmektedir, enflamasyonun şiddeti de AF'de nökslerle ilişkili olabilir. PTX3 düzeyi AF'de yükselmekle birlikte atak sıklığı ile korele olup, AF reküransının bir belirteci olabilir.

Pentraxin 3 ile ilgili güncel olarak birçok konuda çalışmalar yürütülmektedir. Çalışmamız PTX3 düzeyi ile AF atak sıklığı arasında ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

### Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda tek merkezli veriler kullanılması, hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve klinik özelliklerinin birbirine denk olmaması, hasta ve kontrol sayılarının görceceli olarak az olması ve birbirine eşit olmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır. Hastaların hastane kayıtları, anamnezleri ve 24 saatlik holter EKG kayıtları atak sıklığı ile ilgili bilgi verse de daha uzun süreli takipler yapılabilirse daha fazla oranda AF atağı saptanacağı muhtemeldir. Hastaların kan örnekleri hastaneye başvuru anında alınmıştır, hastaların atak başladıktan sonra hastaneye başvurma zamanlaması da biyobelirteçlerin düzeyini etkileyebilir. Hastaların kullandığı ACE inhibitörleri ve statin grubu ilaçlar antienflamatuvar özelliklere sahip olduklarından, enflamatuvar belirteç seviyelerini etkilemiş olabilir.

### Sonuç

Sıklığı artan ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan AF'nin etyopatogenezinde oksidatif stres, atriyal gerilme ve iskeminin yanında enflamasyonun da önemli rol oynadığı yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmada da ortaya çıkmıştır. Sonuçlar, enflamasyon bölgesinden lokal olarak salınan PTX3'ün AF'ye diğer enflamatuvar belirteçlerden daha spesifik olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PTX3 yüksekliğinin, hsCRP'den farklı olarak atak sıklığı ile korele olup, AF reküransının bir belirteci olabilir. Çalışmamızla PTX3 düzeyi ile AF ataklarını öngörülebileceği ve enflamasyona yönelik tedavi ile AF sıklığının azaltılacağını düşünmekteyiz. Enflamatuvar süreçlerle sıklığının arttığı bilinen ancak tam olarak patogenezi netleşmeyen AF'nin enflamasyon ile olan ilişkisinin aydınlanmasına yönelik geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz. Gelecekte PTX3 tayini ile risk grubundaki hastalar belirlenebilir, AF atakları önceden tahmin edilebilir.

## Kaynaklar

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12(10):1360-420.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001;86:516-21.
3. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis: a prospective study of 100 consecutive cases. *JAMA* 1976;235:39-41.
4. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J* 1992;124:455-67
5. Boos CJ, Anderson RA, Lip GY. Is atrial fibrillation an inflammatory disorder? *Eur Heart J* 2006;27(2):136-49. Epub 2005 Nov 8.
6. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Siogas K, Goudevenos JA. Variation of inflammatory indexes after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: Is there an association with early recurrence rates? *Int J Clin Pract* 2005;59:881-5.
7. Korantzopoulos P, Kolettis TM, Kountouris E, Dimitroula V, Karanikis P, Pappa E, Siogas K, Goudevenos JA. Oral vitamin C administration reduces early recurrence rates after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation and attenuates associated inflammation. *Int J Cardiol* 2005; 102:321-6.
8. Acevedo M, Corbalan R, Braun S, Pereira J, Navarrete C, Gonzalez I. C-reactive protein and atrial fibrillation: 'evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia. *Int J Cardiol* 2005 Published online ahead of print June 25, 2005.
9. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. Highsensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2005. Published online ahead of print June 16, 2005.
10. Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GF, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005;98:73-7.
11. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Current Opinion in Immunology* 1995;7:54-64
12. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends CardiovascMed* 2010;20:35-40.
13. Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, et al. C reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005;91:1303e5.
14. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, Darbar D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010;7(4):438-44
15. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104(1):92-6.
16. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96: 1180-4.
17. Rolph MS, Zimmer S, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A, Hansson GK. Production of the long pentraxin PTX3 in advanced atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:e10-4
18. Masson S, Aleksova A, Favero C, et al. GISSI-AF investigators. Predicting atrial fibrillation recurrence with circulating inflammatory markers in patients in sinus rhythm at high risk for atrial fibrillation: data from the GISSI atrial fibrillation trial. *Heart* 2010;96(23):1909-14. Epub 2010 Oct 21.
19. Soeki T, Bando S, Uematsu E et al. Pentraxin 3 is a local inflammatory marker in atrial fibrillation *Heart Vessels* 2014; 29(5):653-8. doi:10.1007/s00380-013-0400-8. Epub 2013 Aug 27.
20. Koga S, Ikeda S, Nakata T, et al. High levels of plasma pentraxin 3 is associated with presence of thin-cap fibroatheroma in patients with stable angina pectoris: assessment by optical coherence tomography study. *Eur Heart J* 2011;32:488
21. Suzuki S, Shishido T, Sasaki T, Ishino M, et al. The long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2010;31:732