

“Tek başına” paroksizmal atriyum fibrilasyonunda plazma fibronektin düzeyi ile sol atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki: Kesitsel bir çalışma

Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study

Dr. Uğur Canpolat, Dr. Ali Oto,[#] Dr. Hikmet Yorgun,[#] Dr. Hamza Sunman,^{*}
Dr. Levent Şahiner,[#] Dr. Ergün Barış Kaya,[#] Dr. Necla Özer,[#] Dr. Kudret Aytemir[#]

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

[#]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

^{*}Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Atriyum fibrozu, atriyum fibrilasyonu (AF) fizyopatolojisinin temel bileşenlerinden biridir ve yapısal, elektriksel ve kontraktıl yeniden şekillenme ile sonuçlanır. Fibronektin fibrogenezin iyi bilinen aracı moleküllerindedir. Ancak plazma fibronektin düzeyi ile atriyumun yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada “tek başına” paroksizmal AF’li hastalarda plazma fibronektin düzeyi ile atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya “tek başına” paroksizmal AF’si olan 51 hasta ve yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi eşleştirilmiş 40 sağlıklı birey alındı. Tüm katılımcılarda plazma fibronektin düzeyi ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) ölçüldü ve toplam atriyum ileti zamanı (TAİZ) ve sol atriyum hacim indeksinin hesaplanması için transtorasik ekokardiyografi uygulandı.

Bulgular: Plazma fibronektin, hs-CRP, TAİZ, sol atriyum ön-arka çapı ve sol atriyum hacim indeksi “tek başına” paroksizmal AF grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). Plazma fibronektin düzeyi, TAİZ ($r=0.362$, $p<0.001$) ve sol atriyum hacim indeksi ($r=0.371$, $p<0.001$) ile pozitif korelasyona sahipti. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, plazma fibronektin düzeyi (Odds oranı - OO: 1.003, %95 GA: 1.001-1.005, $p=0.026$) ve hs-CRP (OO: 2.312, %95 GA: 1.503-6.459, $p=0.017$) sol atriyum yapısal yeniden şekillenmesinin; plazma fibronektin düzeyi (OO: 1.003, %95 GA: 1.001-1.005, $p=0.032$) ve hs-CRP (OO: 3.212, %95 GA: 1.214-5.752, $p=0.033$) ise sol atriyum elektriksel yeniden şekillenmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarına göre “tek başına” paroksizmal AF’li hastalarda profibrotik ve pro-enflamatuvar biyobelirteçler atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesi ile ilişkili bulundu.

ABSTRACT

Objective: Atrial fibrosis is one of the main components of atrial fibrillation (AF) pathophysiology and culminates in structural, electrical and contractile remodelling. Fibronectin is one of the well-known mediators of fibrogenesis. However, the association of plasma fibronectin with atrial remodelling has not been studied previously. Therefore, the aim of this study was to assess the relationship between plasma fibronectin level and atrial electrical and structural remodelling in patients with lone paroxysmal AF.

Methods: A total of 51 lone paroxysmal AF patients and 40 age-, gender- and body mass index-matched healthy control subjects were enrolled. Plasma levels of fibronectin and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were measured and transthoracic echocardiography for assessment of total atrial conduction time (TACT) and left atrial (LA) volume index was performed on all study participants.

Results: Plasma fibronectin, hs-CRP, TACT, LA diameter and LA volume index were significantly higher in lone paroxysmal AF group compared to healthy controls ($p<0.05$). Also, there was a positive correlation between plasma fibronectin level and TACT ($r=0.362$, $p<0.001$) and LA volume index ($r=0.371$, $p<0.001$). In multivariate logistic regression analysis, age, plasma fibronectin level (Odds ratio - OR: 1.003, 95% CI: 1.001-1.005, $p=0.026$) and hs-CRP (OR: 2.312, 95% CI: 1.503-6.459, $p=0.017$) were found to be the predictors of LA structural remodelling; however, only plasma fibronectin level (OR: 1.003, 95% CI: 1.001-1.005, $p=0.032$) and hs-CRP (OR: 3.212, 95% CI: 1.214-5.752, $p=0.033$) were found as the predictors of LA electrical remodelling.

Conclusion: Our study results showed that profibrotic and proinflammatory biomarkers were associated with left atrial structural and electrical remodelling in lone paroxysmal AF patients.

Geliş tarihi: 25.05.2014 Kabul tarihi: 08.09.2014

Yazışma adresi: Dr. Uğur Canpolat. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği 06100 Ankara.

Tel: +90 542 - 843 07 71 e-posta: dru_canpolat@yahoo.com

© 2015 Türk Kardiyoloji Derneği



Atriyum fibrilasyonunun (AF) tetikleyiciler, sürdürücüler ve atriyal substrat arasındaki karmaşık ilişkinin sonucunda geliştiği ve devam ettiği birçok deneysel ve klinik çalışma ile gösterilmiştir.^[1] Atriyum miyokardı AF için substrat rolü üstlenerek diğer faktörlerden bağımsız olarak AF'nin devamlılığını sağlamaktadır. Yapısal ya da elektriksel yeniden şekillenme atriyal substrat oluşumunda temel rol oynamaktadır.^[2] Yapılan çalışmalar “tek başına” paroksizmal AF'li hastalarda da anormal atriyal substrat (fibroz odakları) varlığını göstermiştir.^[3,4]

Kollajen kardiyak fibrozun baskın belirteci olarak kullanılmasına karşın, fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri de yapısal kalitede ve fibroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır.^[5] Kapak hastalığına bağlı olmayan AF'li hastalarda plazmada yüksek dönüştürücü büyüme faktör-β1 (TGF-β1) ve doku metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMMP-1) düzeyleri sol atriyumda elektroanatomik yeniden şekillenmenin girişimsel olmayan belirteçleri olarak saptanmıştır.^[6] Ancak fibronektinin atriyum fibrozu gelişimdeki rolü ve atriyumun yapısal/elektriksel yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada “tek başına” paroksizmal AF'si bulunan hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında plazma fibronektin düzeyleri karşılaştırıldı ve plazma fibronektin düzeyi ile atriyumun yapısal/elektriksel yeniden şekillenmesi arasındaki ilişki araştırıldı.

YÖNTEMLER

Çalışma popülasyonu

Çalışma kesitsel ve gözlemsel araştırma olarak yapıldı. Tüm katılımcılardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı. Kardiyoloji polikliniğine başvuran “tek başına” paroksizmal AF'si olan 51 hasta ve yaş-, cinsiyet- ve beden kütle indeksi (BKİ)-eşleştirilmiş 40 sağlıklı katılımcı çalışmaya alındı. Sağlıklı bireyler kardiyoloji polikliniğine sağlık kontrolü için başvuran ve yapılan incelemelerde herhangi bir anormallik saptanmayan ve ek sistemik hastalığı olmayan hastalar arasından rastgele seçildi.

Yapısal kalp hastalığı bulunan, persistan/sürekli AF tanısı olanlar, orta/ciddi kapak hastalığı bulunanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu bulunanlar, hipertansiyon-diyabet-koroner arter hastalığı bulunanlar, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı,

malign hastalık ya da enflemasyon ile seyreden hastalığı bulunanlar, sistemik ya da bölgesel enfeksiyonu bulunan hastalar çalışmaya dışı bırakıldı.

Tüm hastaların çalışmaya alındıkları anda ayrıntılı

öyküleri alındı ve fizik incelemeleri yapıldı. Hastaların yakınmalarının derecelendirilmesi için güncel kılavuzlarda önerilen Avrupa Kalp Ritmi Birliği (EHRA) skoru saptandı.^[7] Bütün hastalar yaş, cinsiyet, BKİ, koroner arter hastalığı öyküsü, diabetes mellitus öyküsü, hipertansiyon öyküsü, tiroid fonksiyon bozukluğu (hipo- ya da hipertiroidi), uyku apnesi, antiaritmik kullanımı (tipi, sayısı), paroksizmal AF öyküsü (süresi), alkol kullanımı, sigara kullanımı gibi AF ile ilişkili kardiyovasküler ve diğer durumlar yönünden sorgulandı. Tüm hastalara başvurdukları anda standart 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekildi. Standart transtoraksik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. Hastaların tümünden başvuruda hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içeren biyokimya paneli, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), fibroz biyobelirteci olan plazma fibronektin düzeyi ölçümleri için kan örnekleri alındı.

“Tek başına” AF, 60 yaş altında olup, öykü, fizik inceleme ve görüntüleme testlerinde (göğüs grafisi ve ekokardiyografi) yapısal kalp hastalığı saptanmaması, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü bulunmaması olarak tanımlandı.^[8] Paroksizmal AF, çoğunlukla 48 saat içinde kendine sonlanan, ancak AF ataklarının yedi güne kadar devam edebildiği AF tipi olarak tanımlandı. Ritim bozukluğu en az 30 sn devam etmesi durumunda klinik AF olarak tanımlandı.^[7]

Venöz kan örneklerinin alınması ve plazma fibronektin ölçümü

Hastalardan venostaz oluşturulmadan, turnikesiz yöntemle sıtratlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örnekleri en geç 30 dakika içinde, 3000 devir/dakika'da en az 10 dakika santrifüj edildi. Uygun şekilde Ependorf tüplerine ayrıştırılan plazma örnekleri inceleninceye kadar derin dondurucuda -80°C'de saklandı.

Kısaltmalar:

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF	Atriyum fibrilasyonu
BKİ	Beden kütle indeksi
EHRA	Avrupa Kalp Ritmi Birliği
EKG	Elektrokardiyografi
hs-CRP	Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
PIIINP	N-terminal propeptid prokolajen
ROC	İşlem karakteristik eğrisi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TALZ	Toplam atriyum ileti zamanı
TDI	Doku Doppler görüntüleme

Plazma fibronektin düzeyi enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir bir kit Human Fibronectin (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria, Europe) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Ölçümler için üretici firmanın önermiş olduğu kılavuz kullanıldı. Plazma fibronektin testi için intra-assay katsayı değişkenliği %5.3; inter-assay katsayı değişkenliği %7.6 olarak tespit edildi.

Transtoraksik ekokardiyografi

Standart ekokardiyografik görüntüleme sol yana yatar pozisyonda parasternal ve apikal pencereler kullanılarak uygulandı. Ekokardiyografik inceleme tüm katılımcılar sinüs ritminde iken yapıldı. Tüm hastalara inceleme aynı kardiyolog tarafından 2-boyutlu, M-mod, pulsed ve renkli Doppler ölçümlerini içerecek şekilde mevcut olan Vingmed System Five (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway), 2.5-3.5 mHz (megaHertz) phased array transdüser cihazı kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standartlar esas alınarak yapıldı ve önerilen tüm parametreler kayıtlı edildi.^[9]

Sol atriyum boyutları parasternal uzun eksen penceresinde ön-arka çap olarak ölçüldü. Sol atriyum hacmi iki planlı Simpson metodu ile hesaplandı. Sol atriyum hacim ölçümü vücut yüzey alanına oranlanarak sol atriyum hacim indeksi hesaplandı.^[9] Bu çalışmada sol atriyum yapısal yeniden şekillenmesinin göstergesi olarak sol atriyum hacim indeksi kullanıldı.^[10,11]

Tüm hastalarda pulse wave doku Doppler görüntüleme (TDI) kullanılarak toplam atriyum ileti zamanı (TAİZ) hesaplandı. Bu yöntemin AF gelişiminin güvenilir bir öngördürücüsü olduğu Merckx ve ark.^[12] tarafından doğrulanmıştır. Spektral pulse Doppler sinyali 15-20 cm/sn (santimetre/sn) Nyquist limit elde edilecek şekilde ayarlandı. Ekranın kayma hızı 50-100 mm/sn'ye getirildi. Renkli doku Doppler ile apikal dört boşluk penceresinde hacim örneği mitral anülüsün hemen üzerine ve sol atriyumun yan duvarına getirilerek ölçüm alındı. TAİZ, yüzey EKG'de P dalgasının başlangıcından atriyumun doku Doppler trasesindeki A dalgasının pik yaptığı aralık olarak belirlendi.^[12] Bütün PA aralıkları üç ardışık kalp siklusünün ortalaması olarak alındı. Fuenmayor ve ark.^[13] yaptıkları çalışmada ekokardiyografik olarak ölçü-

len PA-TDI'nın elektrofizyolojik olarak sağ atriyum ve koroner sinüs kateterizasyonu ile ölçülen TAİZ ile uyumlu olduğunu bildirmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) ve MedCalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (IQR: çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerin analizinde bağımsız örneklem için t-testi ve normal dağılım sergilemeyen sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U-testi tercih edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin atriyumun elektriksel (TAİZ >124 msn-çalışma grubunun ortanca TAİZ değeri) ve yapısal (sol atriyum hacim indeksi >28 mm³/m²-ortanca sol atriyum hacim indeksi) yeniden şekillenmesi üzerine etkilerini değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı ve anlamlı bulunan (p<0.1) risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon modeline alındı. Farklı iki değişkenin birbirleriyle olan ilişkileri Spearman ya da Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmeyi öngörmeye fibronektin düzeyinin kestirim değeri ROC (receiver operating curve) ile incelendi. İstatistiksel analizlerde p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Etik

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlendi. Çalışma protokolü, Üniversitemizin Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nca onaylandı (Protokol no: HEK 10/15).

BULGULAR

Çalışmaya alınan "tek başına" paroksizmal AF tanısı bulunan 51 hastaya (%43.1 Kadın, ortalama yaş: 48.7±8.2 yıl) ve yaş, cinsiyet ve BKİ-eşleştirilmiş 40 sağlıklı bireye (%50 kadın, ortalama yaş: 49.1±7.1 yıl) ait bazal klinik, laboratuvar ve ekokardiyogra-

Tablo 1. Çalışma gruplarının başlangıç karakteristikleri ve demografik özellikleri (n=91)

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=40)	AF Grubu (n=51)	p
Klinik parametreler			
Yaş (yıl)	49.1±7.1	48.7±8.2	0.881
Cinsiyet, Kadın (n [%])	20 (50)	22 (43.1)	0.533
BKİ (kg/m ²)	26.6±2.9	25.9±4.1	0.354
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.78±0.18	1.75±0.16	0.273
EHRA skoru	–	2.98±0.51	–
AF süresi, ay, ortanca	–	60 (IQR: 24-96)	–
Alkol kullanımı	8 (20)	7 (13.7)	0.571
Sigara kullanımı (n [%])	10 (25)	16 (31.4)	0.641
Antiaritmik sayısı	–	1.47±0.58	–
SKB (mmHg)	121±7.5	119.5±8.6	0.387
DKB (mmHg)	74.4±6.8	74.5±6.5	0.968
Laboratuvar parametreleri			
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	91.6±8.2	90.6±8.3	0.560
Serum kreatinin (mg/dL)	0.94±0.25	1.02±0.18	0.744
Toplam kolesterol (mg/dL)	201.4±40	194.4±29	0.338
Trigliserit (mg/dL)	132.1±49.5	115.6±51.1	0.125
HDL-Kolesterol (mg/dL)	56.3±13.5	46.6±9.3	<0.001
LDL-Kolesterol (mg/dL)	124.4±25.1	122.1±24.5	0.326
Plazma fibronektin düzeyi (pg/mL)	182.1 (IQR: 144.1-214.3)	331.9 (IQR: 213.4-504.7)	<0.001
C-reaktif protein (mg/dL)	0.24 (IQR: 0.19-0.34)	0.43 (IQR: 0.21-0.76)	<0.001
Ekokardiyografik parametreler			
SolV diyastol sonu çapı (mm)	46.2±3.1	45.9±3.8	0.727
SolV ejeksiyon fraksiyonu (%)	67.2±4.8	68.2±4.3	0.310
SolA çapı-anteroposteriyör (mm)	33.0±3.7	37.5±3.5	<0.001
SolA maksimum hacim indeksi (mL)	28.2±1.7	31.9±4.2	<0.001
Toplam atriyum ileti zamanı (msn)	113.9±9.5	131.3±12.2	<0.001

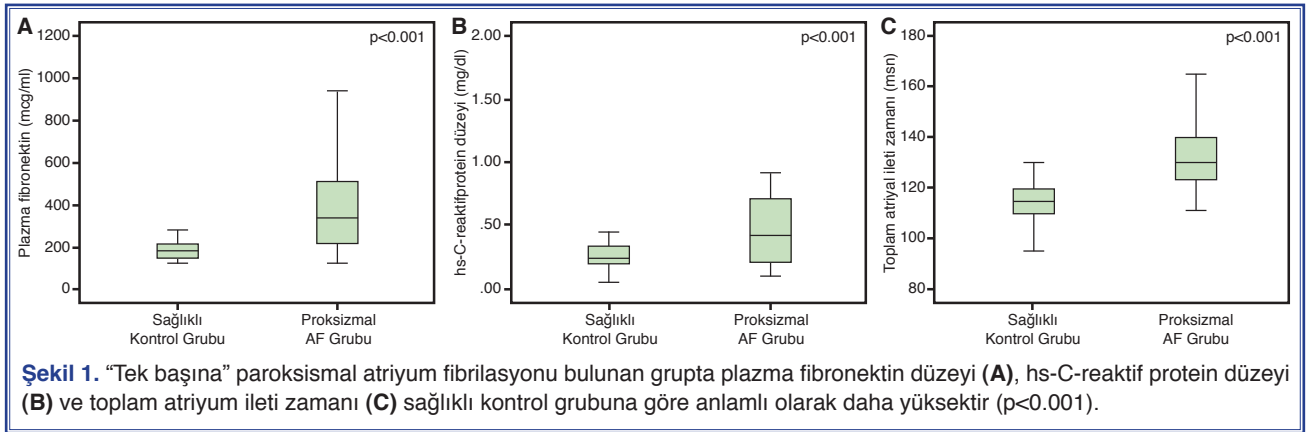
AF: Atriyum fibrilasyonu; DKB: Diyastolik kan basıncı; EHRA: European Heart Rhythm Association; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; SKB: Sistolik kan basıncı; SolA: Sol atriyum; SolV: Sol ventrikül; BKİ: Beden kütle indeksi; IQR: Çeyrekler arası aralık.

fi parametreleri Tablo 1’de gösterildi. “Tek başına” paroksizmal AF grubunda HDL düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük iken; plazma fibronektin, hs-CRP, TAİZ, sol atriyum ön-arka çapı ve sol atriyum hacim indeksi “tek başına” paroksizmal AF grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı (Tablo 1, Şekil 1). Hasta grubunda ortalama EHRA skoru 2.98±0.51, AF hastalık süresi ortanca 60 ay (IQR: 24-96 ay) ve kullanılan antiaritmik ilaç sayısı ortalama 1.47±0.58 olarak saptandı.

Korelasyon analizinde plazma fibronektin düze-

yi ile TAİZ ($r=0.362$, $p<0.001$) ve sol atriyum hacim indeksi ($r=0.371$, $p<0.001$) arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, BKİ ($r=-0.194$, $p=0.066$) ve AF hastalık süresi ($r=0.191$, $p=0.179$) ile anlamlı korelasyon gözlenmedi (Şekil 2).

Sol atriyum yapısal yeniden şekillenmesinin varlığı için ortanca sol atriyum hacim indeksi (>28 ml/m²) ve elektriksel yeniden şekillenmesinin varlığı için ortanca TAİZ (>124 msn) değerleri kestirim değeri kabul edildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, plazma fibronektin düzeyi, hs-CRP ve



TAİZ; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise yaş (Odds oranı - OO: 1.118, %95 GA: 1.035-1.207, p=0.005), plazma fibronektin düzeyi (OO: 1.003, %95 GA: 1.001-1.005, p=0.026) ve hs-CRP (OO: 2.312, %95 GA: 1.503-6.459, p=0.017) sol atriyum yapısal yeniden şekillenmesinin (sol atriyum hacim indeksi >28 ml/m²) bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu (Tablo 2). Ayrıca sol atriyum elektriksel yeniden şekillenmesinin varlığını (TAİZ >124 msn)

etkileyen risk faktörlerinin tek değişkenli lojistik regresyon analizinde plazma fibronektin düzeyi, HDL-kolesterol, hs-CRP ve sol atriyum hacim indeksi; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece plazma fibronektin düzeyi (OO: 1.003, %95 GA: 1.001-1.005, p=0.032) ve hs-CRP (OO: 3.212, %95 GA: 1.214-5.752, p=0.033) bağımsız öngördürücüler olarak bulundu (Tablo 3).

ROC analizinde sol atriyum yapısal yeniden şekil-

Tablo 2. Sol atriyum yapısal yeniden şekillenmesinin varlığını (sol atriyum hacim indeksi >28 ml/m²) etkileyen risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tek değişkenli analiz				
Değişkenler	Wald ki-kare	Odds oranı	%95 Güvenlik aralığı	p
Kadın cinsiyet	2.34	0.864	0.644-1.783	0.42
Yaş (yıl)	6.74	1.096	1.023-1.175	0.09*
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	4.91	1.015	0.785-1.124	0.27
AF öyküsü (yıl)	0.31	1.003	0.994-1.011	0.58
EHRA skoru	2.07	2.440	0.724-8.219	0.15
Alkol	0.06	0.869	0.281-2.684	0.81
Sigara	1.77	1.867	0.745-4.678	0.18
Plazma fibronektin	6.46	1.003	1.001-1.005	0.01*
hs-CRP	3.63	4.848	0.956-24.593	0.06*
HDL-kolesterol	1.11	0.981	0.947-1.017	0.29
TAİZ (msn)	10.76	1.062	1.024-1.101	0.001*
Çok değişkenli analiz				
Yaş (yıl)	7.96	1.118	1.035-1.207	0.005*
Plazma fibronektin	4.93	1.003	1.001-1.005	0.026*
hs-CRP	5.76	2.312	1.503-6.459	0.017*
TAİZ (msn)	3.44	1.045	0.995-1.094	0.065

EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Birliği; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; TAİZ: Toplam atriyum iletim zamanı.

lenmesini öngörmeye plazma fibronektin kestirim değeri >213.4 pg/mL (AUC: 0.70, %95 GA: 0.59-0.81, $p=0.001$) %74.4 duyarlılığa ve %63.5 özgülüğe sahipti. Benzer şekilde sol atriyum elektriksel yeniden şekillenmesini öngörmeye plazma fibronektin kestirim değeri >214 pg/mL (AUC: 0.74, %95 GA: 0.64-0.85, $p<0.001$) %76.2 duyarlılığa ve %70 özgülüğe sahipti (Şekil 3).

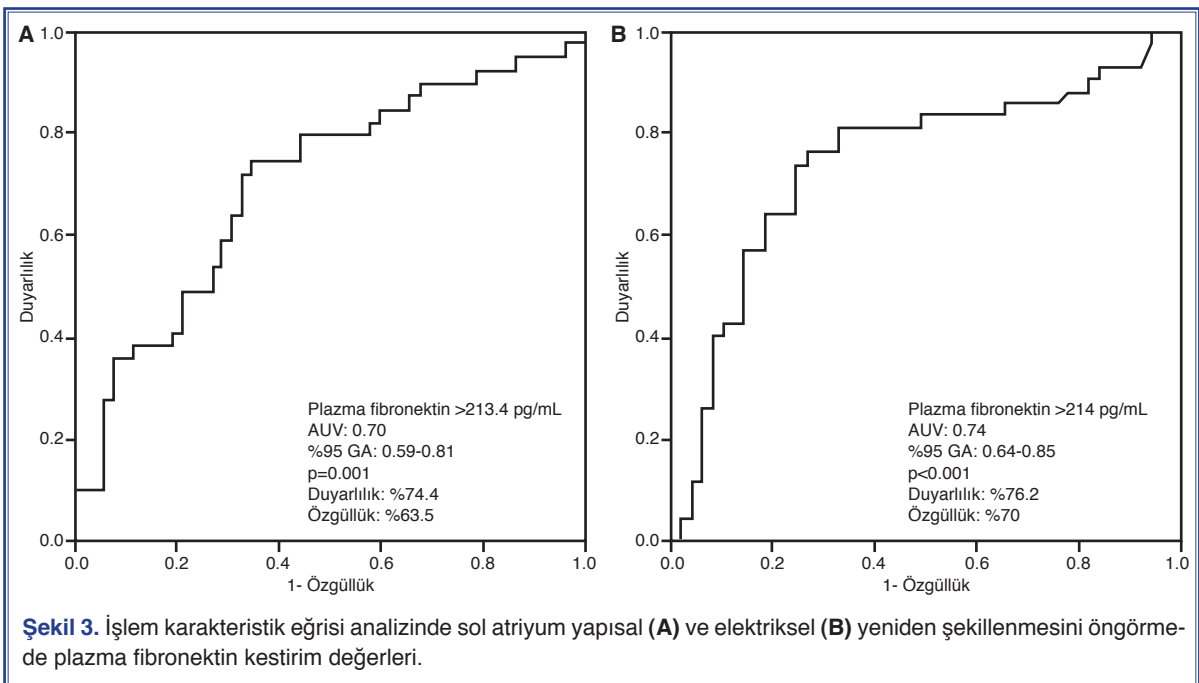
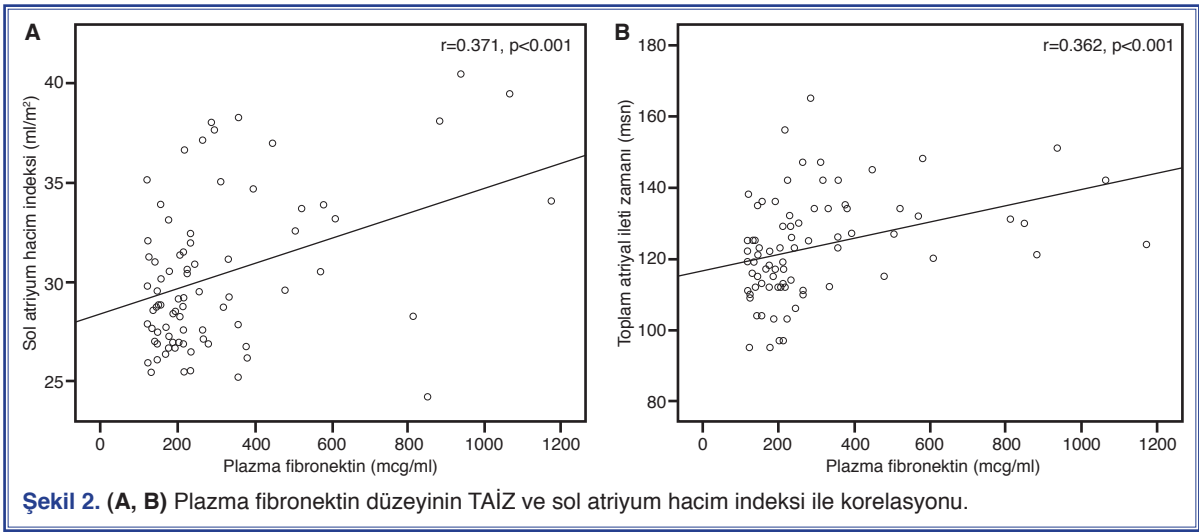
TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmanın ana bulgularına göre;

i. “Tek başına” paroksizmal AF bulunan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre plazma fibronektin ve serum hs-CRP düzeyleri daha yüksekti,

ii. Plazma fibronektin düzeyi sol atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesini yansıtan sol atriyum hacim indeksi ve TAİZ ile pozitif korelasyon gösterdi,

iii. Plazma fibronektin ve hs-CRP düzeyleri sol atriyumun hem elektriksel hem de yapısal yeniden şekillenmesi varlığının bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı.



Tablo 3. Sol atriyum elektriksel yeniden şekillenmesinin varlığını (TAİZ >124 msn) etkileyen risk faktörlerinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tek değişkenli analiz				
Değişkenler	Wald ki-kare	Odds oranı	%95 Güvenlik aralığı	ρ
Kadın cinsiyet	0.18	1.116	0.488-2.080	0.72
Yaş (yıl)	0.67	1.023	0.968-1.082	0.41
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	1.14	1.066	0.948-1.198	0.28
AF öyküsü (yıl)	0.57	1.004	0.994-1.014	0.45
EHRA skoru	1.05	1.911	0.555-6.581	0.31
Alkol	1.31	1.955	0.633-6.040	0.24
Sigara	0.22	1.241	0.449-3.087	0.642
Plazma fibronektin	7.02	1.003	1.001-1.005	0.008*
hs-CRP	5.64	4.485	2.542-9.134	0.004*
HDL-kolesterol	6.32	0.949	0.911-0.989	0.012*
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m ²)	9.39	1.221	1.074-1.386	0.002*
Çok değişkenli analiz				
Plazma fibronektin	4.67	1.003	1.001-1.005	0.032*
hs-CRP	4.54	3.212	1.214-5.752	0.033*
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m ²)	2.49	1.124	0.972-1.301	0.114

EHRA: Avrupa Kalp Ritmi Birliği; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; TAİZ: Toplam atriyum iletim zamanı.

Atriyum fibrilasyonu ile atriyum fibrozu ve enflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Fibrotik değişiklikler ve yapısal yeniden şekillenme, sol atriyum substratında değişikliğe neden olarak re-entri oluşumu için gereken devrenin oluşumunu sağlamakta ve aritminin yayılmasına neden olmaktadır.^[14] Ayrıca birçok çalışmada enflamasyonun da “tek başına” AF’nin başlamasında ve devamlılığında rol oynadığı gösterilmiştir.^[15] Literatürde enflamasyon ile yapılan çalışmalarda en sık kullanılan parametre olan CRP’nin hem AF varlığı ve tekrarı hem de prognoz ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur.^[16-19] Benzer bulgular atriyum fibrozu için de mevcuttur. Her ne kadar AF’li hastalarda atriyum fibrozu varlığı altta yatan diğer hastalıklarla ilişkilendirilse de, “tek başına” AF’li hastalarda da atriyum fibrozu olduğu histolojik çalışmalarda ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında kanıtlanmıştır.^[4,20,21] Frustaci ve ark.^[4] yaptıkları çalışmada “tek başına” paroksizmal AF’li 12 hastalarının hepsinin atriyum biyopsisi örneklerinde yama tarzında fibroz ve enflamatuvar infiltrasyon saptarken, 11 sağlıklı bireyde herhangi bir anormallik gözlemlenmiştir. Her ne kadar kollajen fibroz gelişiminde ana unsur olsa da, diğer

ekstraselüler matriks yapıtaşlarının miktarı ve dizilişi de önemli rol oynar. Fibronektin de ekstraselüler matriks yapıtaşlarından biri olup, yapılan çalışmalarda AF gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[22,23] Boldt ve ark.^[24] yaptıkları bir çalışmada “tek başına” AF, sinüs ritmi ve mitral kapak hastalığına eşlik eden AF’li hastalarda sol atriyumdaki ekstraselüler matriks proteinlerinin ekspresyonundaki farklılıkları değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda AF’li hastalarda artmış fibrozun yapısal yeniden şekillenmede rolü olabileceği vurgulanmıştır. “Tek başına” AF’li hastalarda sinüs ritmindeki hastalara göre hem kollajen I hem de kollajen III ekspresyonu artmış olarak bulunurken, fibronektin ekspresyonu her ne kadar artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da “tek başına” paroksizmal AF bulunan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre fibroz belirteci olan plazma fibronektin düzeyi ve enflamasyon belirteci olan hs-CRP düzeyleri daha yüksek saptandı. İki çalışma arasında yöntemsel açıdan farklılıklar mevcuttur. Boldt ve ark.^[24] çalışmasında sol atriyum doku örneğinin sadece atriyumun serbest duvarından elde edildiği, “tek başına” AF’li hastaların %43’ünün anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü

kullandığı ve biyobelirteçlerin doku ekspresyonu dışında plazmadaki konsantrasyonlarının ölçülmediği gözlenmektedir. Bugün biliyoruz ki, paroksizmal ve persistan AF ablasyonu yapılan hastalarda tetikleyici odaklar izole edilse de, izlemede yaklaşık %30-50 hastada AF tekrarları görülmektedir. Bu hastalardaki sol atriyal substratın varlığı kadar yerleşimi de önemlidir ve yapılan çalışmalarda substratın en sık yerleşim yerinin sol atriyumun arka duvarı olduğu bulunmuştur.^[20,25] Ayrıca ACE inhibitörlerinin fibroz üzerine azaltıcı etkileri^[26] de göz önüne alındığında çalışma sonuçlarını değiştirdiği düşünülebilir. Yine de farklılıklarına rağmen, sonuçları ile atriyum fibrozu ile yapısal yeniden şekillenmenin ilişkisini destekleyen histolojik bir çalışma olması ile bizim çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Atriyum fibrilasyonlu hastalardaki yapısal ve elektriksel yeniden şekillenme fenomeni her ne kadar bilinen bir kavram olsa da,^[27] “tek başına” AF’li hastalar ile ilgili literatürdeki veriler yetersizdir. Sol atriyum genişliği ve hacminin AF’li hastalarda yapısal yeniden şekillenmenin göstergesi olduğu bilinmektedir.^[28,29] Persistan AF’li hastaların alındığı Sonmez ve ark.^[30] yaptıkları çalışmada sol atriyum hacim indeksi ile nötrofil-lenfosit oranı, galektin-3, MMP-9 ve N-terminal propeptid prokolajen III (PIIINP) istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca aynı çalışmada nötrofil-lenfosit oranı, MMP-9 ve PIIINP ortalama sol atriyum hacim indeksi >48 mm³/m² olmasını öngördüren parametreler olarak bulunmuştur. Bu çalışma sonuçları da yapısal yeniden şekillenmenin göstergesi olan sol atriyum hacim indeksinin hem enflamasyon hem de fibroz biyobelirteçleri ile ilişkisini gösteren yeni bir çalışmadır. Kuppahally ve ark.^[31] ise manyetik rezonans görüntülemesinde geç kontrast tutulumu (DE-MRG) tekniği ile saptanan sol atriyum fibrozu derecesi ile sol atriyumun yapısal yeniden şekillenmesi arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Midlateral ve midseptal sol atriyum gerilimi (strain) ile sol atriyum hacim indeksi arasında negatif ilişki gösterilirken, düşük midlateral ve midseptal gerilim hızı daha geniş sol atriyum fibrozunun bağımsız öngördürücüleri olarak saptanmıştır. Yakın zamanda kullanılmaya başlanılan, kolay, hızlı ve güvenilir bir parametre olan TAİZ, atriyum büyüklüğü ve iletim hızıyla ilişkilidir. Dolayısıyla sol atriyumun hem yapısal hem de elektriksel yeniden şekillenmesinin göstergesidir.^[32] TAİZ, transtorasik ekokardiyografide doku Doppler görüntüleme tekniği ile doğru bir şekilde

ölçülebilmektedir.^[12] Önceki çalışmalarda TAİZ’nin AF gelişimi ve ablasyon sonrası AF tekrarı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^[32-35] Yapılan bir çalışmada De Vos ve ark.,^[33] daha önce AF öyküsü olmayan, ancak risk faktörleri bulunan 249 hastayı iki yıl süreyle izlemiştir. İzlem sonunda TAİZ >190 msn olan hastaların %33’ünde AF gelişirken, TAİZ <130 msn olan grupta AF gelişmediğini göstermişlerdir. Antoni ve ark.^[34] primer perkütan koroner girişim uygulanan akut miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaları ilk 48 saatte TAİZ ölçümü yaptıktan sonra izlemeye almışlardır. Ortalama 21 aylık izlemede TAİZ >127 msn olan hastalarda AF gelişim riskinin 6.3 kat arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, sol atriyum hacim indeksi >28 ml/m² yapısal yeniden şekillenmenin göstergesi, TAİZ >124 msn ise elektriksel yeniden şekillenmenin göstergesi kabul edildi. Plazma fibronektin düzeyi ve hs-CRP düzeyi hem yapısal hem de elektriksel yeniden şekillenmenin bağımsız öngördürücüleri olarak bulundu. Daha önce sol atriyum hacim indeksi ile biyobelirteçlerin korelasyonuna bakılan çalışmaya Sonmez ve ark.^[30] sadece persistan AF’li hastaları aldıkları için sol atriyum hacim indeksi kestirim değeri bizim çalışmamızdaki değere göre daha yüksek saptanmıştır. TAİZ kestirim değerleri ise birçok çalışmada hastaların risk faktörlerine bağımlı olarak değişkenlik göstermektedir. Ancak daha önce “tek başına” AF’li hastalarda ekokardiyografi ile ölçülen TAİZ’nin öngördürücülüğü açısından yapılmış çalışma mevcut değildir.

Çalışmamız bazı kısıtlılıkları ile birlikte değerlendirilmelidir. Çalışmaya alınan hasta sayısı göreceli olarak azdı. Hasta grubu AF’nin oldukça spesifik bir alt grubunu içerdiğinden bulgular tüm AF’li hastalara genellenemeyebilir. Bu konuda yapılacak daha geniş hasta popülasyonunun alındığı çalışmalarla bulgular desteklenmelidir. Her ne kadar plazma fibronektin düzeyi fibroz varlığını kansız olarak yansıtırsa da, sol atriyum fibrozu varlığı histolojik yöntemlerle, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme teknikleriyle ya da elektrofizyolojik olarak voltaj ölçümleri ile doğrulanmalıdır. Ayrıca TAİZ sadece sinüs ritmindeki hastalarda ölçülebilir. Bizim çalışmamızda hastaların tümünde ölçümler sinüs ritmi sırasında yapılmış olsa da, tekniğin tüm AF’li hastalarda kullanılamayacak olması bir kısıtlılıktır.

Sonuç olarak, “tek başına” AF’si bulunan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre profibrotik mole-

kül olarak bilinen plazma fibronektin düzeyi ve pro-enflamatuvar belirteç olan hs-CRP düzeyi belirgin yüksekti. Plazma fibronektin düzeyi hem sol atriyum hacim indeksi hem de TAİZ ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdi. Ayrıca plazma fibronektin ve serum hs-CRP düzeyleri sol atriyumun hem elektriksel hem de yapısal yeniden şekillenmesinin bağımsız öngördürücüleri olarak saptandı. Her ne kadar bu çalışma da değerlendirilmemiş olsa da, ileride yapılacak çalışmalarda fibronektini hedef alan anti-yeniden şekillenme tedavileri ile AF'nin olumsuz etkilerinin önüne geçilebileceği düşünülebilir.

Teşekkür

Bu çalışmanın analizinde yardımlarını esirgemenen kliniğimizin istatistik uzmanı Hakan Çakır'a teşekkürlerimizi sunarız.

Fonlama kaynakları

Çalışmanın Yapımında Desteği Olan Kuruluşlar: *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma Destek Fonu (2010/2).

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

- Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26. [CrossRef](#)
- Nattel S, Allessie M, Haissaguerre M. Spotlight on atrial fibrillation-the 'complete arrhythmia'. *Cardiovasc Res* 2002;54:197-203. [CrossRef](#)
- Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1182-91. [CrossRef](#)
- 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. [CrossRef](#)
- Herpel E, Pritsch M, Koch A, Dengler TJ, Schirmacher P, Schnabel PA. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy. *Histopathology* 2006;48:736-47. [CrossRef](#)
- Kim SK, Park JH, Kim JY, Choi JI, Joung B, Lee MH, et al. High plasma concentrations of transforming growth factor- β and tissue inhibitor of metalloproteinase-1: potential non-invasive predictors for electroanatomical remodeling of atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J* 2011;75:557-64. [CrossRef](#)
- 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;12:1360-420. [CrossRef](#)
- Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74. [CrossRef](#)
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. [CrossRef](#)
- Zapolski T, Kamińska A, Konarski Ł, Wysokiński A. The left atrium volume index: a biomarker of left atrium remodeling-methods of assessment and predictive value. [Article in Polish] *Kardiol Pol* 2013;71:191-7. [Abstract] [CrossRef](#)
- Staszewsky L, Wong M, Masson S, Raimondi E, Gramenzi S, Proietti G, et al. Left atrial remodeling and response to valsartan in the prevention of recurrent atrial fibrillation: the GISSI-AF echocardiographic substudy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:721-8. [CrossRef](#)
- Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, Habets J, Cheriex EC, Crijns HJ, et al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:940-4. [CrossRef](#)
- Fuenmayor AJ, Ramirez L, Fuenmayor AM. Validation of inter-atrial conduction time measurement by means of echo-Doppler. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:125-8.
- Allessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46. [CrossRef](#)
- Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91. [CrossRef](#)
- Köroğlu S, Tuncer C, Acar G, Akçay A, Sökmen G, Yalçıntaş S, et al. Relation of inflammatory and oxidative markers to the occurrence and recurrence of persistent atrial fibrillation. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:499-504. [CrossRef](#)
- Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, Parissis JT, Pannou FK, Andreadou IT, et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2009;135:361-9. [CrossRef](#)
- Arbaş A, Akıllı H, Gül EE, Kayrak M, Demir K, Duman C, et al. Can neutrophil/lymphocyte ratio predict recurrence of non-valvular atrial fibrillation after cardioversion? *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:123-30.

19. Hermida J, Lopez FL, Montes R, Matsushita K, Astor BC, Alonso A. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2012;109:95-9. [CrossRef](#)
 20. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm* 2010;7:1475-81. [CrossRef](#)
 21. Akkaya M, Marrouche N, Higuchi K, Koopmann M, Damal K, Kholmovski E, et al. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:11-9.
 22. Adam O, Theobald K, Lavall D, Grube M, Kroemer HK, Ameling S, et al. Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2011;50:678-85. [CrossRef](#)
 23. Lin CS, Lai LP, Lin JL, Sun YL, Hsu CW, Chen CL, et al. Increased expression of extracellular matrix proteins in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:938-49. [CrossRef](#)
 24. Boldt A, Wetzel U, Lauschke J, Weigl J, Gummert J, Hindricks G, et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *Heart* 2004;90:400-5. [CrossRef](#)
 25. Seitz J, Horvilleur J, Lacotte J, O H-Ici D, Mouhoub Y, Maltret A, et al. Correlation between AF substrate ablation difficulty and left atrial fibrosis quantified by delayed-enhancement cardiac magnetic resonance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1267-77. [CrossRef](#)
 26. Boldt A, Scholl A, Garbade J, Resetar ME, Mohr FW, Gummert JF, et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 2006;101:261-7. [CrossRef](#)
 27. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, McBride R, Webel R, Zabalgaitia M, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *Am Heart J* 1999;137:494-9.
 28. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-30. [CrossRef](#)
 29. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1636-44.
 30. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasal A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2014;20:463-70. [CrossRef](#)
 31. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9. [CrossRef](#)
 32. den Uijl DW, Gawrysiak M, Tops LF, Trines SA, Zeppenfeld K, Schalij MJ, et al. Prognostic value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging to predict the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Europace* 2011;13:1533-40. [CrossRef](#)
 33. De Vos CB, Weijts B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009;95:835-40. [CrossRef](#)
 34. Antoni ML, Bertini M, Atary JZ, Delgado V, ten Brinke EA, Boersma E, et al. Predictive value of total atrial conduction time estimated with tissue Doppler imaging for the development of new-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:198-203. [CrossRef](#)
 35. Buck S, Rienstra M, Maass AH, Nieuwland W, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation: importance of new-onset atrial fibrillation and total atrial conduction time. *Europace* 2008;10:558-65. [CrossRef](#)
-
- Anahtar sözcükler:** Atrial fibrillation; fibronectins; heart atria; transthoracic echocardiography.
- Key words:** Atriyum fibrilasyonu; fibronektinler; kalp atriyumu; transtorasik ekokardiyografi.