

Klinik Araştırma

Metabolik Sendrom ve Çözünebilir CD40 Ligand Arasındaki İlişki

Uzm.Dr. Erdal BELEN*, Doç.Dr. Hüseyin UYAREL**, Uzm.Dr. Mehmet ERGELEN*, Uzm.Dr. Fatih TİPİ*
Uzm.Dr. Azmi SUNGUR*, Doç.Dr. Neşe ÇAM*

* *Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul*

** *Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir*

Özet:

Amaç: Çözünebilir CD40 ligand (çCD40L) enflamasyon ve trombotik sürecin farklı fazlarında salınan ve aterosklerozda rol alan kimyasal bir göstergedir. Bu çalışmada proenflamatuvar ve protrombotik etkili çCD40L ile metabolik sendrom (MS) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza çeşitli kardiyak şikayetlerle kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar alınmıştır. Bu hastalar National cholesterol education program (NCEP)'in Adult treatment panel III(ATP-III) kriterlerine göre metabolik sendrom (MS) olan ve olmayan iki gruba ayrılmıştır. Bu hastalarda ELİSA yöntemi ile çCD40L ve ayrıca tam kan sayımı ve kan biyokimyası çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 82 hasta dahil edildi. 39 hasta (%47) bayan ve 43 hasta (%53) erkek idi. 29 hastada %(35) MS tespit edildi. çCD40L seviyeleri MS olanlarda, MS olmayanlara göre önemli derecede yüksek tespit edildi. ($1,27 \pm 0,89$ ng/dl, $1,7 \pm 0,77$ ng/dl, $p = 0,016$). Ayrıca MS varlığı ile çCD40L seviyeleri arasında önemli derecede intermediate linear istatistiksel korelasyon saptandı ($r = 0,25$, $p = 0,025$). Lojistik regresyon analizinde, çCD40L seviyeleri (odds ratio [OR]; 6.17, 95% confidence interval [CI]; 2,09-18,2, $p < 0.001$) MS'in bağımsız öngörücüsü olarak tespit edildi.

Sonuç: Tromboz ve enflamasyonda önemli rolü olan çCD40L, MS hastalarında anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. çCD40L, stabil hastalarda teşhis ve agresif tedavi seçimi açısından kullanılabilir bir gösterge olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, Çözünebilir C40 Ligand, Enflamasyon, Ateroskleroz

The Relationship Between Metabolic Syndrome and Soluble CD40 Ligand

Summary

Aim: Soluble CD40 ligand (sCD40L) is a chemical indicator which released during different phases of inflammation and thrombotic process and plays a role in atherosclerosis. In this study, we researched the relationship between sCD40L and metabolic syndrome (MS) that has proinflammatory and prothrombotic effects.

Material and Method: Two different study groups as one group with MS and the other group without MS were constituted among the patients presented to our cardiology polyclinics for various cardiac reasons according to the adult treatment panel III (ATP-III) criteria of national cholesterol education program (NCEP). In these patients, we studied sCD40L levels with ELISA method in addition to complete blood count and blood chemistry.

Results: Eighty-two patients were included into the study. Thirty-nine patients (47%) were female and 43 patients (53%) were male. MS was determined in 29 patients (35%). sCD40L levels were sig-

nificantly higher in patients with MS than patients without MS (1.27 ± 0.89 ng/dl, 1.7 ± 0.77 ng/dl, $p = 0.016$). Furthermore, an intermediate linear statistically significant correlation was observed between the presence of MS and sCD40L levels ($r = 0.25$, $p = 0.025$). In logistic regression analysis, sCD40L levels (odds ratio [OR]; 6.17, 95% confidence interval [CI]; 2.09 -18.2, $p < 0.001$) were independently predictive of MS.

Conclusion: sCD40L which has an important role in thrombosis and inflammation is significantly higher in patients with MS. Soluble CD40 ligand is seen to be usable as an indicator in diagnosis and decision making of aggressive treatment in the patients seem to be stable.

Key Words: Metabolic syndrome, Soluble CD40 Ligand, Inflammation, Atherosclerosis

Giriş

Ateroskleroz kronik enflamatuvar bir hastalık olup, patofizyolojisinde proenflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir.¹ MS, herbiri kardiyovasküler olay riskini arttıran, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal yağlanma gibi risk faktörlerinden oluşmaktadır.²⁻⁶ MS'un yol açtığı proenflamatuvar ve protrombotik durum aterosklerozun doğal gidişatında önemli rol oynamaktadır. çCD40L enfalasyon ve immün sistemin birçok hücrelerinde bulunup bu sistemlerde anahtar rol alır. CD40L'in akut kardiyak olaylarda ve risk sınıflamasındaki bilinen önemi yanında, hasar oluşmadan önce enfalasyonun ve trombozun göstergesi olduğu ve bu özelliğiyle yeni teşhis ve tedavi yaklaşımlarında kullanılabileceği düşünülebilir.⁷⁻¹¹ Bu çalışmada daha önceden koroner arter hastalığı olmayan kişilerde (geçirilmiş miyokard enfarktüsü, revaskülarizasyon işlemi (ptca, acbg), anamnezde stabil ya da anstabil anjina pektoris olanlar, EKG'de iskemik değişiklikleri olanlar çalışmaya alınmayarak) aterosklerotik süreci hızlandıran MS hastalığı ile çCD40L arası ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kasım 2007 ve Aralık 2008 tarihleri arasında çeşitli sebeplerle kardiyoloji polikliniğine başvuran 30-80 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. National Cholesterol Education Program (NCEP)'in, Adult treatment panel III (ATP-III)³ esas alınarak, takip eden kriterlerden en az 3'ünü bulduran hastalar MS olarak tespit edildi: Artmış trigliserid düzeyi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi (erkek < 40 mg/dl; kadın $<$

50mg/dl), artmış kan basıncı (Systolic kan basıncı ≥ 130 mmHg veya Diastolic kan basıncı ≥ 85 mmHg veya halen antihipertansif ilaç kullanmak), artmış açlık glukoz seviyesi (≥ 110 mg/dl) ve abdominal obezite (bel çevresi, erkek > 94 cm, kadın > 88 cm) (TEKHARF¹² abdominal obezite erkeklerde modifiye edilmiştir). Hastalardan bilinen koroner arter hastalığı olanlar, anamnezde geçirilmiş miyokard enfarktüsü, revaskülarizasyon işlemi (ptca, acbg), stabil yada anstabil anjina pektoris olanlar, fizik muayenede anormalliği ve EKG'de iskemik değişiklikleri olanlar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca, organik kalp hastalığı olanlar (kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı) kalp pili ve otomatik defibrilatörü olanlar, immün sistem hastalığı veya malignitesi olanlar, tiroid hastalığı olanlar (hipertiroidi ya da hipotiroidi) ve tienopiridin grubu ilaç kullananlar (son 1 ay içinde) çalışma dışında bırakılmıştır. Yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı ve MS olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldılar. Demografik özellikleri, bilinen hastalıkları, alışkanlıkları, halen kullandığı ilaçları ve ailesel risk faktörleri kaydedildi. Tüm hastalara detaylı fizik muayene yapıldı ve elektrokardiyografileri çekildi. Civalı tansiyon aleti ve uygun kolluk ile oturur pozisyonda her iki koldan tansiyon ölçüldü. Quetelet indeksine göre vücut kitle indeksi hesaplandı (kilonun (kg), boyun(metre) karesine bölünerek). Bel çevresi umbilikus etrafından hafif ekspiryumda, iliyak krest planında (2 spina iliyaka superior arası) ölçüldü.

Biyokimyasal analiz: Hastalara kan alınmadan önce 12 saat aç kalmaları gerektiği söylendi. Total kolesterol ve trigliserid ölçümlerinde enzimatik teknik kullanıldı. HDL-kolesterol seviyeleri klorid içermeyen

dekstran sülfat ile apo-B içeren lipoproteinler çökeltildikten sonra ölçüldü. LDL-kolesterol Friedewald ve arkadaşlarının tanımladığı teknikle ölçüldü. Plazma glukoz seviyeleri glukoz oksidaz tekniği ile ölçüldü.

CD40L analizi: Deneklerden elde edilen venöz kan numuneleri pıhtılaşma işleminden hemen sonra 5000 rpm de santrifüj edilip serumu ayrılmış ve analiz zamanına kadar -20 °C'de dondurularak saklanmıştır. Bariz bir şekilde hemolizli veya lipemik olan numuneler çalışmaya alınmamıştır. çCD40L analizi Biosource sandwich enzyme-linked immunosorbent (human çCD40 Ligand, Belgium) kit kullanılarak yapılmış ve sonuçlar ng/ml olarak bildirilmiştir.

İstatiksel analiz: Kantitatif değişkenler ortalama değer olarak, kalitatif değerler ise (%) değerler olarak verilmiştir. Gruplararası parametrik ölçümlerin karşılaştırmaları Student t testi ile yapıldı. Kategorik değerlerin gruplararası karşılaştırmaları için Ki kare testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Spearman rho's and Pearson testleri kullanıldı. Metabolik sendrom gelişiminin bağımsız prediktörlerini tayin amacı ile çok değişkenli lójistik regresyon analizi kullanıldı. P değerinin <0,05 olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bütün istatistiksel analizler SPSS kullanılarak yapılmıştır (versiyon 13,0, SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Bulgular

Çalışmaya 82 hasta dahil edilmiştir. 39'u (%47) kadın, 43'ü (%53) erkek idi. Yetişkin tedavi paneli III kriterlerine göre; hastaların 29'u (%36) metabolik sendrom (MS) tanısı alırken, 53'ünde (%64) MS yoktu. Yaş ortalaması MS olanlarda 50±9,6, MS olmayanlarda 49±9,6 idi. MS olanlarda kilo, bel çevresi, tansiyon arteryel istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, HDL kolesterol daha düşük bulundu (Tablo 1-2). çCD40 L düzeyleri MS olanlarda 1,7±0,77 ng/ml, MS olmayanlarda 1,2±0,89 ng/ml idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.016) (Tablo 2). Yüksek duyarlılık C reaktif protein(hs CRP) seviyeleri MS olanlarda 6,1±6,5 mg/L, olmayanlarda 3,3±3,1 mg/L idi (p=0.009). çCD 40L seviyeleri, MS varlığı ile orta, sigara içiciliği ile zayıf doğrusal yönde istatistiksel anlamlı bağıntı sergiledi. Yaş ile ise ters yönde anlamlı bağıntı vardı (Tablo 3). hsCRP ile MS varlığı arasında orta düzeyde anlamlı doğrusal ilişki varken, yaş ile zayıf ters yönde anlamlı bağıntı vardı (Tablo 4). MS kriter sayısı arttıkça çCD40L seviyeleri de istatistiksel olarak anlamlı artış sergilemiştir (Tablo 5). Ayrıca çCD40L, yaş, sigara, bel çevresi, LDL-kolesterol, hsCRP, HT, DM varlığı ve açlık kan glukozundan bağımsız olarak MS gelişimini anlamlı olarak öngörmektedir (p=0.001,OO: 6,17 GA [2.09-18,2]) (Tablo 6).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	MS (-) n=53	MS (+)n =29	P
Yaş (yıl)	49,4 ± 9,6	50 ± 9,6	AD
Kilo(kg)	75,9 ± 13,9	82,8 ± 11,3	0,02
Bel(cm)	89,7 ± 14,5	97,2 ± 10,5	0,015
Vki(kg/m ²)	29,3 ± 9,1	30,3 ± 4	AD
Tansiyon sistolik (mmHg)	133,9 ± 19,5	144,1 ± 21,4	0,032
Tansiyon diyastolik (mmHg)	83,8 ± 17,8	85,3 ± 12,1	AD
Cinsiyet(K/E)(%)	26/27	13/16	AD
HT(%)	18 (34)	16 (55,2)	0,06
DM(%)	3 (5,7)	5 (17,2)	0,09
Sigara(%)	18 (34)	6 (20,7)	AD
Aile öyküsü(%)	13 (24,5)	10 (34,5)	AD
Alkol(%)	8 (15,1)	3 (10,3)	AD
İlaç, β bloker (%)	2 (3,8)	7 (24,1)	0,005
Statin (%)	5 (9,4)	1 (3,4)	AD
Ca Kanal blokeri %	1 (1,9)	4 (13,8)	0,031
ACE inh. (%)	5 (9,4)	6 (20,7)	AD

MS: Metabolik Sendrom, DM: Diabetes Mellitus, ACE İn: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, AD: Anlamlı Değil VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 2: Hastaların laboratuvar özellikleri

	MS(-)n=53	MS(+)n=29	P
çCD40L (ng/ml)	1.2 ± 0.89	1.7 ± 0.77	0.016
Açlık kan şekeri (mg/dl)	95.8 ± 19.5	112.1 ± 58.5	0.066
Ürik asit (mg/dl)	4.5 ± 1.3	4.5 ± 1.2	AD
Trigliserid (mg/dl)	130 ± 55.9	143.4 ± 58.5	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	54.7 ± 12.9	48.4 ± 9.3	0.021
LDL-kolesterol (mg/dl)	137 ± 36.9	136 ± 32.8	AD
Total kolesterol (mg/dl)	218 ± 43.6	213 ± 37.6	AD
VLDL kolesterol (mg/dl)	25.6 ± 11.6	28.4 ± 12	AD
hsCRP (mg/L)	3.3 ± 3.1	6.1 ± 6.5	0.009

çCD40L: Çözünbilir CD40 ligand, **SS:**Standart Sapma, **AD:**Anlamli Değil
hsCRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Tablo 3: Çözünbilir CD40 ligandın bağıntı özellikleri

	r	P
DM	-0.07	AD
Sigara	0.22	0.047
MS	0.25	0.025
Cinsiyet	0.127	AD
HT	-0.015	AD
Yaş	-0.253	0.022
Kilo	-0.042	AD
Bel	-0.09	AD
VKİ	-0.100	AD
Tansiyon sistolik	-0.077	AD
Tansiyon diyastolik	-0.173	AD
Glukoz	0.002	AD
Ürik asit	-0.011	AD
Trigliserid	-0.054	AD
HDL-kolesterol	-0.141	AD
LDL-kolesterol	0.086	AD
VLDL-kolesterol	-0.051	AD
hsCRP	-0.020	AD

DM: Diabetes mellitus, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **MS:** Metabolik sendrom
HT: Hipertansiyon, **hsCRP:** yüksek duyarlılık C-reaktif protein

Tablo 4: Yüksek duyarlılık C reaktif proteininin (hsCRP) bağıntı özellikleri

r	P	
DM	0.118	AD
Sigara	0.109	AD
MS	0.320	0.003
Cinsiyet	-0.244	0.027
HT	0.210	0.059
Yaş	0.065	AD
Kilo	-0.04	AD
Bel	-0.021	AD
VKİ	0.089	AD
Tansiyon sistolik	0.093	AD
Tansiyon siyastolik	0.014	AD
Glukoz	0.019	AD
Ürik asit	0.003	AD
TG	0.023	AD
HDL	0.121	AD
LDL	-0.043	AD
VLDL	0.095	AD

DM: Diabetes Mellitus, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **MS:** Metabolik Sendrom
HT: Hipertansiyon

Tablo 5: Metabolik sendrom kriter sayısına göre hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1 MS kriter 0 (n=4)	Grup 2 MS kriter 1-2 (n=49)	Grup 3 MS kriter ≥3 (n=29)
hsCRP (mg/dl)	5.8 ± 1.6	3.5 ± 3.7	5.5 ± 6.1
çCD40L (ng/dl)	0.2 ± 0.07	1.4 ± 0.9*	1.5 ± 0.7**
Trigliserid (mg/dl)	91 ± 34.2	127.2 ± 54.9	154.4 ± 57.5
HDL-kolesterol (mg/dl)	66.5 ± 19.5	53.6 ± 11.1	48.6 ± 11.1***
LDL-kolesterol (mg/dl)	130.8 ± 39.1	136.7 ± 37	137.4 ± 32.7
Glukoz (mg/dl)	87.5 ± 9.8	96.4 ± 20.1	112.8 ± 59.3
Kilo (kg)	72.3 ± 5.3	76.7 ± 13.9	82.2 ± 11.1
Bel (cm)	86.8 ± 5.5	90.5 ± 11.8	98.6 ± 98****
VKİ (kg/m2),	28.3 ± 2.2	28.4 ± 4.2	30 ± 3.9
Ürik asit (mg/dl)	4.3 ± 0.9	4.4 ± 1.3	4.8 ± 1.2
Yaş (yıl)	55.8 ± 9.9	49.2 ± 9.5	49.6 ± 9.6
DM (%)	0 (0)	3 (6)	5 (18)
HT (%)	2 (50)	17 (34)	15 (53.6)
Cinsiyet (E/K)	4/0	26/23	13/16
Sigara (%)	1 (25)	17 (34)	6 (21.8)

DM:Diabetes mellitus, **HT:** Hipertansiyon, **VKİ:**Vücut kitle indeksi, **hsCRP:** yüksek duyarlılık C-reaktif protein, **çCD40L:** Çözünbilir CD40 ligand

Not:

* p<0.005 (grup 2 ile grup 1)

** p<0.05 (grup 3 ile grup 1)

*** p<0.05 (grup 3 ile grup 2)

**** p<0.05 (grup 3 ile grup 2)

Tablo 6: Metabolik sendrom gelişimine etki eden faktörler

	Wald indeksi	p	GA (%95)
Yaş	0.74	AD	0.94 – 1.15 (1.04)
Sigara	6.15	0.013	0.015 – 0.61 (0.097)
Bel	1.023	AD	0.95 – 1.15 (1.051)
VKİ	1.22	AD	0.90 – 1.45 (1.145)
Total kolesterol	0.242	AD	0.85 – 1.32 (1.058)
Trigliserid	0.049	AD	0.95 – 1.04 (0.995)
HDL-kolesterol	1.240	AD	0.69 – 1.10 (0.874)
LDL-kolesterol	0.332	AD	0.75 – 1.17 (0.936)
hsCRP	5.315	0.021	1.05 – 1.84 (1.392)
çCD40L	10.873	0.001	2.09 – 18.2 (6.17)
HT	0.700	AD	0.04 – 9.5 (1.96)
DM	0.813	AD	0.24 – 46.4 (3.35)
Glukoz	0.384	AD	0.97 – 1.04 (1.01)

HT: Hipertansiyon, **hsCRP:** Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi, **çCD40L:** Çözünbilir CD40 ligand, **DM:** Diabetes Mellitus, **GA:** Güvenlik Aralığı

Tartışma

Çalışmamızda MS oranı %35 bulundu ve bu oran toplum bazlı çalışmalarla uyumluydu.^{3,12} Beklendiği gibi bel çevresi ve sistolik kan basıncı MS hastalarında,

olmayanlara göre daha yüksek orandaydı. Ayrıca bu hastalarda yüksek glukoz seviyeleri ve düşük HDL kolesterol tespit edildi. Asıl çalışma konumuz olan MS ile çCD40L arası ilişkide de, çCD40L seviyeleri MS hastalarında önemli derecede yüksek bulundu. MS bir bulgular kümesi olup her komponenti koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır.^{12,13} Ayrıca MS ile çCD40L arası ilişkinin anlamlılığı kadar MS'i oluşturan komponentlerin sayısının fazlalığıyla da çCD40L arası anlamlı ilişki bulunmuştur.

Günümüzde enflamasyon ve trombozisin koroner arter hastalığında oynadığı rol bilinmektedir.¹⁴ Enflamasyon ve trombotik süreçte anahtar rolü olan çCD40L, MS hastalarında önemli derecede risk oluşturmaktadır. Bu çalışmada olduğu gibi çCD40L seviyeleri metabolik sendrom gelişimini, hsCRP, DM, HT, HDL-kolesterol, LDL-kolesterolden bağımsız olarak öngörebilmektedir. Ayrıca çalışmamızda hsCRP, MS hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Enflamasyon sürecinde hsCRP'nin rolü ve bununda kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyle olan bağlantısı çok iyi bilinmektedir.¹⁵

Bazı benzer çalışmalar, sadece hiperlipidemi veya sadece bozulmuş glukoz intoleransı veya diyabetli hastalarda yapılmış ve çCD40L yüksek bulunmuştur.¹⁶⁻¹⁸ Fakat bu çalışmalar koroner arter hastalığı olan veya risk grubunda olan MS hastalarında yapılmamıştır. Bu çalışmalar toplum bazlı olup seçilmiş hastalarla yapılmış olup sonuçlar her hastada çCD40L bakmanın kullanışlı olmadığını göstermiştir.

Ayrıca çCD40L seviyelerinin yüksek bulunduğu MS hastalarıyla yapılan çalışmalarda bu hastaların monosit ve trombositlerinin kontrol grubuna göre daha fazla çCD40L salgıladığı tespit edilmiştir.¹⁹ Başka bir deyişle enflamasyon, koroner arter hastalığının ortaya çıkmasından önce yoğun bir şekilde başlamıştır. Bu subklinik aterosklerozun göstergesidir. Kardiyovasküler olay sıklığı çCD40L seviyeleri yüksek olanlarda ve düşük dereceli karotis arter stenozu olanlarda daha sık tespit edilmiştir.²⁰ Yine stabil angina pektoris ve MS'i olanlardan yüksek çCD40L olanların revaskülarizasyondan yarar gördükleri görülmüştür.²¹

Statinler, glitazonlar, GpIIb/IIIa blokerleri, klopidogrel in vivo ve in vitro olarak çCD40L seviyelerini azaltmaktadır.²² Farelerde yapılan bir çalışmada anti-CD

40L antikorlarının aortik aterosklerotik plaklarda %59 ve aterosklerotik plağın lipid komponentinde %79 azalma yaptığı görülmüştür. Üstelik makrofajlarda %59 ve T-lenfositlerde %70 azalma yapmıştır.²³ T-lenfositlerin immün sistemde merkezi rolü olduğu bilindiğinden dolayı aterosklerozdaki gerileme hiç sürpriz olmamıştır. Bu çalışmalar ileride CD40ligand/CD40 yoluna direkt müdahale edilebilmesi için bir umut verici bilgiler sunmuştur.

Troponin negatif olan akut koroner sendromlarda bile çCD40L yüksekliği artmış kardiyovasküler riski göstermektedir.²⁴ Fakat MS gibi birçok risk faktörü taşıyıp klinik olarak stabil olan kişilerde CD40L'in önemini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Klinik kullanımı çok açık belirlenmiş olan troponin gibi CD 40 L'inde yüksek riskli hastaların kardiyovasküler olay öncesi erken tespiti ve agresif tedavisinde kullanılması yararlı olacaktır.

Ek olarak çCD40 L yüksek olan MS hastalarının uzun dönemli takipleriyle ateroskleroz ve ona bağlı enflamasyonun sonuçları erken tespit edilebilir. Sonuç olarak hsCRP gibi çCD40L da, kardiyovasküler olay geçirmemiş MS hastalarında tedavi algoritmasındaki yerini alabilir.

Çalışmanın kısıtlılığı: En önemli kısıtlılık hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca kompüterize tomografi ile bel çevresi yağ alanının ölçülememesinde (abdominal obesitenin en önemli ve direkt göstergesi)diğer bir eksikliklerdir. Yüksek çCD40L olanların uzun dönem takibiyle hangi tür aterosklerotik komplikasyona uğradıklarının tespit edilmesinde ayrı bir çalışmanın konusu olabilir.

Sonuç

Enflamasyonun göstergesi olan CD40L, MS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Koroner arter hastalığının tedavisindeki gibi korunmasıyla da ilgili çalışmalar hızla devam etmektedir. Akut koroner sendromda GpIIb/IIIa inhibitörlerinin yararı gibi çoklu risk taşıyan hastalarda, kardiyovasküler olay olmadan önce CD40L'in (subklinik aterosklerozdaki etkisi) azaltılması anlamlı olarak yarar sağlayabilir. Hayvan deneylerinde CD40 yolunun blokajının ateroskleroz üzerindeki yararları, insanlarda da benzer çalışmaların gerekliliğini göstermiştir.

Kaynaklar

1. García de Tena J, Kriszbacher I, Koppán M, Bódis J, Hansson GK.(2005) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*; 353:429-30.
2. Balkau B, Charles MA. (1999)Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* ; 442-3.
3. National, Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report. (2002)*Circulation* ; 106: 3143-52.
4. International Diabetes Federation worldwide definition of the metabolic syndrome. (2005) Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrom_Definition.pdf. Accessed August 24.
5. Clinical Guidelines on the Identification Evaluation, and Treatment of overweight and Obesity in Adults-the Evidence Report. National Institutes of Health. (1998)*Obes Res*; 6 (Supl 2): 51S-209S.
6. Grundy SM, Cleman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. *AHA/NHLBI Scientific Statement: Diagnosis and management of the Metabolic Syndrome.* (2005) *An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* *Circulation*;112.
7. Yan JC, Wu ZG, Kong XT, Zong RQ, Zhan LZ. (2004)Relation between upregulation of CD40 system and complex stenosis morphology in patients with acute coronary syndrome. *Acta Pharmacol Sin Feb*; 25 (2): 251-6.
8. Cipollone F, Ferri C, Desideri G, Palascia L, Materazzo G, Mascellanti M, Fazia M, Lezzi A, Cucurulla C, Mazetti A.(2003) Preprocedural Level of Soluble CD40L Is Predictive of Enhanced Inflammatory Response and Restenosis After Coronary Angioplasty. *Circulation* ; 108: 2776-82.
9. Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schanbeck U. (2003)Soluble CD40L: Risk Prediction after Acute Coronary Syndromes. *Circulation*; 108: 1049-52.
10. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Aagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, Kroczeck RA.(1998)CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*; 391:591-4.
11. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR.(2002) Platelet-derived CD40 L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* ; 106: 896-9.
12. Altan Onat. (2005)Metabolik Sendrom: Hekimlerimiz için odak. *Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı.* Istanbul. Yelken Basım . p. 104-10.
13. Dawber TR, Kannel WB.(1966) The Framingham study. An epidemiological approach to coronary heart disease. *Circulation* Oct; 34(4):553-5.
14. García de Tena J., Kriszbacher I., Koppán M., Bódis J., Hansson G. K. (2005)Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* ; 353:429-30, Jul 28,
15. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. (2003)C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events: An 8 year follow up of 14719 initially healthy American women, *Circulation*;107:391-7.
16. Rondina MT, Lappé JM, Carlquist JF, Muhlestein JB, Kolek MJ, Horne BD, Pearson RR, Anderson JL.(2008) Soluble CD40 Ligand as a Predictor of Coronary Artery Disease and Long-Term Clinical Outcomes in Stable Patients Undergoing Coronary Angiography *Cardiology*;109:196-201.
17. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Cheng CC, Chen MF, Lee YT.(2003) Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis.* Oct; 170(2):315-23.
18. Jinchuan Y, Zonggui W, Jinming C, Li L, Xiantao K. (2004)Upregulation of CD40-CD40 ligand system in patients with diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* Jan;339(1-2):85-90.
19. Lee WL, Lee WJ, Chen YT, Liu TJ, Liang KW, Ting CT, Huey-Herng Sheun. (2006)The presence of metabolic syndrome is independently associated with elevated serum CD40 ligand and disease severity in patients with symptomatic coronary artery disease. *Metabolism.* Aug; 55(8):1029-34.
20. Novo S, Basili S, Tantillo R, Falco A, Davi V, Novo G, Corrado E, Davi G. (2005)Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis. *Stroke* ; 36: 673-75.
21. Lee WL, Lee WJ, Chen YT, Liu TJ, Liang KW, Ting CT, Huey-Herng Sheun . (2006)The presence of metabolic syndrome is independently associated with elevated serum CD40 ligand and disease severity in patients with symptomatic coronary artery disease. *Metabolism.* Aug; 55(8):1029-34.
22. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. (2004) CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother.* 2004 Sep; 38 (9): 1500-8. Epub

Jul 27.

23. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Atkinson E, Libby P.(1998) Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. Nature Jul 9; 394 (6689):20-3.
24. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Marcel Jvanden Brand, Eric Boersma, Andreas M. Zeiher, Maarten L. Simoons. (2003) Soluble CD40 ligand in acute coronary

syndromes. N Engl J Med ; 348:1104-11.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 30.03.2010

Kabul Tarih: 04.06.2010

Yazışma Adresi: Erdal Belen, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, İstanbul

e- posta: belenerdal@gmail.com
