



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KORONER ARTER PLAK MORFOLOJİSİNİN SERUM FGF-23,  
KLOTHO, FETUİN-A, OSTEOPONTİN, OSTEOPROTEGERİN,  
HS-CRP MARKERLARI İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kemal GÖÇER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**



**T.C.**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KORONER ARTER PLAK MORFOLOJİSİNİN SERUM FGF-23,  
KLOTHO, FETUİN-A, OSTEOPONTİN, OSTEOPROTEGERİN,  
HS-CRP MARKERLARI İLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kemal GÖÇER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN**

**Bu araştırma, 217/4-25D 19.07.2017 kodlu proje olarak Kahramanmaraş Sütçü  
İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
desteklenmiştir.**

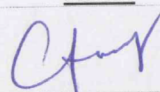
**KAHRAMANMARAŞ 2018**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Kemal GÖÇER tarafından hazırlanan “Koronar Arter Plak Morfolojisinin Serum FGF-23, Klotho, Fetuin-A, Osteopontin, Osteoprotegerin, Hs-Crp Markerları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç.Dr.Ahmet Çağrı AYKAN  
Danışman

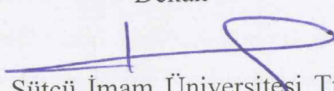
Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Kardiyoloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **29/06/2018** tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof.Dr.Gülizar SÖKMEN	Kardiyoloji Anabilim Dalı	
Üye	Doç.Dr.Ahmet Çağrı AYKAN	Kardiyoloji Anabilim Dalı	
Üye	Doç.Dr. Erdal AKTÜRK	Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : **29/06/2018**

Dekan

  
Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süreci, doktorluk mesleğinin en zor, en öğretici ve en çok sabır gösterilmesi gereken dönemi sanırım. Bu dönemde; ana şevkati, engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; ben de dâhil tüm asistan arkadaşlarımda büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Gülizar Sökmene,

Bizi hep daha ileriye götürmeye çalışan, tez çalışmalarım ve eğitimim süresince ne zaman yardıma ihtiyaç duysam desteğini esirgemeyen ve ileriki hayatımda da esirgemeyeceğini bildiğim tez hocam Doç. Dr. Ahmet Çağrı Aykan' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, görüşleri ve deneyimleriyle bize yol gösteren, hocalığına hayranlık duyduğum ve üzerimde çok emeği olan hocam Prof. Dr. Sami Özgül' e,

Asistanlık sürecimde her zaman anlayışla, sabırla, hoşgörüyle yaklaşan eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım Prof. Dr. Mahmut Tuna Katırcıoğlu' na, Doç. Dr. Abdullah Sökmen 'e, Doç . Dr. Serhat Balcıoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Hakan Güneş 'e, Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Aksu 'a,

Rotasyon sürecimde, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Göğüs Hastalıkları ve İç Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Bu zorlu süreçte beni yalnız bırakmayan bölüm arkadaşlarım, kader yoldaşlarım İmran Dırnak, Mehmet Çelebi, Hüseyin Nacar, Ümit Kurtaran, Murat Kerkütlüoğlu, Bayram Öztürk, Enes Çelik 'e

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline,

Elimi tuttuğu ilk andan beri iyi günde kötü günde dediğimiz, hayat yolumuzu birlikte çizdiğimiz, her koşulda beni sonsuz sevgisiyle karşılayan en büyük destekçim eşim Naime Sıla Göçer 'e ve onun ailesine, Allah' ın bana en büyük hediyesi olan sonsuz huzur ve mutluluk kaynağım, oğlum Mustafa Kaan Göçer 'e, her zaman yanımda olan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Kemal Göçer

# KORONER ARTER PLAK MORFOLOJİSİNİN SERUM FGF-23, KLOTHO, FETUİN-A, OSTEOPONTİN, OSTEOPROTEGERİN, HS-CRP MARKERLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Kemal GÖÇER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Haziran-2018

## ÖZET

**Amaç:** Ateroskleroz kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar, dünyada başlıca ölüm sebeplerindedir. Aterosklerotik süreçte çevresel, genetik, oksidatif, biyokimyasal birçok faktör rol oynamaktadır. Biz de aterosklerotik süreçte rol oynadığı öne sürülen serum Fibroblast Growth Faktör (FGF-23), Klotho, Fetuin-A, Osteoprotegerin (OPG), Osteopontin (OPN), Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (Hs-CRP) belirteçlerinin, koroner arter hastalığıyla ilişkilerini, yaygınlığını ve bunların birbirlerine üstün olup olmadığını değerlendirerek, koroner arter hastalığı (KAH) erken tanısında kullanılıp kullanılmayacağını öğrenmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, KAH olan 52 kişilik KAH grubu ve anjiyografik olarak normal epikardiyal koroner arterlere sahip 30 kişilik kontrol grubu alındı. Tüm hastaların rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı. Ek olarak serum FGF-23, Klotho, Fetuin-A, OPN, OPG, Hs-CRP belirteç düzeyleri de çalışıldı. Tüm bireylerin Heart Skor, Framingham Risk Skoru hesaplandı.

Karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ultrasonografik olarak ölçüldü. SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac Surgery (SYNTAX), SYNTAX II ve Gensini skorları hesaplandı. Anatomik SYNTAX skoruna göre hastalar düşük (SYNTAX<23, n=29), orta-yüksek (SYNTAX>23, n=23) olmak üzere 2 grupta sınıflandırıldı. Datalar SPSS 21.0 ve analiz edildi.

**Bulgular:** Kontrol grubu olarak alınan 30 katılımcının 11'i (%36,7) erkek, 19'u (%62,3) kadın, yaş ortalaması 60.43±7 yıldır. KAH grubu olarak alınan 52 katılımcının

32'si (%61,5) erkek, 20'si (%39,5) kadın, yaş ortalaması ise 63.60±9.20 yılı. Erkek cinsiyet (p=0.030) ve hipertansiyon (HT) (p=0.01) KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yaş (p=0.111), vücut kitle indeksi (BMI) (p=0.380), diyabetes mellitus(DM) (p=0.694) ve sigara kullanımı (p=0.109) açısından kontrol ve KAH grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. KAH ve kontrol grupları arasında çalışılan serum belirteç düzeyleri karşılaştırıldığında ise FGF-23 (P=0.033), Klotho (p<0.001), Fetuin-A (p=0.005), OPG (p=0.001) ile anlamlı ilişki saptandı. Hs-CRP (p=0.143) ve OPN (p=0.276) düzeylerinde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hastaların vasküler kalsifikasyondan (VK) sorumlu serum belirteç seviyelerinin, SYNTAX tertilleri(düşük, orta-yüksek SYNTAX skor grupları) ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasında ise FGF-23 (P=0.012), Klotho (p=0.001), Fetuin-A(p=0.015), OPG (p=0.002) ile üç grup arasında ilişki bulundu. Yapılan regresyon analizlerinde Klotho, hem KAH'ın hem de yaygınlığının gösterilmesinde bağımsız prediktörü olarak bulundu. (p=0.016).

**Sonuç:** Serum Fetuin-A, OPG, FGF-23 ve Klotho düzeylerini KAH ile ilişkili olarak bulduk. Klotho, diğer VK' dan sorumlu belirteçlerden farklı olarak KAH ve yaygınlığının bağımsız prediktörü olarak bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** Fibroblast Growth Faktör (FGF-23), Klotho, Fetuin-A, Osteoprotegerin(OPG), Osteopontin(OPN), Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (Hs-CRP), SYNTAX skoru

**Sayfa Adedi:** 79

**Danışman:** Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN

**EVALUATION OF CORRELATION BETWEEN CORONARY ARTERY  
PLAQUE MORPHOLOGY WITH SERUM FGF-23, KLOTHO, FETUIN-A,  
OSTEOPONTIN, OSTEOPROTEGERIN AND HS-CRP MARKERS**

**(Medical Speciality Thesis)**

**Dr. Kemal GÖÇER**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE**

**JUNE-2018**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis are the main causes of death in the world. Many environmental, genetic, oxidative and biochemical factors play a role in the atherosclerotic process. So, we investigated the relationship of serum Fibroblast Growth Factor (FGF-23), Klotho, Fetuin-A, Osteoprotegerin (OPG), Osteopontin (OPN) and High-Sensitive-CRP (Hs-CRP) markers to coronary artery disease, and if so whether they were superior to each other.

**Materials and Methods:** A study group of 52 patients with coronary artery disease (CAD) and a control group of 30 patients with angiographically normal epicardial coronary arteries were included in the study. Routine laboratory examinations of all patients were studied. In addition, serum FGF-23, Klotho, Fetuin-A, OPN, OPG and Hs-CRP marker levels were also studied. All individual's HEART score and Framingham risk score were calculated. Carotid-Intima-Media-Thickness (CIMT) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured ultrasonographically. Also, SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac Surgery (SYNTAX), SYNTAX II, and Gensini scores were calculated. Patients with CAD were classified in 2 groups as low (SYNTAX <23, n = 29) and moderate-high (SYNTAX > 23, n = 23) according to anatomic SYNTAX score. SPSS 21.0 program was used for statistical analysis.

**Results:** Eleven (36.7%) of the 30 control group were male and 19 (62.3%) were female. The mean age was  $60.43 \pm 7$  years of the control group. Thirty two (61.5%) of the 52 CAD group were male, 20 (39.5%) were female and the mean age was  $63.60 \pm 9.20$  years. Male gender ( $p = 0.030$ ) and hypertension ( $p = 0.010$ ) were significantly

higher in the CAD group. There were no significant differences between control and CAD groups in terms of age ( $p = 0.111$ ), BMI ( $p = 0.380$ ), DM ( $p = 0.694$ ) and cigarette smoking ( $p = 0.1$ ). Serum marker levels between patients and control groups were compared with FGF-23 ( $P = 0.033$ ), Klotho ( $p < 0.001$ ), Fetuin-A ( $p = 0.005$ ) and OPG ( $p = 0.001$ ). Hs-CRP ( $p = 0.143$ ) and OPN ( $p = 0.276$ ) levels were not significantly different between the two groups. Serum marker levels, which are responsible for vascular calcification, between SYNTAX tertiles (low, intermediate-high SYNTAX score groups) and controls were FGF-23 ( $P=0.012$ ), Klotho ( $p=0.001$ ), Fetuin-A ( $p=0.015$ ), OPG ( $p=0.002$ ) were significantly different between the three groups. Serum Klotho levels were independent predictor of both CAD presence and SYNTAX score in multivariate binary logistic regression analysis and multivariate linear regression analysis. ( $P = 0.001$ )

**Conclusion:** Serum Fetuin-A, OPG, FGF-23 and Klotho levels are predictors of CAD. Klotho was an independent predictor of CAD presence, extent and severity, unlike other markers responsible for vascular calcification.

**Key words:** Fibroblast Growth Factor (FGF-23), Klotho, Fetuin-A, Osteoprotegerin (OPG), Osteopontin (OPN) and High-Sensitive-CRP (Hs-CRP), SYNTAX score

**Page Number: 79**

**Advisor:** Assoc. Prof. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	ix
TABLolar LİSTESİ .....	x
GRAFİKLER LİSTESİ .....	xi
KISALTMALAR DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ateroskleroz.....	2
2.1.1. Aterosklerozun Patogenezi .....	2
2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi.....	3
2.1.3. Kararlı Aterosklerotik Plak .....	6
2.1.4. Kararsız Aterosklerotik Plak .....	7
2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı.....	8
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	8
2.2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....	9
2.3. Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi.....	10
2.3.1. Gensini Skorum Sistemi.....	10
2.3.2. SYNTAX Skoru .....	11
2.3.3. SYNTAX Skoru II.....	16
2.4. Vasküler Kalsifikasyon Tanımı .....	17
2.5. Vasküler Kalsifikasyonun İnhibitör ve Aktivatörleri.....	18
2.5.1. Klotho ve Fibroblast Büyüme Faktörü-23 .....	19
2.5.2. Osteoprotegerin .....	20
2.5.3. Osteopontin .....	20
2.5.4. Fetuin-A .....	20
2.6. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (Hs-CRP) .....	21

3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	43
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	47
7. SONUÇLAR.....	48
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	60



## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1.</b> Tip I Lezyon Aterosklerotik Progresyon.....	4
<b>Şekil 2.</b> Tip II Lezyon Aterosklerotik Progresyon.....	4
<b>Şekil 3.</b> Tip III Lezyon Aterosklerotik Progresyon .....	5
<b>Şekil 4.</b> Tip VI lezyon aterosklerotik progresyon.....	6
<b>Şekil 5.</b> Gensini skorumlama sistemi.....	11
<b>Şekil 6.</b> Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları .....	18



## TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1.</b> Leaman Skorlamasındaki Segment Ağırlık Faktörleri .....	13
<b>Tablo 2.</b> SYNTAX Skorlamasında Kullanılan Lezyon Özellikleri.....	14
<b>Tablo 3.</b> SYNTAX Skorlama Algoritması.....	16
<b>Tablo 4.</b> Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları.....	19
<b>Tablo 5.</b> Kontrol ve KAH Grubunun Demografik Özellikleri ve Değişkenler Arasındaki İlişki .....	25
<b>Tablo 6.</b> Kontrol Grubunun ve KAH Grubunun Kullandığı İlaçlarla İlişkisi.....	26
<b>Tablo 7.</b> Kontrol ve KAH Grubunun Skorlama Sistemleri, KİMK, LVEF ile İlişkisi...26	
<b>Tablo 8.</b> Kontrol Grubunun ve KAH Grubunun Laboratuar Düzeyleri ve İlişkisi .....	27
<b>Tablo 9.</b> Kontrol Grubunun ve Hasta Grubunun Çalışmada Kullanılan Belirteçler ile İlişkisi.....	28
<b>Tablo 10.</b> Kontrol Grubu, Düşük SYNTAX ve Orta -Yüksek SYNTAX Skoru Gruplarının Değişkenlerle Karşılaştırılması.....	32
<b>Tablo 11.</b> SYNTAX Skoru ile Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi .....	33
<b>Tablo 12.</b> Katılımcıların Laboratuar Değerlerinin, SYNTAX Tertilleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 13.</b> SYNTAX Tertilleri ile Kontrol Grubunda Hesaplanan Skorlama Sistemlerinin ve LVEF'nin Üç Grup Arasındaki İlişkisi.....	38
<b>Tablo 14.</b> Tablodaki Serum Belirteçlerinin, SYNTAX Tertilleri ve Kontrol Gruplarıyla Karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 15.</b> SYNTAX Skoru ve Değişkenler Arasındaki Lojistik Regresyon Analizi.....	40
<b>Tablo 16.</b> SYNTAX Skoru ve Değişkenler Arasındaki Lineer Regresyon Analizi.....	41

## GRAFİKLER LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Grafik 1.</b> KAH ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	28
<b>Grafik 2.</b> KAH ile Klotho Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	29
<b>Grafik 3.</b> KAH ile Fetuin-A Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	26
<b>Grafik 4.</b> KAH ile OPN Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	30
<b>Grafik 5.</b> KAH ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	27
<b>Grafik 6.</b> KAH ile OPG Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	31
<b>Grafik 7.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile FGF–23 Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği.....	34
<b>Grafik 8.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile Klotho Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği.....	34
<b>Grafik 9.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile Fetuin-A Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği.....	35
<b>Grafik 10.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile OPN Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği.....	35
<b>Grafik 11.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile OPG Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği.....	36
<b>Grafik 12.</b> SYNTAX Skoru Tertilleri ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği .....	36
<b>Grafik 13.</b> Klotho Roc Eğrisi Analizi Grafiği.....	41
<b>Grafik 14.</b> SYNTAX skoru ve Klotho Arasındaki Lineer Regresyon Analizi Grafiği.	42

## KISALTMALAR DİZİNİ

ARTS	: Arterial Revascularization Therapies Study
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BMP	: Kemik Morfogenik Protein
Ca	: Kalsiyum
CABG	: Koroner arter bypass greft
CIMT	: Carotis-intima-media-thickness
CRP	: C-Reaktif protein
CRCL	: Kreatinin Klirensi
CX	: Sirkümfleks Arter
DM	: Diyabetes mellitus
EKO	: Ekokardiyografi
FGF-23	: Fibroblast Growth Faktör-23
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
HS-CRP	: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif protein
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBTA	: Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
KİMK	: Karotis İntima-Media Kalınlığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LV	: Sol Ventrikül
MDRD	: Modification of diet in Renal Disease
OPN	: Osteopontin
OPG	: Osteoprotegerin
RCA	: Sağ Koroner Arter
MI	: Miyokard enfarktüsü
P	: Fosfor

PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Paratiroid hormon ilişkili peptid
RANKL	: Nüklear faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü
SYNTAX	: SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac Surgery
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VK	: Vasküler kalsifikasyon



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

KAH, dünyada önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. (1) Gelişmiş toplumlarda KAH'ın, birinci sıra ölüm sebebi olması, birçok hastanın erken semptom vermeden ciddi klinik form göstermesi, KAH'a yönelik tarama testlerinin gelişmesini hızlandırmıştır. Bu testler aracılığı ile semptomlar ortaya çıkmadan yüksek riskli hastaların saptanarak, mayor kardiyak olayların önlenmesi amaçlanır.

Koroner arter hastalığının tanısında çok sayıda yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler klinik, serolojik, fonksiyonel ve anatomik kriterlere dayandırılmaktadır. Bu konu en ilgi çekici araştırma konularından birisi olmuştur. Fonksiyonel testlere göre anatomik kriterler kullanılarak tanımlanan KAH, daha objektif ve inandırıcı olduğundan görüntüleme yöntemleri özellikle ele alınmıştır.

2005 yılında, Sianos ve ark. tarafından KAH bulunanlarda, hastalık ciddiyetinin belirlenebilmesi için SYNTAX skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlamanın en önemli özelliği koroner anatomiye odaklanması ve tedavi planıyla ilişkili olmamasıdır. Esas amacı ise KAH'ın ciddiyetini gösteren bir anjiyografik araç olmasıdır. Bu sayede, optimal revaskülarizasyon tekniğinin karar verilmesine kılavuzluk eder. Bu çalışmada genişliği 1.5 mm üzerinde olan damarlarda % 50'nin üzerindeki darlıklar değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca, lezyona ait özelliklerde puanlamaya dahil edilmiştir. (2)

Biz, bu çalışmada VK' dan sorumlu tutulan ve aterosklerotik süreçte rol oynadığı düşünülen serum FGF-23, Klotho, Fetuin-A, OPG, OPN, Hs-CRP belirteçlerinin, koroner arter hastalığıyla ilişkilerini ve KAH'ın yaygınlığını göstermedeki etkinliğini test etmeyi planladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Aterosklerotik kalp hastalığı, dünyada en sık görülen ölüm sebeplerinden biridir ve ciddi morbidite ile ilişkilidir. (3) Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin iç tabakasından köken alan, fokal bir hastalık olarak tanımlanır. Aterosklerozda, damar duvarı kalınlaşır ve esnekliğinin yitirir. Arter duvarı, üç bölümden meydana gelmektedir. (4)

1-İntima; Endotel hücreleri ve bunlara destek veren subendotelyal matriks ve bazal membrandan meydana gelir. Aterosklerozun olduğu ilk kısımdır. Media tabakasından internal elastik membran aracılığıyla ayrılmaktadır.

2-Media; Arter çeperinin en geniş bölümüdür. Elastik lifler, glikozaminoglikanlar ve kollajenden meydana gelen yapı içinde, dairesel bir şekilde sıralanmış düz kas hücrelerinden oluşur.

3-Adventisya; Bağ dokusundan oluşur ve gevşek yapıdadır. Adventisyada vazovazomlar, sinir uçları ve kollajen lifler bulunur. (4)

#### **2.1.1. Aterosklerozun Patogenezi**

Ateroskleroz, arter duvarının primer intima tabasıyla ilişkili bir hastalık sürecine sahiptir. Lipitler ve inflamatuvar hücreler bu tabakayı infiltre ederek fibrozis gelişmesine neden olur. Bu teori, aterosklerozda damar tamiri ile ilgili cevapların rol oynaması hipotezinin benimsenmesini sağlamıştır. Arteriyel travma sonrası iyileşme reaksiyonuna sebep olan hücreler, medial düz kas hücrelerinden intimaya geçen fibroblast benzeri tamir hücreleridir. Bu hücreler intima içinde çoğalarak, ekstraselüler matriksi oluşturur. Reaksiyon damarın içinde ya da dışında olsa bile süreç aynıdır. Arteriyel tamir sürecinin neden intima tabasında meydana geldiği bilinmemektedir. (5) Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerlik nedeniyle Ross ve Glomset 1976'da ateroskleroz oluşumuyla ilgili "hasara yanıt" hipotezini oluşturmuşlardır. (6) Bu hipotezin bazı kısımlarının değişikliğe uğramasına rağmen günümüzde kullanımı kabul görmüştür. Lipoprotein özlü lipitlerin ve özellikle oksidasyona maruz kalan değişmiş lipitlerin birikmesinin arterde hasara sebep olduğu ve tamir sürecinin başlatılmasında rol oynadığı düşünülmektedir. (7) Böylece skar dokusuna benzeyen intimal plaklar meydana gelir. İyileşme reaksiyonlarıyla, sürekli travmaya maruz kalındığında, skar

dokusu büyük olasılıkla hipertrofiye maruz kalır. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemekle kalmayıp, (damarsal iyileşme cevabının normal şartlarda gelişmesine müsaade edildiğinde plaklar gerilemeye başlar.) neden büyüdüğünü açıklayabilir. (5)

Aterosklerotik süreç intimaya özgüdür. Ancak, arter duvarındaki diğer tabakalarda bu süreçten etkilenir. Plakların arka tarafındaki media tabakasında, genellikle düz kas hücresi kaybına, atrofi eşlik eder. Medial atrofi sonucunda arter genişler. Plağa uyum sağlayan damar dilate olur ve böylece lümenin ebatları korunur. Bunun sonucunda arterde yaygın ateroskleroz oluşmasına karşılık, anjiyografik olarak tamamen normal gözükebilir. Remodelling aterosklerozun vazgeçilmez bir dönemi değildir. Remodellingin neden bir takım lezyonlarda olduğu, bir takım lezyonlarda olmadığı çok net değildir. Bu hususta sözü edilen hipotezlerden birisi akut koroner sendromlarda rol oynayan metalloproteinazların media bölümündeki rezistansı azaltarak damarın dışarıya doğru çapının artmasına yol açtığıdır. (8) Son zamanlardaki araştırmalar, remodellingin arter çevresindeki dokular aracılığıyla oluştuğu göstermiştir. Koroner damarlarda intravasküler ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, damarın perikard tarafına bakan kesimdeki plakların, miyokard bölümüne bakanlara nazaran daha fazla remodellinge uğradığı gösterilmiştir (9)

Ateroskleroz, damarları belli bir düzen doğrultusunda tutmaz. Hastalık fokaldır. Hastalığın fokal karakterde oluşu, ateroskleroz ilerlemesi yönünden, HT, hiperlipidemi, sigara ve DM gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik oluşu ve arteriyel sistemin tüm kısımlarını aynı şekilde etkileyebilmesi ihtimaline zıt düşer. Bu tablo, sistemik risk faktörleriyle lokal faktörlerin bir arada etkileştiğini gösterir. Bu lokal unsurlardan bir tanesi shear stresdir, kan akımı aracılığıyla oluşturulur. Aterosklerotik plaklar rastlantısal olarak arterlerde gelişmezler. Daha çok damar lümeni ile düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) gibi kandaki moleküller arasında etkileşimin fazla olduğu, azalmış shear stresi olan dallanma bölgelerindeki kısımlarda yerleşirler. Bu tablo, hiperlipidemi olduğunda lipoproteinlerin endotel geçişinin artışına bu da subendotelial matrikste lipit birikimine neden olur. (10)

### **2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi**

Patoloji ile uğraşanlar morfolojik değerlendirmeleriyle, üç çeşit aterosklerotik plak tanımlanmıştır: yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar. Fakat ilerleyen süreçlerde bu fikrin hastalığın zor doğasını tanımlamaya yetmediği

görülmüştür. Yağlı çizgilenmelerin belli bir bölümünün, daha ciddi lezyonlara ilerleme ihtimali bulunmaktadır.

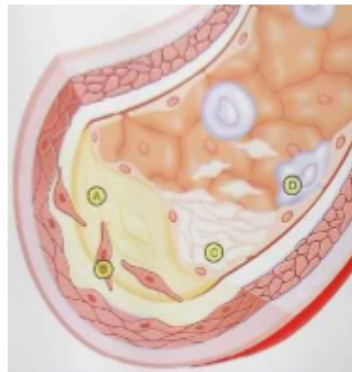
Amerikan Kalp Cemiyeti, yakın bir zamanda, lezyonların aterosklerotik progresyonunu 8 kısımda inceleyen bir sınıflama yapmıştır. (11)

Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur. (Şekil 1)



**Şekil 1.** Tip I Lezyon Aterosklerotik Progresyon

Tip II lezyonda, makrofaj köpük hücreleri sayıca çoktur ve bu hücreler organize olarak yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Tip II lezyonlarda, seyrek olarak mast hücreleri, T hücreleri ve lipid içeren düz kas hücreleri bulunur. Bu lezyonlarda ilerleme olup olmayacağı uzun yıllardır tartışma konusudur. Tip II lezyonun, tip IIa alt grubunda ateroskleroz sıklıkla lezyon gelişmesine meyilli intimal kalınlaşma gösteren segmentlerde olur. Tip II b lezyon ise kısmen ince intimaya sahip segmentlerde gelişir. Bu lezyon, hiperlipidemi veya diğer KAH risk faktörleri bulunanlarda bile ileri plaklara daha az sıklıkla dönüşmektedir.(Şekil 2) (11)



**Şekil 2.** Tip II Lezyon Aterosklerotik Progresyon

Tip III lezyon, patoloğlar tarafından, aterosklerotik plak olarak betimlenen ilk evreye karşılık gelmektedir. Tip II lezyondan farkı, küçük ekstraselüler lipit depozitlerinin bulunmasıdır.(Şekil 3) (11)

Tip IV lezyonlarda, ekstraselüler lipitte artış bulunmakla birlikte, hücreden fakir bir kolesterol depozit havuzu bulunur. Tip IV lezyonlar genel olarak yarım ay görüntüsündedir ve damar duvarının kalınlığının artmasına neden olurlar. Bu evrede, gerçek lümen hacmini muhafaza etmek için damarlarda yeniden şekillenme meydana gelir. Bu lezyonların anjiyografik yöntemlerle gösterilmesi kolay değildir. Bu lezyonlarda ani semptom oluşmasına neden olan yırtılmaların oluşma ihtimali yüksektir. Anjiyografik olarak yeni görüntülenen ve normal olarak değerlendirilen bir koroner arterin bir bölümünde tam stenoz ya da ciddi stenoz geliştiğinde, bu durum, yırtılmış tip IV lezyonlarda, trombus oluşumuyla açıklanabilir. (11)

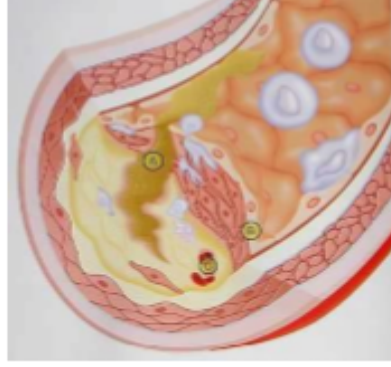


**Şekil 3.** Tip III Lezyon Aterosklerotik Progresyon

Tip V lezyonlar, fibröz dokudan zengindir. Ancak plak yırtılması bu lezyon tipinde Tip IV lezyonlara kıyasla daha sık görülür. Tip IV lezyon daha az miktarda fibröz doku içerir. Tip V lezyonlarda, plakla yakınındaki sağlam intima arasındaki hatta ince bir fibröz doku kısmı bulunur. Bu fibröz dokunun, yırtılmaya eğilimi fazladır. (11)

Tip VI lezyonlar, kanama içeren plakları ya da trombotik depozitleri tanımlar. Tip VI lezyonun gelişmesindeki primer neden plaktaki yırtılmadır. Kararsız anjina ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda, birkaç istisnai durum dışında tip VI lezyon sorumlu tutulmaktadır. Yırtılan plak üzerinde oluşan trombus, büyük oranda fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılmasına rağmen, materyalin bir bölümü plağın içine ilerleyebilir. Hızlı plak ilerlemesiyle seyreden vakaların, büyük kısmından bu süreç sorumludur. Bu anjiyografiyle değerlendirilebilir. Trombotik materyal, yavaşça düz kas hücreleri tarafından şekillendirilir. Düz kas hücreleri trombotik materyalin fibröz

dokuya dönüşmesini sağlar. Bu iyileşme sürecinin sonucunda, lezyon, tip V morfolojisine dönüşür.(Şekil 4) (11)



**Şekil 4.** Tip VI lezyon aterosklerotik progresyon

Tip VII ve Tip VIII lezyonlar, lipit içermezler veya az miktarda lipit içerirler. Tip VII lezyonları, kalsiyum depozit kitleleri içerirler. Tip VIII lezyonlar ise daha fazla oranda, kollajenden meydana gelir. Hastalığın son evresinde bu lezyonlar oluşmaktadır. 70 yaşın üstü bireylerde, koroner arterlerde kalsifikasyon sıkça bulunur. Bu nedenle, kalsifikasyonun yaşla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Koroner plak kalsifikasyonunun klinik önemi net değildir, fakat lezyonların elastikiyetini azaltır, gerilime, daha duyarlı duruma getirir. (11)

### **2.1.3. Kararlı Aterosklerotik Plak**

Komplike olma olasılığı düşük olan aterom plakları kararlı olarak tanımlanır. Bir plağı kararlı yapan yapısal nitelikler şunlardır: (5,12 ,13, 14)

1- Fibröz başlıkta çok sayıda düz kas hücresi ve kollajen bulunur.

2- Plağın her bölgesinde eşit seviyede bulunan kalın fibröz başlık mevcuttur. Bu morfolojik özellik sayesinde plak mekanik travmalara karşı direnç oluşturur ve plaktaki çevresel gerilme stresi bu sayede azalır.

3- Plak hacminin %40'ından daha azını lipit çekirdeği oluşturur.

4- Lezyonda az sayıda inflamasyon (T lenfosit ve makrofaj) hücresi bulunur.

Bu niteliklere sahip bir aterom plağındaki büyüme lümende ciddi seviyede stenoza neden olursa kararlı anjina pectoris oluşur. Kalın fibröz başlığın primer elemanı olan düz kas hücreleri plağa kararlı olma niteliği kazandırır.

#### **2.1.4. Kararsız Aterosklerotik Plak**

Kararsız plak kolaylıkla zarar görebilir. Kararlı plağın aksine komplikasyon ihtimali fazladır. Kararsız plağın ortak nitelikleri şunlardır (13):

- 1- Lipit çekirdek, toplam plak hacminin %40'ından daha büyüktür.
- 2- İnflamasyon hücrelerinin (T lenfosit ve makrofaj) sayısı fazladır.
- 3- Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma
- 4- Az sayıda kollajen ve düz kas hücresi içeren ince bir fibröz başlık

Lezyon tip IV ve V için yukarıdaki bilgiler ışığında değerlendirildiğinde kararsız plaklar olarak adlandırılır. Tüm aterosklerotik plakların %10- 20'lik bölümünü meydana getiren kararsız plaklar, akut koroner sendromların %80-90'ını oluşturur. Komplike plaklar tamamen sessiz kalabilir ya da akut koroner sendroma sebep olabilir. Ciddi seviyede koroner stenoza sebep olan lezyonların %70'inin, komplike tamir edilmiş lezyonlardan olduğu görülmüştür.

Fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği omuz adı verilen bölgeler kararsız plakların yaralanmaya en duyarlı alanlarıdır. Bu bölgede çok sayıda inflamasyon hücreleri bulunmaktadır. İnflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin tamir hızı arasındaki denge plağı kararsız kılar. İnflamasyon hücreleri çeşitli şekillerde fibröz başlıkta hasarlanma meydana getirir. Plağı kararsız hale getiren, T lenfositler, aktive makrofajlar ve mast hücreleri tarafından üretilen proteazlar, koagulasyon faktörleri, inflamatuvar sitokinler, vazoaktif moleküllerdir. Bunlar, kollajeni parçalar ve trombüs formasyonuna neden olurlar. Bu da iskemiye sebep olur. (15)

Makrofajlar temas ettikleri düz kas hücrelerinde direk olarak programlı hücre ölümünü (apoptozisi) uyarırlar. Ayrıca makrofajlar proteolitik enzimler salgılanmasına yol açarlar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) olarak adlandırılan bu enzimler, fibröz başlığın kollajen matriksinin yıkılmasına neden olurlar. Bir sitokin olan IFN -  $\gamma$  salgılayan aktive olmuş T lenfositler düz kas hücrelerin çoğalmasını ve hücrelerin kollajen üretimini inhibe ederler. İnterlökin-1beta (IL- 1 $\beta$ ) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) aktive olan makrofajlardan salgılanır ve T lenfositlerden salgılanan interferon gamaya (IFN- $\gamma$ ) sinerjistik etki gösterir bu da düz kas hücrelerinde apoptozisine yol açarlar. (13, 14)

Kararsız plak oluşmasında iki tip proteaz görev alır. Bunlar matriks metalloproteinaz ve sistein proteazlardır. (15) Matriks metalloproteinaz aktivitesi birkaç aşamada kontrol altına alınır. Matriks metalloproteinaz geninin ekspresyonunu

inflatuar sitokinler arttırır. Plazmin, matriks metalloproteinaz enziminin öncül formunu aktiveştirerek, matriks metalloproteinazı inhibe eden doku proteinlerini baskılar. Aynı şekilde inflamatuvar sitokinler sistein proteaz düzeyini arttırır. (15)

## **2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı**

Dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri aterosklerotik kaynaklı kardiyovasküler hastalık (KVH) sınıfında bulunan KAH'dır. KAH, büyük oranda aterosklerotik ve daha az da non-aterosklerotik sebeplerle meydana gelen, tutulan arterin kanlandığı miyokart alanında iskemi ile karakterize, ani ölüm, stabil angina pectoris veya sessiz iskemi, unstabil angina pectoris, akut miyokart enfarktüsü, ileti bozukluğu ve buna benzer klinik bulgulara sahip hastalık olarak tanımlanır. (16)

### **2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi**

Koroner arter hastalığı yalnızca gelişmiş toplumlarda değil, tüm dünyada görülür. (17, 18) Görülme insidansı hızla artmaktadır. (19) Yapılan çalışmalar sonucunda 1990- 2020 yılları arasında KVH'a bağlı mortalitenin %28,9'dan %36,3'e çıkması öngörülmüyor. (20) KVH insidansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. (21) ABD'de KVH yıllık mortalitenin %42'sinden sorumlu tutulur. (22) ABD'de 1960'larda yayınlanan, Framingham çalışması neticesinde değiştirilebilir risk faktörlerinin (HT, dislipidemi, sigara içiciliği) saptanmasına ve bu risk faktörlerinin önlenmesine bağlı KAH' da mortalitede azalma gösterilmiştir. (23) 1990'lı yıllarda ise bu azalmada düşüş görülmüştür. Bu duruma obezite, sigara içiciliğinin artması, , tip 2 DM prevelansındaki artışın neden olduğu düşünülüyor. (24) Ülkemizde de KAH sık görülür. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında ülkemizdeki KAH risk faktörleri gösterilmiştir. Bu çalışmada rastgele örnekleme metodu kullanılmıştır. 1990- 2006 yılları arasında ülkemizdeki mortalitenin %44'ünün nedeni KAH'a bağlanmıştır. 45-74 yaş aralığında KAH'a bağlı mortalitenin yıllık kadınlarda binde 3,7, erkeklerde ise binde 8,3 olduğu gösterilmiştir. Ülkemiz, Avrupa ülkeleri ile mukayese edildiğinde aynı yaş aralığında KAH'a bağlı mortalite açısından erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise birinci sırada bulunmaktadır. (25, 26) Ülkemizde her sene 310 bin yeni koroner olay, 170 bin koroner ölüm olmakta ve her sene KAH olan birey sayısı 140 bin artmaktadır. (25, 27, 28) Bunların neticesinde KAH'ın ekonomik maliyeti çok yüksek miktarlara ulaşmıştır. Artık, dünya genelinde, iskemik kalp hastalığı

mortalitenin önde gelen nedenidir. Gelecek on yıl içerisinde, toplum yaşlanması, DM, hiperlipidemi ve obezitede artış sebebiyle, KAH insidansında artış olacaktır. (17)

### **2.2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

Aterosklerozun sebep olduğu KAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri epidemiyolojik çalışmalar neticesinde ortaya konmuştur. Bir kişide risk faktörleri ne kadar fazla bulunuyorsa KAH'ın gelişme ihtimalide artmaktadır. Koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı erkeklerde kadınlara nazaran yüksektir. Ateroskleroza neden olan genetik ve çevresel risk faktörleri aşağıda gösterilmiştir (29, 30)

#### 1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

A - Erkek cinsiyet

B - İleri yaş (Erkeklerde 45, kadınlarda 55 veya erken menopoz)

C - Aile öyküsü (Birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşında, birinci derecede kadın akrabalarda 65 yaşından önce enfarktüs veya ani ölüm bulunması)

#### 2. Değiştirilebilen bağımsız risk faktörleri

A - HT

B - Hiperkolesterolemi (Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL-kolesterol >130 mg/dl, düşük HDL-kolesterol <35 mg/dl)

C - Sigara kullanımı

D - Glukoz intoleransı

E - Oral kontraseptifler

F - Sedanter yaşam şartları

G - Obezite

H - Artmış fibrinojen ve lökosit sayısı

Yukarıdaki majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanında başka etkenler ve yeni tanımlananmış risk faktörleri de bireyin KAH riskini artırır. Bu etkenler arasında aterojenik diyet, sublinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein A yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörler örnek olarak gösterilebilir. Bu faktörler şimdilik risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavide bu faktörlerin de göz önüne alınması, hekime daha agresif bir tedavi olanağı sunar. (31)



### **2.3. Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi**

Koroner anjiyografik görüntüleme ile koroner arterlerdeki stenozların yeri, ciddiyeti, morfolojisi, distaldeki damarların nitelikleri, koroner kan akım indeksi ve meydana gelmiş kollateral damarlar gösterilebilmektedir. (32, 33)

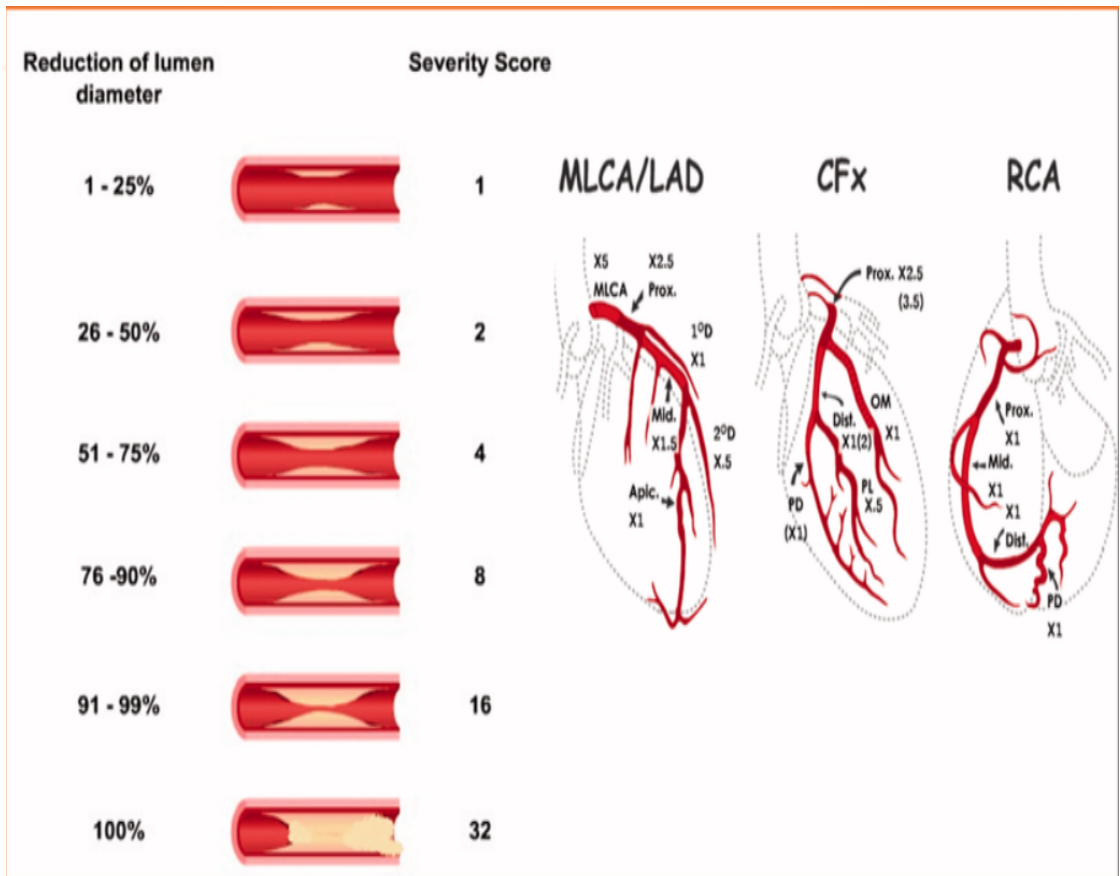
Koroner aterosklerozun görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde 4 parametre incelenir; Bunlar yaygınlık, ağırlık, lezyon oluşumu ve komplikasyondur. Fizyolojik olarak anlamlı lezyonu doğru bir biçimde incelemek için bütün boyutlar (mutlak minimal kesit, çap daralması ve minimal lümenal darlık alanı) dikkate alınmalıdır. Lezyona giriş ve çıkış açıları da lezyon direncine etki eder. Koroner akım rezervi oluşmasında lezyon uzunluğunun tüm parametreleri, mutlak çap, daralma yüzdesi, darlığın fonksiyonel ağırlık derecesinin doğru değerlendirilmesi gereklidir. (34) Hemodinamik açıdan anlamlı stenozların ciddiyetini belirlenmesi, ancak koroner arterin anjiyografik olarak görüntülenmesiyle sağlanabilir. Komşu normal segmente göre darlık derecesi damar çapındaki azalma gözle değerlendirilir ve darlık yüzdesi saptanır. Stenoz yoğun, sert, yarı sert, yumuşak, kalsifik özelliklere sahip olabilir. Lezyon komplikasyonları ise ülserasyon, hemorajik plak, fragmentasyon veya lezyon trombozudur.

#### **2.3.1. Gensini Skorlama Sistemi**

Skorlama sistemleri, KAH yaygınlığının değerlendirilmesi ve hasta gruplarının en iyi şekilde kategorize edilmesini sağlar. Geçmişteki ilk anjiyografik görüntülemeye göre lezyonlar kategorize edilmiştir; Bu sınıflandırmada, lezyonlar  $\geq\%50$  veya  $\geq\%70$  olacak biçimde, hastalar tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı, olarak kategorize edilmiştir. (35) Fakat bu ilk sınıflandırma, yetersiz kalmış ve daha karışık sınıflandırma sistemlerinin oluşturulmasına sebep olmuştur. Birçok anjiyografik çalışmada puanlama, mayor koroner arterlerin proksimal lezyonları baz alınarak oluşturulmuştur. Ancak, koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesinin, sadece her bir mayor koroner arter veya segmentteki maksimum tıkanıklığa göre yapılması yeterli olmamaktadır.

Gensini, 1983 yılında bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. Sınıflandırmada, lezyonun ciddiyetini, birden çok lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun yerini baz alarak oluşturmuştur. (36) Bu sistemde lezyonlara anjiyografik darlık derecesine göre; %0- 25 arası stenoz için 1 puan, %26- 50 arası stenoz için 2 puan, %51- 75 arası stenoz

için 4 puan, %76- 90 arası stenoz için 8 puan, %91- 99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. (Şekil 5) Sonrasında, her bir ana koroner arter ve her bir segment için belirlenmiş olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır. Segment katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için  $\times 5$ ; sol ön inen arter (LAD) proksimali için  $\times 2.5$ ; sol ön inen arter orta segmenti için  $\times 1.5$ ; sirkümfleks arter (Cx) proksimali için  $\times 1.5$ ; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marjinal dallar için  $\times 1$ ; posterolateral dal ve diğer yan dallar için  $\times 0.5$  olarak kabul edilmiştir. Gensini skorunu oluşturmak için tüm damarlardaki darlıkların, darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılarak toplanır.



Şekil 5. Gensini skorlama sistemi

### 2.3.2. SYNTAX Skoru

Çoklu damar hastalığına sahip hastalarda en iyi revaskülarizasyon stratejisi planlanması yönünden cerrahlar ve kardiyologlar arasında fikir birliği bulunmamaktadır. Çoklu damar hastalarında perkütan koroner girişim(PCI) ile koroner arter by-pass greft(CABG)

kıyaslayan birçok geniş kapsamlı randomize çalışma bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda, çoklu damar lezyonları balon anjiyoplasti ile yapılmaktayken, sonraki çalışmalarda çıplak metal stentler kullanılmış ve bunlarla CABG kıyaslanmıştır. Bu iki grup arasında mortalite ve ölümcül olmayan MI açısından belirgin fark bulunmamakla birlikte PCI yapılan grupta restenoz ile bağlantılı tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı daha yüksek oranda saptanmıştır. (37- 40) Son zamanlarda ilaç kaplı stentlerle (DES) kıyaslama çalışmaları yapılmış, restenozda ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacında azalmada etkin oldukları ispatlanmıştır. (41, 42) Koroner arter hastalığı ciddiyetini değerlendirirken, lezyon karmaşıklığının karşılaştırılması eksikliği, farklı gruplar arasında olan anjiyografik kriterler bu çalışmaların sonuçlarının yorumlanmasını büyük ölçüde zorlaştırmıştır. Bu nedenle fikir birliği oluşturmak için lezyon sayısı, bu lezyonların yerleşimi ve fonksiyonel önemi baz alınarak SYNTAX skorlama sistemi oluşturulmuştur. (43) Bu skorlama sistemine, üç damar ve/veya sol ana koroner arterde (LMCA) anlamlı darlığı olanlarda tedavi stratejisine karar vermek için “SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery” (SYNTAX) isimli çalışma ışık tutmuştur. (44) SYNTAX skoru altı temel kriter baz alınarak oluşturulmuştur;

1. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
2. “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA koroner damar segment sınıflama sistemi
3. Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Leaman skoru
6. Uzman görüşleri

Bu sınıflama sistemleri ve görüşleri kullanılarak lezyonların kendisine özgü fonksiyonel ve anatomik özelliklerinin tanımlanması amaçlanmaktadır. Kullanım alanının genişletilmesi ve daha doğru bilgiler elde edilmesi amacıyla gerekli tüm bu değişkenler sınıflamaya eklenerek SYNTAX skorlama sistemi oluşturulmuştur.

Koroner damar segmentlerinin sınıflaması: Koroner damar segmentleri ARTS I ile ARTS II çalışmaları için AHA tarafından yeniden düzenlenen şekliyle belirtilmiştir. (45, 46) Koroner arter yatağı bu sistem yoluyla on altı segmente bölünmüş ve SYNTAX skorlama sistemine eklenmiştir.

Leaman skoru: Lümen çapındaki daralmanın ciddi olup olmadığı ve bu darlığa bağlı damar segmentinde, sol ventriküle giden kan akımının etkisi ile birlikte değerlendirilerek oluşturulur. (47) Sağ dominant bir sistemde, sol ventrikülün (LV)

beslenmesinin %84' ü sol koroner sistemle, geri kalanı sağ koroner arter (RCA) aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu %84' ü oluşturan ise % 66 sol ön inen koroner arter (LAD) ve % 33 sirkümfleks arterdir (Cx). Sol dominant bir sistemde ise sol ventriküle RCA tarafından kan akımı sağlanmaz ve sol ventrikülün % 42' si Cx , % 58' i de LAD tarafından beslenir. Her bir segment için ağırlık faktörlerinin belirlenmesinde bu oranlar esas alınmaktadır. (Tablo 1)

**Tablo 1.** Leaman Skorlamasındaki Segment Ağırlık Faktörleri

Segment no	Sağ baskın sistem	Sol baskın sistem
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA orta	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0.5	-
16a RCA posterolateral dalı	0.5	-
16b RCA posterolateral dalı	0.5	-
16c RCA posterolateral dalı	0.5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3.5	3.5
7 LAD orta	2.5	2.5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diagonal	0.5	0.5
10a İkinci diagonal (yan dal)	0.5	0.5
11 Cx proksimal	1.5	2.5
12 Intermediate arter	1	1
12a Obtuse marginal dalı	1	1
12b Obtuse marginal dalı	1	1
13 Cx distal	0.5	1.5
14 Sol posterolateral	0.5	1
14a Sol posterolateral	0.5	1
14b Sol posterolateral	0.5	1
15 Arka inen arter	-	1

Leaman skorunun hesaplanabilmesi için her bir koroner segmentin sol ventrikül kan akımına olan etkisi (ağırlık faktörü), çarpım faktörü olarak kullanılmaktadır. Damar çapı 1.5mm' den genişken, lümen çapında % 50' den fazla daralmayla seyreden lezyonlar ciddi olarak değerlendirilmektedir. SYNTAX skorlamasına bu kriterlere sahip

olmayan daha az kritik lezyonlar alınmamaktadır. Skorlamaya dâhil edilen lezyonlar tam tıkanmaya (% 100 darlık) sebep olan ve olmayanlar (% 50- 99 darlık) olarak iki grupta değerlendirilir.

Çarpım faktörü tam darlık olan lezyonlarda 5 iken, tam darlık olmayanlarda 2 olarak hesaplanır.

**Tablo 2.** SYNTAX Skorlamasında Kullanılan Lezyon Özellikleri

Özellikler	Skorlamaya katkısı
<b>Çaptaki daralma</b>	
- Tam tıkanma	x5
- Kritik lezyon (%50-%99)	x2
<b>Tam tıkanma (Total oklüzyon)</b>	
- Süre >3 ay veya bilinmiyor	+1
- Kör sonlanma	+1
- Köprüleşme	+1
- Tam Tıkanma sonrası görünen ilk segment	+1/görünmeyen her segment için
- Yan dal	+1
<b>Trifurkasyon</b>	
- 1 hastalıklı segment	+3
- 2 hastalıklı segment	+4
- 3 hastalıklı segment	+5
- 4 hastalıklı segment	+6
<b>Bifurkasyon</b>	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma < 70	+1
<b>Aorta osteal darlık</b>	+1
<b>Ciddi kıvrımlı damar yapısı</b>	+2
<b>Lezyon uzunluğu &gt; 20 mm</b>	+1
<b>Ciddi kalsifikasyon</b>	+2
<b>Trombüs (pıhtı)</b>	+1
<b>Yaygın hastalık/küçük damarlar</b>	+1/her segment için

**Tablo 2'** de SYNTAX skorlamasının belirlenmesinde kullanılan lezyon özellikleri ve bunların skorlamaya olan etkileri gösterilmektedir.

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu sınıflama sisteminin oluşturulmasında lezyonun ait uzunluk, eksantrik, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, pıhtı varlığı

ve tıkanıklığın ciddiyeti gibi parametreler kullanılmıştır .(47) Lezyonların gruplandırılması ise Tip A (yüksek başarı ve düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı ve yüksek risk) olarak yapılmıştır. SYNTAX skorlama sistemine bu bireysel parametrelerin büyük kısmı eklenmiştir. (**Tablo 2**)

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Darlık distalinde ileri doğru akım gözlenmediği lezyonlar tam tıkanıklık olarak nitelendirilmektedir. (48) Bunun yanında lezyonun olduğu bölgenin distalindeki segmentlere köprüleşme yoluyla ya da aynı taraflı veya karşı taraflı kollateral damarlar tarafından akım sağlanabilir. SYNTAX skorlamasında kullanılan parametreler; tam tıkanmayı tanımlayan, darlığın süresi (> 3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme, kollaterallerin varlığı ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametrelerdir. (**Tablo 2**) Tıkalı segment uzunluğunun hesaplanmasında, tıkanıklık bölgesi ile tıkanıklık distalindeki anterograd ya da retrograd kollateral akım yoluyla gözlenen segment arasındaki mesafe kullanılır.

SYNTAX skorlama algoritması: SYNTAX skoru hesaplanırken ardışık ve interaktif bir soru dizisinden oluşan bilgisayar programı kullanılmaktadır. Bu algoritmayı oluşturan on iki temel soru mevcuttur .(**Tablo 3**)

**Tablo 3.** SYNTAX Skorlama Algoritması

<ol style="list-style-type: none"><li>1) <b>Baskın damar sistemi (dominans)</b></li><li>2) <b>Lezyon sayısı</b></li><li>3) <b>Lezyon başına düşen segment sayısı</b></li><li>4) <b>Tam tıkanma</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Etkilenen segment sayısı</li><li>- Süre (&gt; 3 ay veya bilinmiyor)</li><li>- Kör sonlanma</li><li>- Köprüleşme</li><li>- Tam tıkanma sonrası görünen ilk segment (anterograd veya retrograd)</li><li>- Yan dal tutulumunun varlığı</li></ul></li><li>5) <b>Trifurkasyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Hasta segment sayısı</li></ul></li><li>6) <b>Bifurkasyon</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Tipi</li><li>- Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma &lt; 70</li></ul></li><li>7) <b>Aorta osteal darlık</b></li><li>8) <b>Ciddi kıvrımlı damar yapısı</b></li><li>9) <b>Lezyon uzunluğu &gt; 20 mm</b></li><li>10) <b>Ciddi kalsifikasyon</b></li><li>11) <b>Trombüs (pıhtı) varlığı</b></li><li>12) <b>Yaygın hastalık/küçük damarlar</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Etkilenen segment sayısı</li></ul></li></ol>
--

Skorlama sistemi iki grup soru dizisinden meydana gelir. Bunlar; Baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını tanımlayan ilk üç soru

• Lezyon niteliklerini sorgulayan son dokuz sorudur. Her lezyonda bu sorular tekrarlanarak hesaplama yapılır.

Her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilen, toplam SYNTAX skorudur. Algoritma tamamlandıktan sonra bilgisayar programıyla hesaplanan toplam SYNTAX skoruyla birlikte her lezyonun özelliklerini ve puanını belirten tablo kullanıcıya verilir. SYNTAX skorunun değerlendirilmesinde 1–22 arası düşük, 23–32 arası orta, 33 ve üzeri yüksek olarak belirlenmiştir . (49)

### **2.3.3. SYNTAX Skoru II**

Anatomik SYNTAX skoru, klinisyenlerin karmaşık KAH olan hastalarda ideal revaskülarizasyon yöntemine karar vermelerine yardımcı olan bir araç olarak Avrupa ve ABD kılavuzlarında yerini almıştır. CABG ve PCI arasında karar vermeyi yönlendiren

bireyselleştirilmiş bir yaklaşımın ve klinik değişkenlerin olmaması SYNTAX skorunun sınırlamalarıdır. SYNTAX skoru II bu sınırlamaların üstesinden gelmek için ortaya konulmuştur. (50)

SYNTAX Skoru II, anatomik SYNTAX skoru, LMCA hastalığının varlığı ve altı klinik özellikten hastaya ait yaş, kreatinin klirensi (CrCl), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) ve periferik vasküler hastalığının bulunup bulunmamasından oluşur. SYNTAX Skoru II, CABG ve PCI arasındaki karar verme sürecine yardımcı olmak için CABG veya PCI ile revaskülarizasyon sonrası 4 yıllık mortalite tahminlerinin yapılmasına izin vermektedir. (51)

#### **2.4. Vasküler Kalsifikasyon Tanımı**

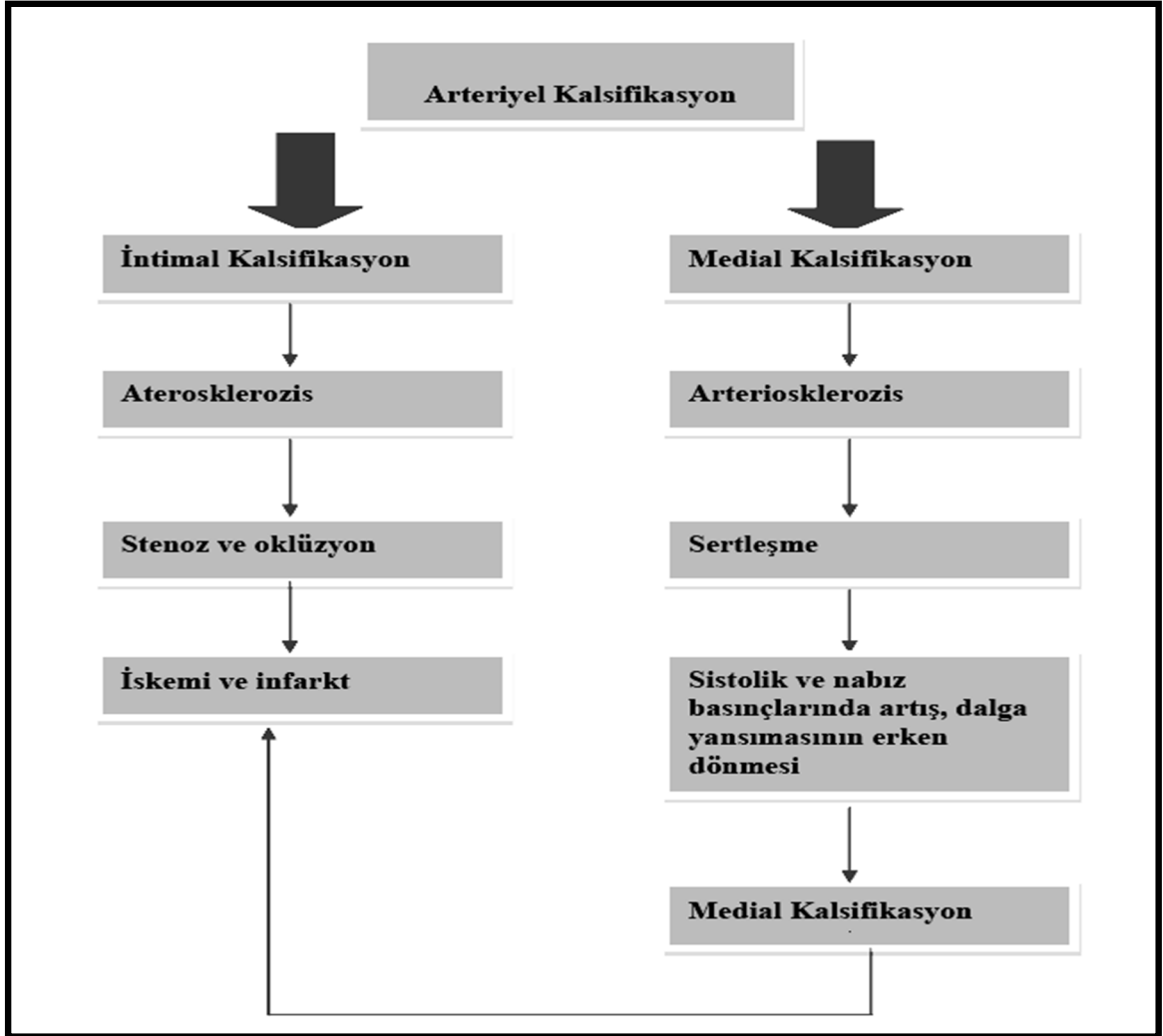
Vasküler kalsifikasyon; Mineral depolanmasına bağlı olarak arter duvarının media ve/veya intima tabakasında meydana gelen elastisite kaybı ve kalınlaşması ile karakterize patolojik bir süreci tanımlamaktadır. Tüm, büyük ve orta boy müküler arterlerin yanında arteriyollerde de kalsifikasyon görülebilir. Venler de ise zedelenme ve/veya arteriyalizasyon olmazsa hiçbir zaman kalsifikasyon beklenmez. (52) Arteriyalizasyona bağlı kalsifikasyonlara örnek olarak; koroner arter bypass greftleme, arteriyovenöz fistül sonrası veya pulmoner HT olan hastalarda görülen pulmoner arter ağacında görülen kalsifikasyonlar verilebilir. (53)

Vasküler kalsifikasyonu sınıflamada; Medial ve intimal kalsifikasyon olarak 2 gruptan bahsedilebilir. Medial kalsifikasyon elastik tip ve müküler tip arterlerde diffüz mineral depolanması ile karakterizedir ve osteoporoz, HT, metabolik sendrom, DM ve/veya kronik böbrek hastalığı (KBH) olanlarda sıklıkla görülmektedir. (54; 55) Damarların media tabakasını oluşturan düz kas hücreleri ve elastinden zengin hücre dışı matrikste meydana gelen medial kalsifikasyonun sonucu “arteriyoskleroz” (orta ve büyük ana arterlerin media tabakasının yaygın etkilendiği lezyonlar) oluşur. Arteriyosklerozda azalmış arteriyel kompliyans mevcuttur. Bunun sebebi, damar duvarında fibroziste artış, elastik liflerin kaybı ve yoğun kalsifikasyon gelişmesidir. (56) Arteriyoskleroz, arter duvarının sertleşmesi ve kardiyovasküler mortalite riskinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. (57) Medial kalsifikasyonda inflamasyon veya lipit birikimi görülmez. Bu, artmış serum kalsiyum (Ca), fosfat(P) ve vitamin D seviyeleri ile ilişkilidir. Arter intiması, endotelial hücreler ve çok az sayıda subendotelial bağ dokudan meydana gelmektedir. İntimal kalsifikasyon tipik olarak aorta, koroner arter ve



büyük arterlerde oluşur. İnflamatuar olayın bir sonucu olup, tıkaçıcı damar hastalıkları ve ilerlemiş aterosklerozun bir belirteçidir. İntimal kalsifikasyon damar sertliğine yol açar. Koroner arterlerde her iki tip kalsifikasyon da izlenir. (58) İntimal ve medial kalsifikasyon artmış mortalite ile ilişkilidir; intimal kalsifikasyon, KVH ile mortalite açısından bağlantılıdır.

Vasküler kalsifikasyonun klinik sonuçları ise **şekil 6'** de verilmiştir.



**Şekil 6.** Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları

## 2.5. Vasküler Kalsifikasyonun İnhibitör ve Aktivatörleri

Vasküler kalsifikasyonda bir takım aktivatör ve inhibitör proteinler görev almaktadır. (59, 60, 61, 62, 63) Aktivatör proteinlerden; kemik morfogenez protein-2 (BMP-2) nükleer faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) ve inhibitör proteinlerden ise; Fetuin-A, OPG, matriks glikoprotein (MGP), OPN ve kemik morfogenez protein-7

(BMP-7), gibi moleküller karmaşık mekanizmalarla VK sürecini regüle etmektedir. Vasküler kalsifikasyonu aktive ve inaktive eden faktörler **tablo 4'** de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Vasküler Kalsifikasyonun Klinik Sonuçları

<b>İnhibitörler</b>	<b>Aktivatörler</b>
Fetuin-A	Hiperfosfatemi ve Hiperkalsemi
MGP	İnflamatuvar faktörler
Osteoprotegerin	LDL
İnsülin	Varfarin
Adiponektin	Glukoz
FGF-23/ Klotho	Oksidatif stres
BMP-7	D vitamini
Osteopontin	Leptin
Östrojen	Elastin fragmentasyonu
Magnezyum	Heat shock protein 70
Pirofosfataz/ fosfodiesteraz (NPP-1)	Cathepsin S
HDL	BMP-2 ve 4
K vitamini	Msx2
Transmembran protein (ANK)	RANKL
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1)	Osteokalsin
Paratiroid Hormon (PTH)	Runx2/Cbfa1
Paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP)	Üremik toksinler
Pirofosfat	Alkalen fosfataz
Osterix, Sox9, Collagen	

### **2.5.1. Klotho ve Fibroblast Büyüme Faktörü-23**

Fosfor ve D vitamini metabolizmasında görev alan Fibroblast büyüme faktörü (FGF-23) ve Klotho; 1- $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini inhibe ederek, üriner fosfor atılımını artmasına yol açarlar. Klotho, FGF-23' ün reseptör duyarlılığını arttırarak etki eden bir FGF-23 kofaktörüdür. Klotho'nun aşırı ekspresyonunun aorttaki kalsifikasyonda azalmayı sağladığı ve aterosklerozda azalma sağladığı tespit edilmiştir. (64, 65) Ayrıca düşünülen bir diğer etkisi de damar düz kas hücrelerinde fosfor aracılı kalsifikasyonu direkt olarak baskılayabileceğidir. (66) VK ve ateroskleroz gelişmesinde FGF-23' ün

nasıl etkili olduğu ise henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte; ateroskleroz ciddiyeti, kalp yetmezliği, sol ventrikül hipertrofinde FGF-23' fazlalığının etkisinin olduğu gösterilmiştir. (67, 68)

### **2.5.2. Osteoprotegerin**

Osteoprotegerin; osteoklastogenez inhibitör faktör olarak tanımlanıp, TNF reseptör süper familyasının çözünen bir proteindir. (69) Endojen OPG'nin iskelet sisteminde işlevi mineralizasyonu uyarmakken, vasküler dokularda mineralizasyonu önleyerek etki etmektedir. (70)

OPG esas işlevi osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunun inhibisyonu olarak bilindiğinden diğer dokularda sentezlenen OPG'nin işlevi kesin olarak gösterilememiştir. Ancak, OPG sentezinin gösterildiği farklı damar hücre tiplerinde (büyük arterlerin mediasında, koroner arter düz kası ve endotel hücreleri gibi ) bulunması OPG'nin vasküler yatakta etkisinin olduğu düşüncesini desteklemektedir. (69, 70)

Yaş, kronik enfeksiyon, sistemik inflamasyon belirteçleri, DM, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin büyük kısmına bağlı olarak OPG serum seviyesi değişkenlik göstermektedir. Ayrıca OPG'nin serum seviyesindeki yüksekliği, ateroskleroza koruyucu etkilerinden dolayı KVH sıklığı ve vasküler mortaliteyle ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. (71)

### **2.5.3. Osteopontin**

Osteopontin, VK' ı inhibe eden bir proteindir. (72) Ayrıca, bir integrin bağlayıcı ligand olan osteopontin aterosklerotik süreçte önemli role sahiptir. Aterosklerotik plaklarda osteopontin, inflamasyonu artırır. Yapılan bazı çalışmalarda diyaliz hastalarında OPN seviyeleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında korelasyon saptanmıştır. Aterosklerotik dokularda, kalsifiye plastik kalp kapaklarında, VK'u olan KBH hastalarının vasküler düz kas hücrelerinde osteopontin birikimi gösterilmiştir. (73) Osteopontin, ayrıca koroner arter hastalığının şiddetiyle ilişkili olduğu saptanmış.

### **2.5.4. Fetuin-A**

Fetuin-A, sistein proteaz inhibisyonuna neden olan sistatin süper familyasının bir üyesidir. Fetuin-A; embriyogenez süresince beyin, karaciğer, böbrek, kemik, respiratuar sistem ve kardiyovasküler sistem gibi birçok doku ve organ tarafından sentez edilir.

Ancak doğumdan sonra sadece karaciğer tarafından sentezlenir. Fetuin-A'nın, iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, metabolizma, sinir sistemi üzerine birçok etkisi vardır. (74) Kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür. Hidroksiapatit kristallerini stabilize ederek dolaşımdan temizlenmesini sağlar. Ektopik kalsifikasyonu önleyerek kemik mineralizasyonunu regüle eder.

Yapılan çalışmalarda; Fetuin-A seviyelerinin akut faz reaktanına benzer şekilde inflamasyon boyunca azaldığı gösterilmiştir. (75)

Fetuin-A ile ilgili bilgiler çelişkilidir. Fetuin-A ile ilgili ilk gözlemsel çalışmalar ileri böbrek hastalığı olan ve düşük Fetuin-A konsantrasyonlarının inme ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu ispatlanmıştır. (76) Ancak yüksek Fetuin-A seviyelerinin de KAH' a neden olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. (77) Koroner arter hastalığı olan bireylerde yapılan bir çalışmada, Fetuin-A ile kalp kapak kalsifikasyonu arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Molekülün koroner arter hastalığında distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur. (78)

## **2.6. Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein (Hs-CRP)**

CRP bir akut faz reaktanıdır. Primer olarak hepatositlerden interlökin-6 (IL-6) ve TNF- $\alpha$ 'nın stimülasyonu sonucu salınır. 1990'lı yıllarda düşük serum CRP düzeyinin ölçülebildiği (0.3 mg/L'e kadar) laboratuvar metotları geliştirildi. Bu düşük düzeydeki ölçülen serum CRP yüksek duyarlı CRP olarak bilinir. Yapılan çalışmalar Hs-CRP'nin ve ateromatöz plakların inflamasyon sürecinin devam etmesine neden olduğunu, plakta rüptür ve kanama oluşturduğunu göstermiştir. Asemptomatik kişilerde artmış serum Hs-CRP düzeyi artmış kardiyovasküler olay riskinin bir göstergesidir. (79, 80) Hs-CRP seviyesinin hasarın şiddeti ile korele olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında 22 araştırma incelenmiş ve Hs-CRP düzeyinin  $\geq 3$  mg/L olması durumunda KVH riskinin % 60 arttığı saptanmıştır. (81)

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, Eylül 2017- Mart 2018 yılları arasında(6 ay), Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğini ve Anjiyografi ünitesinde yürütüldü. Kardiyoloji polikliniğinde yapılan değerlendirmeler sonrası endikasyon dâhilinde elektif koroner anjiyografi yapılan katılımcılar arasından seçildi. Toplam 82 kişi çalışmaya dahil edildi. Koroner anjiyografide, sol ana koroner arter hastalığı olan veya kronik total oklüze lezyonlara sahip ya da iki, üç damar hastalığı(%50 ve fazlası darlık) olan 52 hasta(KAH grubu) çalışmaya alındı. Anjiyografide normal epikardiyal koroner arterler olarak değerlendirilen 30 kişi kontrol grubu olarak alındı. Bütün katılımcılardan çalışma için onam alındı. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı. 31.05.2017 tarihinde üniversitemizden etik kurul (karar no:10)onayı alındı. Çalışma kitleri ve laboratuarda kullanılan malzemeler bilimsel araştırma projesi(BAP) kurulu tarafından finanse edildi.(BAP no ve tarih: 217/4-25D 19.07.2017 )

Katılımcıların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, özgeçmiş, soy geçmişi kullandığı ilaçları sorgulanarak kayıt edildi. Framingham Risk ve Heart skorları hesaplandı. Anjiyografi yapılmasına karar verilmiş tüm hastalardan istenen rutin olarak alınan hemogram(Hb), glukoz, aspartat transaminaz(AST), alanin transaminaz(ALT),kan üre nitrojeni(BUN), kreatinin, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipit(HDL), düşük yoğunluklu lipit(LDL), trigliserit(Tg), sodyum(Na) potasyum(K), klor(Cl), kalsiyum(Ca), fosfat(P), Kreatin Kinaz(CK)-MB ve troponin-I değerleri çalışmaya dahil edilen katılımcılar için de alındı ve laboratuvar sonuçları kayıt edildi. Katılımcılardan ayrıca FGF-23, Klotho, Fetuin-A, Hs-CRP, OPN ve OPG için de kan alındı. 3000 devir/dakikada 5 dakika santrifüj edilerek oluşturulmuş serum örnekleri -80 °C derecede muhafaza edildi. Daha önceden hazırlanıp -80 °C'de saklanan numuneler; oda ısısında çözüldükten sonra Elabscience (Houston, Texas) marka eliza kitleri kullanılmak suretiyle Human FGf-23 (Katalog no: E-EL-H1116), Klotho (Katalog no: E-EL-H5451), Fetuin-A (Katalog no: E-EL-H0386), OPN (Katalog no: E-EL-H1347), OPG (Katalog no: E-EL-H5134) ve Hs-CRP testleri(Katalog no: E-EL-H1341) çalışıldı. ELİSA kitleri kullanılarak, 'Enzyme-Linked immunosorbent assay' (ELİSA) yöntemi ile yönetici firmanın önerilerine uygun olarak, thermo scientific multiscan FC Elisa Reader marka ELİSA cihazında çalışıldı. Bilinmeyen örneklerin konsantrasyonlarının hesaplanmasında; cihaz tarafından otomatik olarak çalışılan standartlarla kıyaslama

yoluyla elde edildi. Elde edilen sonuçlar Hs-CRP, FGF-23'da pg/ml, Klotho, Fetuin-A, OPN ve OPG testlerinde ng/ml olarak belirtildi.

Çalışmaya alınan katılımcıların, anjiyografik görüntüleme sonrası SYNTAX I, SYNTAX II ve Gensini skorları hesaplanmıştır. Anjiyografik görüntüler, üç hekim tarafından subjektif incelenmiş ve lezyon olarak değerlendirilen hastaların darlık yüzdeleri anjiyografi ünitesinde sunulmuş olan stenoz yüzde belirleyici programı tarafından ölçülmüştür. SYNTAX skoru hesaplamasında, 1,5mm' den büyük damarlarda % 50' den fazla daralmaya sebep olan koroner arter lezyonları puanlamaya dâhil edilmiştir. Her lezyonun puanı hesaplanarak toplam SYNTAX skoru meydana getirilmiştir. (57) Her lezyonun morfolojik özellikleri incelenerek, tayin edilen bir katsayı ile lezyon puanlarını ayrı ayrı hesaplayan bir yazılım tarafından SYNTAX skoru hesaplanmıştır. (SYNTAX score calculator v2.02, www.syntaxscore.com). SYNTAX skoru II de, anatomik SYNTAX skoruna ek olarak yaş, cinsiyet, kreatinin klirensi (ml / dakika), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%), periferik vasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sol ana hastalığın varlığı baz alınarak yazılım aracılığıyla hesaplanmıştır.(www.syntaxscore.com/calculator/syntaxscore/framesetss2.htm) SYNTAX I ve SYNTAX II( yakın zamanda yayınlanan SYNTAX II 1 yıllık çalışma sonuçlarına göre) toplam skor 22 ve altı olan hastalar düşük, 23 dâhil 32' e kadar olanlar orta, 33 ve üstü yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Gensini skor hesaplamasında, lezyonların darlık yüzdeleri ayrı ayrı belirlenerek, lezyon yerlerine göre kendilerine uygun katsayı ile çarpıldı ve çıkan sonuçlar toplanarak oluşturuldu.

### **Çalışmayı Dışlama Kriterleri**

- 1- ST elevasyonlu Miyokard enfarktüsü ve Non-ST miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalar
- 2- Modification of diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre Glomerüler filtrasyon hızı 45 ml/dk den düşük hastalar
- 3- Gebelik
- 4- Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- 5- Malignite hastaları
- 6- 18 yaşından küçük hastalar
- 7- D vitamini ve kalsiyum tedavisi alan hastalar
- 8- Hiperparatiroidizmi olan hastalar
- 9- Anemisi olan hastalar (Hb<11.5 mg/dl)

- 10- CABG operasyonu olan hastalar
- 11- Orta ve ileri derecede kapak hastalığı olan hastalar
- 12- Distrofik kalsifikasyonu olan hastalar
- 13- Osteoporozu olan hastalar



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 82 katılımcı alındı. Bu katılımcılardan 30'u kontrol grubu olarak alındı. Bunların 11'i(%36,7) erkek, 19'u(%62,3) kadın katılımcıydı. Kontrol grubu yaş ortalaması 60.43±7.33 yılı. Kontrol grubunun 14'ünde(%46,7) HT, 8'inde(%26,7) DM hastalığı bulunmaktaydı. 4(%13,3) katılımcıda sigara kullanımı mevcuttu. Çalışmadaki katılımcılardan 52'si KAH grubu olarak alındı. Bu hastaların 32'si(%61,5) erkek, 20'si(%39,5) kadındı. Yaş ortalaması 63.60±9.20 yılı. Bunların 39'unda(%75) HT, 16'sında(%30,8) DM tanıları bulunmaktaydı. 15(%28,8) hastada sigara kullanımı mevcuttu. KAH grubunda erkek cinsiyet(p=0.030) ve HT(p=0.010) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Yaş(p=0.111), VKİ(p=0.380), DM(p=0.694) ve sigara kullanımı (p=0.109) açısından kontrol ve KAH grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 5.** Kontrol ve KAH Grubunun Demografik Özellikleri ve Değişkenler Arasındaki İlişki

Değişken	Kontrol grubu, n=30	KAH grubu, n=52	P
Erkek, n(%)	11 (36. 7)	32 (61. 5)	0.030
Yaş, yıl	60.43±7.33	63.60±9.20	0.111
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.98±5.76	28.94±3.80	0.380
Hipertansiyon, n(%)	14 (46. 7)	39 (75)	0.010
DM, n(%)	8 (26. 7)	16 (30. 8)	0.694
Sigara kul. n(%)	4 (13. 3)	15 (28. 8)	0.109
GFR, ml/dk	93.73±15.85	86.09±13.98	0.026
Sigara miktarı paket/yıl	2.83±8.06	7.81±13.83	0.043

Kontrol grubu ile KAH grubunun kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında, KAH grubunda beta-bloker (p=0.001), ACE inh-ARB (p=0.027), statin (p<0.001), klopidogrel(p<0.001), ASA (p<0.001), kullanımı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OAD (p=0.266), insulin (p=0.864), diüretik (p=0.490), nitrat (p=0.622) kullanımı açısından fark saptanmamıştır. (**Tablo 6**)



**Tablo 6.** Kontrol Grubunun ve KAH Grubunun Kullandığı İlaçlarla İlişkisi

Değişken	Kontrol grubu, n=30	KAH grubu, n=52	P
Beta Bloker, n(%)	6 (20)	30 (57. 7)	0.001
ACE inh-ARB, n(%)	6 (20)	33 (44. 2)	0.027
Statin , n(%)	3 (10)	27 (51)	<0.001
OAD, n(%)	9 (30)	10 (19)	0.266
İnsulin, n(%)	2 (6. 7)	4 (7. 7)	0.864
Diüretik, n(%)	5 (16. 7)	12 (23. 1)	0.490
Nitrat, n(%)	1 (3. 3)	3 (5. 8)	0.622
Klopidogrel, n(%)	0 (0)	29 (55)	<0.001
Asa, n(%)	11 (36)	43 (82)	<0.001
Ca-kanal b, n(%)	7 ( 23. 3)	12 (23. 1)	0.979

KAH ve kontrol grupları arasında SYNTAX skoru(p<0.001), SYNTAX II skoru(p<0.001), Gensini skoru(p<0.001), LVEF(p<0.001), Framingham Risk Skoru(p<0.001) ve Heart Skoru(p<0.001) arasında anlamlı farklılık bulundu. KİMK açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (**Tablo 7**)

**Tablo 7.** Kontrol ve KAH Grubunun Skorlama Sistemleri, KİMK, LVEF ile İlişkisi

Değişken	Kontrol grubu, n=30	KAH grubu, n=52	P
Heart-Skor	1.93±1.01	2.65±0.76	<0.001
Framingham RS	5.58±4.35	14.01±9.78	<0.001
SYNTAX Skoru	0±0	18.71±9.81	<0.001
SYNTAX II Skoru	0±0	29.28±8.19	<0.001
Gensini Skoru	0±0	37.62±26.40	<0.001
KİMK, mm	0.07±0.10	0.06±0.00	0.509
LVEF, %	63.49±3.80	52.39±12.73	<0.001

KAH ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, KAH grubunda kreatinin ( $p<0.001$ ), troponin I( $p=0.057$ ) ve AST ( $p=0.030$ ) anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubunda ise total Kolesterol( $p=0.002$ ), HDL( $p<0.001$ ), LDL( $p=0.006$ ), düzeyleri KAH grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ca( $p=0.076$ ), P( $p=0.878$ ), PTH( $p=0.154$ ) değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. (**Tablo 8**)

**Tablo 8.** Kontrol Grubunun ve KAH Grubunun Laboratuvar Düzeyleri ve İlişkisi

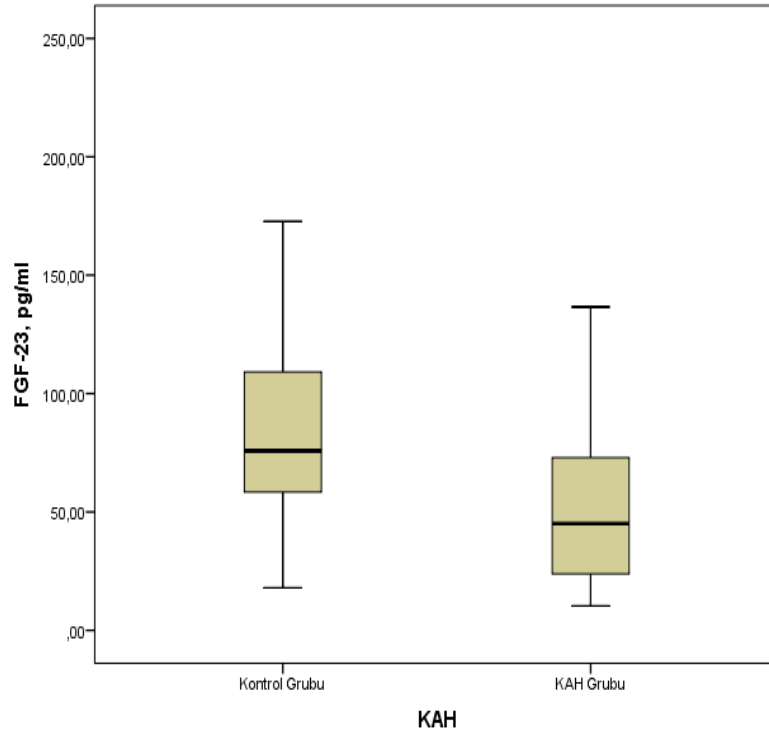
Değişken	Kontrol grubu, n=30	KAH grubu, n=52	P
Glukoz, mg/dL	113.13±45.80	121.36±54.35	0.487
Trigliserit, mg/dL	162.83±60.81	188.00±92.24	0.141
LDL, mg/dL	114,22±27.38	93.86±33.68	0.006
Total Kolesterol, mg/dL	196.63±36.69	170.05±37.28	0.002
BUN, mg/dL	15.93±4.33	18.76±8.57	0.095
Kreatinin, mg/dL	0.71±0.16	0.88±0.18	<0.001
AST, U/L	21.90±5.46	29.94±25	0.030
ALT, U/L	21.63±11.90	29.46±33.37	0.220
HDL, mg/dL	47.13±10.30	38.33±9.77	<0.001
Ürik asit, mg/dL	5.94±0.49	5.67±1.51	0.233
Potasyum, mmol/L	4.28±0.34	4.27±0.43	0.946
Ca, mg/dL	9.10±0.52	8.89±0.48	0.076
Fosfat, mg/dL	3.20±0.38	3.18±0.51	0.878
CK-MB, ug/L	1.28±0.81	1.77±1.23	0.057
Troponin I, ug/L	0.04±0.01	0.03±0.053	0.002
PTH, ng/L	58.18±32.31	70.48±39.81	0.154
Total bilirubin, mg/dL	0.57±0.244	0.68±0.32	0.099
Direk bilirubin, mg/dL	0.19±0.13	0.20±0.09	0.778

KAH ve kontrol grupları arasında çalışılan serum belirteç düzeyleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda FGF-23( $P=0.033$ ), Klotho( $p<0.001$ ), OPG( $p=0.001$ ), Fetuin-A( $p<0.005$ ) düzeyleri yüksek saptandı. Hs-CRP( $p=0.143$ ) ve OPN ( $p=0.276$ ) düzeylerinde iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. (**Tablo 9**)

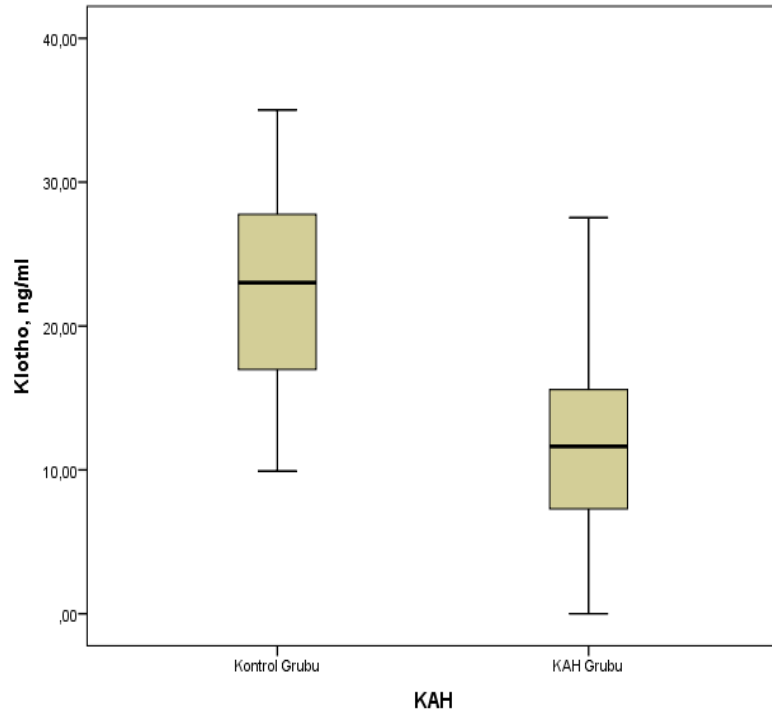
**Tablo 9.** Kontrol Grubunun ve Hasta Grubunun Çalışmada Kullanılan Belirteçler ile İlişkisi

Değişken	Kontrol grubu, n=30	KAH grubu, n=52	P
FGF-23, pg/ml	86.72±45.06	55.84±40.72	0.033
Klotho, ng/ml	22.48±6.89	11.98±6.23	<0.001
Fetuin-A, ng/ml	169.85±41.58	140.50±45.20	0.005
OPN, ng/ml	3.79±1.02	3.49±1.26	0.276
OPG, ng/ml	2.74±1.13	1.90±0.94	0.001
Hs-CRP, pg/ml	38.99±21.87	31.16±23.75	0.143

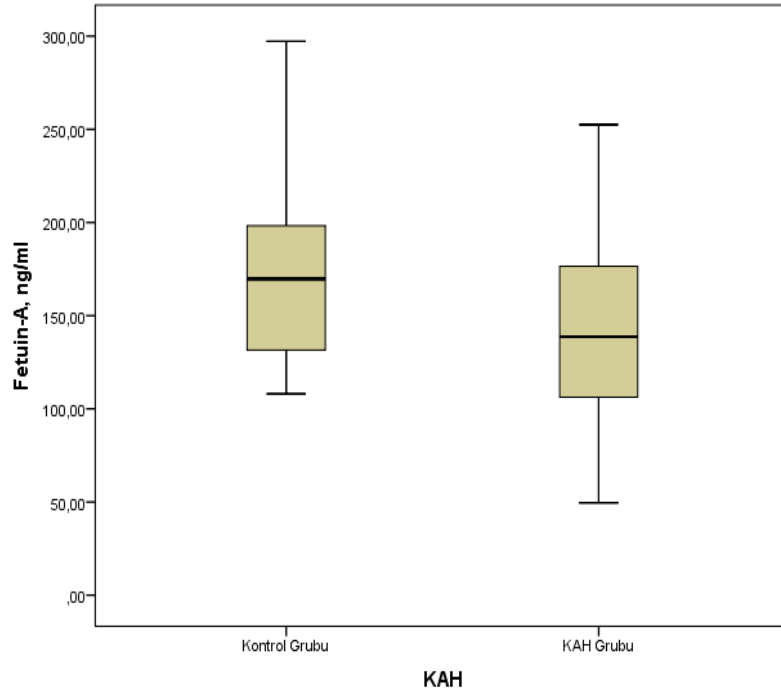
**KAH ile VK'dan Sorumlu Serum Belirteç Düzeylerini Gösteren Boksör Torbası Grafikleri**



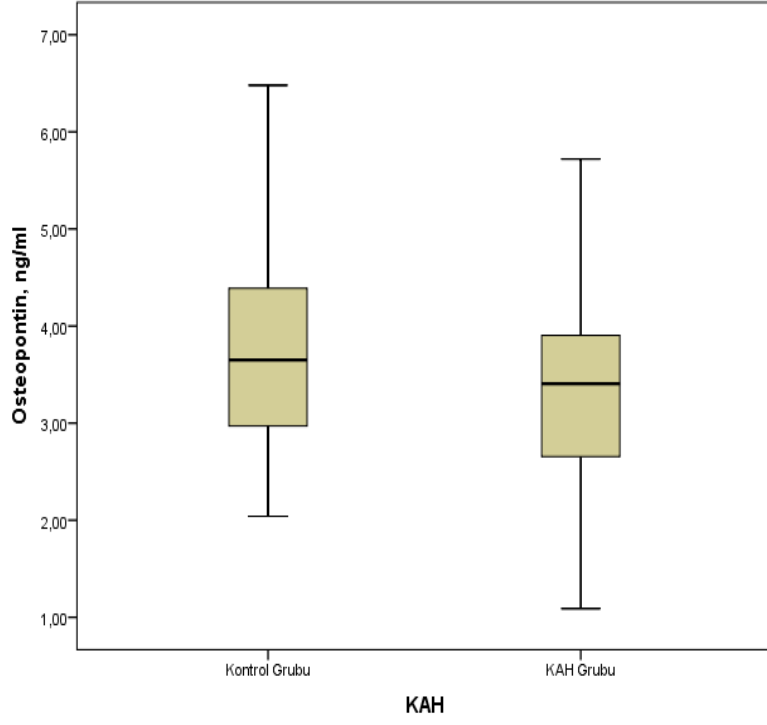
**Grafik 1.** KAH ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



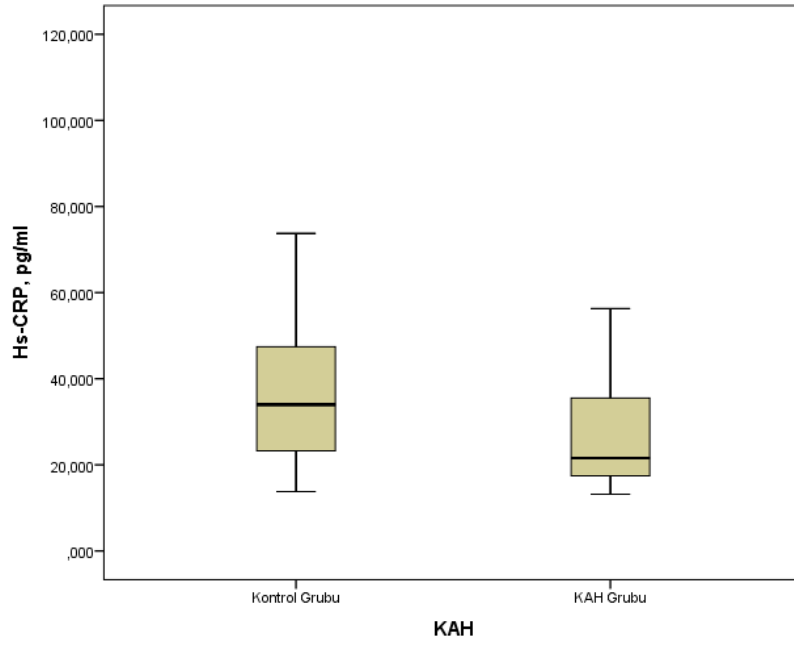
**Grafik 2.** KAH ile Klotho Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



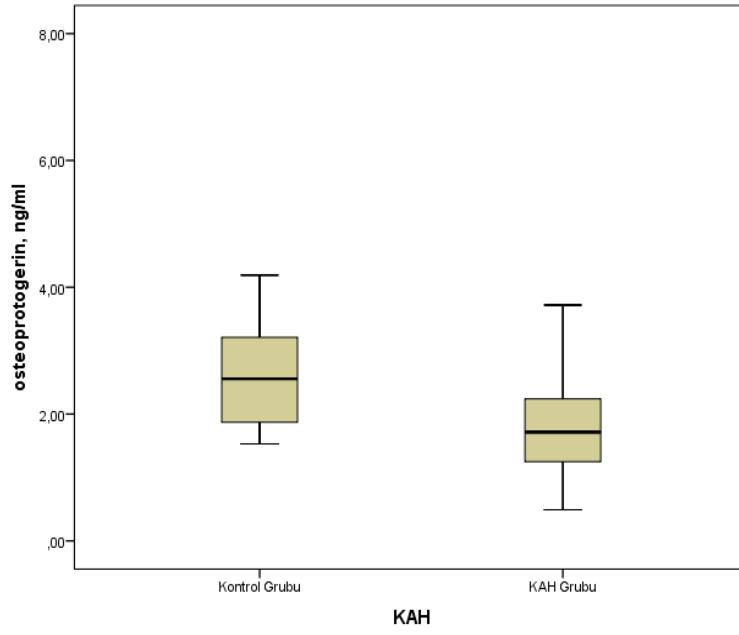
**Grafik 3.** KAH ile Fetuin-A Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 4.** KAH ile OPN Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 5.** KAH ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 6.** KAH ile OPG Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği

Çalışmaya dâhil edilen KAH grubu, koroner anjiyografi sonrası düşük ve orta-yüksek SYNTAX skoru olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu ve SYNTAX tertilleri karşılaştırıldı. Düşük SYNTAX skoruna sahip 29 hastanın, yaş ortalaması  $65,0 \pm 7,79$  yılı ve 15'i (%51.7) erkekti. 24'ünde(%82.8) HT, 11'inde(%37.8) DM hastalığı bulunmaktaydı. Orta-yüksek SYNTAX skoruna sahip 23 hastanın ise yaş ortalaması  $61,73 \pm 10.60$  yılı ve 17'si(%73.9) erkekti. 15'inde(%65.2) HT, 5'inde(%21.7) DM hastalığı bulunmaktaydı. Diğer değişkenlerin, gruplar arasında karşılaştırılması **Tablo 10'**da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Kontrol Grubu, Düşük SYNTAX ve Orta -Yüksek SYNTAX Skoru Gruplarının Değişkenlerle Karşılaştırılması

Değişken	Kontrol n: 30	Düşük SS n: 29	Orta-yüksek SS n: 23
Yaş, yıl	60.43±7.32	65.06±7.79	61.73±10.60
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.98±5.76	28.50±3.73	29.49±3.87
GFR, ml/dk	93.73±15.85	85.65±13.09	86.65±15.32
Sigara miktarı, p/y	2,83±8.06	7.98±15.10	7.60±12.39
Glukoz, mg/dL	113.13±45.87	119.79±43.57	123.34±66.51
Kreatinin mg/dL	0.71±0.16	0.87±0.21	0.90±0.15
Total Kolesterol mg/dL	196.63±36.69	171.34±41.52	168.43±31.98
HDL mg/dL	47.13±10.30	39.6±9.37	36.72±10.23
LDL mg/dL	114.22±27.38	96.44±39.33	90.61±25.31
Trigliserit mg/dL	162.83±60.81	191,93±90,33	183.04±96.31
Ürik Asit mg/dL	5.94±0.49	5.54±1.60	5.82±1.40
Ca, mg/dL	9.10±0.52	8.8±0.52	8.91±0.42
P, mg/dL	3.20±0.38	3.23±0,60	3.12±0.39
PTH, ng/L	58.18±32.31	65.3±44.09	76.95±33.50
Total Bilirubin mg/dL	0.57±0.24	0.70±0.38	0.66±0.22
Direk Bilirubin mg/dL	0.19±0.13	0.20±0.11	0.20±0.07
FGF-23, pg/ml	86.72±45.06	55.77±42.72	55.92±39.01
Klotho, mg/ml	22.48±6.89	11.2±6.42	12.98±5.98
Fetuin-A, mg/ml	169.85±41.58	144.77±49.85	135.07±38.98
OPN, mg/ml	3.79±1.02	3.73±1.46	3.20±0.90
OPG, mg/ml	2.74±1.13	1.98±1.00	1.81±0.87
Hs-CRP, pg/ml	38.99±21.87	33.64±28.75	28.03±15.38
Framingham RS	5.85±4.35	13.21±9.43	15.02±10.33
Syntax Skoru	0	11.37±5.21	27.95±5.35
Syntax II Skoru	0	29.28±8.16	29.29±8.41

Anatomik SYNTAX skoru ile değişkenler arasındaki korelasyon analizinde OPG( $r=0.378$ ,  $p=0.001$ ), FGF-23( $r=0.299$ ,  $p=0.008$ ), Fetuin-A( $r=0.254$ ,  $p=0.023$ ), Klotho( $r=0.469$ ,  $p<0.001$ ), PTH( $r=0.271$ ,  $p=0.014$ ), Total Kolesterol( $r=0.315$ ,  $p=0.004$ ), LDL( $r=0.328$ ,  $p=0.003$ ), HDL( $r=0.361$ ,  $p=0.001$ ), kreatinin ( $r=0.422$ ,  $p<0.001$ ) düzeyleri arasında ilişki saptandı. Hs-CRP( $r=0.190$ ,  $p=0.077$ ), OPN( $r=0.189$ ,  $p=0.089$ ),

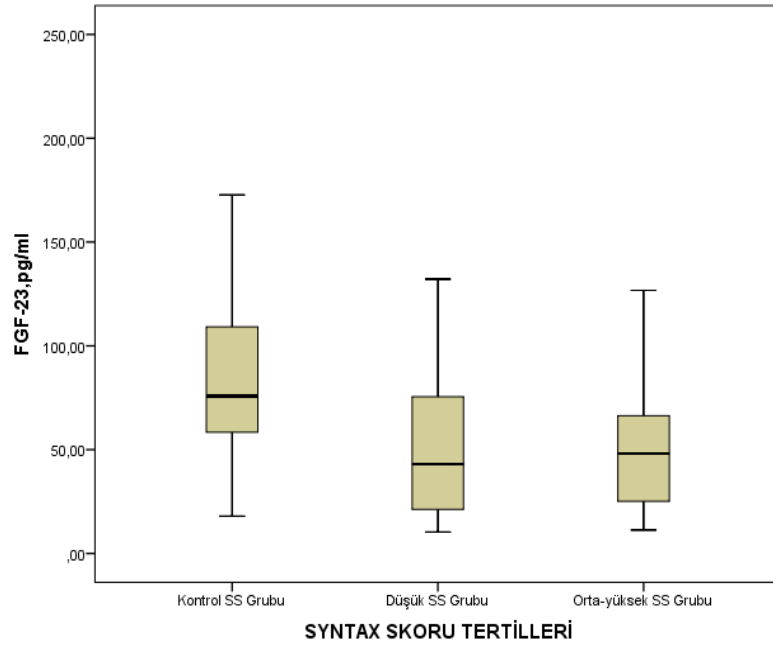
Ca( $r=0.194$ ,  $p=0.080$ ), P( $r=0.098$ ,  $p=0.381$ ) arasında korelasyon bulunamadı. (Tablo 11)

**Tablo 11.** SYNTAX Skoru ile Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

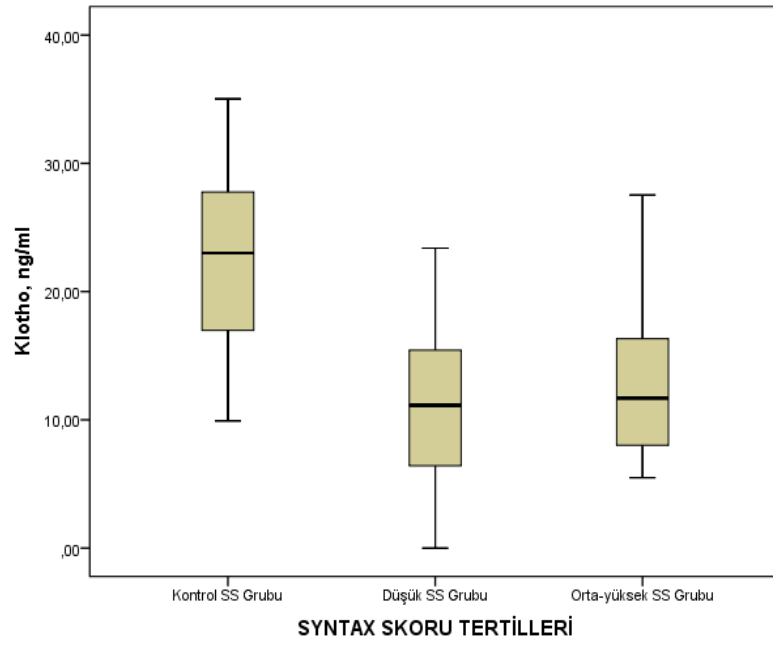
Değişkenler	r	P
GFR	0.217	0.05
BMI	0.050	0.656
SYNTAX –II Skor	0.770	<0.001
Heart Skor	0.232	0.036
Framingham RS	0.437	<0.001
Gensini Skor	0.936	<0.001
CIMT	0.337	0.02
OPG	0.378	0.001
OPN	0.189	0.089
Fetuin-A	0.254	0.023
Klotho	0.469	<0.001
Hs-CRP	0.190	0.077
FGF-23	0.299	0.008
Glukoz	0.052	0.640
Kreatinin	0.422	<0.001
PTH	0.271	0.014
P	0.098	0.381
Ca	0.194	0.080
Trigliserit	0.071	0.528
LDL	0.328	0.003
HDL	0.361	0.001
Total Kolesterol	0.315	0.004

SYNTAX Tertilleri ile VK' dan Sorumlu Serum Belirteç Düzeylerini Gösteren Boksör Torbası Grafikleri

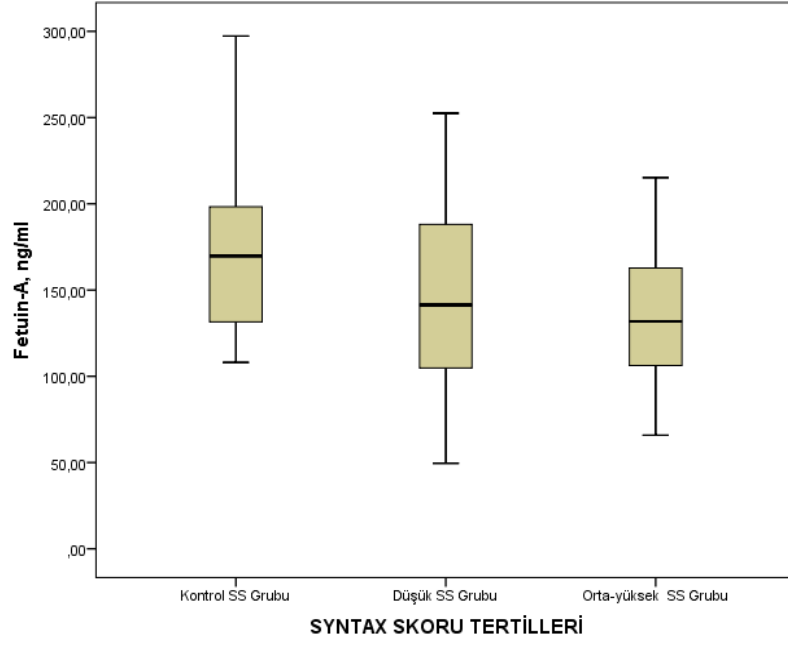




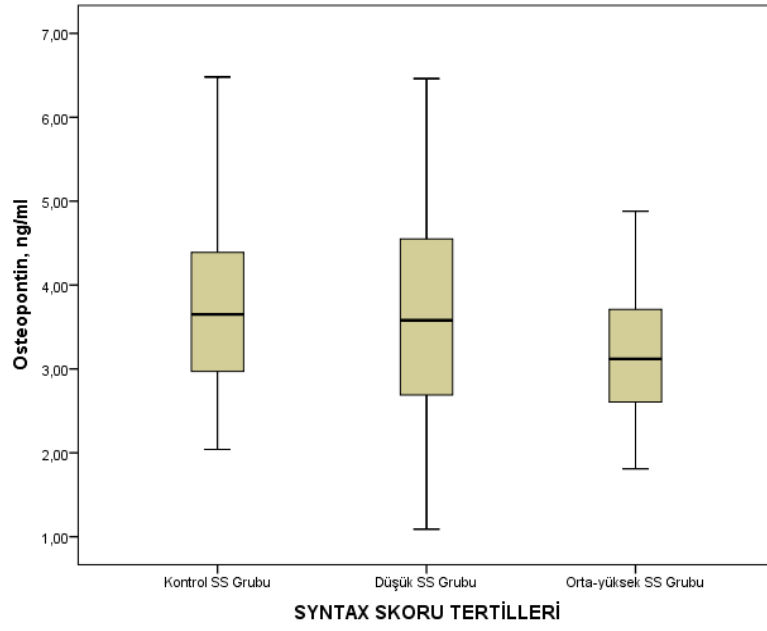
**Grafik 7.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile FGF-23 Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



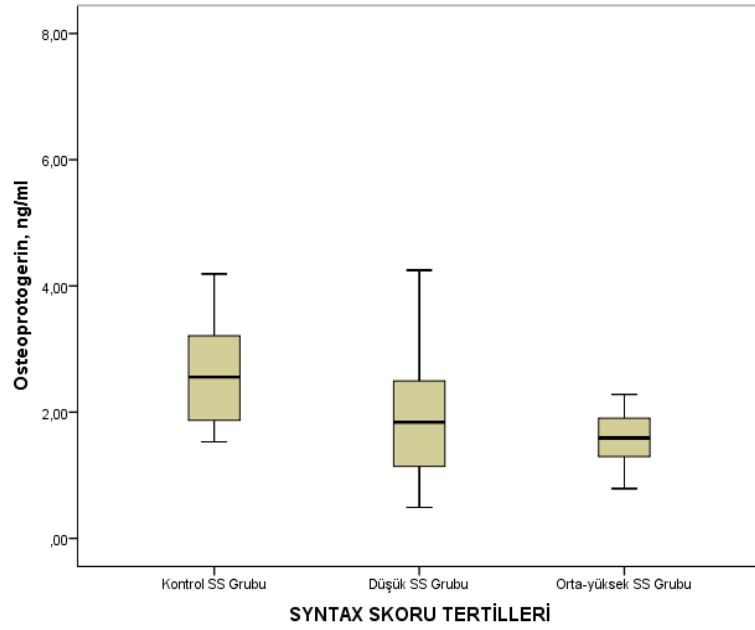
**Grafik 8.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile Klotho Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



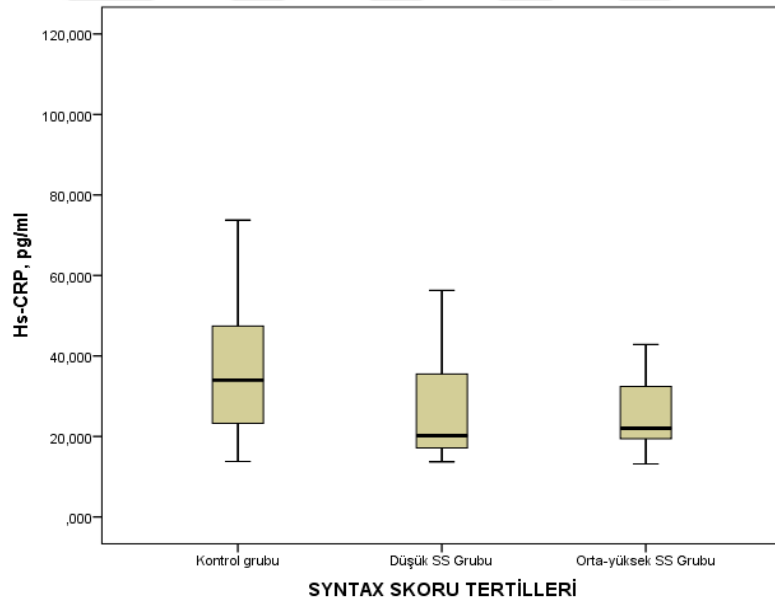
**Grafik 9.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile Fetuin-A Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 10.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile OPN Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 11.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile OPG Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği



**Grafik 12.** SYNTAX Skoru Tertilleri ile Hs-CRP Düzeyleri Arasındaki Boksör Torbası Grafiği

Hastaların laboratuvar değerleri, SYNTAX tertilleri ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HDL( $p=0.001$ ) ve LDL( $0.001$ ) düzeylerinde üç grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Ancak HDL( $p=0.553$ , GA: -3.747, 9.545) ve LDL düzeylerinin( $p=0.787$  GA:-15.279, 26.949) düşük SYNTAX skoru ve orta-yüksek

SYNTAX skoru grupları ile karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı.(**Tablo 12**)

**Tablo 12.** Katılımcıların Laboratuvar Değerlerinin, SYNTAX Tertilleri ve Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Değişkenler	SYNTAX Grup	SYNTAX Grup	p	%95 GA	
				Alt sınır	Üst Sınır
PTH	Kontrol	Düşük	0.741	-30.314	15.984
		Orta-Yüksek	0.170	-43.413	5.860
	Düşük	Kontrol	0.741	-15.984	30.314
		Orta-Yüksek	0.506	-36.432	13.208
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.170	-5.860	43.413
		Düşük	0.506	-13.208	36.432
Total Kolesterol	Kontrol	Düşük	0.029	2.09	48.483
		Orta-Yüksek	0.021	3.51	52.882
	Düşük	Kontrol	0.029	-48.48	-2.094
		Orta-Yüksek	0.958	-21.96	27.780
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.021	-52.88	-3.514
		Düşük	0.958	-27.78	21.960
HDL	Kontrol	Düşük	0.013	1.313	13.711
		Orta-Yüksek	0.001	3.814	17.009
	Düşük	Kontrol	0.013	-13.711	-1.313
		Orta-Yüksek	0.553	-3.747	9.545
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.001	-17.009	-3.814
		Düşük	0.553	-9.545	3.747
LDL	Kontrol	Düşük	0.085	-1.914	37.471
		Orta-Yüksek	0.023	2.655	44.571
	Düşük	Kontrol	0.085	-37.471	1.914
		Orta-Yüksek	0.787	-15.279	26.949
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.023	-44.571	-2.655
		Düşük	0.787	-26.949	15.279
TG	Kontrol	Düşük	0.371	-80.536	22.340
		Orta-Yüksek	0.653	-74.954	34.533
	Düşük	Kontrol	0.371	-22.340	80.536
		Orta-Yüksek	0.922	-46.264	64.039
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.653	-34.533	74.954
		Düşük	0.922	-64.039	46.264
Ca	Kontrol	Düşük	0.214	-0.090	0.533
		Orta-Yüksek	0.377	-0.147	0.518
	Düşük	Kontrol	0.214	-0.535	0.091
		Orta-Yüksek	0.967	-0.364	0.300
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.377	-51.899	0.145
		Düşük	0.967	-0.301	0.364
P	Kontrol	Düşük	0.958	-0.338	0.261
		Orta-Yüksek	0.811	-0.237	0.396
	Düşük	Kontrol	0.958	-0.266	0.330
		Orta-Yüksek	0.658	-0.204	0.433
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.811	-0.399	0.233
		Düşük	0.658	-0.438	0.201

SYNTAX tertilleri ile kontrol grubunda hesaplanan skorlama sistemlerinin ve LVEF'nin üç grup arasındaki karşılaştırılmasında, Heart skoru( $p<0.001$ ), Framingham risk skoru( $p<0.001$ ), Gensini skoru ( $p<0.001$ ), SYNTAX II skoru( $p<0.001$ ), LVEF ( $p<0.001$ ) açısından anlamlı ilişki saptandı. Ancak, SYNTAX II skorunda( $p=1.000$  GA: -4.396, 4.386) ile LVEF( $p=0.389$ , GA:-10.740, 3.097) düşük ile orta-yüksek SYNTAX skorlu hastalar arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Heart skorunda( $p<0.001$  GA:0.440,1.485) ise yalnızca kontrol grubu ve düşük SYNTAX skoruna sahip hastalar arasında anlamlı ilişki saptandı. (**Tablo 13**)

**Tablo 13.** SYNTAX Tertilleri ile Kontrol Grubunda Hesaplanan Skorlama Sistemlerinin ve LVEF'nin Üç Grup Arasındaki İlişkisi

Değişkenler	SYTANX Grup	SYNTAX Grup	P	%95 GA	
				Alt sınır	Üst Sınır
Heart Skor	Kontrol	Düşük	<0.001	-1.485	-0.446
		Orta-Yüksek	0.183	-0.970	0.148
	Düşük	Kontrol	<0.001	0.440	1.485
		Orta-Yüksek	0.056	-0.011	1.109
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.183	-0.141	0.970
		Düşük	0.056	-1.109	0.011
Framingham Risk Skor	Kontrol	Düşük	0.002	-12.771	-2.489
		Orta-Yüksek	<0.001	-14.917	-3.974
	Düşük	Kontrol	0.002	2.489	12.771
		Orta-Yüksek	0.712	-7.328	3.696
	Orta-Yüksek	Kontrol	<0.001	3.974	14.917
		Düşük	0.712	-3.696	7.328
SYNTAX Skor	Kontrol	Düşük	<0.001	-13.990	-8.768
		Orta-Yüksek	<0.001	-30.735	-25.177
	Düşük	Kontrol	<0.001	8.768	13.990
		Orta-Yüksek	<0.001	-19.376	-13.777
	Orta-Yüksek	Kontrol	<0.001	25.177	30.735
		Düşük	<0.001	13.777	19.376
SYNTAX II Skor	Kontrol	Düşük	<0.001	-33.381	-25.190
		Orta-Yüksek	<0.001	-33.650	-24.932
	Düşük	Kontrol	<0.001	25.190	33.381
		Orta-Yüksek	1.000	-4.396	4.386
	Orta-Yüksek	Kontrol	<0.001	24.932	33.650
		Düşük	1.000	-4.386	4.396
Gensini Skor	Kontrol	Düşük	<0.001	-35.304	-13.557
		Orta-Yüksek	<0.001	-65.833	-42.688
	Düşük	Kontrol	<0.001	31.557	35.304
		Orta-Yüksek	<0.001	-41.488	-18.171
	Orta-Yüksek	Kontrol	<0.001	42.688	65.833
		Düşük	<0.001	18.171	41.488
LVEF	Kontrol	Düşük	<0.001	6.340	19.246
		Orta-Yüksek	0.007	2.104	15.839
	Düşük	Kontrol	<0.001	-19.246	-6.340
		Orta-Yüksek	0.389	-10.740	3.097
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.007	-15.839	-2.104
		Düşük	0.389	-3.097	10.740

**Tablo 14.** Tablodaki Serum Belirteçlerinin, SYNTAX Tertilleri ve Kontrol Gruplarıyla Karşılaştırılması

Değişkenler	SYTANX Grup	SYTANX Grup	p	%95 GA	
				Alt sınır	Üst Sınır
FGF-23	Kontrol	Düşük	0.022	3.733	58.176
		Orta-Yüksek	0.035	1.783	58.820
	Düşük	Kontrol	0.022	-58.176	-3.733
		Orta-Yüksek	1.000	-29.171	28.865
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.035	-59.820	-1.783
		Düşük	1.000	-28.865	29.171
Klotho	Kontrol	Düşük	<0.001	7.216	15.502
		Orta-Yüksek	<0.001	5.173	13.824
	Düşük	Kontrol	<0.001	-15.502	-7.216
		Orta-Yüksek	0.572	-6.256	2.534
	Orta-Yüksek	Kontrol	<0.001	-13.824	-5.173
		Düşük	0.572	-2.534	6.256
Fetuin-A	Kontrol	Düşük	0.083	-2.559	52.713
		Orta-Yüksek	0.017	5.256	64.298
	Düşük	Kontrol	0.083	-52.713	2.559
		Orta-Yüksek	0.720	-20.263	39.664
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.017	-64.298	-5.256
		Düşük	0.720	-39.664	20.263
OPN	Kontrol	Düşük	0.977	-0.665	0.790
		Orta-Yüksek	0.167	-0.181	1.368
	Düşük	Kontrol	0.977	-0.790	0.665
		Orta-Yüksek	0.242	-0.249	1.311
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.167	-1.368	0.181
		Düşük	0.242	-1.311	0.249
OPG	Kontrol	Düşük	0.017	0.115	1.408
		Orta-Yüksek	0.004	0.259	1.611
	Düşük	Kontrol	0.017	-1.408	-0.115
		Orta-Yüksek	0.821	-0.518	0.865
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.004	-1.611	-0.259
		Düşük	0.821	-0.865	0.518
Hs-CRP	Kontrol	Düşük	0.649	-9.036	19.731
		Orta-Yüksek	0.208	-4.345	26.270
	Düşük	Kontrol	0.649	-19.731	9.036
		Orta-Yüksek	0.661	-9.807	21.036
	Orta-Yüksek	Kontrol	0.208	-26.270	4.345
		Düşük	0.661	-21.036	9.807

Hastaların VK' dan sorumlu serum belirteç seviyelerinin, SYNTAX Tertilleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasında FGF-23(P=0.012), Klotho(p=0.001), Fetuin-A (p=0.015), OPG (p=0.002) düzeyleri ile üç grup arasında anlamlı ilişki bulundu. Ancak serum FGF-23 (p=1.000 GA: -29.171, 28.865), Klotho (p=0.572, GA: -6.256, 2.534),

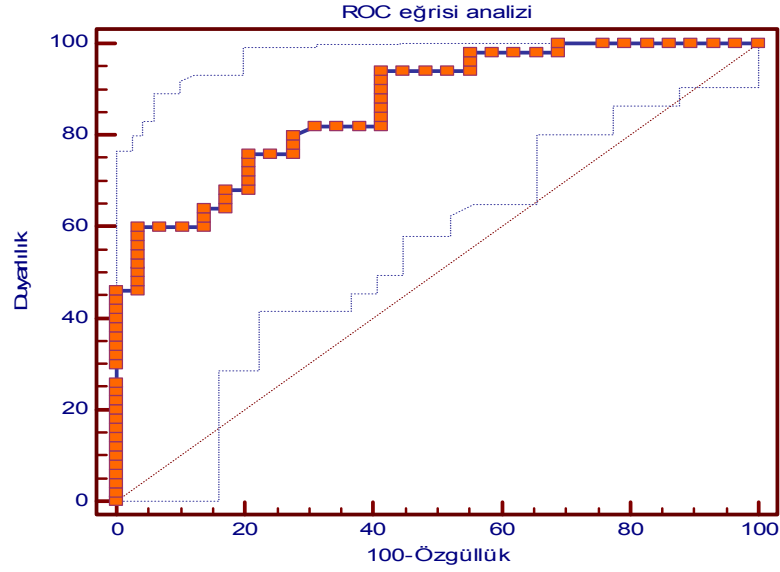
Fetuin-A ( $p=0.720$  GA:-20.263, 39.664) ve OPG düzeylerinde ( $p=0.821$ , GA:-0.518, 0.865) düşük ve orta-yüksek SYNTAX skoru grupları arasında ilişki izlenmedi. OPN ( $p=0.151$ ), Hs-CRP ( $p=0.236$ ) belirteçlerinde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde Klotho( $p=0.025$ , OR=0.542, GA: 0.317, 0.926 ) ve HT( $p=0.004$ , OD=34.598, GA:1.054, 1135.657) KAH'ın bağımsız prediktörü olarak bulundu. (**Tablo 15**)

**Tablo 15.** SYNTAX Skoru ve Değişkenler Arasındaki Lojistik Regresyon Analizi

Değişkenler	OR	P	%95 GA	
			Alt sınır	Üst Sınır
Cinsiyet	0.324	0.416	0.021	4.909
Hipertansiyon	34.598	0.004	1.054	1135.657
GFR	1.177	0.118	0.959	1.444
HDL	0.737	0.050	0.544	1.000
LDL	0.995	0.904	0.920	1.077
FGF-23	0.963	0.078	0.923	1.004
Klotho	0.542	0.025	0.317	0.926
Fetuin-A	0.995	0.794	0.960	1.032
OPN	1.108	0.811	0.291	4.214
OPG	0.180	0.123	0.020	1.595
Hs-CRP	1.021	0.630	0.937	1.113
LVEF	0.771	0.154	0.539	1.103

Klotho 12.35 ng/ml değeri %60 duyarlılık ve %96.55 özgüllük ile KAH varlığını predikte eder. ( $p<0.001$ , Eğri altında kalan alan= 0.864, %95 GA= 0.768, 0.931)



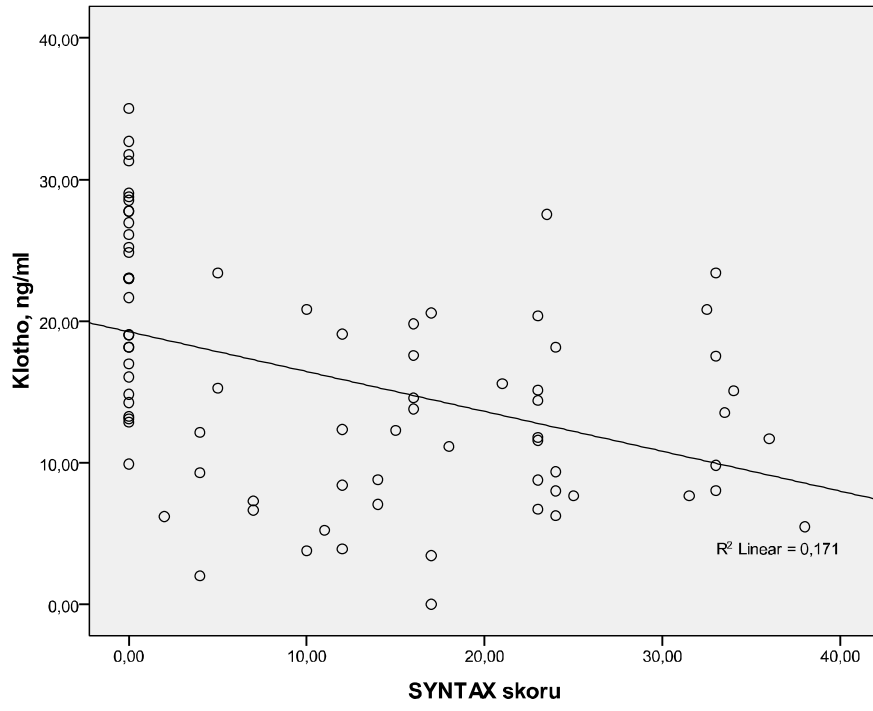
**Grafik 13.** Klotho Roc Eğrisi Analizi Grafığı

Yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde Klotho, SYNTAX skorunun bağımsız prediktörü olarak bulundu. ( $p=0.016$ ,  $B:-0.275$ , %95 GA  $:-0.707$ ,  $-0.076$ ). Tablo 16'daki diğer serum belirteçleri, SYNTAX skorunun bağımsız prediktörü olarak bulunmadı. (Tablo 16)

**Tablo 16.** SYNTAX Skoru ve Değişkenler Arasındaki Lineer Regresyon Analizi

Değişkenler	B	P	%95 GA	
			Alt sınır	Üst Sınır
Kreatinin	0.139	0.260	-6.333	23.009
HDL	-0.231	0.073	-0.521	0.024
LDL	-0.087	0.449	-0.117	0.053
PTH	0.192	0.067	-0.004	0.124
KİMK	-0.054	0.604	-45.711	26.778
FGF-23	-0.044	0.690	-0.069	0.046
Klotho	-0.275	0.016	-0.707	-0.076
Fetuin-A	-0.047	0.697	-0.073	0.049
OPN	-0.063	0.566	-2.820	1.556
OPG	-0.099	0.438	-3.766	1.651
Hs-CRP	-0.055	0.643	-0.911	0.146





**Grafik 14.** SYNTAX skor ve Klotho Arasındaki Lineer Regresyon Analizi Grafiği

## 5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalık dünyada ölümlerin başlıca sebebidir. Bu hastalıkla ilişkili olduğu düşünülen birçok serum belirteçleri tanımlanmıştır. FGF-23 bunlardan birisidir. FGF-23 KBH' de artan ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu düşünülen belirteçtir. Lutsley ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 11639 katılımcı izlenmiş ve bu katılımcılar uzun süreli takip edilmiş. Normal böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda da yükselmiş serum FGF-23 düzeylerinin KAH, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (82) Julia, J. Scialla ve arkadaşlarının 3860 denekle yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında KBH olanlarda yükselmiş FGF-23 düzeylerinin konjestif kalp yetmezliği olan hastalarla ilişkisi gösterilmiştir. (83) FGF-23'ün aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen bazı çalışmalarda aterosklerozun diğer risk faktörleri ile ilişkisi göz ardı edilmiştir. Turan M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya 229 hasta dahil edilmiş. Aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK ile serum FGF-23 düzeyleri karşılaştırılmış. Ancak, FGF-23'ün aterosklerotik hastalıkla olan ilişkisi zayıf bulunmuştur. (84)

Bizim çalışmamızda ise serum FGF-23 düzeyleri ve KAH arasında negatif yönde bir ilişki saptandı. Çalışmalarda, DM ve HT hastalığı bulunanlarda serum FGF-23 düzeyinin yükseldiği biliniyor. Bizim çalışmamızda ise hipertansiyon, KAH grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü. DM hastalığı açısından da, kontrol grubu ve KAH grubu arasında fark saptanmaması, serum FGF-23 düzeyinin KAH ile negatif ilişkisini açıklamamaktadır. Ancak, kontrol grubundaki kadın katılımcıların hasta grubuna göre daha fazla olması, serum FGF-23 düzeyinin cinsiyete bağlı değişebileceği düşündürülebilir.

Klotho geni, yaşlanma baskılayıcı gen olarak bilinir ve bu gen trans membran bir proteini kodlar. Klotho geninden kodlanan trans membran proteinin dış kısmı kanla temas ederek, dolaşıma katılır. Vasoprotektif bir hormon olarak işlev görür. Düşük Klotho düzeylerinin aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. (64) Juan F Navarro-González ve arkadaşlarının 371 hastada yaptığı bir çalışmada epikardiyal arterlerdeki maksimum stenoz ve stenoz indeksi, yüksek Klotho konsantrasyonları olan hastalarda anlamlı olarak düşük izlendi. (85) Nursen Keleş ve arkadaşlarının yaptığı 50 tip 1 DM hastasının dâhil edildiği çalışmada Klotho ile aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK' a, brakial arterin akım aracılı dilatasyonuna ve epikardiyal yağ kalınlığına

bakılmış. Hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük serum Klotho düzeyi saptanmıştır. (86)

Bizim çalışmamızda ise serum Klotho düzeyi, KAH'ın ve SYNTAX skorunun bağımsız prediktörü olarak bulundu.

Fetuin-A karaciğer tarafından salgılanan çok fonksiyonlu bir molekül olup, negatif akut faz reaktanıdır. Fetuin-A, adiposit disfonksiyonunda rol oynar ve obezite, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. (87) Bütün bu özellikler aterosklerozu destekliyor gibi görünse de, kardiyovasküler hastalıklarda Fetuin-A'nın rolü karmaşıktır. Hermans ve arkadaşlarının diyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada Fetuin-A serum düzeyi ile kardiyovasküler mortalite oranları arasında ters yönlü bir ilişki saptanmıştır. (88) KAH bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada, Fetuin-A ile kalp kapak kalsifikasyonu arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur. Fetuin-A, KAH'da distrofik kalsifikasyon inhibitörü olarak görev yaptığı ortaya konmuştur. (89) Akın F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (KBTA) yapılan, 383 katılımcı dahil edildi. KBTA ile 208 katılımcıda KAH tespit edildi. KAH hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FGF-23 ve Fetuin-A düzeylerinde anlamlı artış saptandı. (90) Guarneri M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 105 hipertansiyonu olan hasta alındı. Bu hastalarda KİMK ve serum Fetuin-A düzeylerine bakıldı. Çalışmanın sonucunda serum Fetuin-A düzeyleri ve KİMK arasında anlamlı ilişki bulundu. (91)

Bizim çalışmamızda ise serum Fetuin-A düzeyi ile KAH ve SYNTAX skoru arasında negatif yönde bir ilişki bulundu. Serum Fetuin-A düzeylerinin KAH'da çelişkili sonuçlarının olması daha kapsamlı çalışmalarla bu belirtecin aydınlatılmasını sağlayabilir.

Osteopontin (OPN) aterosklerotik inflamatuvar ortamda önemli bir katılımcı olarak kabul edilen bir integrin bağlayıcı ligand, N-bağlı glikoproteindir. (92) İnsanlarda dolaşımdaki OPN düzeylerinin, koroner aterosklerozun şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. (93) Birçok çalışma yüksek plazma OPN düzeylerinin mayor istenmeyen kardiyak olaylar için artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Farelerle yapılan deneylerde düşük düzeydeki OPN seviyeleri aortik aterosklerozların boyutunda azalmaya neden olmakla kalmamış aynı zamanda aterosklerotik plağın ömrünü de azaltmıştır. (94) Sadece primer aterosklerotik süreçte değil, aynı zamanda revaskülarizasyon sonrası arteriyel restenozda da rol oynadığı kanıtlanmıştır. Safen ven grefti kullanılarak karotis artere bypass yapılan büyük beyaz

domuzlarda, greftte proliferasyon yapan hücre nükleer antijeni ve matriks metalloproteinazları (MMPs) ekspresyonu ile birlikte erken OPN indüksiyonu tespit edilmiş. (95) Bu, OPN'nin neointimal hiperplazi konusunda bir rolü olduğunu düşündürebilir. Abdel-Azeez ve arkadaşları plazma OPN düzeylerinin koroner arter hastalığının şiddetini yansıttığını gösterdi. (96) Berezin ve ark. OPN'nin koroner aterosklerozun bir belirteci olarak işlev görebileceğini vurgulamıştır. Ayrıca, Tip 2 DM'li hastalarda plazma OPN düzeylerinin asemptomatik hastalarda KAH'ın uzaması ile pozitif korelasyonunu göstermiştir. (97) OPN'nin koroner aterosklerotik yükü yansıttığı ileri sürülebilir. Bu fikir, OPN'nin plazma düzeylerinin, koroner arter by-pass greftleme ameliyatından 72 saat sonra anlamlı ölçüde azaldığını gösteren bir çalışma ile desteklenmektedir. (98) Wendelin-Saarenhovi M arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada asemptomatik genç erişkinlerde OPN seviyeleri ile aterosklerozun erken vasküler belirteçleri arasında bir ilişki olmadığını kanıtlamış ve bu da OPN'nin vasküler yapı ve işlevdeki prelinik aterosklerotik değişikliklerle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. (99)

Bizim çalışmamızda ise OPN düzeylerinin KAH ile ilişkisinin olmadığı bulundu. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ve serum OPN düzeylerinin KAH risk faktörleri ile ilişkisinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

OPG, tümör nekrozis faktör reseptör süper ailesinin bir üyesidir. OPG ile bilgiler çelişkilidir. Aterosklerozun bir belirteci olarak gösterilmektedir. (100) Troms ve arkadaşlarının önceden miyokard enfarktüsü ve iskemik inme olmaksızın genel popülasyondan alınan 6265 kişiyi kapsayan çalışmasında, artmış serum OPG'nin, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, total mortalite ve iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm riski ile ilişkili olarak arttığı saptanmış. (101) Lieb ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 3250 katılımcının serum OPG'si ölçüldü. Çalışma ortalama 4.6 yıl sürdü. Artan serum OPG'nin KVH ve mortaliteyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu. (102) Kopenhag Şehri Kalp Çalışmasında, yaklaşık 6000 kadın ve erkekten oluşan geniş bir toplum temelli, kesitsel nüfus çalışması yakın zamanda, OPG düzeylerinin geleneksel risk faktörleriyle (HT, DM, hiperkolesterolemi, sigara içimi), subklinik ateroskleroz, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. (103) Callegari Bir ve arkadaşlarının farelerle yaptığı bir çalışmada damar duvarından türetilen OPG'nin, kemik dönüşümünden bağımsız olarak lezyon ilerleyişini ve vasküler kalsifikasyonu yavaşlatmaya yeterli olduğunu göstermiştir. (104) İnflamasyon, hem abdominal aort anevrizmasının hem de aterosklerozun ortak bir

özelliğidir. Bumdelger B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yükselmiş serum OPG düzeylerinin abdominal aort anevrizmasını önleyebileceği gösterilmiştir. (105)

Bizim çalışmamızda ise serum OPG düzeyleri ile KAH ve SYNTAX skoru arasında negatif yönde bir ilişki bulundu. Serum OPG'nin daha fazla sayıda çalışmamalarla KAH ile ilişkisi aydınlatılmalıdır.

Koroner arter hastalığının risk faktörlerini ve inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisi bilmek çok önemlidir. Bu belirteçlerden biri, koroner arter aterosklerozlu hastalarda arttığı düşünülen Hs-CRP' dir. (106) Mohammad Mehdi Razban ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KAH'da Hs-CRP'nin rolü değerlendirildi. 102 hastada serum Hs-CRP düzeyleri ile koroner lezyonların şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren Gensini skorlama sisteminin karşılaştırıldı. Serum Hs-CRP düzeyleri ile koroner arterlerdeki hastalığın şiddeti ve anjiyografik dereceleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. (107)

Hs-CRP, artmış ateroskleroz progresyon riskine sahip olanları ayırt etmek için yararlı bir belirleyicidir. Liao H arkadaşlarının yaptığı çalışmada 160 katılımcının KİMK ve plazma Hs-CRP seviyeleri ölçüldü. Tüm katılımcılara her 6 ayda bir, ultrasonografi ile KİMK ölçümü yapıldı. 24 aylık takip sonunda KİMK artışı ve kompozit kardiyovasküler son noktalar karşılaştırıldı. KİMK artışı ve Hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. (108)

Çalışmalarda ölçülen serum Hs-CRP düzeylerinin aterosklerotik kalp hastalığına ilişkin verileri çelişkilidir. Bizim çalışmamızda ise serum Hs-CRP düzeylerinin KAH ile ilişkisinin olmadığı saptandı. Bu konuda çok sayıda hasta içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın görece az sayıda hasta ile yapılmış bir çalışma olması, kontrol grubunun tamamen sağlıklı bireylerden oluşmaması, cinsiyet dağılımının eşit olmaması, yaş ortalamasının yüksek olması ve daha önce bu konuya ilişkin yeterli sayıda referans çalışma olmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır.



## 7. SONUÇLAR

Sonuç olarak; Serum Fetuin-A , OPG, FGF-23 düzeyleri KAH ve yaygınlığının prediktörleridir. Serum Hs-CRP ve OPN düzeylerinin KAH ile ilişkisi gösterilemedi. Serum Klotho düzeyleri ise KAH'ın ve yaygınlığının bağımsız prediktörü olarak bulundu. İlerleyen zamanlarda, Klotho özgülüğünün yüksek olmasından dolayı KAH dışlanmasında kullanılan rutin bir belirteç olabilir.



## KAYNAKLAR

1. A, Maseri. *Ischemic Heart Disease*. New York, Churchill Livingstone : In A Rational Basis for Clinical Practise and Clinical Research, N Engl J Med 1997; 336:384-385.
2. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M. *The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease*. EuroIntervention 2005 Aug; 1(2):219-27.
3. Murray CJ, Lopez AD. *Global mortality, disability, and the contribution of riskfactors*. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349 (9063) :1436–1442.
4. George SJ, Johnson J. *Pathogenesis of Atherosclerosis*. Atherosclerosis Molecular and Cellular Mechanisms, Volume 1-2.pp. 75-78.
5. R, Ross. *Atherosclerosis—an inflammatory disease*. N Engl J Med 1999; 340(2):115-126.
6. Ross R, Glomset JA. *The pathogenesis of atherosclerosis*. N Engl J Med. 1976; 295(7):420-425.
7. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et al. *Beyond cholesterol, modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity*. N Engl J Med 1989; 320(14):915-924.
8. J.C, Kaski. *Atheromatous plaque location and arterial remodelling*. Eur Heart J 2003; 24(4):329-336.
9. Pratty F, Arbustini E, Laberlarte A, et. al. *Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distrubition. A permissive role of pericardial fat? Athree dimentional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions*.Eur Heart J 2003; 24(4):329-336.
10. Schwenke DC, Carew TE. *Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol fed-rabbits*. II. Selective retention LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989; 9(6):908-918.
11. Sary HC, Chandler A, Dinsmore R, et. al. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis*. American Heart Association. Circulation 1995; 92(5):1355-1361.



12. Poddar R, Sivasubramanian N, Di Bello PM, et al. *Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells. Implications for vascular disease.* *Circulation* 2001; 103(22):2717-2723.
13. P, Weisberg. *Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology.* *Atherosclerosis* 1999; 147(1):3–10.
14. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. *Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease.* *Am J Cardiol* 1997; 80(5A):5–9.
15. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et. al. *Lyssosomal cysteine proteases in atherosclerosis.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8):1359–1366.
16. A, Maseri. *Ischemic Heart Disease.* New York, Churchill Livingstone : In A Rational Basis for Clinical Practise and Clinical Research 1995; Chapter 2.
17. Disease, Braunwald's Heart. *Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition* p1281, p1243.
18. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. *Extend and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patient with suspected coronary artery disease.* *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464-71.
19. Organization, World Health. *The World Health Report 2002- Reducing risks to health, promoting healthy life.* 2002.
20. Charles h, Hennekens MD. *Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risc factors.* *Circulation.* 1998; 97: 1095-1102.
21. Vaccarino, V, Krumholz, HM, Berkman, LF, Horwitz, RI. *Sex differences in mortality after myocardial infarction.* *Circulation* 1995; 91: 1861.
22. EJ, Topol. *Textbook of Cardiovascular Medicine,* (Çev: Kozan N) s 2-12. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri, 2008.
23. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction. the Framingham Study. *Ann Inter Med* 1991; 115: 687-93.
24. Coope R, Cutter J, Designe-Nickens p, et al. *Trends and disparities in coronary heart cardiovascular disease, stroke, and other cardiovascular diseases in*

- United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation 2000; 102: 313747.*
25. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, ark. *TEKHARF*. İstanbul : Türk Halkının Kalp Sağlığı, 2007.
  26. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. *on behalf of the ESC Task Force on Cardiovascular mortality. Eur Heart J, Vol. 18, August 1997*
  27. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark. *Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri taraması: 3. Kalp Hastalıkları prevalansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19: 26-33.*
  28. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, ve ark. *TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2004; 32: 611-17.*
  29. Hansson G, Nilsson J. *Pathogenesis of atherosclerosis: Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited, 1(1):1-12, 2001.*
  30. N, Koylan. *Koroner kalp hastalığı epidemiyolojisi, lipid düşürücü ilaç ile ilgili büyük klinik çalışmalar : Türk Klin Kardiol Der,13( ek 1): 9-20, 2000.*
  31. Goran K, Anna-Karin L. *Inflammation and Atherosclerosis. Cecil Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.,1:297–329, 2006.*
  32. Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC. *Progression of coronary atherosclerosis. Circulation 1981; 63: 519-26.*
  33. Moise A, Lesperance J, Theroux P. *Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease. Analysis of 313 on-operated patients. Am J Cardiol 1984 Volume 54, Issue 10, p. 1176–1181*
  34. F, Loop. *Progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 1984; 311: 851-3.*
  35. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, et al. *Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Clin Invest 1983; 71:1854-66.*
  36. GG, Gensini. *A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol 1983; 51: 606.*
  37. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. *The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-*

- II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. J Am Coll Cardiol* 2004 May ; 43(10):1743-51.
38. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, Morel MA, van Hout BA. *Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med.* 2001; 344:1117-24.
  39. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. *Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Lancet* 1995; 346:1184-9.
  40. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. *A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1293-304.
  41. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort F, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME. *TAXUS-II Study Group. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. Circulation* 2003; 108(7):788-794.
  42. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. *SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med.* 2003; 349:1315-23.
  43. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med,* 2009. 360(10): p. 961-72.
  44. Committee, American Heart Association Grading *Coronary Artery Disease Reporting System. Circulation* 1975; 51:31-3.
  45. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M,

- Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA, Hugenholtz PG. *The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study)*. : Semin Interv Cardiol. 1999; 4(4):209-19.
46. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD, Peterson KL, Reeves TJ, Williams DO, Winters WLJ. *Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures*. Circulation 1988; 78:486-502.
  47. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, Tijssen JG, Kiemeneij F, Slagboom T, Wieken R, Tangelder G, Serruys PW. *Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison*. Am Heart J. 2004; 148:467-74.
  48. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, Mathey D, Sievert H, Rutsch W, Buchwald A, Marco J, Al-Kasab SM, Pizulli L, Hamm C, Corcos T, Reifart N, Hanrath P, Taeymans Y. *Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study)*. Am J Cardiol. 1997; 80:1419-23.
  49. Sianos G, Morel M, Kappetein A, Morice M, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell M, Mohr F, Serruys P. *The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease*. EuroIntervention, 2005; 1: p. 219-227.
  50. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A. *Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II*. Lancet 2013 Feb ; 381(9867):639-50.
  51. Parvin Tajik, Katrien Oude Rengerink, Ben Willem Mol, Patrick M Bossuyt. *SYNTAX score II*. The Lancet, Volume 381, Issue 9881, 1–7 June 2013, p. 1899.
  52. Leu HJ, Brunner U. *Calcified and ossified phlebosclerosis*. VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten. 1992; 21(1):11-4.
  53. Smith JC, Stanton LW, Kramer NC, Parrish AE. *Nodular pulmonary calcification in renal failure*. : Report of a case. The American review of

- respiratory disease. *American Review of Respiratory Disease* 1969; 100(5):723-8.
54. De Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, Druke TB, Massy ZA, Jorgetti V. *Vascular calcification in chronic kidney disease: a review. Jornal brasileiro de nefrologia.* Orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia 2013; 35(2):147-61.
  55. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. *Medial vascular calcification revisited: review and perspectives.* *European heart journal.* 2014; 35(23):1515-25.
  56. Gusbeth-Tatomir P, Covic A. *Causes and consequences of increased arterial stiffness in chronic kidney disease patients.* *Kidney & blood pressure research.* 2007; 30(2):97-107.
  57. CM, Giachelli. *Mechanisms of vascular calcification in uremia.* *Seminars in nephrology.* 2004; 24(5):401-2.
  58. Jablonski KL, Chonchol M. *Vascular calcification in end-stage renal disease.* : Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis 2013;17 Suppl 1:S17-21.
  59. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. *Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein.* *Nature* 1997; 386:78-81.
  60. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E *Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo.* *J Exp Med* 2002; 196:1047-55.
  61. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. *The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification.* *J Clin Invest* 2003; 112:357-66.
  62. P, Collin-Osdoby. *Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin.* *Circ Res* 2004; 95:1046-57
  63. Hruska KA, Mathew S, Saab G. *Bone morphogenetic proteins in vascular calcification.* *Circ Res* 2005; 97:105-14.

64. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. *Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.* Nature 1997; 390:45-51.
65. Hu MC, Shi M, Zhang J, Qui-ones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. *Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease.* J Am Soc Nephrol 2011 22:124-36.
66. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlström H, Larsson A, Lind L, et al. *Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community.* Nephrol Dial Transplant 2009; 24:3125-31.
67. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. *High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients.* Nephrol Dial Transplant 2009; 24:2792-6.
68. Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, Lenglet A, Lemke HD, Choukroun G, et al. *European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages.* Osteoporos Int 2012; 23:2017-25.
69. Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL, Yun TJ, Clark EA, Giachelli CM. *Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF-κB-dependent survival factor for endothelial cells.* J Biol Chem 2000; 275:20959–62.
70. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T et al. *Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-κB ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary smooth muscle cells.* Biochem Biophys Res Commun 2001; 280:334–9.
71. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A et al. *Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease.* Circulation 2004; 109:2175-80.
72. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. *Molecular and cellular biology of osteopontin: potential role in cardiovascular disease.* Trends Cardiovasc Med 1995; 5:88-95.
73. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. *Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease.* Atherosclerosis 2003; 170:333-7.

74. Mori, K., M. Emoto, and M. Inaba. *Fetuin-A: a multifunctional protein*. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2011; 5(2): p. 124-46.
75. Lebreton, J.P. *Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant*. *J Clin Invest*, 1979; 64(4): p. 1118-29.
76. P. Stenvinkel, K. Wang, A.R. Qureshi, et al. *Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin*. *Kidney Int.*, 67 (2005), pp. 2383-2392.
77. M.K. Jensen, T.M. Bartz, K.J. Mukamal, et al. *Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study*. *Diabetes care*, 36 (2013), pp. 1222-1228.
78. Ix, J.H., et al. *Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study*. *Circulation* 2007; 115(19): p. 2533-9.
79. Silva, D. and A. Pais de Lacerda. *High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease*. *Rev Port Cardiol*, 2012; 31(11): p. 733-745.
80. Gilstrap, L.G. and T.J. Wang. *Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention*. *Clin Chem*, 2012; 58(1): p. 72-82.
81. Buckley, D.I., et al. *C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med*, 2009; 151(7):483-95.
82. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, Loehr LR, Eckfeldt JH, Coresh J. *Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jun 10; 3(3):e000936.
83. Julia J. Scialla, Huiliang Xie, Mahboob Rahman, Amanda Hyre Anderson. *Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD*. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb; 25(2): 349–360.
84. Turan MN, Kircelli F, Yaprak M, Sisman AR, Gungor O, Bayraktaroglu S, Ozkahya M, Asci G, Floege J. *FGF-23 levels are associated with vascular calcification, but not with atherosclerosis, in hemodialysis patients*. *Int Urol Nephrol*. 2016 Apr; 48(4):609-17.

85. uan F Navarro-González, Javier Donate-Correa, Mercedes Muros de Fuentes, Horacio Pérez-Hernández. *Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease.* J : BMJ Journals, Volume 100, Issue 1.
86. Keles N, Dogan B, Kalcik M, Caliskan M, Keles NN, Aksu F. *Is serum Klotho protective against atherosclerosis in patients with type 1 diabetes mellitus?* J Diabetes Complications. 2016 Jan-Feb; 30(1):126-32.
87. Vörös K, Cseh K, Kalabay L. *The role of fetuin-A in cardiovascular diseases.* Orv Hetil. 2014 Jan 5; 155(1):16-23.
88. Hermans, M.M., et al., *Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients.* Kidney Int, 2007; 72(2): p. 202-7.
89. Ix, J.H., et al., *Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study.* Circulation, 2007; 115(19): p. 2533-9
90. Akin F, Celik O, Altun I, Ayca B, Diker VO, Satilmıs S, Sahin C. *Relationship of fibroblast growth factor 23 and fetuin--A to coronary atherosclerosis.* J Diabetes Complications 2015 May-Jun; 29(4):550-5.
91. Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, Arsena R, Mulè G, Vaccaro F, Luna C, Cerasola G, Cottone. *Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients.* S.Hypertens Res. 2013 Feb; 36(2):129-33.
92. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. *Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival.* J Clin Invest. 2001 May; 107(9):1055-61.
93. TalyaWolak. *Osteopontin – A multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease.* : Atherosclerosis Volume 236, Issue 2, October 2014, Pages 327-337.
94. D. Bruemmer, A.R. Collins, G. Noh, W. Wang, M. Territo, S. Arias-Magallona. *Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin-deficient mice.* Clin Invest, 112 (2003), pp. 1318-1331.
95. N. Kang, C.S. Ng, J. Hu, Z.B. Qiu, M.J. Underwood, J.Y. Jeremy, et al. *Role of osteopontin in the development of neointimal hyperplasia in vein grafts.* Eur J Cardiothorac Surg, 41 (2012), pp. 1384-1389.



96. H.A. Abdel-Azeez, M. Al-Zaky. *Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis*. J Clin Lab Anal, 24 (2010), pp. 201-206.
97. A.E. Berezin, A.A. Kremzer. *Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease*. Atherosclerosis, 229 (2013), pp. 475-481.
98. E. Sbarouni, P. Georgiadou, C. Mihas, A. Chaidaroglou, D. Degiannis, V. Voudris. *Significant peri-operative reduction in plasma osteopontin levels after coronary artery by-pass grafting*. Biochem, 45 (2012), pp. 1513-1515.
99. Wendelin-Saarenhovi M, Oikonen M, Loo BM, Juonala M, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. *Scand. s Plasma osteopontin is not associated with vascular markers of subclinical atherosclerosis in a population of young adults without symptoms of cardiovascular disease. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study I*. J Clin Lab Invest. 2011 Dec; 71(8):683-9.
100. S.M. Venuraju, A. Yerramasu, R. Corder, A. Lahiri. *Osteoprotegerin as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular mortality and morbidity*. J Am Coll Cardiol, 55 (19) (2010), pp. 2049-2061.
101. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, Wilsgaard T, Njølstad I, Jørgensen L, Hansen JB. *Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease and mortality in a general population: the Tromsø Study*. J Thromb Haemost. 2011 Apr; 9(4):638-44.
102. Lieb W1, Gona P, Larson MG, Massaro JM, Lipinska I, Keaney JF Jr, Rong J, Corey D, Hoffmann U, Fox CS, Vasani RS, Benjamin EJ, O'Donnell CJ, Kathiresan S. *Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality*. : Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010 Sep; 30(9):1849-54.
103. Lieb W, Gona P, Larson MG, Massaro JM, Lipinska I, Keaney JF Jr, Rong J. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Sep; 30(9):1849-54.

104. Callegari bir , Coons ML , ricks JL , Yang HL , Gross, TS , Huber P , Rosenfeld ME , Scatena M. *Bone marrow- or vessel wall-derived osteoprotegerin is sufficient to reduce atherosclerotic lesion size and vascular calcification.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013 Nov; 33(11):2491-500.
105. Bumdelger B, Kokubo H, Kamata R *Osteoprotegerin Prevents Development of Abdominal Aortic Aneurysms.* PLoS One 2016 Jan 19; 11(1):e0147088.
106. Backes JM, Howard PA. *Moriarty PM. Role of C-reactive protein in cardiovascular disease.* Ann Pharmacother 2004; 38:110–118.
107. Razban MM1, Eslami M1, Bagherzadeh A. *The relationship between serum levels of hs-CRP and coronary lesion severity.* Clujul Med. 2016; 89(3):322-6.
108. Liao H, Li Z, Zheng D, Liu J, Liu Y, Xiao C, Wang H. *Increased Hs-CRP/adiponectin ratio is associated with increase carotid intima-media thickness.* Lipids Health Dis. 2014 Jul 29; 13:120.

# EKLER



**KAHRAMANMARAŞ SÖTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DÜĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKÖLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	03	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DÜĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLEJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK RİDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK RİDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, HGDF Özgüçleri				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10	Tarihi: 31.05.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerektirdiği amaç, yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığı görüşüyle kanlı etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolejik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolejik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Doç. Dr. Emel ŞAHİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma Türü		Katkı *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
BASKAN Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Güler ÖKSÜZ Üye	Anestezyoloji ve Reanimasyon	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Üye	Biyoetik	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSD Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANCIK Üye	Biyostatistik	KSD Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Erkin ERDOĞLU Üye	Kalp ve Damar Cerrahisi	KSD Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ünvanlı Dilek Alghı DOĞUMACI Üye	Eczacı	Diyarı Eczacısı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Dr. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSD Pazarlık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü ŞİRKETÇİOĞLU Üye	Mühendis	Mavi-Yeşil Yüzölümü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERİNYARSAI									

\*: Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN  
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasını vermemiş her üyeye imza atmalıdır.



## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Kemal Göçer  
Ödev başlığı: KEMAL TEZ  
Gönderi Başlığı: TEZ  
Dosya adı: kemal\_art\_k\_yeter.docx  
Dosya boyutu: 1.04M  
Sayfa sayısı: 59  
Kelime sayısı: 10,402  
Karakter sayısı: 77,033  
Gönderim Tarihi: 28-Haz-2018 01:27PM (UTC+0400)  
Gönderim Numarası: 979128748

## TEZ

### ORIJINALLIK RAPORU

%**9**

BENZERLIK ENDEKSİ

%**6**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BRİNCİL KAYNAKLAR

**1**

Submitted to TechKnowledge Turkey

Öğrenci Ödevi

%**2**

**2**

acikerisim.dicle.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%**1**

**3**

www.turkbiyokimyadernegi.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

**4**

Gupta, S., S. G. Crawford, and I. Mitchell.

"Screening Children with Asthma for Psychosocial Adjustment Problems: A Tool for Health Care Professionals", Journal of Asthma, 2006.

Yayın

<%**1**

**5**

TANBOĞA, İbrahim Halil, CAN, Mehmet, Mustafa, ÖZKAN, Alper, TOKGÖZ, Hacer Ceren, AKGÜN, Taylan, KOCA, Fatih, KURT, Mustafa and KAYMAZ, Cihangir. "Koroner arter hastalarında insan trombosit antijen-1 gen polimorfizmi ile klopidogrel direnci ilişkisi", Türk Kardiyoloji Derneği, 2013.

Yayın

<%**1**

---

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat

