

ORIJINAL ARAŞTIRMA

Serum CD40 ligand düzeyi ile tek başına ısrarcı atriyum fibrilasyonu ilişkisi

Relationship between serum level of CD40 ligand and persistent lone atrial fibrillation

Dr. Evin Bozçalı, Dr. Veli Polat,[#] Dr. Gönül Kutlu,^{*} Dr. Selçuk Opan,[#] Dr. Nurcan Paker,[†]
Dr. Turgut Uygun,[#] Dr. Barış Ökçün,[‡] Dr. Osman Karakaya[#]

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

[#]Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

^{*}İstinye Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

[†]Düzen Laboratuvarı, İstanbul

[‡]İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Enflamasyonun atriyum fibrilasyonu (AF) patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Protrombotik ve proenflamatuvar bir molekül olan CD40 ligand (CD40L) ile tek başına AF arasında ilişki daha önce araştırılmamıştır. Çalışmamızda bu ilişki yanında serum CD40L düzeyinin sağlıklı bireylerle tek başına AF'li hastaları ayırt etmedeki rolü de incelenmiştir.

Yöntemler: Çalışmaya tek başına ısrarcı AF'si olan 35 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı birey alındı. Çalışmaya alınan bütün olgularda serum CD40L ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) seviyeleri ölçüldü. Tüm katılımcılara transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Bulgular: Tek başına ısrarcı AF grubunda ortalama serum CD40L, hs-CRP, sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol atriyum çap değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, 7.4 ± 3.5 ng/mL ve 4.3 ± 1.2 ng/mL, $p < 0.0001$; 3.7 ± 1.6 mg/L ve 1.7 ± 0.8 mg/L, $p < 0.0001$; 53.0 ± 4.2 mm ve 46.0 ± 3.8 , $p < 0.0001$; 43.5 ± 3.5 mm ve 33.7 ± 3.5 , $p < 0.0001$). Spearman korelasyon analizi serum CD40L düzeyleri ile sol atriyum çapı ($r = 0.81$, $p < 0.0001$) ve hs-CRP düzeyleri ($r = 0.72$, $p < 0.0001$) arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterdi. ROC (receiver operating curve) analizinde tek başına AF grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ayırımında serum CD40L düzeyinin anlamlı etkinliği saptanarak uygun eşik değeri > 4.5 ng/mL olarak bulundu (eğri altında kalan alan: 0.847, %95 güven aralığında: 0.759–0.934; $p < 0.0001$).

Sonuç: Çalışmamızın bulguları serum CD40 ligand seviyesinin tek başına AF gelişiminde önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Tek başına AF'li hastalarda CD40L seviyelerinin yüksek tespit edilmesi bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından yakından takip edilmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Objective: Inflammation is thought to play a role in the pathogenesis of atrial fibrillation. The relationship between CD40 ligand (CD40L), a prothrombotic and proinflammatory molecule, and lone atrial fibrillation was presently investigated for the first time. Levels of serum CD40L were also tested, regarding potential to distinguish patients with lone atrial fibrillation from healthy individuals.

Methods: Presently included were 35 patients with lone persistent atrial fibrillation and a control group of 30 healthy individuals. Serum levels of CD40L and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were measured, and transthoracic echocardiography was performed.

Results: Mean serum CD40L, hs-CRP, left ventricular end-diastolic diameter, and left atrial diameter values were significantly higher in the group with lone persistent atrial fibrillation than in the control group (7.4 ± 3.5 ng/mL vs 4.3 ± 1.2 ng/mL, $p < 0.0001$; 3.7 ± 1.6 mg/L vs 1.7 ± 0.8 mg/L, $p < 0.0001$; 53.0 ± 4.2 mm vs 46.0 ± 3.8 , $p < 0.0001$; 43.5 ± 3.5 mm vs 33.7 ± 3.5 , $p < 0.0001$, respectively). Serum CD40L levels were positively correlated with left atrial diameter ($r = 0.81$, $p < 0.0001$) and hs-CRP ($r = 0.72$, $p < 0.0001$). Receiver operating characteristic curve analysis revealed that serum CD40L at the optimal cut-off level of > 4.5 ng/mL successfully discriminated patients with lone atrial fibrillation from controls (area under the curve: 0.847; 95% confidence interval: 0.759–0.934; $p < 0.0001$).

Conclusion: The present findings suggest that CD40L levels play a crucial role in the development of lone atrial fibrillation. In addition, results support that regular clinical follow-up of these patients is necessary, due to increased cardiovascular disease risk, determined by elevated CD40L levels.

Geliş tarihi: 04.09.2015 Kabul tarihi: 27.01.2016

Yazışma adresi: Dr. Evin Bozçalı, Koç Üniversitesi Hastanesi, Davutpaşa Caddesi,
No: 4, 34010 Topkapı, İstanbul.

Tel: +90 850 - 250 82 50 / 29484 e-posta: epolat@kuh.ku.edu.tr

© 2016 Türk Kardiyoloji Derneği



Nispeten genç ve sağlıklı hastalarda görülen tek başına atriyum fibrilasyonu (AF) iyi huylu bir hastalık olsa da uzun süreli takipte bu hastaların yarısında kardiyovasküler hastalığın geliştiği gösterilmiştir.^[1] Literatürde tek başına AF patogenezinde enflamasyonun önemli rol oynadığını destekleyen kanıtlar mevcuttur.^[2-5] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sistemik enflamasyonun belirteci olan artmış yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ile ilk kez görülen tek başına AF atağı ve tek başına AF nüksü ilişkili bulunmuştur.^[3,6] Yüksek CRP seviyelerinin elektriksel kardiyoversiyon ve kateter ablasyonu sonrasında AF nüksü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Ayrıca, başarılı AF ablasyonu sonrasında sinüs ritminin sağlanması ve devamı ile interlökin (IL)-6, CRP ve CD40 ligand gibi enflamatuvar belirteçlerin konsantrasyonlarında anlamlı düşüş saptanmıştır.^[9] Leftheriotis ve ark. tek başına AF'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla CRP, tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeylerinin yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada hızlı düşen IL-6 ve ICAM-1 seviyeleri tek başına AF'de kardiyoversiyonu takiben bir yıl içinde sağlanan ve sürdürülen sinüs ritminin erken öngördürücüleri olarak belirlenmiştir.^[10]

CD40 ligand, tümör nekroz faktör ailesine mensup bir protein olup enflamatuvar ve protrombotik özellikleriyle ateroskleroz patogenezinde rol oynamaktadır.^[11] CD40 ligand, monositler, trombositler, T lenfositler, endotel ve düz kas hücrelerinden ekspresyon alır.^[11,12] Yapılan gözlemsel ve ileriye dönük çalışmalarda CD40 ligandın kardiyovasküler olayları öngördürdüğü bildirilmiştir.^[13,14] CD40 ligandın trombosit ve pıhtılaşmayı aktive edici etkisi ile AF'li hastalarda da pıhtı oluşumuna katkıda bulunarak kardiyovasküler olayları tetikleyebileceği düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan klinik çalışmalarda AF'li hastalarda artmış çözünebilir CD40 ligand düzeylerinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olup tromboembolik olayları öngördürdüğü gösterilmiştir.^[11,15,16] Enflamasyonun tek başına AF gelişimine katkısı olduğu göz önüne alındığında CD40 ligandın enflamatuvar özellikleri ile tek başına AF patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde CD40 ligand ile tek başına AF gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Buradan yola çıkarak çalışmamızda tek başına ısrarcı AF'si olan hastalar ile

sağlıklı bireylerin serum CD40 ligand düzeyleri karşılaştırılarak tek başına ısrarcı AF ile CD40 ligand arasındaki olası ilişki araştırıldı.

Kısaltmalar:

AF	Atriyum fibrilasyonu
CD40L	CD40 ligand
hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
ICAM-1	İnterselüler adhezyon molekülü-1
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
VKİ	Vücut kitle indeksi

YÖNTEMLER

Çalışma popülasyonu

Kesitsel ve gözlemsel olarak tasarlanan tek merkezli çalışmamıza kardiyoloji polikliniğine başvuran tek başına ısrarcı AF'si olan 35 hasta dahil edildi. Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılan çalışmaya çalışmanın gerçekleştirildiği eğitim araştırma hastanesinin etik kurulundan alınan etik kurul onayından sonra başlandı (Dosya no: 2015/185). Tüm katılımcılardan çalışma öncesinde aydınlatılmış onam alındı. Kardiyoloji polikliniğine kontrol için başvuran ve yapılan incelemeler neticesinde herhangi bir hastalık saptanmayan gönüllü 30 sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu.

Tek başına AF, 60 yaş altında yapısal bir kalp hastalığının (koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomiopati, vb.), diyabetes mellitus, tiroid hastalığı ve hipertansiyon öyküsünün bulunmaması ve aritmiyi tetikleyebilecek tespit edilebilen herhangi bir sebebin olmaması durumunda saptanan AF olarak tanımlandı. Ayrıca standart laboratuvar testleri ile bu hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının normal olduğu tespit edildi. İsrarcı AF, yedi günden uzun süren ve kendi kendine sonlanmadığında sinüs ritmine dönüş için elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyonun gerektiği AF tipi olarak tanımlandı.

Orta veya ileri kapak hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, tiroid hastalığı, nöbetli veya kalıcı AF, kardiyomiopati, kalp yetersizliği, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği, sistemik enflamatuvar hastalığı, otoimmün hastalığı, malign hastalığı ve enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan bütün olguların ayrıntılı tıbbi öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alındıkları sırada tek başına AF grubundaki hastaların tümünde AF mevcuttu. Çalışma hastalarının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol ve sigara kulla-

nımı gibi demografik ve klinik özellikleri kaydedildi.

Biyokimyasal ölçümler

Çalışma hastalarından 12 saatlik açlık sonrası staz oluşturmadan sıtrahlı tüplere venöz kan örnekleri alındı. Tek başına ısrarcı AF grubundaki tüm hastalar venöz kan örnekleri alındığı sırada AF ritmindeydi. Alınan kan örnekleri 3000 devir/dakika'da en az 20 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri ölçümler yapılıncaya kadar derin dondurucuda -80°C 'de saklandı.

Serum CD40 ligand (CD40L) düzeyi enzymlenke immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ticari olarak elde edilebilir kit Human Cluster of differentiation 40 ligand (CD40L) (Hangzhou Eastbiopharm Co., LTD., Hangzhou, China) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler üretici firmanın kılavuzundaki talimatlar doğrultusunda gerçekleştirildi. Serum CD40L testi için intra-assay katsayı değişkenliği %9.7; inter-assay katsayı değişkenliği %11.2 olarak saptandı.

Alınan kan örneklerinden glukoz, lipid profili, kreatinin düzeyleri standart laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü. Serum yüksek duyarlılık CRP ölçümünde (hs-CRP) Abbott Architect C16200 chemistry (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) ticari kitleri kullanılarak otoanalizör ile yapıldı.

Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi işlemi tüm katılımcılara yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik inceleme hasta sol yana yatar pozisyonda iken standart parasternal ve apikal pencereler kullanılarak gerçekleştirildi. Ekokardiyografi işlemi olguların klinik durumlarından habersiz aynı kardiyolog tarafından, Vivid 7 Dimensions sistem ekokardiyografi cihazı (GE-Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) kullanılarak 1.5–4.3 mHz (megaHertz) transdüser ile gerçekleştirildi.

Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sol atriyum ön-arka çapı, sol ventrikül diyastolik arka duvar ve interventriküler septum diyastolik kalınlıkları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi standart ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin kılavuzundaki öneriler esas alınarak yapıldı.^[17]

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, IL) programı kullanı-

larak yapıldı. Veriler normal dağılım açısından Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca (medyan; IQR: çeyrekler arası aralık) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin analizinde Mann-Whitney U-testi ve bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin tek başına AF üzerine etkilerini belirlemek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlı risk etkeni olarak saptanan değişkenler ise çok değişkenli lojistik regresyon analizine alındı. Korelasyon analizinde Spearmann korelasyon analizi kullanıldı. Tek başına AF'yi tahmin etmede serum CD40 ligand düzeyinin en uygun eşik değeri (cut-off) ROC eğrisi analizi ile araştırıldı. Tek başına AF'yi ayırt etme açısından en uygun eşik değeri belirlemek üzere ROC eğrisindeki en iyi duyarlılık ve özgüllük noktasına en yakın olan değer tespit edildi. İstatistiksel olarak $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma gruplarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, VKİ, açlık kan şekeri, kreatinin, ürik asit, lipid profili, sol ventrikül sistol sonu çap, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastolik arka duvar ve interventriküler septum diyastolik kalınlıkları açısından anlamlı fark yoktu.

Tek başına ısrarcı AF grubunda ortalama serum hs-CRP, CD40L, sol ventrikül diyastol sonu çap ve sol atriyum çap değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 1). Tek değişkenli lojistik regresyon modelinde serum hs-CRP, CD40L, sol ventrikül diyastol sonu çapı tek başına AF için anlamlı risk faktörleri olarak gözlemlendi. Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde ise serum hs-CRP, CD40L, sol ventrikül diyastol sonu çapı tek başına AF'nin bağımsız öngördürücülere olarak saptandı (Tablo 2).

Korelasyon analizinde ortalama serum CD40L düzeyi ile ortalama sol atriyum çapı ($r=0.810$, $p<0.0001$) ve ortalama hs-CRP düzeyleri ($r=0.720$, $p<0.0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelas-

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Tek başına AF grubu (n=35)	Kontrol grubu (n=30)	p
Klinik değişkenler			
Yaş	40.9±10.00	41.5±10.10	0.804
Cinsiyet, Kadın, n (%)	18 (56)	20 (62)	0.762
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	25.5±2.10	26.1±2.50	0.239
Sigara kullanımı, n (%)	10 (31)	13 (41)	0.793
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115.3±14.40	115.8±15.10	0.924
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70.3±9.60	71.7±10.40	0.491
Atriyum fibrilasyonu süresi, gün	18 (IQR: 11–34)	–	–
Ekokardiyografik değişkenler			
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	53.0±4.20	46.0±3.80	<0.0001
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	28.2±2.20	27.8±2.50	0.505
İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı (mm)	9.5±0.90	9.5±1.00	0.961
Sol ventrikül diyastolik arka duvar kalınlığı (mm)	9.9±0.90	9.9±1.00	0.809
Sol atriyum çapı (mm)	43.5±3.50	33.7±3.50	<0.0001
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	58.8±4.01	59.6±2.80	0.122
Biyokimyasal değişkenler			
Açlık kan şekeri (mg/dL)	92 (IQR: 78–103)	93 (IQR: 70–104)	0.587
Serum kreatinin (mg/dL)	0.7 (IQR: 0.50–1.20)	0.7 (IQR: 0.5–1.03)	0.104
Toplam kolesterol (mg/dL)	202 (IQR: 142–257)	201 (IQR: 134–287)	0.656
Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (mg/dL)	40 (IQR: 22–53)	40 (IQR: 23–70)	0.231
Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (mg/dL)	125 (IQR: 73–167)	120 (IQR: 83–184)	0.749
Ürik asit (mg/dL)	4.8±1.33	4.7±1.52	0.715
CD40 Ligand (ng/mL)	7.4±3.50	4.3±1.21	<0.0001
Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (mg/L)	3.7±1.61	1.7±0.82	<0.0001

IQR: Çeyrekler arası aralık.

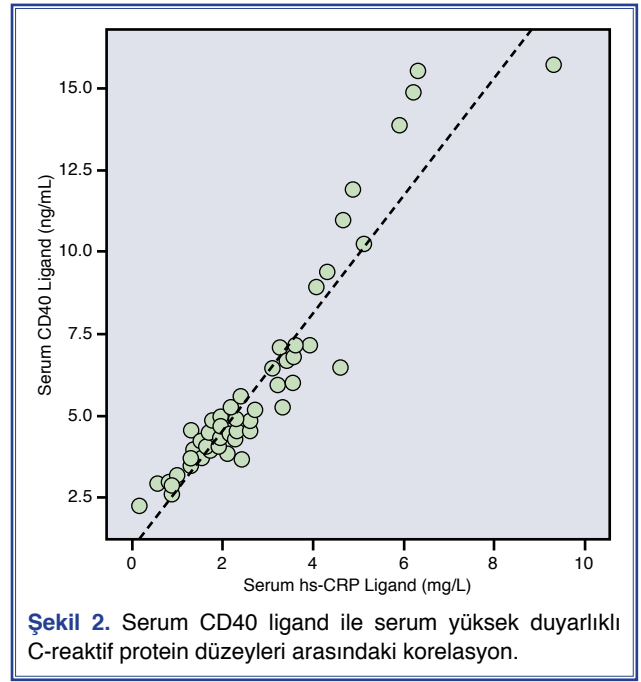
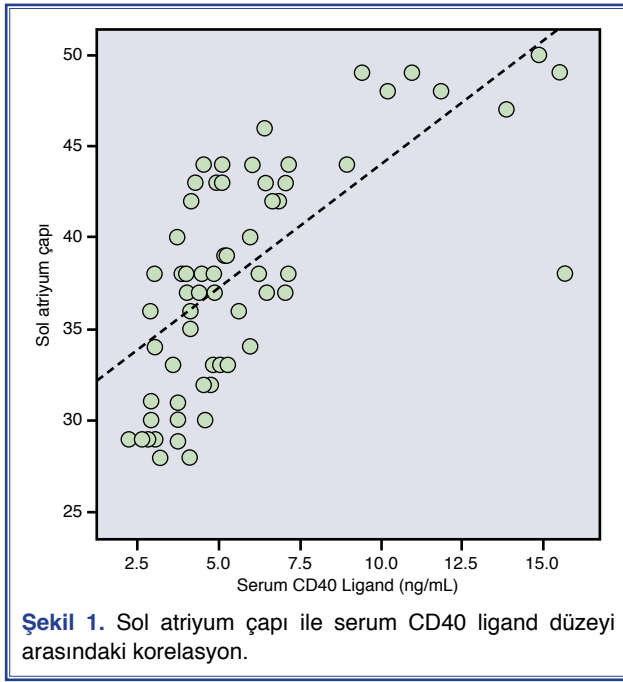
Tablo 2. Risk faktörleri ile tek başına ısrarcı atriyum fibrilasyonu arasındaki ilişkinin tek ve çok değişkenli lojistik regresyonla analizi

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	0.681	0.582–0.813	0.0001	41.991	0.639–2.760	0.007
CD40L (ng/mL)	2.450	4.043–1.482	0.0001	-0.901	0.332–1.031	0.04
hs-CRP (mg/L)	0.144	0.061–0.362	0.0001	1.364	1.113–1.662	0.002

CD40L: CD40 ligand; hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein.

yon saptandı (Şekil 1 ve 2). ROC analizinde tek başına AF ile sağlıklı kontrol grubunun ayırımında serum CD40L değerinin anlamlı etkinliği gözlemlendi. Tek başına AF'nin olduğu ve olmadığı grubu ayırt etmede en

uygun serum CD40L eşik değeri >4.5 ng/mL olarak tespit edildi (eğri altında kalan alan: 0.847, %95 güven aralığında: 0.759–0.934; p<0.0001). CD40L eşik değeri >4.5 ng/mL olarak alındığında, duyarlılık %88,



Tablo 3. ROC analizinde tek başına atriyal fibrilasyonunu ayırt etmede optimal serum CD40 ligand eşik değeri

	Cut-off Değer	Duyarlılık (%)	Pozitif Kestirim (%)	Özgüllük (%)	Negatif Kestirim (%)	<i>p</i>
CD40 Ligand (ng/mL)	>4.5	88	67	63	86	<0.0001

özgüllük %63, pozitif kestirim değeri %67 ve negatif kestirim değeri %86 olarak saptandı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda tek başına ısrarcı AF hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum CD40L ve hs-CRP düzeyleri daha yüksekti. Serum CD40L düzeyi ile sol atriyum çapı ve hs-CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Bu çalışmada, artmış serum CD40L (>4.5 ng/mL) düzeylerinin sağlıklı bireyler ile tek başına ısrarcı AF'li hastaları ayırabildiği ilk kez gösterildi.

Enflamasyonun AF gelişiminde rol oynayan oksidatif stres, apoptozis ve fibrozis gibi çeşitli patolojik süreçlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enflamasyonun AF patofizyolojisinde rolü olduğuna dair kanıtlar olmakla beraber AF'nin enflamasyonun sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu henüz net olarak ortaya konmamıştır.^[18] Kardiyoversiyon uygulanan sürekli AF'li hastalardan sinüs ritmi sağlanabilenlerde hs-CRP seviyelerinde düşüş kaydedilmesi, enfla-

masyonun nedenden daha çok sonuç olduğunu akla getirmektedir.^[5] Ancak yine de enflamasyonun AF patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serum hs-CRP ve IL-6 seviyeleri hem yeni başlayan AF'si olan hastalarda hem de kronik AF'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur.^[19] Enflamasyonun, atriyumun elektriksel ve yapısal yeniden şekillenmesini etkileyerek aritminin ortaya çıkışına ve kronikleşmesine sebep olabileceği düşünülmektedir. Başka bir enflamasyon biyobelirteci olan osteoprotegrin konsantrasyonlarının toplumda rastlanılan AF'li olgular ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[20]

Son zamanlarda yapılan çalışmalar enflamasyon ile tek başına AF'nin ortaya çıkışı ve devam etmesi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Frustaci ve ark. yaptıkları çalışmada tek başına AF'li hastaların atriyumlarında histolojik anormalliklerin olduğunu göstermişlerdir. Bu histolojik anormalliklerin çoğunluğunu miyosit nekroz odaklarının eşlik ettiği enflamatuvar infiltrasyonlar oluşturmakta olup hastaların %66'sında histopatolojik bulgular miyokardit ile uyumlu bulunmuştur.^[2] Tek başına AF'li hastalarda

kontrol grubuna göre enflamasyon ve oksidatif stres biyobelirteçleri olan CRP, TNF- α , sICAM-1, IL-6, malondialdehit ve nitrotirozin seviyeleri yüksek saptanmıştır. Ayrıca IL-6, sICAM-1, malondialdehit ve nitrotirozin tek başına AF nüksü ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar enflamasyon ve oksidatif stresin tek başına AF gelişiminde kritik bir rol oynadığını düşündürmektedir.^[10] İlk kez paroksizmal AF atağı geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla hs-CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.^[6] Canpolat ve ark. plazma hs-CRP ve fibronektin düzeylerinin tek başına paroksizmal AF'li hastalarda sağlıklı gönüllülere göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, plazma fibronektin ve hs-CRP seviyelerinin sol atriyum elektriksel yeniden şekillenmesinin bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır. Tek başına AF'li hastalarda fibrozis ve enflamasyon biyobelirteçleri atriyumun yapısal ve elektriksel yeniden şekillenmesi ile ilişkili bulunmuştur.^[21] Bu çalışmayı destekler şekilde Zheng ve ark.nın yaptıkları çalışmanın sonuçları enflamasyonun atriyal elektrofizyolojik yeniden şekillenmede önemli rol oynayarak AF'ye yatkın bir durum yarattığına işaret etmektedir.^[22]

Yapılan son çalışmalar proenflamatuvar ve protrombotik bir molekül olan CD40L'nin AF patofizyolojisinde rol oynayabileceğine ve AF'li hastalarda gelişen trombotik komplikasyonlardan sorumlu olabileceğine işaret etmektedir.^[11,23] Pompa kullanılmadan baypas ameliyatı öncesi yükselen serum CD40L seviyelerinin ameliyat sonrası artmış AF gelişim riski ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir.^[24] Ayrıca, Osmançik ve ark. başarılı AF ablasyonu ile sinüs ritmi sağlanan hastalarda IL-6, CRP ve CD40L konsantrasyonlarında düşüş kaydetmişlerdir.^[9] CD40L seviyelerinin AF'li hastalarda arttığı bilinmektedir.^[18] Ancak bildiğimiz kadarıyla henüz literatürde tek başına AF'li hastalarda CD40L düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğuna dair veri yoktur. İlk olarak çalışmamızda tek başına ısrarcı AF'li hastalarda serum CD40L düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulundu. Buradan yola çıkarak artmış serum CD40L düzeylerinin tek başına AF gelişimine katkısı olduğu söylenebilir.

Sol atriyum ve sol ventrikül diyastol sonu çapları ve hs-CRP tek başına AF ile ilişkili bulunmuştur.^[22] Luan ve ark. pleiotropik proenflamatuvar bir sitokin olan IL-18 seviyelerinin tek başına AF'li hastalarda

yüksek olduğunu ve bu hastalarda sol atriyum çapları ile IL-18 arasında pozitif korelasyon bulunduğunu göstermişlerdir.^[25] Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalarını destekler şekilde sol atriyum çapı, hs-CRP ve CD40L düzeyleri tek başına AF'si olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olup CD40L düzeyi ile sol atriyum çapı ve hs-CRP düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı.

Yapılan çalışmalar CD40L düzeylerinin AF'li hastalarda inmeyi öngördürdüğünü ve kapak dışı AF'li hastalardan tromboemboli açısından yüksek riskli olanlarını ayırt edebileceğini göstermiştir.^[11,16] Atriyum fibrilasyonlu hastaların CD40L seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada, sağlıklı ve hasta grupları trombosit yüzey CD40L düzeyleri ile trombosit başına düşen total CD40L düzeyleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. CD40L ile ilişkili indekslerin inme açısından yüksek riskli olan AF'li hastaları belirlemede yeterli olmadığı vurgulanmıştır.^[26] Serum CD40 ligand düzeylerinin AF'li hastalarda artmış enflamasyonun klinik belirteçlerinden olduğu gösterilmekle beraber sol atriyum boyutuyla ilişkisi saptanamamıştır.^[27] Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda serum CD40L düzeylerinin tek başına ısrarcı AF'li hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha yüksek olduğu ve serum CD40L düzeylerinin bu hastalarda sol atriyum çapı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları serum CD40 ligand seviyeleri ile tek başına AF gelişimi arasında nedensel bir ilişkiyi kanıtlamaktadır. Bu çalışmanın bulguları tek başına AF patogenezinde enflamasyonun ve CD40 ligandın önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamız CD40L'nin tromboembolik olaylar dışında, AF'nin oluşumunda da önemli katkısının olduğuna işaret etmektedir.

Paroksizmal tek başına AF'li hastaların teşhisi ancak AF atağının tespit edilmesi ile mümkün olduğundan bu hastalarda teşhis koymak daha zordur. Her ne kadar çalışmamız tek başına ısrarcı AF'li hastalarda yapılmış olsa da bulgularımız serum CD40L düzeyinin tek başına paroksizmal AF'li hastaları sağlıklılarından ayırt ederek bu hastaların teşhisini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bulgularımız serum CD40L düzeyinin tek başına paroksizmal AF'li hastaların teşhisindeki olası rolünü araştıran geniş çaplı çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın bahsedilmesi gereken bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı göreceli olarak azdır. Bulgularımız daha geniş hasta grubunun yer aldığı iyi tasarlanmış çalışmalar ile desteklenmelidir. Hastalardan enflamasyon biyobelirteçleri için sadece tek bir ölçüm yapılmıştır. Bu nedenle biyobelirteçlerin seviyelerindeki dalgalanmalar izlenmemiştir. Çalışmaya tek başına paroksizmal AF'li hastaların olduğu başka bir grubun dahil edilerek bu hastalarda CD40L düzeyinin tanı koyduruculuğunun test edilmemiş olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır. Sadece kanda ölçülen enflamatuvar biyobelirteçler atriyum dokusundaki enflamasyonu doğrudan yansıtmamaktadır; bu da çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Son olarak, çalışmamıza enflamasyonla ilişkili başka parametreler veya biyobelirteçler de ilave edilebilirdi.

Çalışmamızda ilk kez tek başına ısrarcı AF'li hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla serum CD40L düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın bulguları CD40 ligandın tek başına AF gelişiminde kritik rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, tek başına AF'nin patogenezinde atriyumlarda enflamasyonla tetiklenen elektrofizyolojik ve yapısal değişiklikler yer alabilir. Böylece, aslında tek başına AF'nin o kadar da masum olmayıp kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşıdığını düşündürmektedir. Bu nedenle bu hastaların klinik ve risk faktörleri açısından düzenli takipleri önemli ve gereklidir.

Fon kaynakları

Bu çalışmaya Boehringer-Ingelheim İlaç Tic. A.Ş. koşulsuz olarak destek vermiştir.

KAYNAKLAR

1. Weijs B, Crijns HJ. Lone or idiopathic atrial fibrillation, messenger of misery in sight. *Int J Cardiol* 2014;177:734–5.
2. 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](#)
3. 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](#)
4. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006–10. [Crossref](#)
5. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* 2008;10:668–73. [Crossref](#)
6. Hatzinikolaou-Kotsakou E, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Floros D, Papanas N, et al. Relation of C-reactive protein to the first onset and the recurrence rate in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:659–61. [Crossref](#)
7. Watanabe E, Arakawa T, Uchiyama T, Kodama I, Hishida H. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. *Int J Cardiol* 2006;108:346–53. [Crossref](#)
8. Wu N, Xu B, Xiang Y, Wu L, Zhang Y, Ma X, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:62–72. [Crossref](#)
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.
10. 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](#)
11. 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.
12. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Poher JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1931–6.
13. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al. CAPTURE Study investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104–11. [Crossref](#)
14. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049–52. [Crossref](#)
15. Feinberg WM, Pearce LA, Hart RG, Cushman M, Cornell ES, Lip GY, et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 1999;30:2547–53. [Crossref](#)
16. 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](#)
17. 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](#)
18. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015;79:495–502. [Crossref](#)
 19. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, Altinbas A, Ozaydin M, Akturk O, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007;120:193–7. [Crossref](#)
 20. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Kathiresan S, Rong J, Levy D, et al. Relation of multiple inflammatory biomarkers to incident atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009;104:92–6.
 21. Canpolat U, Oto A, Yorgun H, Sunman H, Şahiner L, Kaya EB, et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodelling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross-sectional study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015;43:259–68. [Crossref](#)
 22. Zheng LH, Yao Y, Wu LM, Zhang KJ, Zhang S. Relationships of High-sensitive C-reactive Protein and P-wave Dispersion in Lone Atrial Fibrillation. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:1450–4.
 23. Choudhury A, Freestone B, Patel J, Lip GY. Relationship of soluble CD40 ligand to vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and tissue factor in atrial fibrillation: a link among platelet activation, angiogenesis, and thrombosis? *Chest* 2007;132:1913–9. [Crossref](#)
 24. Antoniadis C, Van-Assche T, Shirodaria C, Diesch J, Antonopoulos AS, Lee J, et al. Preoperative sCD40L levels predict risk of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S170–6. [Crossref](#)
 25. Luan Y, Guo Y, Li S, Yu B, Zhu S, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace* 2010;12:1713–8. [Crossref](#)
 26. Choudhury A, Chung I, Panja N, Patel J, Lip GY. Soluble CD40 ligand, platelet surface CD40 ligand, and total platelet CD40 ligand in atrial fibrillation: relationship to soluble P-selectin, stroke risk factors, and risk factor intervention. *Chest* 2008;134:574–81. [Crossref](#)
 27. Tousoulis D, Zisimos K, Antoniadis C, Stefanadi E, Siasos G, Tsioufis C, et al. Oxidative stress and inflammatory process in patients with atrial fibrillation: the role of left atrium distension. *Int J Cardiol* 2009;136:258–62. [Crossref](#)

Anahtar sözcükler: Atriyum fibrilasyonu; enflamasyon; CD40 ligand.

Keywords: Atrial fibrillation; CD40 ligand; inflammation.