

Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

Serum CD40 ligand düzeyi ve ısrarcı tek başına atriyal fibrilasyon

Serum CD40 ligand levels and persistent lone atrial fibrillation

Dr. Timuçin Altın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Atriyum fibrilasyonu (AF) karmaşık bir patofizyolojiye sahip olup inme riskini beş kat artırmaktadır ve inme riskindeki artışın kesin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.^[1] Birçok çalışmada AF ile fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF) ve soluble P-selektin gibi protrombotik belirteçler arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıca, C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin (İL)-2, İL-6, İL-8 ve monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 gibi birçok enflamatuvar belirteç ve aracı da AF varlığı ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Enflamasyonun AF'nin sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu tartışmalıdır. C-reaktif protein ve İL düzeylerinin incelendiği çalışmalarda her iki hipotez de desteklenmiştir. Enflamasyonun AF için bir tetikleyici olduğu, AF'nin de enflamatuvar ve protrombotik bir ortam yarattığı düşünülmektedir.^[2]

Enflamasyonun AF'deki protrombotik rolünün altında yatan mekanizmanın endotel hasarı ve disfonksiyonu, monositlerden doku faktörü (TF) salınımı, artmış trombosit aktivasyonu ve fibrinojen ekspresyonu olduğu düşünülmektedir.^[3] Ayrıca, aktive olan trombositler de enflamatuvar sitokin ve aracılardan üretimini artırmakta, böylelikle enflamatuvar ve protrombotik döngü devam etmektedir.^[4] Trombositler ve lökositler arasındaki etkileşimin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, CD40-CD40 ligand (CD40L) sisteminin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^[5]

CD40 ve CD40L, TNF ailesine mensup olup, CD40 ligandı olan CD40L ile bağlandıktan sonra aktivitesini gösterir. CD40L'nin membrana bağlı (CD40L) ve serbest-(soluble) (sCD40L) olmak üzere iki formu

vardır. CD40L trombositler, bağışıklık sistemi hücreleri ve düz kas hücrelerinde üretilirken, sCD40L'nin ana kaynağı trombositlerdir. Hücreler CD40 ekspresyonu bir çok proenflamatuvar uyarı sonucunda gerçekleşir. Hem CD40L hem de sCD40L protrombotik ve proenflamatuvar aktiviteye sahip olup trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, trombosit-lökosit konjugasyonunu kolaylaştırarak uyarılmış trombositlerden reaktif oksijen ve nitrojen salınımına yol açar.^[6]

Atriyum fibrilasyonlu hastalarda CD40 ve CD40L düzeylerinin artmış olduğu^[7-9] ve iskemik vasküler olaylarla ilişkili olduğu^[10,11] bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmaların hiç birisinde hasta popülasyonu sadece ısrarcı (persistan) tek başına (lone) AF hastalarından oluşmuyordu. Enflamasyon ve protrombotik süreci AF'nin mi yoksa alta yatan hastalığın mı tetiklediği kesinlik kazanmamıştır. Dolayısıyla, alta yatan hastalık serum belirteç düzeylerini etkileyebilir. Ellinor ve ark., CRP düzeylerinin hipertansiyonlu AF hastalarında yüksek olduğunu, tek başına AF ve sağlıklı kontrol gruplarında normal olduğunu saptamışlardır.^[12] Öte yandan, Pellegrino ve ark., hem AF'nin hem de eşlik eden yapısal hastalığı CRP düzeylerini kümülatif bir şekilde artırdığını bildirmişlerdir.^[13] Benzer durum CD40/CD40L sistemi içinde geçerli olabilir. Diabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, obezite, insülin direnci ve hipertansiyon gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü CD40/CD40L sistemini aktive edebilir. Ayrıca, sigara içimi ve okside

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
CRP	C-reaktif protein
İL	İnterlökin
TNF	Tümör nekrozis faktör



düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) de CD40/CD40L ekspresyonunu artırmaktadır.^[6] Azzam ve ark., AF'li mitral kapak darlığı olan hastalarda da mitral darlığının AF'den bağımsız bir şekilde CD40 ekspresyonunu artırdığını saptamışlardır.^[14] Bozçalı ve ark.nın Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi'nin bu sayısında yayımlanan çalışmasında sadece ısrarcı tek başına AF hastaları incelemeye dahil edilmiş ve CD40L ve CRP düzeyleri AF grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.^[15] Sadece ısrarcı tek başına AF'li hastaların çalışmaya dahil edilmesi, AF'yi etkileyebilecek sistemik ve yapısal hastalıklardan sıyrılmış nispeten saf bir hasta grubunu ele alarak enflamatuvar ve protrombotik süreci etkilemesi olası birçok faktörün ekarte edilmesi bakımından önemlidir. Çalışmada, AF ve kontrol grupları arasındaki, belirteç düzeylerini etkilemesi olası lipid, kan şekeri düzeyleri, kan basıncı, sigara kullanımı açısından da fark saptanmamıştır. Öte yandan, bu çalışmada, CD40/CD40L sistemini inhibe ettiği bildirilen statinlerin^[16] kullanımını açısından veriye rastlanmamıştır. Gruplar arasındaki statin kullanımındaki farklılıklar, sonuçların farklı çıkmasına neden olabilir.

Bozçalı ve ark.nın bir diğer bulgusu da, 4,5 ng/mL'nin üzerindeki serum CD40L düzeylerinin AF hastalarını %88 duyarlılık ve %63 özgüllükle ayırt edebildiğinin saptanmasıdır.^[15] Bu bulgu, her ne kadar nispeten saf bir hasta popülasyonundan elde edilmiş olsa da, karmaşık bir patofizyolojiye sahip bir hastalıkta CD40L düzeylerinin güncel pratikte bir tarama veya tanı testi olarak kullanılması henüz mümkün gözükmemektedir.

Sonuç olarak, Bozçalı ve ark.nın çalışmasında, AF'de enflamatuvar ve protrombotik sürece katkısı olduğu düşünülen CD40L, ilk kez incelendiği ısrarcı tek başına AF'li hastalarda, başka enflamatuvar belirteçler gibi yüksek saptanmıştır. Veriler henüz kesin bir nedensellik ilişkisi kurmak için yeterli değildir, ayrıca bu verilerin gelecekte klinik uygulamaya nasıl aktarılacağı da önem taşımaktadır. Sadece ısrarcı tek başına AF'den oluşan ve uzun süreli takip yapılan daha geniş çaplı bir hasta grubunda CD40 düzeylerinin prognostik öneminin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

KAYNAKLAR

- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammatory Biomarkers and Atrial Fibrillation: Potential Role of Inflammatory Pathways in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation-induced Thromboembolism. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:192–201. [Crossref](#)
- Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2263–70. [Crossref](#)
- Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1790–3.
- Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:551–3. [Crossref](#)
- Yacoub D, Hachem A, Théorêt JF, Gillis MA, Mourad W, Merhi Y. Enhanced levels of soluble CD40 ligand exacerbate platelet aggregation and thrombus formation through a CD40-dependent tumor necrosis factor receptor-associated factor-2/Rac1/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2424–33. [Crossref](#)
- Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med* 2011;43:331–40. [Crossref](#)
- Blann AD, Choudhury A, Freestone B, Patel J, Lip GY. Soluble CD40 ligand and atrial fibrillation: relationship to platelet activation, and endothelial damage/dysfunction. *Int J Cardiol* 2008;127:135–7. [Crossref](#)
- Hammwöhner M, Ittenson A, Dierkes J, Bukowska A, Klein HU, Lendeckel U, et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med* (Maywood) 2007;232:581–9.
- Osmancik P, Peroutka Z, Budera P, Herman D, Stros P, Straka Z. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:278–84.
- Duygu H, Barisik V, Kurt H, Turk U, Ercan E, Kose S. Prognostic value of plasma soluble CD40 ligand in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:210–4. [Crossref](#)
- Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, Fimognari F, Villari P, Pignatelli P, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2763–8.
- Ellinor PT, Low A, Patton KK, Shea MA, MacRae CA. C-Reactive protein in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:1346–50. [Crossref](#)
- Pellegrino PL, Brunetti ND, De Gennaro L, Ziccardi L, Grimaldi M, Biase MD. Inflammatory activation in an unselected population of subjects with atrial fibrillation: links with structural heart disease, atrial remodeling and recent onset. *Intern Emerg Med* 2013;8:123–8. [Crossref](#)
- Azzam H, Abousamra NK, Wafa AA, Hafez MM, El-Gilany AH. Upregulation of CD40/CD40L system in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation. *Platelets* 2013;24:516–20. [Crossref](#)
- Bozçalı E, Polat V, Kutlu G, Opan S, Paker N, Uygun T, et al. The relationship between the serum level of CD40 ligand and persistent lone atrial fibrillation. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2016;44:389–96.
- Chello M, Spadaccio C, Patti G, Lusini M, Barbato R, Goffredo C, et al. Simvastatin reduces platelet-endocardium adhesion in atrial fibrillation. *Atherosclerosis* 2008;197:588–95. [Crossref](#)