



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİLİNEN KORONER ARTER HASTALIĞI OLMAYAN  
HASTALARDA KORONER ARTER KALSİYUM  
SKORLAMASI İLE TENASKİN-C DÜZEYİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. PINAR ÖZMEN YILDIZ  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. OBEN DÖVEN**

**MERSİN 2012**



**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİLİNEN KORONER ARTER HASTALIĞI OLMAYAN  
HASTALARDA KORONER ARTER KALSİYUM  
SKORLAMASI İLE TENASKİN-C DÜZEYİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

**Dr. PINAR ÖZMEN YILDIZ  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. OBEN DÖVEN**

**MERSİN 2012**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteklerini hissettiğim hocalarım Sayın Prof. Dr. V. Gökhan Cin'e, tez hazırlama süresinde büyük emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Oben Döven'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet Çamsarı'ya, Sayın Doç. Dr. Dilek Çiçek Yılmaz'a, Sayın Doç. Dr. M. Necdet Akkuş'a, Sayın Doç. Dr. Türkay Özcan'a, tezin laboratuvar çalışmasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Lülüfer Tamer'e, Arş. Gör. Şenay Balcı Fidancı'ya, Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Meltem Nass Duce'ye, Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Semra Erdoğan'a, asistanlığım boyunca çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hastane personeline, beni seven, destek veren, üzerimde sonsuz emekleri olan canım annem Tülin Özmen'e, canım babam Dr. Hüseyin Özmen'e, canım kardeşim Dr. Çağlar Özmen'e ve canım eşim Dr. İbrahim Yıldız'a teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

Dr. Pınar Özmen Yıldız

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
<b>ÖZET</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>7</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>11</b>
Ateroskleroz	11
Normal Arter Duvar Yapısı	11
Aterosklerozda Rol Alan Hücreler	12
Aterosklerozun Histopatolojisi	15
Ateroskleroz ve İnflamasyon	16
Kararlı ve Kararsız Aterosklerotik Plak	18
Koroner Arter Kalsiyum Skoru (KAKS)	19
Koroner Arter Kalsiyum Skoru, Koroner Anjiyografi ve KAH İlişkisi	21
Framingham Risk Skorunun Tanısal Risk Belirlemedeki Önemi	23
Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile İlişkili Faktörler	24
Vasküler Kalsifikasyon	24
Osteogenez İndüksiyonu	26
Vasküler Kalsifikasyon İnhibitörlerinin Fonksiyon Kaybı	29
Kardiyovasküler Kalsifikasyon Tipleri	30
Koroner Arter Kalsifikasyonu ile Ateroskleroz İlişkisi	32
Plak Kalsifikasyonu ile Plak Kararlılığı Arasındaki İlişki	33
Tenaskin Ailesi	34
Tenaskin-C	35
Tenaskin-C Ekspresyonu	37
Tenaskin-C ve Kardiyak Hasar	38
Kalpte Tenaskin C Ekspresyonunun Düzenlenmesi	42
Tenaskin C ve Ateroskleroz	43
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>46</b>
Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü	46
Çalışmadan Dışlama Kriterleri	47

Tomografik Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması	47
Serum Tenaskin C Düzeyi Tayini	47
İstatistiksel Analiz	48
<b>BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>57</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>63</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>64</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>80</b>
<b>ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>82</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>83</b>

## ÖZET

### **Bilinen Koroner Arter Hastalığı Olmayan Hastalarda Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması İle Tenaskin-C Düzeyi Arasındaki İlişki**

Tenaskin-C (TN-C) embriyonik dönemde doku gelişimi esnasında eksprese olan bir ekstraselüler matriks glikoproteinidir. Erişkinlerde doku düzeyinde veya serumda normal koşullarda çok düşük seviyede tespit edilebilir. İnflamasyonun eşlik ettiği patolojik durumlarda ise ekspresyonu artar. Koroner aterosklerotik plaklarda TN-C ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir. Bu amaçla çalışmamızda koroner ateroskleroz ve plak yükünün göstergesi olan koroner arter kalsiyum skoruyla (KAKS) serum TN-C düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmaya göğüs ağrısı şikayeti ile başvurup koroner arter hastalığından (KAH) şüphe edilen 90 hasta dahil edildi. Hastalarda daha ileri risk tayini yapmak için çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile Agatston ölçüm yöntemi kullanılarak KAKS hesaplandı. KAKS 0 olan 30 kişi kontrol grubu “grup 1” ve KAKS 0’dan yüksek olan 60 kişi hasta grubu olarak belirlendi. Hasta grubu; KAKS 0-400 arası olan 30 hasta “grup 2”, KAKS 400 ve üzeri olan 30 hasta “grup 3” olmak üzere ayrıldı. Bu hastalarda serum TN-C düzeyleri ölçülerek KAKS ile ilişkisi araştırıldı.

Grup 1 ile grup 2 arasında TN-C düzeyleri sırasıyla  $3,3\pm 6,4$  ve  $27,6\pm 50,9$  ( $p<0,001$ ), grup 1 ile grup 3 arasında TN-C düzeyleri sırasıyla  $3,3\pm 6,4$  ve  $280,2\pm 566,5$  ( $p<0,001$ ), grup 2 ile grup 3 arasında TN-C düzeyleri sırasıyla  $27,6\pm 50,9$  ve  $280,2\pm 566,5$  ( $p<0,001$ ) olarak bulundu. Tüm gruplar ele alındığında TN-C düzeyi ile KAKS arasında belirgin bir korelasyon gözlemlendi ( $r=0,648$ ,  $p<0,001$ ). KAKS arttıkça TN-C düzeyi de artmaktaydı.

Çalışmadaki bulgularımız, koroner ateroskleroz göstergesi olan KAKS ile serum TN-C düzeyi arasında ilişki olduğunu belirten ilk çalışmadır. KAH riski olan hastalarda serum TN-C düzeyi incelenmesinin KAH risk belirlenmesinde kullanılabilmesi için yeni araştırmalar sürdürülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, Koroner arter hastalığı, Koroner arter kalsiyum skoru, Tenaskin-C.

## ABSTRACT

### **The Relationship Between Coronary Artery Calcium Scoring and Level of Tenascin-C in Patients With No Documented Coronary Artery Disease**

Tenascin-C (TN-C) is an extracellular matrix glycoprotein which is expressed during tissue development in embryonic period. In adults, TN-C can be measured at a trace amount in tissue level or serum in normal conditions. TN-C expression is increased in pathological conditions accompanied by inflammation. TN-C expression is also reported to be increased in coronary atherosclerotic plaques. For this purpose, in our study we examined the relationship between the coronary artery calcium score (CACS), the indicator of coronary atherosclerosis and plaque burden, and the serum levels of TN-C.

90 patients, who applied with chest pain and were suspected to have coronary artery disease (CAD), were included to the study. In the patients, to make a further risk assessment, CACS were calculated by using the Agatston method of measuring with multislice computed tomography. 30 persons in control group with CACS 0 were determined as group 1, and 60 persons with CACS higher than 0 as patient group. 30 patients were included in group 2 with CACS 0-400 and 30 were included in group 3 with CACS 400 and above. In these patients, TN-C levels in serum was measured for evaluation of the relationship with CACS.

It was found that between group 1 and group 2 TN-C levels were respectively as  $3.3 \pm 6.4$  and  $27.6 \pm 50.9$  ( $p < 0.001$ ), between group 1 and group 3 TN-C levels were respectively as  $3.3 \pm 6.4$  and  $280.2 \pm 566.5$  ( $p < 0.001$ ), between group 2 and group 3 TN-C levels were respectively as  $27.6 \pm 50.9$  and  $280.2 \pm 566.5$  ( $p < 0.001$ ). When we considered all the groups, a significant correlation was observed between TN-C levels and CACS. TN-C level increases with increasing levels of CACS.

Findings in this study is the first study which indicates a relationship between the CACS (indicator of coronary atherosclerosis) and serum level of TN-C. New researches should be continued to use the examination of the serum TN-C levels of the patients at risk of CAD for the CAD risk assesment.

**Key Words:** Atherosclerosis, Coronary artery disease, Coronary artery calcium score, Tenascin-C.



## GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatış ve ölümlerin en önemli nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en sık nedeni olan KAH, temel etyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı progresif, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır<sup>1</sup>.

KAH'ın en önemli nedeni olan ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıyla karakterize arteriyoskleroz olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır<sup>2</sup>. Koroner ateroskleroz, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır. Ancak KAH olan hastalarda yapılan incelemelerde hastaların bazılarında bu risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gözlenmiştir. Bu da yeni risk faktörlerinin araştırılmasını sağlamış ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, homosistein, adinopektin gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon bulunmuştur<sup>3</sup>. Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total KAKS'ın aterosklerotik plak yükü ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir<sup>4</sup>. Bu nedenle asemptomatik hastalarda kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve atipik şikayetleri olan hastalarda KAH varlığını tespit etmek amacıyla sıklıkla KAKS kullanılmaktadır.

TN-C gelişimin erken evrelerinde embriyo, nöral krest, santral sinir sistemi, akciğer ve kardiyovasküler sistemden geçici olarak salgılanan bir ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. Miyokardın, kalp kapaklarının ve koroner arterlerin gelişiminde önemli rol oynarken, erişkinlerde normal şartlarda çok düşük seviyede tespit edilmiştir<sup>5,6</sup>. Akut miyokard infarktüsü (AMI), miyokardiyal hibernasyon, miyokard hasarı, miyokardit, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomiopati, yara iyileşmesi,

kanser gelişimi ve kronik inflamasyon gibi patolojik durumlarda yeniden salgılanmaya başlar<sup>7,8</sup>. TN-C'nin aterosklerotik plaklarda eksprese olduğunu gösteren yayınlar vardır<sup>9-12</sup>. Bununla birlikte TN-C'nin vasküler kalsifikasyon ve kapak kalsifikasyonlarında doku ekspresyonunun arttığı da bildirilmiştir<sup>13,14</sup>.

TN-C'nin doku biyopsilerinde ekspresyonunun araştırıldığı birçok çalışmaya karşın, TN-C'nin kardiyovasküler hastalıklardaki serum konsantrasyonlarını içeren çalışmalar az sayıdadır. TN-C'nin aterosklerotik plaklarda ve kalsifiye vasküler alanlarda ekspresyon artışı serum seviyelerinin yükselmesine neden olabileceğinden, bu çalışmada KAKS ile serum TN-C düzeyinin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Ateroskleroz

Ateroskleroz, dünyada en önde gelen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur<sup>15</sup>. Ateroskleroz, büyük ve orta boyuttaki arterlerin, asıl olarak intima tabakasında yer alan, devamlı bir süreçtir. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybıyla karakterize olan ve arteriyoskleroz olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ateroskleroz, arteriyosklerozun en sık görülen ve en önemli formudur<sup>2</sup>. Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner, periferik arter hastalığı ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifürkasyon noktaları ile arterlerin proksimal bölümlerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir<sup>16</sup>. Arteriyel sistem kanı ileten basit bir boru sisteminden çok biyolojik olarak bir takım görevleri olan aktif bir yapıdır. Eskiden aterom plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülmekteyken artık aterom plağının damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları çeşitli maddeler, enfeksiyon ajanları ve bütün bu sıralananların birbiriyle etkileşimi ile dinamik bir yapısı olduğu bilinmektedir.

### Normal Arter Duvar Yapısı

Normal damar yapısının bilinmesi aterosklerotik sürecin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Arter duvarı üç kısımdan oluşur. İntima tabakası, tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, az sayıda düz kas hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membrandan oluşur. Bu bölge aterosklerozun gelişmeye başladığı bölgedir. Media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. Kan akımının damar duvarında yaptığı mekanik güçler arteriyel sistem içinde intima kalınlığını farklılaştırır. İntima kalınlığının en

fazla olduğu bölgeler arterlerin bifürkasyon yerleri ve yan dalların ağız kısımlarıdır. Akımın yaptığı mekanik etki ile intimada tek tek bulunan düz kas hücreleri uyarılarak bu bölgelerde kalınlaşmaya neden olan proteoglikan üretirler. Ateroskleroz bu tanımlanan bölgelere yerleşme eğilimindedir<sup>17</sup>. Media tabakası, arter duvarının en geniş bölgesidir. Konsantrik olarak dizilen düz kas hücreleri ve kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikan içeren bir ekstraselüler matriksten oluşur. Adventisya tabakası fibroblastlar, gevşek dizimli kollajen lifleri, vazo vazorumlar ve sinir uçlarından oluşur.

### **Aterosklerozda Rol Alan Hücreler**

Endotel hücreleri tüm vasküler sistemi kapladığından organizmadaki en yaygın ve büyük dokuyu oluştururlar. Arteriyel sistemde devamlı, düzgün ve kesintisiz bir yüzey yaratarak kan ve arter duvarı arasında bariyer oluştururlar. Endotel selektif permeabilite bariyeridir, endotel yüzeyinden salınan heparan sülfat sayesinde nontrombojenik bir yüzey sağlar. Endotel hücresi lökositlerin, adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin trafiğini ve fonksiyonlarını, reseptör ekspresyonu ile düzenler. İnflamatuvar cevapta ve immüitede endotel hücresi ile immün sistem hücreleri arasında güçlü ilişkiler olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Tek katman olarak sıralanan endotel hücreleri bazal membran üzerine oturmaktadır. Yaşlanmayla birlikte insan arterleri düz kas hücreleri ve kollajen tip I, tip III içeren daha kompleks bir intima geliştirir. Tip I kollajen lipoproteinlere bağlanır, bunun intimada birikimi lipoprotein birikimini de artırır. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albüminden çok daha büyük olduğundan endotel engelini ancak plazma vezikülleri aracılığı ile geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde bu engel özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin oksidasyonu ile okside LDL'nin oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk basamaktır. Okside LDL oluştuğunda hem endotelin kendisi hem de arter duvarındaki diğer hücreler hasara uğrar. Okside LDL makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörlere bağlanır, makrofajlarca alınarak köpük hücrelere dönüşür. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve

salgıladığı prostasiklin ve nitrik okside bağlı olarak trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey oluşturur<sup>18</sup>. Nitrik oksit adezyon meloküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler. Endotel hasarı aterosklerozun ilk basamağı olup, endotelyal geçirgenlikte artış, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu ve sitokin üretimini içerir. Endotel hasarı ile ateroskleroz ve aterojenik risk faktörleri arasında güçlü bir ilişki vardır. Endotel hücreleri ayrıca plazminojen de dahil olmak üzere fibrin yıkıcı ürünler de salgırlar. Bununla beraber prokoagülan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünölmektedir. Endotel aynı zamanda endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddeler üretir. Endotelin ve anjiyotensin II düz kas hücresi proliferasyonunu uyarır, böylece plak oluşumuna katkıda bulunur<sup>19</sup>.

Düz kas hücreleri normal arter duvarının media tabakasında yer alarak damar tonusunu sağlamaktadır. Aterosklerotik plağın oluşumu sırasında mediadan intimaya geçen bu hücrelerin proliferasyonu aterosklerotik lezyonların temel özelliğidir<sup>20</sup>. Arter duvarında düz kas hücrelerinin kontraktil ve sentetik olmak üzere iki farklı fenotipi vardır. Çoğu kontraktil fenotipten oluşur, yoğun miyofibriller içerir, media tabakasında yer alır. Vazoaktif maddelere duyarlıyken PDGF gibi mitojenlere cevap vermezler. Kontraktil fenotip aktifleşmiş makrofajlardan ve endotelden salgılanan sitokinlerle uyarıldığında sentetik fenotipe dönüşür. Bu fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunan gruptur ve kontraktil fenotipin aksine vazoaktif maddelere yanıtız kalırken PDGF gibi güçlü mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alırlar. Bazı proteinlerin salgılanmasından ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden de sorumludurlar<sup>21</sup>.

Makrofajlar aterosklerotik intimada en çok bulunan inflamatuvar hücre tipidir. Makrofajların kaynağı dolaşımdaki monositlerdir. Aterosklerozun her aşamasında görev alırlar. Monositi kandan intimaya çeken güç okside LDL partikülleri ve IL-1, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN $\gamma$ ) gibi sitokinlerin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlar arasında en iyi bilinen makrofaj kemotaktik protein 1'dir. Makrofaj kemotaktik protein 1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır<sup>22</sup>. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör etkisiyle makrofaja dönüşür. Köpük

hücreyi oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülü üzerindeki apolipoprotein B proteini, çöpçü reseptör tarafından tanınacak şekle dönüşür. Makrofajlar çöpçü reseptörler aracılığı ile bakteriyel endotoksinler, apoptotik hücre parçacıkları, okside LDL gibi çok çeşitli patojen ve partiküllere bağlanıp parçalarlar. Fagosite edilip parçalanan okside LDL sonucu oluşan kolesterol bileşikleri kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Depolanma işi hücrenin ölümüne kadar sürer. Makrofajın apoptozisi sonucu ölen hücrenin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur<sup>23</sup>. Ayrıca okside LDL ile uyarılan makrofaj IL-1 salarak ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektinin endotel üzerindeki ekspresyonunu artırır, böylece plağa gelen mononükleer hücre sayısı artmaktadır. Yine makrofajlardan sentezlenen PDGF gibi medyatörler düz kas hücreleri ve fibroblastlar için güçlü kemoatraktantlardır ve proliferasyonlarını uyarırlar.

T lenfositlere aterosklerotik lezyonların tüm dönemlerinde rastlanır. Aktive olan T hücreleri makrofajları aktive eden sitokin olan IFN- $\gamma$ 'yı salgırlar. IFN- $\gamma$ , antijen sunumunu ve inflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  ve IL-1 salınımını artırır. Sinerjistik etki gösteren bu aktivasyon makrofaj ve vasküler hücrelerden çok sayıda inflamatuvar ve sitotoksik moleküllerin üretimini başlatır<sup>24</sup>. Sonuç olarak periferik dolaşımda IL-6 ve CRP düzeyleri gibi inflamasyon belirteçleri artmıştır. Aterosklerotik lezyonlarda immünglobulinlerin bulunması B lenfositlerin de ateroskleroz patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir<sup>25</sup>.

Trombositler aterosklerozun hemen her aşamasında görülebilir. Endotel hasarında bölgeye ilk ulaşan hücrelerdir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojen, sitokin ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salgılanmasına neden olur. Hasar bölgesinde kollajenle temas sonucu, trombin, fibrin oluşumu veya ADP salınımı olur, trombosit agregasyonu ve trombüs gelişir.

## Aterosklerozun Histopatolojisi

Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Arteriyel travma, medial düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerlikten dolayı ateroskleroz patogenezi için hasara yanıt hipotezi öne sürülmüştür, arteriyel hasarın düz kas hücrelerine bağımlı onarım sürecini başlattığına inanılmaktadır. Bu süreç skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar<sup>26</sup>. Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Mediyal atrofinin sonucu olarak arter dilate olur. Bu nedenle plak büyümesine rağmen kompensatuar lümen dışı vasküler genişleme oluşur ve böylece lümenin boyutları korunur. Sonuç olarak arter ciddi ateroskleroz gelişmesine rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir. Ateroskleroz fokal bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişmesi açısından, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diyabet gibi risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebilmesi olasılığı ile ters düşmektedir. Bu durum kan akımı tarafından oluşturulan mekanik etki gibi lokal faktörlerin de etkili olduğunu göstermektedir. Morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir: Yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar. Yağlı çizgilenmelerin sadece belli bir kısmının, daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Amerikan Kalp Birliği tarafından aterosklerotik lezyonlar tanımlanmıştır<sup>27</sup>. Bu tanıma göre;

Tip I: Lezyon içi yağ damlacıkları ile dolu makrofaj kökenli köpük hücrelerinden oluşur.

Tip II: Makrofaj sayısı artmıştır, makrofajlar dışında, düz kas hücreleri içinde ve bunların yanında, hücre dışında lipid damlacıkları vardır.

Tip III: Aterom diye nitelenen ilk lezyon olup, tip IV ile tip II arasında geçiş lezyonu olarak tanımlanabilir. Tip II'den en önemli farkı, içinde lipid damlacıkları

dışında, ölmüş olan köpük hücreleri kalıntıları da bulunduran lipid birikintileri içermesidir. Artık, intimanının yapısı bozulmaya başlar.

Tip IV: Bu lezyonda fibröz doku ile karışmış çok miktarda hücre dışı lipid birikintileri vardır. Damar duvarının kalınlığını artırırlar. Bu evrede orijinal lümen hacmini korumak için yeniden yapılanma olur. Anjiyografik görüntülenmesi zordur.

Tip V: Tip IV'e göre daha fazla fibröz doku içerir ancak rüptürlerin çoğu bu lezyon tipinde gelişir.

Va: Hücre dışı yağdan oluşan lipid çekirdek ve bunun üzerinde ince bir fibröz başlık vardır.

Tip Vb ve Tip Vc: Damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturarak anjina pektorisine neden olurlar. Ancak iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşması halinde klinik bulgu vermeden sessiz kalabilirler.

Tip VI: Tıkaçıcı trombotik depositler veya kanama içeren plaklardır. Akut koroner sendromlara neden olan lezyonları içerir. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombüsün çoğu fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılabilir. Ancak materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç, anjiyografi ile görülen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Lezyon tip V lezyon tipine geri döner.

Tip VII: Plağın en az yarısını kaplayan, yoğun kalsifikasyonun olduğu lezyonlardır.

Tip VIII: Lipid çekirdeğinin bulunmadığı, plağın neredeyse tamamen kollajen ve düz kas hücrelerinden oluştuğu ve lezyonun onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durumdur.

### **Ateroskleroz ve İnflamasyon**

Aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde ve sonunda, aterosklerozun trombotik komplikasyonlarında inflamasyonun temel bir rolü olduğu düşünülmektedir<sup>28</sup>. Mononükleer lökositlerin intimaya göçü aterosklerotik lezyonun oluşumundaki ilk olaylardan biridir. Dolaşımdaki lökositler normal vasküler endotele yapışmazlar ancak hastalıklı endotel lökositleri seçici olarak bağlayan çeşitli adezyon moleküllerini ortaya çıkarır. Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel



basamağı oluşturur. Endotele yapışmanın ardından monosit kemotaktik protein 1 gibi kemotaktik sitokinler inflamatuvar hücrelerin endotel tabakasının altındaki boşluğa transmigrasyonuna aracılık eder<sup>29</sup>. Monosit kemotaktik protein 1'e ek olarak makrofaj koloni uyarıcı faktör, monositlerin makrofajlara dönüşmesine katkıda bulunur<sup>30</sup>. Bu makrofajlar lipidlerin içeriye alınmasına ve köpük hücrelerin oluşmasına olanak veren modifiye lipoproteinler için çöpçü reseptörler ortaya çıkarırlar. T lenfositler de erken lezyon gelişimi bölgesine çekilirler. T hücreleri, yerleşik damar endotel hücreleri ile birlikte, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\beta$  (tümör nekroz faktör beta) gibi proinflamatuvar durumu daha da güçlendiren, migrasyonu ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar. Makrofajlardan salgılanan IL-1 $\beta$  (interlökin-1 beta) ve TNF- $\alpha$  tarafından aktive edilen IL-6 akut faz reaktanı CRP için karaciğere ait ana uyarandır<sup>31</sup>. Başlangıçta, lipid havuzunu lümendeki kandan zayıf bir kapsül ayırır fakat fibröz kapsülün dayanıklılığını ve kararlılığını düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen sağlar. Kollajen sentezi ve yıkımı inflamatuvar sinyaller tarafından dinamik bir şekilde kontrol edilmektedir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta, dönüştürücü büyüme faktörü beta) düz kas hücrelerinin kollajen üretimini hızlandırır. Ancak aktive T hücrelerinin ürettiği IFN- $\gamma$ , kollajen sentezini inhibe eder ve aktive makrofajlar kollajeni proteolitik olarak parçalayan matriks proteinazları salgılar, bu da fibröz kapsülü zayıflatır ve rüptür oluşumuna eğilimi artırır. Plak rüptürü sonucunda açığa çıkan prokoagulan lipid çekirdeği ile kan arasındaki iletişim trombüs oluşumuna neden olur.

Çöpçü ve "toll-like" reseptörler (TLR) aterotrombozda önemli yer alır<sup>32</sup>. Aterotrombotik plaklarda çöpçü reseptörler makrofajlarda bulunurken TLR intima ve adventisya tabakalarında fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunmaktadır. Okside LDL "toll-like" reseptörleri uyararak inflamasyonu artırır. Okside LDL'nin çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından hücre içine alınması sonucu oluşan köpük hücreleri NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel faktörü aktive ederek, monosit migrasyonu ve makrofaj köpük hücre oluşumuna yol açan çeşitli kemoatraktanları tetiklemektedir. Sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonu da ekstrasellüler matriks oluşumuna ve fibrozise neden olmaktadır<sup>33</sup>. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. T hücreleri IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar

sitokinlerin salınımına yol açarak, plak destabilizasyonuna yol açmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Ayrıca sitotoksik T hücreleri endotel, makrofaj ve düz kas hücre apoptozisine yol açarak plak progresyonuna ve komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır.

Bütün bu aterosklerotik arterdeki inflamatuvar süreç, inflamatuvar sitokinler ve diğer akut faz reaktanlarının artışına yol açabilir. Koroner arterdeki inflamatuvar aktivasyonun sonucu oluşan inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki seviyeleri de bu hastalığın klinik sürecini yansıtmaktadır. Fibrinojen ve CRP plazma düzeyleri bu duruma örnek teşkil eder. CRP ve fibrinojen plazma değerlerinin çalışmalarda koroner arter hastalığı riskini öngördüğü gösterilmiştir<sup>34,35</sup>.

### **Kararlı ve Kararsız Aterosklerotik Plak**

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

1- Kalın fibröz başlık. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.

2- Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir.

3- Lipid çekirdeği plağın toplam hacminin %40'ından daha azdır.

4- Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı anjina pektoristir. Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir. Kararsız plak, kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek plaklardır. Bu plakların ortak özellikleri sırasıyla şöyledir:

1- Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek

2- Çok sayıdaki inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T lenfosit)

3- Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık

4- Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma.

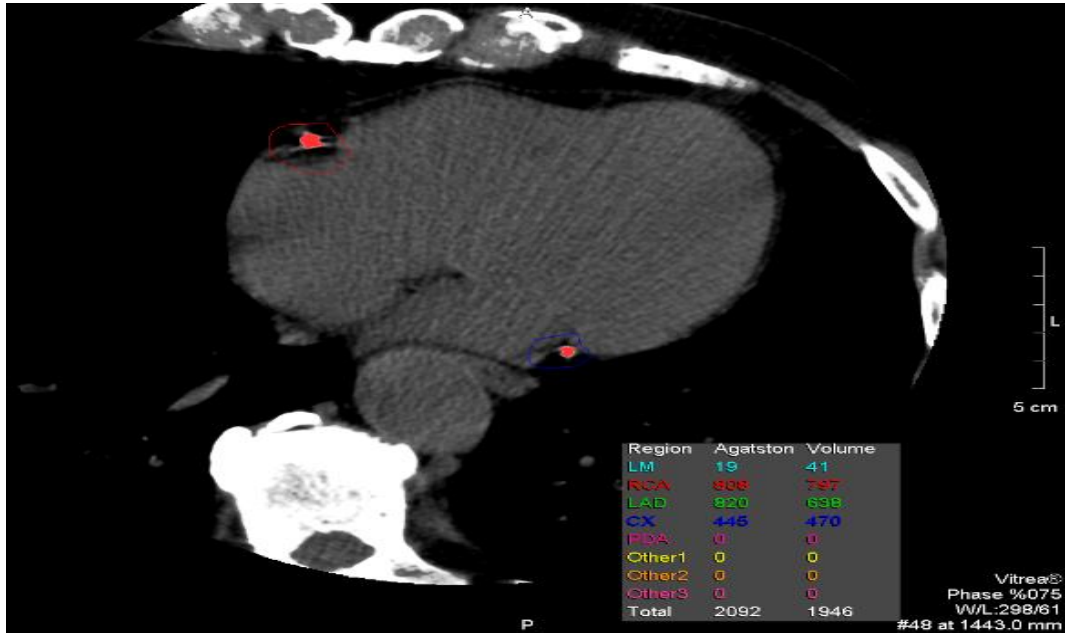
Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Bir plak

komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner daralma yapan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri omuz bölgeleri diye nitelendirilen fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. İnflamasyon hücreleri çeşitli yollar ile fibröz başlıkta yaralanmaya neden olur. Aktive makrofajlar, T lenfositler ve mast hücreleri, inflamatuvar sitokinler, proteazlar, koagülasyon faktörleri, radikaller ve vazoaktif moleküller üreterek plağı kararsız hale getirir, kollajeni parçalar ve trombüs formasyonu oluşturarak iskemiye yol açar. Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarırlar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler, fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş T lenfositlerden de bir sitokin olan IFN-γ salgılanır. Bu hücre sitokini hem düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hem de hücrelerin kollajen üretimini baskılar. Bunun yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan IL-1β ve TNF-α ile T lenfositlerden salgılanan IFN-γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur<sup>36</sup>. Plağın kararsız hale gelmesinde anahtar rol oynayan matriks metalloproteinaz ve sistein proteaz olmak üzere iki tip proteaz vardır<sup>37,38</sup>. Matriks metalloproteinaz aktivitesi birkaç basamakta kontrol edilir. İnflamatuvar sitokinler matriks metalloproteinaz geninin ekspresyonunu arttırır, plazmin matriks metalloproteinaz enziminin proformunu aktive eder ve matriks metalloproteinaz inhibe eden doku proteinlerini baskılar. Benzer sekilde sistein proteazın düzeyi inflamatuvar sitokinler tarafından arttırılır ve sistatin adı verilen inhibitörler tarafından baskılanır<sup>38</sup>.

### **Koroner Arter Kalsiyum Skoru (KAKS)**

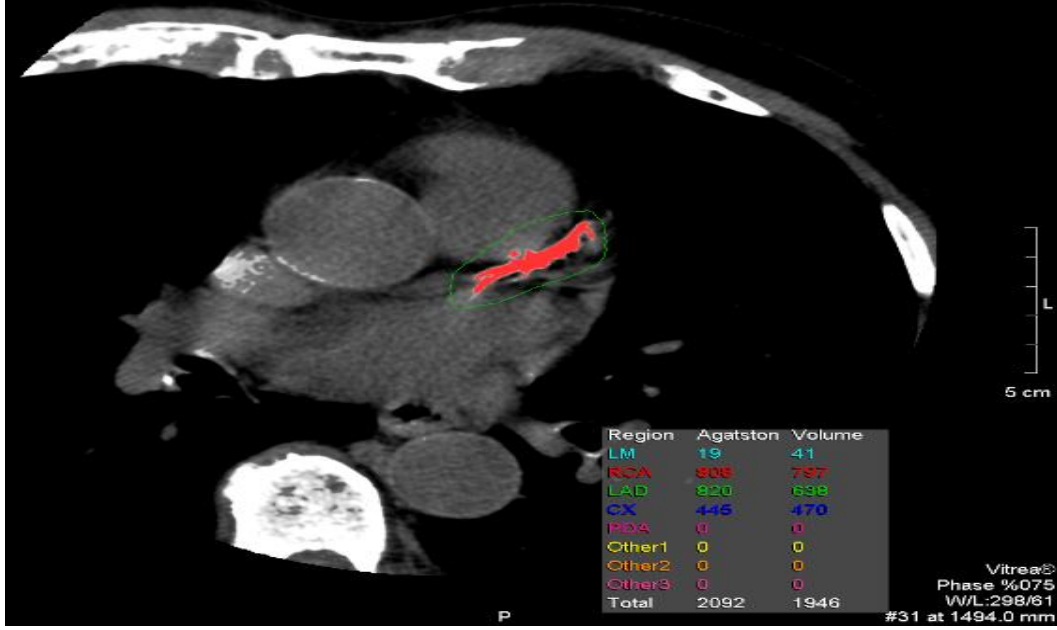
Aksiyel kesitlerin incelenmesinde kalbe ait dört ana koroner arter tüm traseleri boyunca kalsifiye lezyon varlığı yönünden değerlendirilmektedir. Koroner arterlerdeki kan dansitesine kıyasla daha düşük bilgisayarlı tomografi (BT) dansiteli periarteriyel yağ dokusu nedeniyle, koroner arterler açıkça görülebilir. Ayrıca kana göre yüksek BT dansitesinden dolayı intramural

kalsiyumun izlenebilir olması da tetkikin kontrast madde enjeksiyonuna gerek kalmadan yapılmasını sağlamaktadır. Elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile aynı zamanda kalsiyum saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmesi de mümkündür. Görüntüler 0,25–0,50 mm<sup>2</sup> pixel boyutunda elde edilebildiğinden çok küçük miktarlardaki kalsiyum birikimleri doğru olarak saptanabilir. Koroner arterlerdeki kalsifikasyon miktarı Agatston skorlaması kullanılarak hesaplanır. Agatston skorlamasına göre birbirine komşu 2-3 pikselde 1 mm<sup>2</sup>'den geniş bir alanda, BT dansitesi 130 Hounsfield ünitesinden fazla olan lezyonlar kalsifikasyon olarak yorumlanmaktadır<sup>39</sup>. İncelemeyi yapan kişi tarafından işaretlenen lezyonların alanı ve dansitesi cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmektedir. Her kalsifiye lezyon için kalsiyum skoru, lezyon alanı ile lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skorunun çarpılması sonucu hesaplanmaktadır. Lezyon dansitesine göre belirlenen dansite skoru; 130-199 için 1,200-299 için 2,300-399 için 3,400 ve üzeri için 4 olarak belirlenir. Dört ana koroner arterin her biri için kalsiyum skoru saptanarak o hasta için total kalsiyum skoru hesaplanır (Şekil1, 2).



**Şekil 1:** Agatston skorlaması kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmüş koroner arter kalsiyum skoru.

İnceleme alanında kırmızı halka ile gösterilen sağ koroner arter, mavi halka ile gösterilen sirkumfleks arterdir.



**Şekil 2:** Agatston skorlaması kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmüş koroner arter kalsiyum skoru.

İnceleme alanında yeşil halka ile gösterilen sol koroner arterdir.

### **Koroner Arter Kalsiyum Skoru, Koroner Anjiyografi ve KAH İlişkisi**

KAKS'da hem EBBT hem de ÇKBT kullanılmaktadır ancak ÇKBT'nin temporal çözünürlüğünün EBBT'den yüksek olması nedeniyle ÇKBT ön plana çıkmıştır. Koroner anjiyografi lümen sınırlı bir tetkik olması ve damar duvarını ve plağı gösterememesi nedeniyle hassas plakları tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Geniş, ekzantrik, nekrotik çekirdeği ve lipitten zengin materyali olan, ince fibröz kapsüllü yapıya sahip plaklar yüksek riskli plaklar olup yırtılmaya daha hassastırlar ve görüntülenmelerinde anjiyografinin önemli bir zayıflığı pozitif yeniden şekillenme (remodeling) sebebiyledir. Hemodinamik olarak anlamlı lümen daralması koroner arter lezyonunun, koroner arter luminal alanının % 40'ına ulaşana kadar gözlenmeyebilir<sup>40</sup>.

Asemptomatik hastalarda risk değerlendirmesi ve atipik şikayetleri olan hastalarda KAH varlığını tespit etmek amacıyla sıklıkla KAKS kullanılmaktadır. Asemptomatik hastalarda Agatston skoruna göre total KAKS'ın aterosklerotik plak yükü ve KAH riski ile ilişkisi mevcuttur (Tablo 1)<sup>4</sup>. Kalsiyum birikimi ile plak progresyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu bilinmektedir<sup>41</sup>. KAH hikayesi olmayan hastalarla yapılan 16 çalışmanın meta analizi sonucunda KAKS'ın KAH açısından tanısal doğruluğu gösterilmiştir<sup>42</sup>.

**Tablo 1.** Koroner arter kalsiyum skorunun aterosklerotik plak yükü ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkisi

KAKS	Aterosklerotik plak yükü	Koroner arter hastalığı ihtimali
0	Saptanabilen plak yok	Çok düşük ihtimal <%5
1-10	Saptanabilen minimal plak	Düşük ihtimal <%10
11-100	Hafif plak yükü	Minimal veya hafif koroner arter darlığı
101-400	Orta plak yükü	Obstrüktif KAH ihtimaline rağmen daha yüksek non obstrüktif KAH ihtimali
>400	İleri plak yükü	Yüksek ihtimalle (>%90) en az bir önemli koroner arter darlığı

KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru, KAH: Koroner arter hastalığı

Rumberger ve arkadaşları çalışmalarında otopsi yapılmış kalplerin koroner arterlerindeki toplam kalsifiye plak alanını EBBT ile değerlendirmişler ve histopatolojik olarak tespit edilen plak alanı ile karşılaştırmışlardır. Toplam koroner arter plak alanı ile koroner arter kalsifikasyonu arasında hem tek bir koroner arter düzeyinde hem de tüm kalp düzeyinde güçlü bir korelasyon bulmuşlardır. Ancak kalsifikasyon her zaman aterosklerotik luminal daralmanın varlığıyla ve düzeyiyle korelasyon göstermemiştir. İnceledikleri 13 kalp ve 38 koroner arter otopsisinde toplam aterosklerotik plak yükünün toplam kalsiyum skoru ile ilişkili olduğunu, ancak toplam plak alanının kalsifiye plak alanına göre 5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>43</sup>.

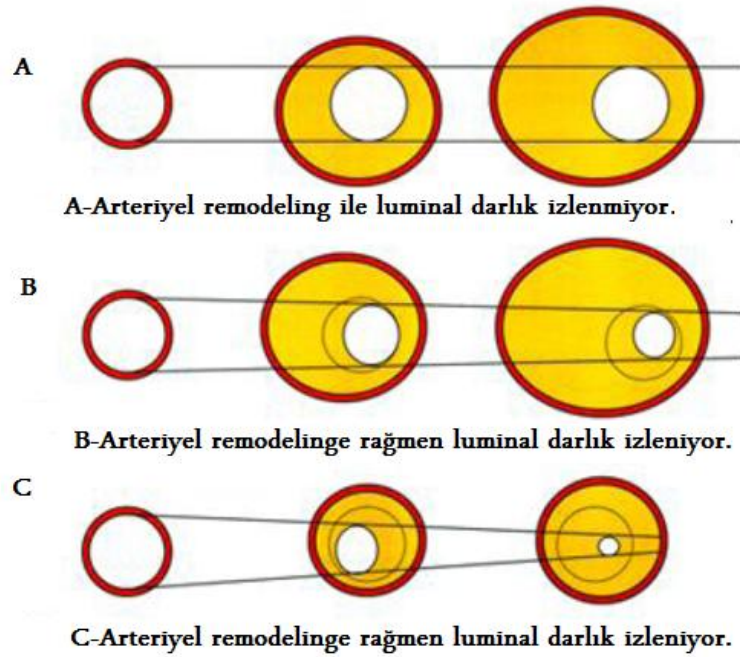
Koroner kalsiyum miktarının koroner arter plak yükünü tahmin etmedeki yararına ek olarak Rumberger ve arkadaşları 213 hastada EBBT ile tespit edilen KAKS ile anjiyografik koroner arter darlığının ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, anjiyografik stenoz derecesi ile KAKS kesim noktaları arasında kabul edilebilir sensitivite ve spesifite ile ilişki olduğu ve bu kesim noktalarının lümen darlığı ciddiyeti tespit etmede diğer klinik değişkenlerle birlikte kullanılabileceğini göstermişlerdir (Tablo 2)<sup>44</sup>. Artan koroner kalsifikasyon ile koroner darlık şiddeti paralellik göstermiş olsa da bu ilişki anjiyografik olarak segment düzeyinde darlık şiddeti tahmin etmekte kullanılmamıştır. Bu olay artan

plak yükü ile birlikte arteriyel remodeling sayesinde luminal açıklığı sağlayabilmek için koroner arter çapının artmasıyla açıklanabilir (Şekil 3)<sup>45</sup>.

**Tablo 2.** %90 spesifite ile anjiyografik darlığa karşılık gelen elektron beam bilgisayarlı tomografi ile ölçülen koroner arter kalsiyum skoru

Anjiyografik Darlık (%)	EBBT ile ölçülen KAKS
≥ 20	27-88
≥ 30	89-127
≥ 40	128-166
≥ 50	167-370
≥ 70	≥ 371

EBBT: Elektron beam bilgisayarlı tomografi, KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru.



**Şekil 3:** Aterosklerotik plak yükü ile luminal darlık ilişkisine arteriyel remodelingin etkisi.

### Framingham Risk Skorunun Tanısal Risk Belirlemedeki Önemi

Birçok ülkede en sık kullanılan risk belirleme metodu Framingham risk skalası olup şöyle hesaplanır; risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, hipertansiyon, diyabet ve sigara hikayesi

kaydedilir. Bu faktörlerin her birine puan verilip toplandığında kombine risk skoru elde edilmektedir. Toplam skor ile 10 yıllık kardiyovasküler risk tahmini belirlenmektedir. Bu şekilde yoğun medikal tedavi gerektiren bireyler tespit edilebilir<sup>46</sup>.

KAKS'ın sıfır olması halen kalsifiye koroner plağın gelişmediğini gösterir. Bununla beraber koroner arterde yağlı çizgilenme veya plağın erken dönemi mevcut olabilir. KAKS ölçümü koroner ateroskleroz boyutunun tanımlanmasını sağlar, bu da prognoz hakkında bilgi verir<sup>47</sup>.

Koroner arter kalsifikasyonu ile ileride meydana gelebilecek kardiyovasküler olay olasılığını, Framingham risk skorlaması ile kombine eden çalışmalar olmuştur<sup>48</sup>. Framingham risk skorlamasına göre, asemptomatik orta risk grubunda kalsiyum skorumu hastayı daha yüksek risk grubuna sokarak tedavi planını değiştirebileceği için önerilmektedir. Konvansiyonel risk faktörleri ile KAKS'ın kombinasyonu modifiye edilmiş Framingham risk skalasının oluşmasını sağlayabilir.

### **Koroner Arter Kalsiyum Skoru ile İlişkili Faktörler**

Erken aterosklerozda küçük miktarlarda kalsifikasyon görülür, ileri yaşla birlikte aterosklerozun ilerlemesi nedeniyle kalsifikasyon da artar. Benzer şekilde KAH risk faktörlerinin aterosklerotik plak yükünü arttırması ve ilerleyen aterosklerotik plaklarda kalsifikasyonun artması nedeniyle mevcut KAH risk faktörlerinin KAKS ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Bu düşünceyi destekleyen şekilde asemptomatik bireylerde yapılan çalışmalarda KAKS yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara, obezite ve risk faktörü sayısı ile ilişkili bulunmuştur<sup>49,50</sup>.

### **Vasküler Kalsifikasyon**

Vasküler kalsifikasyon embriyonik kemikleşme ile benzerlik gösterir. Embriyonik kemikleşme süreci iki şekilde gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki endokondral kemikleşme, diğeri ise intramembranöz kemikleşmedir. Endokondral kemikleşme, kondrogenz sonrası mevcut vaskülarize hiyalin kıkırdağın yerini alan kemikleşme türü iken intramembranöz kemikleşme ise kıkırdak modele ihtiyaç duymadan mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik hücrelere dönüşmesi ve tip 1 kollajenden oluşan matriksin kalsifikasyonu ile



oluşmaktadır<sup>51</sup>. İntimal kalsifikasyon oluşumunda endokondral kemikleşme esas rol oynarken, medial kalsifikasyonda ise primer olarak intramembranöz kemikleşme görülmektedir<sup>1</sup>.

Vasküler kalsifikasyon uzun süre yaşlanmanın neden olduğu pasif bir süreç olarak değerlendirilmiştir ancak şu anki bilgiler ışığında kalsifikasyonu hızlandıran ve inhibe eden faktörlerin yarıştığı, altında çok çeşitli fizyopatolojik mekanizmaların yattığı dinamik bir süreç olarak kabul edilmektedir. Vasküler kalsifikasyonu osteogenez indüksiyonu ve vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin fonksiyon kaybı olmak üzere iki mekanizma altında inceleyebiliriz (Tablo 3) (Şekil 4).

**Tablo 3.** Vasküler kalsifikasyon mekanizmaları

<b>Osteogenez indüksiyonu</b> Anjiogenez Kemik morfogenetik protein (KMP) Çekirdek bağlayıcı faktör alfa 1 (Cbfa 1) Osteriks Fosfat Vitamin D Warfarin Serbest oksijen radikalleri Alkalen fosfataz Apoptozis
<b>Vasküler kalsifikasyon inhibitörlerinin fonksiyon kaybı</b> İnorganik pirofosfat Parathormonla ilişkili peptid Matriks Gla protein (MGP) Osteopontin Osteoprotegerin Fetüin A



in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Adventisyel miyofibroblast, vasküler düz kas hücreleri, valvüler interstisyel hücrelerin de farklılaşma potansiyeli olduğu in vitro gösterilmiştir<sup>53</sup>.

Osteoblast benzeri hücre olan kalsifiye vasküler hücrelerin, vasküler duvardaki damar düz kas hücrelerinin farklılaşması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca dolaşımdaki ve damar duvarındaki kök hücreler veya vasküler duvardaki perisitlerin farklılaşması ile osteoblast benzeri hücrelerin oluştuğunu savunan çalışmalar vardır. Oksidatif stres, kemik morfogenetik protein (KMP), fosfat, parathormon, vitamin D gibi pek çok faktör osteojenik farklılaşmaya neden olur, transkripsiyon faktörü olan çekirdek bağlayıcı faktör alfa 1 (cbfa 1) de bu dönüşümde etkilidir. Matriks Gla protein (MGP), fetüin ve osteopontin gibi kalsifikasyon inhibitörlerinin kaybı da vasküler kalsifikasyona neden olur<sup>54</sup>.

KMP transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesi altgrubu üyesidir ve vasküler kalsifikasyon mediatörü olarak tanımlanmaktadır. KMP 2 ve KMP 4 tipi proteinler kalsifikasyonu indüklerken KMP 7'nin vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği belirlenmiştir<sup>55</sup>. Bazı çalışmalarda aterosklerotik lezyonlardaki endotel hücreleri, köpük hücreleri ve düz kas hücrelerinin KMP 2 ekspresyonu ettiği bulunmuştur<sup>56</sup>. KMP 2 etkisini osteojenik transkripsiyon faktörlerinin upregülasyonu yoluyla göstermektedir. Bu transkripsiyon faktörleri Cbfa 1 ve osterikstir. Cbfa 1 osteoblastik farklılaşmanın düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Cbfa 1 eksikliği olan ratlarda mineralize kemik üretilmediği görülmüştür<sup>57</sup>.

Vasküler düz kas hücrelerinde Cbfa 1 ekspresyonu osteoblastik farklılaşmanın belirteci olarak görülmekte olup vasküler kalsifikasyonun başlangıç aşamasında görev alır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardan alınan doku örneklerinde kalsifiye arterlerde Cbfa 1'in selektif olarak ekspresyonu edildiği tespit edilmiştir<sup>58</sup>. Çalışmalarda inorganik fosfat konsantrasyonunun artmasının da Cbfa 1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir<sup>59</sup>. Hem KMP2 hem de Cbfa 1 osteoblastik farklılaşma için çok önemli mediatörlerdir. Osteriks aktivasyonu için Cbfa 1 gerekmektedir. Osteriksten yoksun ratlarda yapılan deneysel çalışmada kemik oluşumu saptanmamıştır. Bunun sebebi kemiğin matriks depolanma eksikliğidir. Osteriks ile beraber Cbfa 1'in ekspresyonu saptanmıştır. Cbfa 1'den yoksun ratlarda ise osteriks ekspresyonu olmamıştır. Cbfa

1 osterikse bağlandıktan sonra aktive olmasını sağlar ve transkripsiyon faktörü olarak işlev görmesini sağlamaktadır<sup>60</sup>.

Daha önceleri fosfat seviyesinin yükselmesinin serumdaki kalsiyum fosfat düzeyini arttırıp vasküler yapılarda birikimini sağlayarak kalsifikasyona neden olduğu düşünülmekteydi. Şimdi ise yüksek fosfat seviyelerinin düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirerek onları kontraktıl hücrelerden damar duvarında kalsifikasyon gelişmesini hızlandıran salgı yapan hücrelere dönüştürdüğü gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde fosfat seviyesinin yüksekliğinin damar düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu indüklediği ve osteopontin ekspresyonunu, alkalen fosfataz aktivitesini arttırdığı saptanmıştır<sup>61</sup>. Parathormonla ilişkili peptid vasküler kalsifikasyonun endojen inhibitörüdür ve etkisi kalsitriol tarafından azaltılır. Kalsitriol ise vitamin D'nin aktif formu olarak bilinir. Kalsitriolün aynı zamanda ektopik kalsifikasyonu artırabileceği düşünülmektedir. Hücre kültüründe kalsitriol ile tedavi edilen damar düz kas hücrelerinde kalsifikasyon ve alkalen fosfataz aktivitesi artmıştır<sup>62</sup>.

Warfarin vitamin K antagonistidir ve MGP'nin gama karboksilasyonunu önleyerek kalsifikasyonunun ilerlemesini sağladığı düşünülmektedir. Warfarin tedavisinin deneysel hayvan ve insan çalışmalarında vasküler ve valvüler kalsifikasyona neden olduğu gösterilmiştir<sup>63,64</sup>.

Alkalen fosfataz aktivitesi vasküler kalsifikasyon için moleküler belirteç olarak sıklıkla kullanılır ve kemik oluşumu için gereklidir. Alkalen fosfataz aktivitesi endokondral ossifikasyon esnasında hidroksiapatit oluşumunda önemli görev alır. Araştırmalarda medial arter kalsifikasyonunda damar düz kas hücrelerinde alkalen fosfatazın daha yüksek seviyede eksprese edildiği gösterilmiştir<sup>65</sup>.

Vasküler kalsifikasyonda öne sürülen mekanizmalardan birisi de patolojik durumlarda damar düz kas hücrelerinin apoptozis hızının arttığı yönündedir. KMP'lerin pulmoner arter damar düz kas hücrelerinde apoptozisi stimule ettiği gösterilmiştir. Ayrıca in vitro çalışmalarda apoptozisin inhibisyonunun kalsifikasyonu durdurduğu saptanmıştır. Apoptozisin stimülasyonu ise kalsifikasyon hızını on kat arttırmıştır<sup>66</sup>. Apoptozis ve kalsifikasyon arasındaki ilişki yaşlılarda ve medial arter kalsifikasyonu bulunan hastalarda sık olarak gösterilmiştir.

Serbest oksijen radikalleri damar duvarında KMP2 ve Cbfa 1 ekspresyonunu stimüle eder ve osteoblastik farklılaşmayı sağlayan diğer belirteçleri indükleyebilir. Serbest oksijen radikallerinin vasküler kalsifikasyondaki rolü vasküler kalsifikasyon ve inflamasyon arasında bağlantı kurmayı sağlamaktadır. Serbest oksijen radikallerinden hidrojen peroksit, inflamatuvar sitokinlerden interlökin 1 ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) aktivasyonunu ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) aktivasyonunu arttırarak KMP 2 ekspresyon artışına böylece vasküler kalsifikasyona yol açar<sup>56,67</sup>.

### **Vasküler Kalsifikasyon İnhibitörlerinin Fonksiyon Kaybı**

İnsanda ve farelerde yapılan çalışmalar sonucunda kan damarlarının normal şartlar altında kalsifikasyonu inhibe eden pirofosfat ve MGP gibi maddeler içerdiği ve bu moleküllerin eksikliğinde vasküler kalsifikasyonun ortaya çıktığı ve mortalitenin arttığı anlaşılmıştır. İnorganik pirofosfat vasküler kalsifikasyonun potent bir inhibitörüdür. Pirofasfat dokularda kalsiyum depolanmasını önler ve hidroksiapatit kristal oluşumunu direkt inhibe eder. Düşük pirofosfat seviyelerine sahip hemodiyaliz hastalarına bir pirofosfat analogu olan bifosfanat etidronat verilmesi ile yapılan çalışmada vasküler kalsifikasyonun ilerleme hızının azaldığı görülmüştür<sup>68</sup>.

MGP kıkırdak ve arter kalsifikasyonunun lokal bir inhibitörüdür. MGP'nin mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünü KMP 2 üzerinden engellediği ve böylece damar duvarında gelişen mineralizasyonu önlediği gösterilmiştir<sup>67</sup>. İnsan çalışmalarında EBBT koroner kalsiyum skoru ile MGP seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır<sup>69</sup>. Aterosklerotik veya medial kalsifikasyonda MGP ekspresyonunun azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>70</sup>.

Osteoprotegerin osteoklast aktivasyonunu inhibe eder ve osteoklast apoptozisini hızlandırır. Böylece osteoklastların neden olduğu kemik yıkımını inhibe eder. Büyük arterlerin media tabakasında, koroner arter düz kas hücrelerinde ve endotel hücreleri gibi hücre tiplerinde osteoprotegerin sentezinin gösterilmesi vasküler sistemde rol aldığını göstermektedir<sup>71</sup>. Osteoprotegerin yoksun farelerde yapılan çalışmalarda yalnızca artmış osteoklast aktivitesine bağlı osteoporoz oluşmakla kalmayıp aynı zamanda

arterlerde kalsifikasyon görülmesi, osteoprotegerinin arterleri medial arter kalsifikasyonuna karşı koruduğunun bir kanıtı sayılmaktadır<sup>72</sup>. Ayrıca osteoprotegerin ratlarda kemik rezorpsiyonunu inhibe eden konsantrasyonlarda kullanıldığında, warfarin ve vitamin D'nin neden olduğu vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği görülmüştür<sup>73</sup>.

Osteopontin osteoklastlara bağlanarak osteoklastik aktiviteyi artırmaktadır. Bunun neticesinde kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır. Osteopontin apatit kristallerine bağlanmak suretiyle mineralizasyonu direkt olarak engelleyebilmektedir ve dışardan osteopontin enjekte edilen farelerde ektopik kalsifikasyonun gerilediği bulunmuştur. Çalışmalarda osteopontinin vasküler düz kas hücrelerinde ve kalp kapaklarında kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>74</sup>. Buna karşın aterosklerotik plaklarda özellikle kalsifiye alanlara komşu bölgelerde makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde sentezinin arttığı tespit edilmiştir ve kan düzeyi artışı ile koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı ayrıca koroner kalsifikasyon ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>75,76</sup>.

Fetuin A, hidroksiapatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek kalsifikasyonu önleyen glikoprotein yapısında plazmada bulunan, bir negatif akut faz reaktanıdır. Vasküler kalsifikasyonu önlediği bilinmektedir<sup>67</sup>.

### **Kardiyovasküler Kalsifikasyon Tipleri**

Kardiyovasküler sistemde damar duvar kalsifikasyonu, aterosklerozun geliştiği intima tabakası, Mönckeberg sklerozun görüldüğü media tabakası, valvüler kalsifikasyon olmak üzere 3 değişik alanda görülür.

İntima kalsifikasyonu ateroskleroz ile ilişkilidir. Arterlerin intima tabakasındaki kalsifikasyon aterosklerozun ileri dönemlerinde ortaya çıkar, plak ve damar lümeninde tıkanıklıkla beraberdir. Hastalar genellikle yaşlı ve geleneksel risk faktörlerine sahiptirler. Aterosklerotik kalsifikasyon aterosklerotik plakların olduğu bölgede oluşur. Bu alanda fibrozis, inflamasyon ve lipid birikiminin kombinasyonu bulunmaktadır. Aterosklerotik kalsifikasyon endokondral ossifikasyona benzer bir süreç izler. Alınan patolojik örneklerde kemik formasyonunun gösterilmesi lezyonun ilerlediğine ve osteogenezisin oluştuğuna kanıt oluşturur<sup>77</sup>. Ayrıca başka bir çalışmada, kemik matriks düzenleyici

proteinlerin ekspresyonu ile aterosklerotik kalsifikasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir<sup>78</sup>. Ateroskleroz bağlamında intimal kalsifikasyon birikimi en fazla koronerlerde ve aorta gibi büyük arterlerde gözlenir. Bu durum lipidlerle, makrofajları içeren inflamasyonla ve vasküler düz kas hücreleri ile ilişkilidir<sup>79</sup>. Koronerlerdeki intimal kalsifikasyonun miktarının belirlenmesinin ateroskleroz yükünün iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir, fakat koroner kalsifikasyon olmamasının kalsifiye olmayan plakların varlığını dışlamayacağı da bilinmelidir<sup>80</sup>.

Arteriyel duvarın kalsifikasyonu fokal aterosklerotik plağın bir parçası olarak intimada veya aterosklerotik plak yokluğunda media tabakasında ortaya çıkabilir. Medial kalsifikasyon intramembranöz kemik formasyonuna benzer şekilde oluşmaktadır. Mönckeberg sklerozisi olarak da adlandırılır. Medial kalsifikasyon yaşla artar, diyabet ve son dönem böbrek yetmezliği gibi metabolik bozuklukları olan kişilerde yaygındır. Hastaların kalsiyum ve fosfor dengesi bozulmuştur<sup>81</sup>. Medial kalsifikasyonun intimal kalsifikasyondan farklı olan bir morfolojisi vardır ve bunlar elastik lameller boyunca çizgisel olarak birikirler, daha ciddi olgularda ise düz kas tabakası arasında kalın çember şeklinde kalsiyum apatit kristalleri tabakası oluştururlar<sup>79</sup>. Tipik olarak femoral ile tibial arterler gibi alt ekstremitte arterlerinde ortaya çıkabileceği gibi sıklıkla aortada da gözlenir. Vasküler kalsifikasyon ateroskleroz varlığı ya da yokluğunda ortaya çıkabilir. Ateroskleroz zemininde lipid toplanması ve plak oluşumuna inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak, intimada kalsifikasyon meydana gelir. Medial kalsifikasyon ise vasküler duvardaki yaşla ilişkili değişikliklerden, artmış kan basıncından ve inflamasyondan başlıca etkilenir. Koroner kalsifikasyon aterosklerotik intimal kalsifikasyonu temsil eder. Aortik kalsifikasyon ve alt ekstremitte arterlerindeki kalsifikasyon ise medial kalsifikasyon veya medial ve intimal kalsifikasyonun birleşimidir.

Kardiyak kapak kalsifikasyonunun hem medial hem aterosklerotik kalsifikasyona benzer tarafları vardır fakat onlara göre daha disorganize süreç izlemektedir. Kapaktaki inflamasyon ve mekanik stres valvuler kalsifikasyon için primer stimulus oluşturur. Bu kalsifiye kapaklarda ilk olarak endotel hasarına cevap olarak makrofaj ve T hücre infiltrasyonu oluşur. Sonra miyofibroblast ve preosteoblastlardan KMP2 ve KMP4 salınır<sup>52</sup>. Aynı zamanda kardiyak kapaklar

osteoblastik farklılaşmanın belirteçleri olan osteokalsin ve Cbfa1'i ekspres ederler<sup>82</sup>.

### **Koroner Arter Kalsifikasyonu ile Ateroskleroz İlişkisi**

Damar duvarında kalsiyum birikimi, aterosklerozun ilerlediğinin göstergesidir. Koroner kalsifikasyonun derecesi koroner arter hastalığı için konvansiyonel risk faktörlerine ek bilgi sağlamaktadır<sup>83</sup>. Birçok çalışmada birden fazla koroner arterinde kalsifikasyon tespit edilen asemptomatik kişilerde nonfatal MI'nın arttığı gösterilmiştir<sup>84</sup>. Aterosklerozun erken safhalarında birçok hücre tipi rol oynamaktadır. Vasküler düz kas hücreleri migrasyon, proliferasyon ve matriks komponentlerinin salınımı ile aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunmaktadır. Günümüzde vasküler düz kas hücrelerinin vasküler kalsifikasyon oluşumunda da önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, interlökinler, anjiotensin II, trombin gibi faktörler vasküler düz kas hücrelerinin düzenlenmesinde etkilidir. Domuz koroner arter duvarında düz kas hücrelerinin alt grupları bulunmuştur<sup>85</sup>. Vasküler düz kas hücrelerindeki fenotipik farklılık kontraksiyon işlevi gören kontraktıl fenotip ve ateroskleroza yanıt olarak oluşan sentetik fenotip olmak üzere iki çeşittir. Ratların aort duvarına balon kateterinin yapıldığı başka bir çalışmada da düz kas hücrelerinde oluşan neointimal hiperplazide bu iki ayrı fenotip tespit edilmiştir<sup>86</sup>.

Vasküler kalsifikasyon kalsiyum fosfat minerallerinin birikimi ile oluşmaktadır. En sık hidroksiapatit formuna rastlanmaktadır. Vasküler kalsifikasyon kemik yapımında görev alan KMP, osteonektin, osteokalsin, MGP gibi proteinler ile ilişkilidir. Bu proteinler kemik oluşumuna benzer şekilde vasküler dokuda organize olurlar. Aterosklerotik plakta düz kas hücre apoptozisi sonucu oluşan parçalanmış düz kas hücrelerinin sitoplazmik kalıntıları plak kalsifikasyonuna neden olan matriks veziküllerini oluşturur<sup>87</sup>. Normal şartlarda matriks veziküller kemik doku ve kartilajda bulunmaktadır. Bu matriks veziküllerinin kalsiyum kristallerinin gelişimi için çekirdek yapı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Yine başka bir çalışmada apoptozisin vasküler kalsifikasyonu başlattığı, apoptozisin inhibisyonunun ise vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>66</sup>. Tüm patolojik vasküler kalsifikasyon örneklerinde inflamasyon saptanmıştır. Buna örnek olarak sarkoidoz, tüberküloz ve



malignitelerde olduğu gibi kronik inflamasyon alanlarında görülen yumuşak doku kalsifikasyonu verilebilir. Ateroskleroz da bir inflamatuvar süreçtir. T lenfosit ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler aterosklerotik plaklarda mevcuttur. İnflamatuvar hücreler ile vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşim plak kalsifikasyon gelişimine katkı sağlar. Bu süreçte düz kas hücreleri kontraktil fenotipten sentetik fenotipe değişim gösterir. Lipid oksidasyon ürünleri de osteoblastik farklılaşmanın bir göstergesi olan alkalen fosfataz aktivitesini arttırarak aterosklerotik lezyonlarda kalsifikasyona yol açmaktadır. Makrofajların ürettiği TNF- $\alpha$  osteoindüktif faktör olarak bu süreçte rol oynamaktadır<sup>88</sup>.

Sonuç olarak koroner arter kalsifikasyonu koroner ateroskleroz varlığının kesin olarak göstergesidir. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon bulunmuştur<sup>3</sup>.

### **Plak Kalsifikasyonu ile Plak Kararlılığı Arasındaki İlişki**

Plak rüptürüne aterosklerotik kalsifikasyonun katkısı net tanımlanmamıştır. Fibröz başlıktaki biyomekanik stresin aterosklerotik plağın rüptürüne yol açtığı düşünülmektedir. Aterom plağındaki kalsifikasyonun bu stresi artırıp arttırmadığını araştıran bir çalışmada kalsifikasyonun fibröz başlıkta hassasiyeti arttırmadığı ancak lipid havuzun plaklarda hassasiyeti arttırdığı bildirilmiştir<sup>89</sup>. Virmani ve ark.larının yaptığı başka bir çalışmada kalsifik nodüllü lezyonlarda rüptüre eğilim saptanmıştır. Hipotezlerine göre plaklarda nodüllerin oluşturduğu fiziksel baskının rüptüre neden olabileceği düşünülmüştür<sup>90</sup>. Hoshino ve arkadaşları plak kalsifikasyonunun plak stabilizasyonunu bozabildiğini savunmuşlardır. Rüptür olasılığı riskinin plaktaki yüksek ve düşük yoğunluklu alanlar arasındaki bölgede en fazla olduğu düşünülmektedir<sup>91</sup>.

Mevcut bilgiler ışığında kalsifikasyon koroner plakların yırtılabilir veya durağan olduğunun kesin göstergesi olarak kabul edilemez<sup>92</sup>. Ancak kalsiyum miktarı ne kadar fazla ise aterosklerotik aktivite de o kadar fazladır<sup>43</sup>. Kalsifikasyonun olmaması aterosklerotik plak varlığını dışlamasa da, kalsifikasyon sadece aterosklerotik koroner arterlerde olur ve normal koroner arterlerde gözlenmez. Ayrıca lümen darlığı ve koroner kalsiyum miktarı arasındaki ilişkinin zayıflığı, damar duvarında biriken kalsifikasyon saptanmış

plağın arter duvarını deforme ederek lümende daralmaya yol açmadan arter çapını lokal olarak genişletip, remodeling dediğimiz bu olaya neden olmasından kaynaklanıyor olabilir<sup>45</sup>.

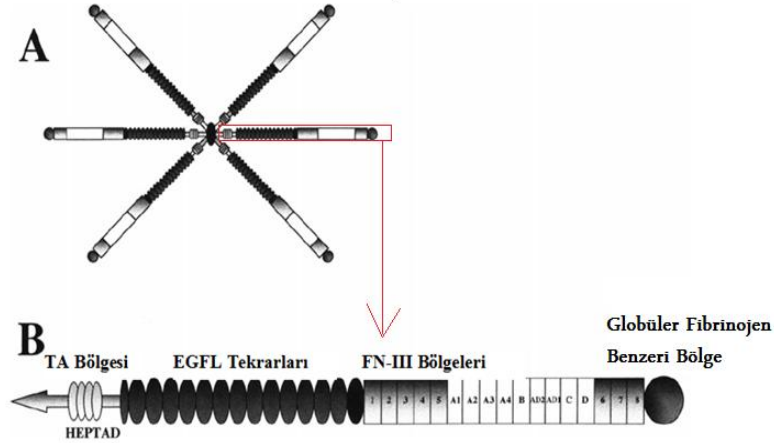
Ancak tek bir plak olarak değil de koroner arterdeki toplam kalsiyum miktarı ele alındığında koroner kalsiyum derecesi ile plak yükü arasındaki ilişki nedeniyle rüptüre olmaya meyilli plak oranının koroner kalsiyum yükü fazla olan bireylerde daha fazla olacağı düşünülebilir. Uyumlu olarak koroner arterlerde kalsifikasyonun, aterosklerotik plak yükü ve artmış miyokard infarktüsü (Mİ) riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>93,94</sup>.

### **Tenaskin Ailesi**

Çok hücreli organizmaların özelleşmiş hücreleri kollajen, proteoglikan ve glikoproteinleri içeren kompleks bir ekstrasellüler matriksle (ESM) çevrelenmiştir. Bu ESM doku morfogenezinde önemli rol oynar ve ESM ile hücre yüzey reseptör etkileşimleri hücre sel büyüme, farklılaşma, migrasyon ve hayatta kalmayı da içeren etkilere sahiptir. ESM glikoproteinlerden tenaskin (TN) ailesi (TN-C, TN-R, TN-W, TN-X ve TN-Y) embriyoda özellikle nöral, iskelet ve vasküler gelişim sırasında etkilidirler. Bu moleküller yetişkinde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi gibi normal süreçlerde ve vasküler hastalıkları, tümör gelişimini ve metastazını içeren patolojik durumlarda yeniden salınırlar. Tenaskinlerin salınımı çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaktif peptidler, ESM proteinleri ve biyomekanik faktörler tarafından düzenlenir<sup>95</sup>. Tenaskin ailesinin ilk tanımlanan üyesi Tenaskin- sitotaktin (TN-C)'dir. Diğer 4 protein de (TN-R, TN-W, TN-X ve TN-Y) TN-C'ye benzer ardışık düzenlere sahiptir. Restriktin, olarak da bilinen TN-R geç gebelik ve erken postnatal gelişimdeki miyelinizasyon sürecinde oligodendrisitler tarafından sentezlenir. TN-W nöral krista yolunda eksprese edilir ve bazı gelişimsel durumlarda TN-C ile birlikte salınım gösterir. TN-X geniş bir gen diziliminin ürünüdür ve bu gen loküslerinde immün yetmezliğe, adrenal hiperplaziye ve gençlerde romatid artrite neden olan bazı rekombinasyon olayları meydana gelebilir. Örneğin TN-X gen delesyonu sonucunda deri ve uzuv uzama bozuklukları, vasküler frajilite ve zayıf yara iyileşmesi ile birlikte seyreden Ehlers-Danlos Sendromu meydana gelebilir. TN-Y bağ dokuda ve beyinde eksprese edilen kas gelişimini düzenleyen bir proteindir<sup>95</sup>.

## Tenaskin-C

TN-C, moleküler ağırlığı 180 ile yaklaşık 300 kDa arasında değişen polipeptidlerden oluşmuş bir oligomerik ekstrasellüler matris glikoproteinidir. TN-C orijinal olarak elektron mikroskopunda multimerik, altı kollu yapıda görüntülenmiştir ve heksabrakiyon olarak adlandırılmıştır (Şekil 5)<sup>96</sup>.

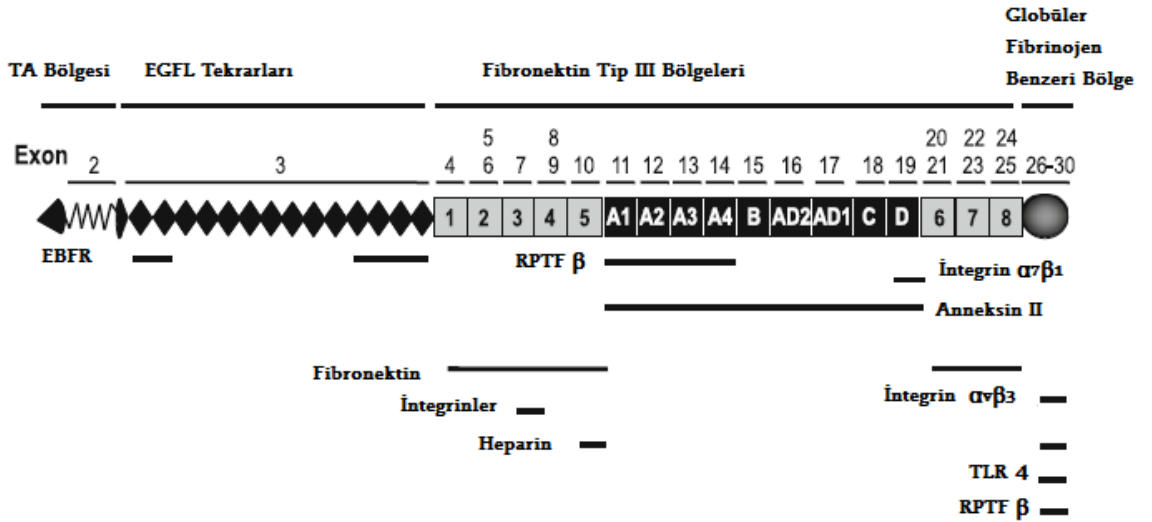


**Şekil 5:** Tenaskin-C'nin yapısı

A. Tenaskin-C heksabrakiyon modeli B. Tek bir Tenaskin-C polipeptidinin şematik gösterimi. EGFL, epidermal büyüme faktörü benzeri; FN III, fibronektin tip III; TA tenaskin birleştirme.

TN-C heksabrakiyonunda altı polipeptid zinciri amino terminallerine tenaskin birleştirme (TA) bölgesi ile bağlıdır<sup>97</sup>. Önce üç TN-C polipeptidi bir trimer oluşturur daha sonra iki trimerin zincirleri disülfid bağları ile stabilize edilerek heksamerlerin oluşumuna yol açar. TN-C, TA bölgesinin distalinde, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGFL) tekrarlar gösteren bir komşu bölge içerir. TN-C içindeki EGFL tekrarları gelişim esnasında nöronal migrasyon sırasında rol alabilir. EGFL tekrarlarına komşu olarak bir dizi fibronektin tip III (FN III) bölgesi uzanmaktadır. FN III bölgesi diğer ESM proteinleri, glikozaminoglikan ve farklı hücre reseptörlerine bağlanmayı sağlar. Bu bölge aminoasit dizilimi bakımından oldukça farklılık gösterir. FN-III alanları, TN ihtiva eden matrislerin özellikle matris metalloproteinazlar (MMP) ve serin proteazlar yoluyla değiştirilmesine imkan sağlayarak, proteolitik bozulmaya yatkındır<sup>98</sup>. TN-C geni kromozom 9q33 üzerinde lokalize olmaktadır<sup>99</sup>. Alternatif mRNA "splicing"i sonucunda FN-III alanlarının tenaskin polipeptitlerinin içindeki

doğası ve miktarı değişerek farklı fibronektin tip III domainli izoformlar oluşmaktadır. “Splicing”, mesajcı RNA’daki intronların çıkartılıp komşu ekson uçlarının birleştirilmesidir. Mesajcı RNA’nın farklı “splicing”i neticesinde hücre tipine göre değişiklik gösteren farklı FN-III tekrarları ortaya çıkmakta, bu da TN-C yapısını belirlemekte ve fonksiyonlarında çeşitlilik yaratmaktadır. Böylece TN-C’nin bazıları sinir sisteminin gelişimi esnasında, bazıları ise düz kas, böbrek ve kornea gelişiminde görev alırlar<sup>100</sup>. Bu farklı TN-C izoformlarının oluşumu farklı reseptörlerle ve diğer ESM bileşenleri ile farklı şekillerde etkileşimini sağlayan mekanizmayı yansıtmaktadır. Belirli TN-C çeşitlerinin seçimi, hücrenin proliferatif durumu, büyüme faktörleri gibi faktörler tarafından ayarlanır<sup>101</sup>. TN-C molekülünün distal bölgesi, kalsiyum bağlayıcı globüler fibrinojen benzeri bölge içerir. Bu fibrinojen benzeri bölgenin, kollajen fibriller, integrinler, heparin ve bir hücre yüzeyi kondroitin sülfat proteoglikanı olan fosfokan dahil, diğer ESM ve hücre yüzeyi proteinleri ile etkileşime girdiği saptanmıştır. Bu bölge TLR-4’e bağlanır ve sitokin üretimini stimüle eder<sup>95,99</sup>. Hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenlerin TN-C bağlanma bölgeleri şekil 6’da gösterilmiştir.



**Şekil 6:** Tenaskin-C’nin bağlanma bölgeleri ve etkileştiği moleküller.

EBFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; EGFL, epidermal büyüme faktörü benzeri; RPTF β, reseptör protein tirozin fosfataz β; TA, tenaskin birleştirme; TLR 4, toll benzeri reseptör 4.

## Tenaskin-C Ekspresyonu

TN-C, gelişmekte olan santral sinir sistemindeki glialar tarafından üretilir, kortekste ve serebellumda nöronal migrasyonu sağlar<sup>102</sup>. Periferik sinir sisteminde TN-C, periferik sinirlerde miyelinizasyon sırasında schwann hücreleri tarafından eksprese edilir. Sinir sisteminin dışında TN-C, iskelet, bağ doku ve vasküler doku morfogenezini sağlar<sup>103</sup>. Normal erişkin dokularda TN-C ekspresyonu oldukça azdır, ancak doku neovaskülarizasyonu, yara iyileşmesi sırasında ve biyomekanik kuvvetlere maruz kalan yerlerde indüklenir<sup>104</sup>. Tümör gelişimi ve kardiyovasküler sistem patolojilerinde yer aldığı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>105,106</sup>. Fareler ile yapılan bazı deneysel çalışmalarda, TN-C eksikliğinin büyük bir anatomik anomali yapmayacağı ve TN-C 'nin gelişim için esansiyel olmadığı yönündeydi. Ancak TN-C eksik farelerin hiperaktivite, zayıf duyu-motor koordinasyonu, öğrenme testlerindeki zayıf performanslar gibi bir takım nörolojik defisitlere sahip olduğu görülmüştür<sup>107</sup>.

Hücreler tarafından salgılanan bazı büyüme faktörleri TN-C sentezini gelişim ve hastalık sürecinde indükler<sup>105</sup>. İlk çalışmalar embriyonik fibroblastlar tarafından gerçekleşen TN-C sentezinin sığır fetüsünden üretilen serum ve transforming büyüme faktörü beta 1 (TGF $\beta$ -1) aracılığıyla artırılabilirliğini göstermiştir<sup>108</sup>. Büyüme faktörlerinin aynı zamanda birtakım tümör hücrelerinde de TN ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir<sup>109</sup>. TNF- $\alpha$ , interlekin-1, sinir büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörünün de TN-C ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir<sup>110</sup>. Vasküler düz kas hücrelerinin büyümesinin durması ve farklılaşmasına TN-C ekspresyonunun azalmasının da eşlik ettiği gösterilmiştir<sup>111</sup>. Bu bulgular bize peptit mitojenler ve sitokinlerin TN-C ekspresyonunu düzenlediğini göstermektedir.

Büyüme faktörlerine ek olarak TN-C matriks metalloproteinazlarıyla da sıklıkla birlikte eksprese edilir<sup>111</sup>. Hasara uğramış damarlarda, tıkaçıcı neointimal lezyonlar gelişmeden önce TN-C ekspresyonu ve MMP-2 aktivitesi indüklenir ve bu durum bu proteinlerin ekspresyonunun ve işlevlerinin birbirleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir<sup>112,113</sup>. TN-C ve MMP-2, anjiogenezis sırasında ve kalsifiye olan kalp kapaklarının interstisyumunda eksprese edilir<sup>114-116</sup>. Deneysel kanıtlar MMP'lerinin TN-C üretimini desteklediğine işaret etmektedir. Kültüre edilmiş vasküler düz kas hücrelerinde veya hipertrofik pulmoner arterlerde MMP-2 ve MMP-9 aktivitesinin inhibisyonu

TN-C ekspresyonunu baskılar<sup>111,117,118</sup>. TN-C, vasküler düz kas hücrelerinin büyüme faktörlerine yanıtını artırır, bu nedenle MMP inhibisyonunun TN-C ekspresyonunu azaltması apoptozise ve vasküler hipertrofide gerilemeye yol açar<sup>111,118</sup>. MMP, TN-C ekspresyonunu TGF-beta1 ve FGF-2 düzeyini artırarak sağlar<sup>110</sup>. Ayrıca, anjiyotensin II ve endotelin-I gibi vazoaktif peptidlerin TGF beta düzeyini artırarak vasküler hastalığa katkıda bulunduğu ve TN-C ekspresyonunu arttırdığı da gösterilmiştir<sup>119</sup>. ESM'nin MMP aracılı yıkımı, TN-C ekspresyonunu artırır. Örneğin doğal tip I kollajen üzerine vasküler düz kas hücreleri konulduğunda TN-C mRNA ve protein ekspresyonu baskılanırken, MMP ile proteolize edilmiş veya ısı ile denatüre edilmiş kollajen üzerine vasküler düz kas hücreleri konulduğunda, beta3 integrin bağımlı ERK1/2 mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) sinyalleme yolu başlatılır ve bu TN-C ekspresyonunu artırır<sup>111,120</sup>.

TN-C ekspresyonunda mekanik kuvvetler de önemli rol oynar. Yapılan deneylerde mekanik gerginliğin artmasının fare kardiyak miyositlerinde, civciv embriyo fibroblastlarında, vasküler düz kas hücrelerinde ve pulmoner arterlerde TN-C düzeyini arttırdığı gösterilmiştir<sup>111,117,121,122</sup>. Artmış gerginlik osteoblastlarda da TN-C üretimini artırır<sup>123</sup>. Artmış pulmoner kan akımı ve pulmoner arter duvarındaki artan gerilimin in-vivo TN-C üretiminde artışa yol açtığı gösterilmiştir<sup>124</sup>. Mekanik kuvvetlerle TN-C ekspresyonunun vasküler düz kas hücrelerinde arttığı gen çalışmalarlarıyla da gösterilmiştir<sup>125</sup>. Biyomekanik çevredeki değişiklikler damar düz kasındaki  $\alpha\beta3$  integrin reseptörleriyle algılanır<sup>126</sup>. Bu mekanik olaylara eşlik eden intrasellüler bileşenler ERK MAPK'lara ek olarak kardiyak miyositlerde ve fare aortik vasküler düz kas hücrelerinde Rho ailesi GTP'azlar ve F-aktin iskeleti olarak gösterilmiştir<sup>127,128</sup>.

TN-C'nin hücre yanıtında hücre iskeleti, bu iskeletin intrasellüler proteinlerle ilişkisi ve ESM proteinlerinin bileşimi önemli rol oynar. TN-C'nin, büyüme faktörleri, proteinazlar ve mekanik kuvvetler dahil, çoklu ekstrinsik faktörlerden oluşan karmaşık bir sinyalleme ağı içinde oluşturulduğu açıktır.

### **Tenaskin-C ve Kardiyak Hasar**

TN-C embriyonik dönemde miyokardın, kapakçıkların ve koroner damarların gelişimine katkıda bulunur<sup>9,129</sup>. TN-C papiller kasların korda tendineaları ve kapakçık yapraklarının tabanı dışında sağlıklı erişkin kalp

dokularında bulunmaz<sup>129,130,131</sup>. Doku hasarında TN-C etkin doku onarımı için hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlere aracılık eder. Kardiyak hasar sonucunda eksprese olduğu ve ekspresyon seviyesinin hasta prognozu ile ilişkili olduğu bir dizi hastalıkta gösterilmiştir (Tablo 4). Bu da kardiyak onarım sırasında TN-C'nin birçok rolü olduğunu göstermektedir.

**Tablo 4.** Kardiyak Patolojilerde Tenaskin-C Ekspresyonu

Akut miyokard infarktüsü	Geçici protein ekspresyonu, serum seviyeleri istenmeyen kardiyak olayları öngördürücüdür.
Akut pulmoner tromboemboli	Plazma seviyesi artmıştır.
Aort anevrizması	Aort duvarında, vasa vasorumda protein ve mRNA artmıştır.
Kardiyak resenkronizasyon tedavisi	Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda serum seviyesi düşmüştür.
Dilate kardiyomiyopati	İnflamasyon ve fibrozis alanlarında geçici protein ekspresyonu mevcuttur. Doku ve serum seviyeleri hastalığın ve sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilidir, istenmeyen kardiyak olayları öngördürücüdür.
Son dönem kalp yetmezliği	Plazma seviyesi artmıştır.
Hiberne miyokard	Hiberne miyokard alanlarında protein seviyesi artmıştır.
Miyokardit	Aktif inflamasyonda geçici protein artışı mevcuttur ve miktarı hastalığın ciddiyeti ile koreledir.
Pulmoner hipertansiyon	Plazma seviyesi artmıştır.
Romatizmal kapak hastalığı	Serum seviyesi artmıştır.

Mİ sırasındaki miyokardın ölümü onarım yanıtını başlatır. Hasar gören ve kaybedilen doku yerini kollajen birikintiyeye ve remodelinge bırakır. Dermal yara

iyileşmesinde erken ve geçici TN-C ekspresyonunun gösterilmesi sonrası miyokardiyal onarım sırasında da TN-C ekspresyonu araştırılmış, TN-C'nin doku hasarının kenarında infarktüstü sonraki 4-6 gün içinde ortaya çıktığı, infarktüstü sonraki 2-3 hafta içerisinde ekspresyonun hasarlı alanın kenarından merkeze doğru kaydığı ve 4. haftanın sonuna doğru TN-C ekspresyonunun ortadan kalktığı gösterilmiştir<sup>130</sup>. Böylece, kollajen yara oluşurken erken ve geçici bir TN-C ekspresyonu hem dermal hem de miyokardiyal hasarda bildirilmiştir<sup>131</sup>. TN-C'nin hiberne kardiyomiyositlerin etrafına yerleştiği de gösterilmiştir<sup>132</sup>. Ayrıca hasarlı kardiyak dokuda TN-C'nin birikimi fibronektin birikimine paraleldir ve sıklıkla birlikte eksprese olurlar. Bu durum anti adeziv TN-C'nin fibronektinin adeziv işlevlerine zıt hareket ettiğini ve her iki molekülün de dokunun yeniden düzenlenmesinde ortak olarak işlev gördüğünü göstermektedir<sup>133</sup>.

TN-C ekspresyonu fare Mİ modellerinde, indüklenmiş miyokardit, indüklenmiş pulmoner hipertansiyon gibi deneysel kardiyak hasarlar sırasında oluşturulmuştur<sup>134-137</sup>. Deneysel miyokardit modellerinde TN-C'nin hasarlı dokuda hücreyel infiltrasyon başlamadan eksprese olduğu, inflamatuvar sürecin devam ettiği aktif remodeling döneminde ise sürdürüldüğü ancak yara oluşumu tamamlandıktan sonra bulunmadığı gösterilmiştir<sup>134</sup>. TN-C ekspresyonu aynı zamanda Mİ'nin neden olduğu farklı remodeling süreçlerinde izlenmiştir. Uzun bir remodeling süreciyle, sürekli makrofaj ve miyofibroblast infiltrasyonu içeren gecikmiş bir yara oluşumunda TN-C ekspresyonu daha uzun süre tespit edilmiştir<sup>135</sup>. Akut Mİ sırasında yeniden eksprese olmasına ek olarak, TN-C miyokardit, dilate kardiyomiyopati, hiberne miyokard ve son dönem kalp yetmezliği gibi hastalıklarda da yüksek seviyelerde bulunur. Ayrıca bu durumların bazılarında kalp dokusundaki TN-C ekspresyonu hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir. Örneğin, TN-C miyokarditte geçici olarak eksprese olur ancak normal ya da iyileşmiş dokuda mevcut değildir<sup>138</sup>. Aynı şekilde, dilate kardiyomiyopatide TN-C inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile ilişkilidir ancak iyileşmiş dokuda bulunmaz<sup>139,140</sup>. Dolaşımdaki TN-C seviye yüksekliğinin Mİ'de, dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinde kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sato ve ark. yaptıkları bir çalışmada serum TN-C seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre akut Mİ geçirmiş olan hastalarda artış gösterdiğini ve takiplerde TN-C seviyelerinin morbidite ve mortalitenin güçlü bir



prediktörü olan sol ventrikül remodelingi gözlenen hastalarda remodeling gözlenmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir<sup>141</sup>. Terasaki ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada serum TN-C seviyesinin dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu, kalp yetmezliği şiddeti, sol ventrikül disfonksiyonu derecesi ve doku remodelingi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>142</sup>. Fujimoto ve ark. kalp yetmezliği olan hastalardaki serum TN-C düzeyinin gelecekteki istenmeyen kardiyak olayları öngördüğünü ve daha büyük sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve daha yüksek ortalama pulmoner arteriyel basınç ile korele olduğunu göstermişlerdir<sup>143</sup>. Benzer bir şekilde, serum TN-C düzeyinin sol ventrikül disfonksiyonunun şiddeti ile orantılı olarak idiyopatik kardiyomiyopatisi bulunan hastalarda arttığı gösterilmiştir<sup>144</sup>. Kardiyak resenkronizasyon tedavisinin ventriküler remodeling geri dönüşümüne yol açtığı bilinmektedir. Hessel ve ark. bu tedaviye iyi yanıt veren hastalarda, TN-C serum seviyelerinin 6 ay içerisinde anlamlı ölçüde azaldığını bildirmişlerdir<sup>145</sup>. TN-C'nin inflamasyon ve fibrozis ile ilişkili olduğunu gösteren bir başka çalışmada, anjiyotensin II farelerde hipertansiyonu ve fibrotik lezyonlarda TN-C ekspresyonunu indüklerken, aldosteron reseptör antagonisti epleneron ile tedavi inflamasyonu ve fibrozisi zayıflatmış ve TN-C ekspresyonunu azaltmıştır<sup>146</sup>.

Farelerde oluşturulan Mİ modelinde Mİ sonrasında interstisyel fibroblastlarca salınan TN-C sentezinin arttığı ve bunun kardiyomiyositlerin bağ doku ile olan güçlü adezyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>147</sup>. TN-C'nin deadezyon etkisine hücre adezyonunda görev alan integrin  $\alpha 6$ 'yı azaltması aracılık eder<sup>137</sup>. Bu da kardiyomiyositlerin bağ doku içinde kaymasına ve ventrikül remodelingine yol açar<sup>137</sup>. Aynı zamanda fokal adezyonları azaltıcı bir diğer etkisini proadeziv ESM glikoproteini olan fibronektinin hücrelere bağlandığı yerden ayrışmasını sağlayarak gösterir<sup>148</sup>. İnflamasyon devam ettiği sürece TN-C ekspresyonunun varlığı bilinmektedir. Kardiyak patolojide TN-C uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkilidir<sup>135,138,139</sup>. TN-C'nin makrofajlarda ve fibroblastlarda TLR-4 ve  $\alpha 9$  integrinlerin aktivasyonu aracılığıyla proinflamatuvar etkilerini açığa çıkardığı gösterilmiştir<sup>149,150</sup>.

TN-C, miyofibroblastların farklılaşması ve hasarlı alana infiltrasyonunun aracılık ettiği bir süreç olan kardiyak onarımın remodeling fazında eksprese olur. Kardiyak hasar sırasında miyofibroblast migrasyonunu, farklılaşmasını ve

kontraksiyonunu sağlar. Deneysel fare miyokarditinde, TN-C birikimi miyofibroblastların ortaya çıkmasından önce gerçekleşmiştir, bu durum TN-C'nin bu özelleşmiş hücrelerin bölgeye çağrılmasını ya da farklılaşmasını indüklediğini ileri sürmektedir<sup>7,147</sup>. Bir başka Mİ modeli oluşturulan çalışmada TN-C bulunmayan farelerde diyastol sonu basıncı, çapı ve miyokardiyal sertlik daha az gözlenmişti. Ayrıca, TN-C eksprese etmeyen farelerde miyokardiyal dokuda interstisyel kollajen oranı daha az gözlenmiştir. TN-C varlığında hızlanan bu ventriküler remodeling ve miyokardiyal fibrozis sol ventrikül remodelinginin ilerlemesinde rol oynar<sup>151</sup>. TN-C'nin TGFβ-aracılı fibrozis ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. TN-C ekspresyonu kardiyak fibroblastlarda TGFβ ile indüklenir<sup>138</sup>.

Sonuçta bu veriler TN-C indüksiyonunun inflamasyon ile ilişkili olduğu, kardiyak hasardan hemen sonra ortaya çıktığını ve doku remodelingi sırasında devam ettiğini ileri sürmektedir. Uzamış kardiyak fibrozisin eşlik ettiği kronik kalp hastalarının dokularında ve serumlarında bulunur. Bu yüzden, dolaşımdaki TN-C seviyesi kardiyak patolojilerde kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabilir. Kardiyak remodelingi iyileştiren tedavilerin TN-C seviyesini azaltması, TN-C'nin doku onarımı ve kalp fonksiyonundaki iyileşmeyi izlemede de kullanılabileceğini önermektedir.

### **Kalpde Tenaskin C Ekspresyonunun Düzenlenmesi**

Imanaka-Yoshida ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarda kardiyak interstisyel fibroblastları TN-C'nin majör kaynağı olarak tanımlamışlardır<sup>134</sup>. TN-C gibi ESM moleküllerinin MMP aracılı parçalanması kardiyak onarım sırasında artmış fibrozise yol açmaktadır. Kardiyak hasar sırasında TN-C'nin MMP 7 ve MMP 9'un doğal bir substratı olduğu gösterilmiştir<sup>152,153</sup>. Bu proteazların delesyonu Mİ sonrasında sol ventrikül remodelingi iyileştirir. Serum TN-C ve plazma MMP 9 seviyeleri sol ventrikül remodelingi olan hastalarda artış gösterir ve her ikisinin de resenkronizasyon tedavisine iyi yanıt vererek sol ventrikül fibrozisinin küçüldüğü hastalarda azaldığı gözlenmiştir<sup>145</sup>. MMP 9'un TN-C'yi parçalayarak asıl fonksiyone kısımlarının ortaya çıkmasını sağlaması bu durum ile ilişkili olabilir<sup>10</sup>. Büyüme faktörleri, inflamatuvar sitokinler, oksidatif stres ve mekanik stres gibi birçok faktörün TN-C ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir<sup>154</sup>. Kalpteki TN-C

ekspresyonunun indüklenmesi mekanik kuvvetle ilgili olabilir<sup>155</sup>. Mekanik deformasyon ile neonatal rat kardiyak miyositlerinin TN-C mRNA'sı ve proteinini indüklediği belirtilmiştir. Hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin TN-C ekspresyonunda artışa neden olduğu ve mekanik olarak oluşturulmuş TN-C seviyesinin antioksidan tedavi ile azaltıldığı gösterilmiştir<sup>122</sup>. Bu bulgular TN-C'nin hipertansif kalp hastalığı gibi mekanik aşırı yük ile indüklenen kardiyak remodelinge katkıda bulunabileceğini ileri sürmektedir ve yüklenme sonucu oluşan reaktif oksijen radikalleri de bu ekspresyonu arttırabilir. Jiang ve ark. romatizmal kapak hastalığı olan hastalarda kapak hastalığının aortik kapak interstisyel hücrelerinde TN-C mRNA'sını indüklediğini göstermişlerdir. Bu indüksiyonda mekanik gerim, TNF $\alpha$  ve IFN $\gamma$ 'nın etkili olduğu ve TNF $\alpha$  ve IFN $\gamma$ 'yı nötralize edici antikolar ile bu indüksiyonun inhibe edildiği gösterilmiştir<sup>156</sup>. Kardiyak fibroblastlarda TN-C ekspresyonunun anjiyotensin II, TGF $\beta$ 1 ve PDGF ile indüklendiği de gösterilmiştir<sup>146</sup>.

### **Tenaskin C ve Ateroskleroz**

Arter duvarı hasarı sırasında TN-C eksprese olur. Farelerle yapılan çalışmalarda balon kateteri ile oluşturulan hasarda ve abdominal aortotominin neden olduğu neointimal hiperplazi alanlarında arttığı tespit edilmiştir<sup>157,158</sup>. Wallner ve arkadaşları plak ilerleyişi ile TN-C ekspresyonu seviyelerinin arttığını insan aterosklerotik plaklarında göstermişlerdir. Erken fibroz plaklarda minimum boyanma gözlenmiştir ancak lipitten zengin plaklarda lipid çekirdeğinin çevresinde, rüptüre plak alanlarında yüksek seviyelerde gözlenmiştir<sup>154</sup>. TN-C makrofaj yüklü plaklarda lokalizedir<sup>10</sup>. TN-C ekspresyonu aynı zamanda akut koroner sendromda plak rüptürü ile de ilişkilidir. Stabil anginası ya da akut koroner sendromları olan hastalardan alınan bütün plaklarda TN-C bulunmuştur. Ancak, TN-C en çok trombüs etrafında, anjiyogenezis alanlarında, inflamatuvar infiltratlı plaklarda ve plak içi hemorajilerde gözlenmiştir<sup>9</sup>. Koroner arter aterosklerotik lezyonlarında artan TN-C ekspresyonunun artmış TGF $\beta$ , yüksek sayıda makrofaj ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>159</sup>. Wallner ve ark. TN-C'nin aterosklerotik plaklarda makrofajlar tarafından eksprese edildiğini göstermesine ek olarak, balon kateteri ile oluşturulan fare ve domuz arteriyel hasarı sırasında adventisyel miyofibroblastlar tarafından eksprese edildiği de gösterilmiştir<sup>160</sup>. Pulmoner hipertansiyon oluşturulan farelerde, TN-C

ekspresyonu düz kas hücre proliferasyonu ile ilişkili bulunmuştur<sup>161</sup>. Hedin ve ark TN-C'nin proliferasyon yapan düz kas hücreleri ile ilişkisine dayanarak, deneysel arteriyel hasar sırasında TN-C sentezinin düz kas hücre fenotipindeki değişikliğe bağlı olarak indüklendiğini ileri sürmüştür<sup>157</sup>. Anjiyotensin II ve platelet kaynaklı büyüme faktörünün düz kas hücrelerinde TN-C sentezini arttırdığı da gösterilmiştir<sup>162,163</sup>. Mekanik gerilim de düz kas hücrelerinde TN-C ekspresyonunu indüklemiştir. Gerilime maruz kalan insan vasküler düz kas hücrelerinin analizini değerlendiren bir çalışmada 5.000 transkript içinden sadece üç tanesinin >2.5 kat indüklendiği ortaya çıkmıştır; siklooksijenaz 1, TN-C ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1<sup>125</sup>. Düz kas hücrelerinin içinde bulunduğu ortam da düz kas hücrelerinin TN-C ekspresyonunu düzenler. Kültüre edilmiş hücrelerde doğal tip 1 fibriller kollajen TN-C ekspresyonunu baskımlarken MMP ile yıkılmış ya da denatüre kollajen TN-C ekspresyonunu indüklemektedir. ESM içeriği ve farklı reseptörlerle olan bağlantısı bu yanıtları kontrol eder. Örneğin denatüre kollajen  $\alpha\beta 3$  integrin reseptörü aracılı MAPK aktivasyonu ile TN-C ekspresyonunu artırırken, sağlam kollajenin  $\alpha 2\beta 1$  integrine bağlanması böyle bir yanıt oluşturmaz<sup>164</sup>. Yapılan çalışmalarda TN-C ekspresyonunun neointimal hiperplaziye neden olduğunu gösterilmiştir<sup>157</sup>. Düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu plak gelişiminde de anahtar rol oynar. Deneysel arter hasarı sırasında TN-C ekspresyonu, düz kas hücrelerinin proliferatif olmayan bir fenotipten migrasyon yapan, sentetik bir duruma değişimi ile ilişkilidir<sup>157</sup>. TN-C insan ve fare düz kas hücrelerinin fibronektine adezyonunu inhibe etmiştir, veriler TN-C'nin migrasyon sırasında ESM ile düz kas hücreleri arasındaki bağlantıyı etkilediğini göstermektedir<sup>163</sup>.

Düz kas hücre apoptozisi aterosklerotik plak gelişiminin geç aşamalarında ortaya çıkar<sup>165</sup>. İnsan aterosklerotik lezyonlarında apoptotik hücrelere komşu bölgelerde de TN-C gösterilmiştir<sup>159</sup>. Sağlam TN-C'nin aterosklerozda düz kas hücre canlılığının devamını sağlarken TN-C yıkımının düz kas hücre apoptozisine neden olduğu bildirilmiştir<sup>166</sup>. Buna göre apoptozisi yürüten aktif kısmın sağlam proteinde saklı olduğu ve MMP gibi proteazlar tarafından TN-C'nin yıkımı sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir.

MMP'lerin plak rüptürüne aracılık etmede kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Artan TN-C ekspresyonu artan plak instabilitesi ile de korelasyon gösterir ve bu, makrofajların aterosklerotik plaklarda TN-C'nin majör

kaynaklarından biri olduğu gerçeği ile birlikte<sup>10</sup>. Makrofaj ve düz kas hücre dizileri TN-C ile kültüre edildiklerinde, artan MMP2 ve MMP 9 aktivitesi gözlenmiştir<sup>10,166</sup>. MMP 2, MMP 9 ve TN-C'nin ekspresyonunun özellikle kalsifiye dokularda arttığı bilinmektedir<sup>13,167</sup>. MMP'lerin de TN-C ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Doğal tip 1 kollajen ile kültüre edilmiş fare düz kas hücrelerine MMP inhibitörü verildiğinde TN-C ekspresyonunun baskılandığı gösterilmiştir<sup>111</sup>. Yine başka bir çalışmada kollajen ile kültüre edilmiş fare ve domuz düz kas hücre kültürlerinde TN-C ile MMP2 ve MMP9 benzer şekilde artan veya azalan aktivite göstermiştir<sup>117</sup>. Kültüre düz kas hücrelerinde TN-C MMP'ler tarafından indüklenmekte, büyüme faktörlerine proliferatif cevabı amplifiye etmekte, tersine TN-C'nin baskılanması ise düz kas hücre apoptozisine yol açmaktadır. Hipertrofik rat pulmoner arterlerinde MMP inhibitörü ile sağlanan regresyona azalmış TN-C ekspresyonu eşlik etmiştir<sup>118</sup>. İnsan kalsifik aort kapağında TN-C MMP2 birikimi ve MMP2 aktivitesi birlikte yer alır ve bu proteinler kalsifikasyon alanlarıyla ilişkilendirilmiştir<sup>167</sup>. Subdermal elastin implantlarında kalsifikasyon TN-C MMP2 ve MMP9 ekspresyonu ile birlikte gözlenmiştir. Bu implanta sistemik veya lokal olarak MMP inhibitörü verildiğinde hem TN-C ekspresyonun baskılandığı hem de elastin kalsifikasyonun gerilediği gözlenmiştir<sup>13</sup>. TN-C indüksiyonu doğrudan MMP'lerin gen ekspresyonunun uyarımından ya da dolaylı olarak ekstraselüler ortamın MMP ile yıkımı sonucu oluşan sindirilmiş tip 1 kollajenin gen ekspresyonunu uyarımından kaynaklanıyor olabilir. MMP'ler TN-C'nin fragmentasyonuna da yol açarak düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olur<sup>166,168</sup>. TN-C'nin MMP'leri arttırması plak progresyonuna, destabilizasyonuna ve sonuç olarak rüptüre doğru ilerleyen bir sonuç doğurabilir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, bilinen KAH olmayan 90 hasta dahil edildi. Bu hastalara daha ileri risk tayini yapmak için KAKS'a bakıldı. KAKS 0 olan 30 kişi kontrol grubu "grup 1", KAKS 0'dan yüksek olan 60 kişi hasta grubu olarak belirlendi. Hasta grubu; KAKS 0-400 arası olan 30 hasta "grup 2", KAKS 400 ve üzeri olan 30 hasta "grup 3" olmak üzere ayrıldı. Her üç hasta grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından birbirine benzer özelliklerdedi. Gruplar serum TN-C düzeyi açısından aralarında anlamlı fark olup olmadığı yönünden karşılaştırıldı. Detaylı bir öykü, fizik muayene, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi, ekokardiyografi, açlık kan şekeri, lipid profili, böbrek fonksiyonları, TN-C düzeyini de içeren biyokimyasal inceleme bütün hastalara uygulandı. Hastalar KAH risk faktörleri olan sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) ve aile öyküsü yönünden değerlendirildi.

DM öyküsü olan, insülin veya oral antidiyabetik ajan kullanan veya daha önce bu ajanları kullanmış olup, şu an diyetle kontrol altında olan hastalar veya DM öyküsü olmayıp ardışık birden fazla ölçümde açlık plazma kan glukozu  $\geq 126$ mg/dl olan hastalar DM hastası olarak kabul edildi. HT öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayıp, en az iki ölçümde sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzerinde, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzerinde olan hastalar HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi, total kolesterol seviyesinin 220 mg/dl ve üzerinde olması veya lipid düşürücü tedavi alıyor olma olarak kabul edildi.

Bu araştırma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri**

- Hastanın istememesi
- 18 yaş altı, 75 yaş üzeri hastalar
- Koroner revaskülarizasyon öyküsü
- Mİ öyküsü
- Ejeksiyon fraksiyonu <%50
- Kardiyomiyopati
- Kapak hastalığı
- İnfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklar
- Kollajen doku hastalıkları
- Malignensi
- Serum kreatininin >1,2 mg/dl
- Son üç ay içinde geçirilmiş şiddetli travma veya cerrahi girişim
- Stabil angina pectoris ve akut koroner sendrom ile başvuranlar

### **Tomografik Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması**

Bütün görüntülemeler bir adet 64 çok kesitli bilgisayarlı tomografi (Toshiba Aquillon, Toshiba Japonya) ile gerçekleştirildi. İnceleme sırasında kalp kraniyokaudal yönde, karinadan apekse kadar tarandı. İşlem esnasında 120 Kvp, 300 m A, 75 m As, 3 mm kesit kalınlığı parametreleri kullanılarak çekim gerçekleştirildi. Daha sonra bütün görüntüler kalsiyum skorlama maksadıyla iş istasyonuna aktarılarak Vitrea 2 yazılımı (Vital Images Inc, USA) ile değerlendirildi. KAKS Agatston ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde 130 HU'luk bir eşik göz önüne alınarak hesaplandı<sup>39</sup>. İşlem Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

### **Serum Tenaskin C Düzeyi Tayini**

Çalışma grubunu oluşturan 90 hastanın serumları ayrılmak üzere düz biyokimya tüplerine periferik venöz kanları alındı. Kan örnekleri 15000 g'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı. Aynı gün açlık kan şekeri, lipid paneli ve kreatinin düzeyi bakıldı. Ayrılan serumlar -80 derecede analiz gününe kadar saklandı. Analiz gününde serumlar oda ısısına getirildikten sonra ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile DSX Four-Plate Automated

ELISA Processing System (Dynex Technologies, Virginia, USA) mikroELISA cihazı kullanılarak ölçüldü. Ölçümler için E91975Hu Uscn Life Science Inc. Human Tenaskin C ELISA kiti kullanıldı. Ölçümler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılım gösterdiği belirlenmiştir. KAKS 0 ve diğer grup olarak düşünüldüğünde sürekli ölçümler arasındaki farklılıklar için student t testi ile KAKS değerleri 3 grup olarak gruplandırıldığında sürekli ölçümlere ait farklılıklar için varyansların homojenliğinin sağlandığı durumda One Way ANOVA testi, sağlanmadığında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Varyans analizindeki farklılıklar için ikili karşılaştırmalarda One way ANOVA için Bonferroni testi ile Kruskal Wallis testi için ise Dunn testi ile test edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson ki kare testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından TN-C ve KAKS değerleri bakımından farklılıklar için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak mean rank, minimum, maksimum, medyan ve %25-75 yüzdeler verilmiştir. TN-C ve KAKS ile sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. KAKS'a göre TN-C değerlerine ait kesim noktaları ROC (Receiver operating characteristic; algılayıcı işletim eğrisi) analizi ile belirlenmiştir.



## BULGULAR

Çalışmamıza bilinen KAH olmayan 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan her üç hasta grubu yaş, cinsiyet, HT, HL, DM, sigara, aile öyküsü varlığı, TN-C, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol düzeylerine göre değerlendirildi. TN-C düzeyi hariç diğer değişkenler açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 5). TN-C düzeyi açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,001$ ).

**Tablo 5.** Çalışma gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1 (KAKS=0) (n=30)	Grup 2 (0<KAKS<400) (n=30)	Grup 3 (400≤ KAKS) (n=30)	P değeri
Erkek (n, %)	15 (50,0)	16 (53,3)	21 (70,0)	0,244
Yaş (yıl)	60,0 ± 6,2	60, 7±7,8	63, 2 ± 8,1	0,214
HT (n, %)	24 (80,0)	23 (76,7)	22 (73,3)	0,83
Hiperlipidemi (n, %)	13 (43,3)	19 (63,3)	14 (46,7)	0,252
DM (n, %)	8 (26,7)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,516
Sigara (n, %)	8 (26,7)	8 (26,7)	8 (26,7)	1,000
Aile öyküsü (n, %)	12 (40,0)	12 (40,0)	7 (23,3)	0, 292
Tenaskin-C (ng/ml)	3,3 ± 6,4	27,6 ± 50,9*	280,2±566,5*†	<b>&lt;0,001</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0, 8 ± 0,2	0,162
HDL (mg/dl)	48,8 ± 14,8	44,2± 12,9	44, 1± 9,6	0,256
LDL (mg/dl)	114,9 ± 25,9	122,7 ± 44,5	112, 1 ± 38,6	0,607
Trigliserid (mg/dl)	161,2 ± 79,3	189,8 ± 93,9	174, 4 ± 79,0	0,427
TK (mg/dl)	197,6 ± 34,5	208,5 ± 49,0	192, 7 ± 45,0	0,355

DM: Diyabetes mellitus, HDL: High density lipoprotein, HT: Hipertansiyon, KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru, LDL: Low density lipoprotein, TK: Total kolesterol, \*: Grup 1 ile farklılıkları; †: Grup 2 ile farklılıkları vermektedir.

TN-C düzeyi 3. grupta ( $400\leq$ KAKS) 1. gruba (KAKS=0) göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 280,2±566,5 ve 3,3±6,4;  $p<0,001$ ). TN-C düzeyi 3. grupta 2.gruba ( $0<$ KAKS<400) göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla

280,2±566,5 ve 27,6±50,9; p<0,001). TN-C düzeyi 2. grupta 1. gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 27,6±50,9 ve 3,3±6,4; p<0,001). Çalışma grupları KAKS=0 ve 0<KAKS olmak üzere 2 grup olarak karşılaştırıldığında ise benzer şekilde TN-C düzeyi hariç diğer değişkenler açısından fark yoktu (Tablo 6). TN-C düzeyi ise 0<KAKS olan grupta KAKS=0 olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla 153,9 ± 418,6 ve 3,3 ± 6,4; p=0,007).

**Tablo 6.** Koroner arter kalsiyum skoru sıfır ve sıfırdan farklı grupların klinik ve laboratuvar özellikleri

	(KAKS=0) (n=30)	(0<KAKS) (n=60)	p değeri
Erkek (n,%)	15 (50,0)	37 (61,7)	0,291
Yaş (yıl)	60,0 ± 6,2	62,0 ± 8,0	0,247
HT (n,%)	24 (80,0)	45 (75,0)	0,597
Hiperlipidemi (n,%)	13 (43,3)	33 (55,0)	0,297
DM (n,%)	8 (26,7)	21 (35,0)	0,425
Sigara (n,%)	8 (26,7)	16 (26,7)	1,000
Aile öyküsü (n,%)	12 (40,0)	19 (31,7)	0,433
Tenaskin-C (ng/ml)	3,3 ± 6,4	153,9 ± 418,6	<b>0,007</b>
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,169
HDL (mg/dl)	48,8 ± 14,8	44,2 ± 11,3	0,133
LDL (mg/dl)	114,9 ± 25,9	117,4 ± 41,6	0,728
Trigliserid (mg/dl)	161,2 ± 79,2	182,1 ± 86,4	0,271
TK (mg/dl)	197,6 ± 34,5	200,6 ± 47,3	0,733

DM: Diyabetes mellitus, HDL: High density lipoprotein, HT: Hipertansiyon, KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru, LDL: Low density lipoprotein, TK: Total kolesterol,

KAH risk faktörleri olan HT, HL, DM, sigara, aile öyküsünün ayrı ayrı TN-C düzeyi ile ilişkisi incelendiğinde, bu risk faktörlerine sahip olan ve olmayanlarda TN-C düzeyi benzer bulundu (Tablo 7). Kadın ve erkekler arasında da TN-C düzeyi açısından fark yoktu.

**Tablo 7.** Tenaskin-C'nin kategorik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile olan ilişkisi

		Tenaskin-C		
		Mean rank	Min-Max	Medyan [%25-75 percentil]
Hipertansiyon	Yok (n=21)	40.19	0.03-1563.0	1.1 [0.3-22.3]
	Var (n=69)	47.12	0.04-2099.6	5.6 [0.6-50.2]
	p değeri	0.287		
Hiperlipidemi	Yok (n=44)	43.05	0.03-1563.0	4.4 [0.4-13.2]
	Var (n=46)	47.85	0.05-2099.6	6.7 [0.6-77.2]
	p değeri	0.383		
Diyabetes mellitus	Yok (n=61)	46.34	0.04-1731.9	4.9 [0.5-59.4]
	Var (n=29)	43.74	0.03-2099.6	5.4 [0.6-18.6]
	p değeri	0.66		
Sigara	Yok (n=66)	43.73	0.05-2099.6	4.4 [0.5-17.8]
	Var (n=24)	50.38	0.03-1731.9	9.8 [0.6-96.6]
	p değeri	0.286		
Aile öyküsü	Yok (n=59)	45.95	0.03-2099.6	4.6 [0.4-53.5]
	Var (n=31)	44.65	0.06-300.5	5.7 [0.7-20.1]
	p değeri	0.822		
Cinsiyet	Kadın (n=38)	43.13	0.04-300.5	4.7 [0.8-12.0]
	Erkek (n=52)	47.23	0.03-2099.6	6.5 [0.4-69.8]
	p değeri	0.462		

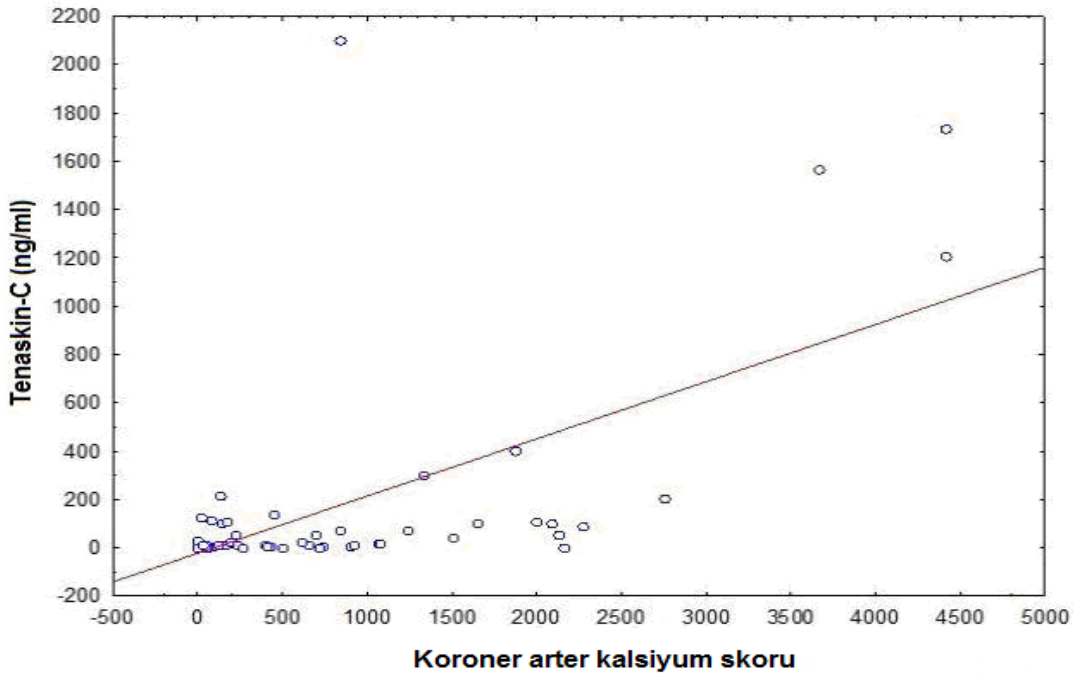
Tüm gruplarda TN-C düzeyi ile yaş, KAKS, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, KAKS ve trigliserid düzeyleri hariç diğer değişkenler ile TN-C düzeyi arasında ilişki saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Tüm gruplarda tenaskin-C düzeyi ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar

İkililer	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Tenaskin-C		
KAKS	<b>0,648</b>	<b>&lt;0,001</b>
Yaş	0,087	0,416
Kreatinin	0,110	0,301
HDL	-0,191	0,071
LDL	-0,042	0,692
Trigliserid	<b>0,214</b>	<b>0,042</b>
Total kolesterol	-0,050	0,641

HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru.

TN-C düzeyi ile KAKS arasında anlamlı bir ilişki vardı ( $r=0,648$ ,  $p<0,001$ ). KAKS değerleri arttıkça TN-C değerleri de artmaktaydı (Şekil 7). TN-C düzeyi ile trigliserid arasındaki ilişki de anlamlıydı ( $r=0,214$ ,  $p=0,042$ ). Trigliserid değerleri arttıkça TN-C değerlerinin arttığı gözlemlendi.



**Şekil 7:** Koroner arter kalsiyum skoru değerleri arttıkça tenaskin-C artması

KAKS=0 olan grup hariç tutularak KAKS ile yaş, TN-C, kreatinin, HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, yaş ve TN-C düzeyleri hariç diğer değişkenler ile KAKS arasında ilişki saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9:** Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) sıfır olan grup hariç tutulduğunda KAKS ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar

İkililer	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
KAKS		
Tenaskin-C	<b>0,590</b>	<b>&lt;0,001</b>
Yaş	<b>0,259</b>	<b>0,045</b>
Kreatinin	0,123	0,350
HDL	0,043	0,744
LDL	-0,111	0,397
Trigliserid	-0,048	0,714
Total kolesterol	-0,176	0,178

HDL: Yüksek density lipoprotein, KAKS: Koroner arter kalsiyum skoru, LDL: Low density lipoprotein,

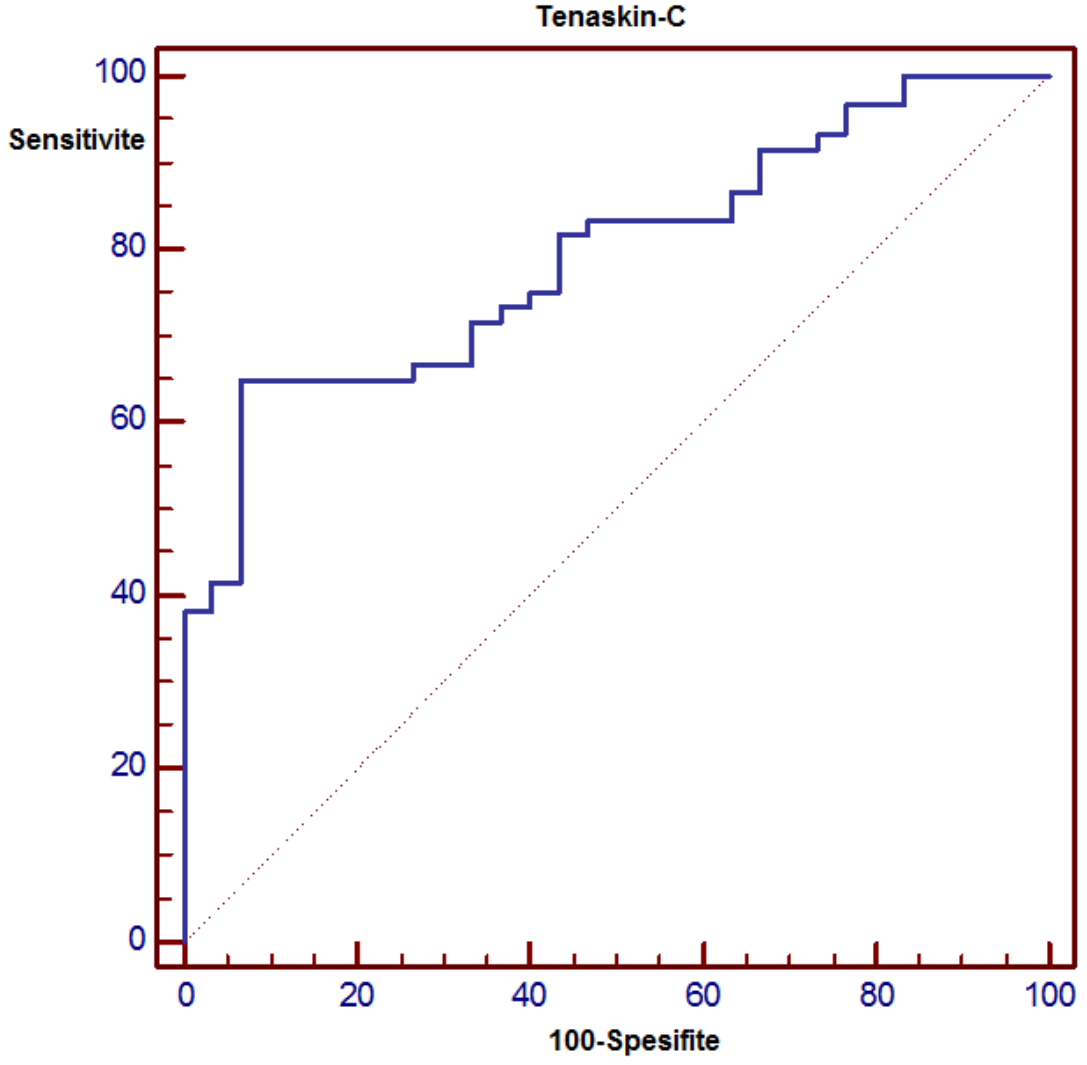
Koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda KAKS ile TN-C düzeyi arasında ( $r=0,590$ ,  $p<0,001$ ) ve KAKS ile yaş arasında anlamlı ilişki mevcuttu ( $r=0,259$ ,  $p=0,045$ ).

KAH risk faktörleri olan HT, HL, DM, sigara, aile öyküsünün KAKS ile ilişkileri incelendiğinde, bu risk faktörlerine sahip olan ve olmayanlarda KAKS benzer bulundu (Tablo 10). Kadın ve erkekler arasında da KAKS açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo 10.** Koroner arter kalsiyum skorunun kategorik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile olan ilişkisi

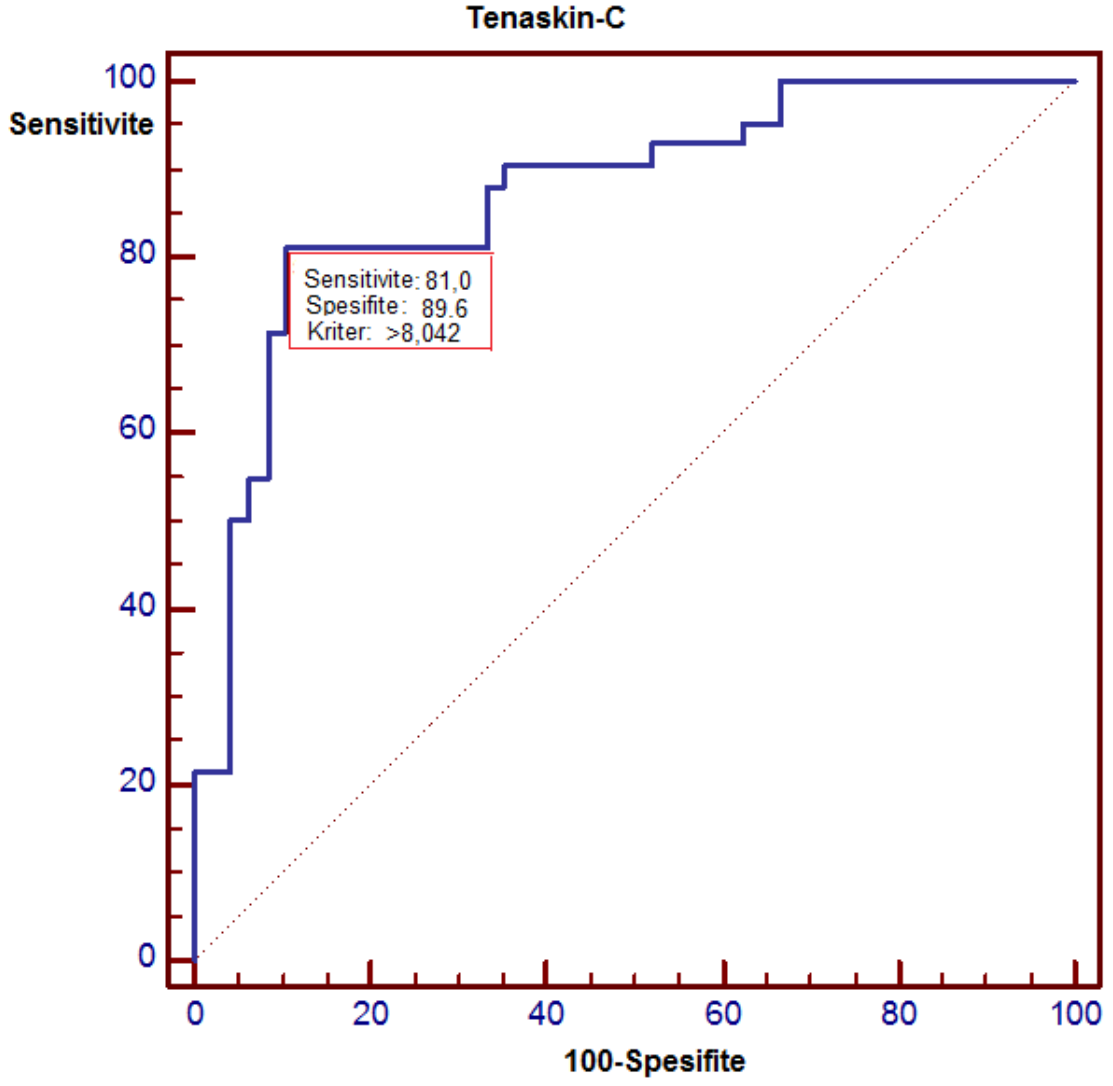
		Koroner arter kalsiyum skoru		
		Mean rank	Min-Max	Medyan [%25-75 percentil]
Hipertansiyon	Yok (n=21)	48.81	0-3672	67 [0-903]
	Var (n=69)	44.49	0-4416	85 [0-657]
	p değeri	0.499		
Hiperlipidemi	Yok (n=44)	44.43	0-3672	66.5 [0-650.3]
	Var (n=46)	46.52	0-4416	89.5 [0-752.5]
	p değeri	0.699		
Diyabetes mellitus	Yok (n=61)	44.73	0-4416	57 [0-788.5]
	Var (n=29)	47.12	0-2762	125 [0-640.5]
	p değeri	0.679		
Sigara	Yok (n=66)	44.41	0-2762	72 [0-668.5]
	Var (n=24)	48.50	0-4416	89.5 [0-2122.8]
	p değeri	0.503		
Aile öyküsü	Yok (n=59)	48.50	0-4416	95 [0-838]
	Var (n=31)	39.79	0-2164	27 [0-237]
	p değeri	0.126		
Cinsiyet	Kadın (n=38)	40.45	0-2762	72 [0-278.8]
	Erkek (n=52)	49.19	0-4416	107.5 [0-1042.8]
	p değeri	0.110		

TN-C parametresine göre kesim noktası 5,7 olarak alındığında bu değer üzerindeki TN-C değerleri için KAKS'ın 0'dan farklılığını saptamadaki sensitivitesi %65,0 ve spesifitesi %93,3 olarak bulundu (ROC eğrisi altında kalan alan=0,793)(Şekil 9). TN-C parametresine göre kesim noktası 8,04 olarak alındığında bu değer üzerindeki TN-C değerleri için KAKS'ın 100'den büyüklüğünü (orta veya daha belirgin kalsifikasyon) saptamadaki sensitivitesi %81,0 ve spesifitesi %89,6 olarak bulundu (ROC eğrisi altında kalan alan=0,870)(Şekil 10).



**Şekil 8:** Koroner arter kalsiyum skorunun 0'dan farklılığı ve Tenaskin-C için ROC eğrisi analizi.

Eğri altında kalan alan 0,793.



**Şekil 9:** Koroner arter kalsiyum skorunun 100'den büyüklüğü ve Tenaskin-C için ROC eğrisi analizi.

Eğri altında kalan alan 0,870.



## TARTIŞMA

Çalışmamızda göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran hastalarda KAKS ile serum TN-C düzeyi arasında belirgin ilişki bulunmuştur ( $r=0,648$ ,  $p<0,001$ ). Koroner arter kalsifikasyonu arttıkça serum TN-C düzeyi anlamlı olarak artmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda yaşla birlikte kalsifikasyon derecesi de artma eğilimindedir ( $r=0,259$ ,  $p=0,045$ ). KAKS ve TN-C düzeyleri ROC eğrisine göre incelendiğinde TN-C için kesim noktası 5,7 ng/ml alındığında bu değer üzerindeki TN-C seviyesinin KAKS saptamadaki sensitivitesi %65,0 ve spesifitesi ise %93,3 olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre serum TN-C düzeyi tespitinin KAKS sıfır olan bireyleri belirlemede önemli bir yere sahip olduğu düşünülebilir. Koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda majör koroner olay sıklığındaki risk artışının KAKS 100'ün üzerinde olmasıyla birlikte belirgin olarak arttığını gösteren meta analizler mevcuttur<sup>169</sup>. Roc eğrimize göre KAKS'ın 100'den büyüklüğünü saptamak için kesim noktası olarak TN-C değeri 8,04 ng/ml alındığında, klinik risk artışını gösteren orta-ileri derecedeki kalsifikasyonu belirlemede, ölçümün sensitivitesinin %81,0 ve spesifitesinin %89,6 olduğu bulunmuştur. Bu bulgularımıza göre KAKS belirlemede TN-C'nin önemli bir parametre olduğu söylenebilir.

KAKS tayini aterosklerotik plaklarda kalsiyum düzeyinin ölçülmesi prensibine dayanmakta olup vasküler inflamasyonla yakın ilişkilidir<sup>170</sup>. Koroner arter kalsifikasyonu, koroner aterosklerozun kesin bir göstergesidir<sup>3</sup>. Yapılan çalışmalarda koroner arter kalsifikasyonu ile koroner aterosklerotik plak yükü arasında korelasyon bulunmuştur<sup>3</sup>. Asemptomatik olgularda KAKS sıfır olması koroner olay gelişim riskini ortadan kaldırmaz<sup>174</sup>. Yüksek KAKS ise KAH ve ciddi kardiyak olay gelişme riskinde artış ile yakın ilişkilidir ve ikincil korunmaya ve tanı için daha ileri tetkiklere gereksinim olduğunu gösterir. KAKS aterosklerotik plak yükünü belirlemeyi sağlayan yaygın olarak uygulanabilir bir yöntemdir. Pozitif kalsiyum skoru, KAH varlığını kanıtlar ve skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski hakkında bilgi verir<sup>170</sup>.

Kronik inflamatuvar bir sistemik hastalık olan ateroskleroz genel olarak aort, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı müsküler arterleri tutan, devamlı bir süreçtir<sup>2,16</sup>. Aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde

ve sonunda, aterosklerozun trombotik komplikasyonlarında inflamasyonun temel bir rolü olduğu düşünülmektedir<sup>28</sup>. Aterosklerotik arterdeki inflamatuvar sürecin fibrinojen ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin plazma düzeylerini arttırdığı da bilinmektedir<sup>34,35</sup>. TN-C gelişimin erken evrelerinde rolü olan, erişkinlerde normal şartlarda çok düşük seviyede tespit edilmiş ekstrasellüler matriks glikoproteinidir<sup>5,6</sup>. İnflamasyona neden olan patolojik durumlarda yeniden eksprese olmaya başladığı gösterilmiştir<sup>7,8</sup>. Doku hasarında TN-C etkin doku onarımı için hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlere aracılık eder. İnflamasyon devam ettiği sürece TN-C ekspresyonunun varlığı bilinmektedir. Kardiyak patolojide TN-C uzamış makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar odaklar ile ilişkilidir<sup>135,138,139</sup>. Mevcut çalışmalar genel olarak dilate kardiyomyopati hastalarda ve Mİ geçirmiş hastalarda serum TN-C düzeyinin sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun şiddeti, kalp boşluklarının genişliği, remodelingin derecesi ve prognoz ile ilişkisini incelemiştir<sup>141-144</sup>. Daha önce KAKS ile serum TN-C düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ayrıca ateroskleroz ciddiyeti ile serum TN-C düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya da literatürde rastlanmamıştır.

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Arteriyel travma sonucu oluşan hasarın kontraktıl düz kas hücrelerinin sentetik düz kas hücrelerine dönüşümünü sağlayarak iyileşme reaksiyonunu başlattığı, böylece skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluştuğu, hasara yanıt hipotezi ile öne sürülmüştür<sup>26</sup>. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, intimaya migrasyonu ve apoptozisi aterosklerotik plağın gelişim sürecinde yer almaktadır<sup>165</sup>. Veriler TN-C'nin düz kas hücrelerinin migrasyonu sırasında ekstrasellüler matriks ile düz kas hücreleri arasındaki bağlantıyı etkilediğini göstermektedir<sup>163</sup>. TN-C yıkımı ile ortaya çıkan aktif kısmın düz kas hücre apoptozisine neden olduğu da bildirilmiştir<sup>166</sup>. TN-C'nin düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile ilişkisi neointimal hiperplaziyi içeren bazı çalışmalarda da ortaya konmuştur<sup>157,158,172</sup>. Farelerle yapılan bir çalışmada balon kateteri ile oluşturulan hasar sonucu gelişen neointimal hiperplazi alanlarında TN-C birikiminin arttığı, düz kas hücrelerinin kontraktıl fenotipten proliferasyon kapasitesine sahip sentetik fenotipe dönüşümünün bu birikim ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>157</sup>. Farelerle yapılan bir başka çalışmada aortotomi sonrası gelişen neointimal hiperplaziye TN-C'nin doğrudan katkısı TN-C geni

olan ve olmayan fare modelleri karşılaştırılarak incelenmiştir. Bu çalışmada TN-C'nin neointimal hücre migrasyonu, proliferasyonunu ve proteoglikan birikimini sağladığı bildirilerek, TN-C'nin neointimal hiperplazide önemli bir molekül olduğu belirtilmiştir<sup>158</sup>. Imanaka-Yoshida ve ark. perkutan koroner anjiyoplasti ile meydana getirilen hasar sonrası lezyon bölgesinde düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile ilişkili olarak TN-C ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir<sup>172</sup>. Aterosklerotik süreçte yer alan düz kas hücrelerinin fenotip değişimi, proliferasyonu, intimaya migrasyonu ve apoptozisi ile TN-C arasındaki ilişkinin ortaya konması ateroskleroz yükünün bir göstergesi olan KAKS ile TN-C düzeyi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Aterosklerotik plaklarda TN-C ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>9,10,11,12</sup>. Farelerde yapılan bir çalışmada makrofajdan zengin aterosklerotik plaklarda TN-C ekspresyonunun arttığı ve buna karşı geliştirilen antikörlerin aterosklerotik plakların görüntülenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>11</sup>. Benzer olarak insan karotis plaklarında TN-C'ye karşı geliştirilen antikörler aracılığıyla yoğun bir şekilde boyanma olduğu, özellikle proliferen hücreler, vazo vazorum ve makrofaj bakımından zengin olan bölgelerde bu boyanmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir<sup>12</sup>. Wallner ve ark. ateroskleroz patofizyolojisinde TN-C'nin rolünü belirlemek için yaptıkları çalışmada insan koroner aterosklerotik plaklarında TN-C ekspresyonunu incelemişlerdir<sup>10</sup>. TN-C normal arteriyel dokuda tespit edilmezken, lipitten zengin plaklarda, rüptüre plak alanlarında, makrofaj yüklü plaklarda yüksek seviyelerde olmak üzere aterosklerotik plak alanlarında TN-C ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir<sup>10</sup>. Stabil anjinal ve akut koroner sendromlu hastalardan elde edilen koroner atektomi örneklerinde TN-C ekspresyonu yine bir başka çalışmada incelenmiştir<sup>9</sup>. Bu çalışmada da aterosklerotik plaklarda TN-C'nin eksprese olduğu bildirilmiştir. Bu ekspresyonun trombüs etrafında, anjiyogenezis alanlarında, makrofaj ve lenfosit kümelerinin olduğu alanlarda ve plak içi hemorajilerde daha belirgin olduğu vurgulanmıştır<sup>9</sup>. Bu çalışmalara paralel olarak, koroner arter kalsifikasyonu yüksek hastaların daha çok aterosklerotik plak yüküne sahip olması sebebiyle bu bölgelerde daha fazla TN-C ekspresyonunun daha yüksek serum TN-C seviyelerine neden olacağı düşünülebilir. Bu da çalışmamızda bulduğumuz KAKS ile TN-C düzeyi arasındaki anlamlı ilişkiyi açıklayabilir. KAH ile serum TN-C düzeyi arasındaki

ilişkiyi inceleyecek daha ileri çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında ek yarar sağlayacaktır. Çalışmalar incelendiğinde TN-C ekspresyonunun inflamasyon miktarı fazla olan aterosklerotik hassas plak yükü ile daha çok ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Koroner arter kalsifikasyon miktarının aterosklerotik hassas plak yükü ile de ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>93,94,173,174</sup>. Aterom plakları polifazik seyirli olup tüm plaklar aynı evrede bulunmaz. Bazı segmentlerde kalsifik plakların görülmesi o hastada diğer fazlardaki plakların bulunma olasılığını da yükseltir<sup>170</sup>. Bu nedenle tek bir plak olarak değil de koroner arterdeki toplam kalsiyum miktarı ele alındığında makrofaj yükü fazla olan, rüptüre olmaya meyilli plak oranının koroner kalsiyum yükü fazla olan bireylerde daha fazla olacağı beklenir.

Koroner kalsifikasyon aterosklerotik intimal kalsifikasyonu temsil eder. Ateroskleroz zemininde lipid toplanması ve plak oluşumuna inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak, intimada kalsifikasyon meydana gelir. Günümüzde vasküler düz kas hücrelerinin vasküler kalsifikasyon oluşumunda önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. Aterosklerotik plakta düz kas hücre apoptozisi sonucu oluşan parçalanmış düz kas hücrelerinin sitoplazmik kalıntıları plak kalsifikasyonuna neden olan matriks veziküllerini oluşturur<sup>87</sup>. Normal şartlarda matriks veziküller kemik doku ve kartilajda bulunmaktadır. Bu matriks veziküllerinin kalsiyum kristallerinin gelişimi için çekirdek yapı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Yine başka bir çalışmada apoptozisin vasküler kalsifikasyonu başlattığı, apoptozisin inhibisyonunun ise vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>66</sup>. Tüm patolojik vasküler kalsifikasyon örneklerinde inflamasyon saptanmıştır. Ateroskleroz da bir inflamatuvar süreçtir. İnflamatuvar hücreler ile vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve ekstrasellüler matriks arasındaki etkileşim plak kalsifikasyon gelişimine katkı sağlar ve bu süreçte düz kas hücreleri kontraktıl fenotipten sentetik fenotipe değişim gösterir. İnflamasyon, düz kas hücrelerinin apoptozisi ve kontraktıl fenotipten sentetik fenotipe değişimi süreçlerinde TN-C ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Koroner kalsifikasyonda yer alan bu süreçlerde TN-C'nin yer alması kalsifikasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca TN-C'nin kalsiyum bağlayıcı etkisinin bulunduğu da bildirilmiştir<sup>175</sup>. Gerçekten de yapılan çalışmalarda kalsifikasyon ile TN-C'nin ilişkisi ele alındığında TN-C'nin ekspresyonunun özellikle kalsifiye dokularda arttığı gösterilmiştir<sup>13,167</sup>. Hayvan

çalışmalarında, TN-C ekspresyonunun vasküler kalsifikasyonda arttığı bildirilmiştir<sup>13</sup>. Subdermal elastin implantlarında kalsifikasyon TN-C ekspresyonu ile birlikte gözlenmiş, TN-C ekspresyonu baskılandığında ise elastin kalsifikasyonun gerilediği gözlenmiştir<sup>13</sup>. İnsan çalışmalarında, kapak kalsifikasyonlarında TN-C'nin yüksek doku seviyeleri bildirilmiştir<sup>167</sup>. Jian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalsifiye insan aort kapağında TN-C ve alkalin fosfataz aktivitesinin artmış olduğu görülmüştür. Kalsifikasyon gözlenmeyen kapakta ise TN-C aktivitesinin önemli derece düşük bulunduğu ve alkalin fosfataz aktivitesine rastlanmadığı belirtilmiştir<sup>167</sup>. Koroner arter kalsifikasyonu yüksek hastaların daha fazla kalsifiye vasküler alanları olması beklendiğinden ve bu bölgelerde ekspresyon artışının TN-C'nin serum seviyesini yükselteceğinden çalışmamızda bulduğumuz KAKS ile serum TN-C düzeyi arasındaki anlamlı ilişkinin bir nedeni olabilir.

Bir çalışmada fibronektin III tekrarlarının C alanını içeren büyük alt birimlerini bulunduran TN-C seviyeleri iki monoklonal antikorlu (4F10TT ve 19C4MS) bir ELİSA kiti (Tenascin-C Large (FNIII-C) Assay Kit -IBL Gunma, Japonya) kullanılarak belirlenmiştir<sup>176</sup>. Bu çalışmada ortalama referans değeri  $43.9 \pm 15$  ng/ml olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada fibronektin III tekrarlarının B alanını içeren büyük alt birimlerini bulunduran TN-C seviyeleri iki monoklonal antikorlu (4F10TT ve 4C8MS) bir ELİSA kiti (Tenascin-C Large (FNIII-B) Assay Kit-IBL Gunma, Japonya) kullanılarak belirlenmiş ve ortalama referans değeri  $437.1 \pm 100.5$  ng/ml olarak bulunmuştur. Buna göre kullanılan kite bağlı elde edilen referans değerler arasında belirgin farklılık olabileceği de göz ardı edilmemelidir. Şu ana kadar yapılan TN-C insan serum çalışmalarının çoğunda iki monoklonal antikorlu (4F10TT ve 19C4MS) bir ELİSA kiti (Tenascin-C Large (FNIII-C) Assay Kit -IBL Gunma, Japon) kullanılmıştır<sup>141-144</sup>. Bu kitle TN-C'nin fibronektin III tekrarlarının C alanını içeren büyük yani yüksek molekül ağırlıklı varyantları ölçülmüştür. Diğer başka çalışmalarda da yine TN-C'nin yüksek molekül ağırlıklı varyantlarının ölçüm kiti kullanılmıştır<sup>145</sup>. Bizim çalışmamızda ölçümler için (E91975Hu Uscn Life Science Inc. Human) Tenaskin-C ELİSA kiti kullanıldı. Referans değerleri belirlenebilmesi için bu kitle yapılacak daha çok hastayı kapsayan daha ileri serum çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hasta örneklem sayımızın küçük olmasından dolayı koroner arter kalsifikasyonu ile KAH risk faktörlerinden HT, hiperkolesterolemi, DM, sigara ve

aile öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda trigliserid düzeyi ile TN-C düzeyi arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Trigliserid düzeyi arttıkça TN-C düzeyi de artma eğilimindedir ( $r=0,214$ ,  $p=0,042$ ). Literatürde trigliserid düzeyi ile TN-C düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Dislipideminin ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olması trigliserid düzeyi ile TN-C düzeyi arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Koroner ateroskleroz etyolojisi açısından bakıldığında hastalardaki olası insülin rezistansına eşlik eden trigliserid yüksekliği de TN-C düzeyini yükseltmiş olabilir. Bu bağlamda TN-C düzeyi ile hipertrigliseridemi arasındaki ilişkiyi inceleyen yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KAKS kullanmamızın nedeni TN-C düzeyinin daha çok aterosklerotik plak yükü ile ilişkisi olduğunu düşünmemiz ve KAKS'ın koroner aterosklerotik plak yükü ile korele olduğunu bilmemizdir<sup>3</sup>. Koroner anjiyografide ise aterosklerotik plak varlığına rağmen kompensatuar lümen dışı vasküler genişleme sonucu lümen boyutlarının korunması, varolan plağın saptanmasını ve plak yoğunluğu ile TN-C düzeyinin olası ilişkisini tespit etmemizi zorlaştırabilir. Ancak KAKS ile yapılan değerlendirmede de plak kalsifiye olmadıkça saptanamaması benzer şekilde yöntemin eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu noktada koroner incelemenin intravasküler ultrasonografi ile yapılacağı yeni çalışmalar aterosklerotik plak yükü ile ilişkinin daha net ortaya konması için ek fayda sağlayabilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

TN-C düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon varlığı arasında anlamlı ilişki vardır ve koroner arter kalsifikasyonu arttıkça TN-C düzeyi de anlamlı olarak artmaktadır. Hastaların TN-C düzeyi yönünden incelenmesi KAH risk belirlenmesinde kullanılabilir. Çalışmamız KAKS ile serum TN-C düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren literatürde yapılan ilk çalışma olması bakımından önemli bir yere sahiptir. KAH ve koroner arter kalsifikasyonu ile TN-C düzeyleri arasında ilişkinin tam belirlenmesi ve klinik kullanımda kesim noktası değerlerinin elde edilmesi için daha çok hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115-126.
2. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14
3. Horiuchi J, Yamamoto H, Akiyama Y et al. Coronary Artery Calcium Scoring Using 16-MDCT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm. *AJR* 2004;183:103-108.
4. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, et al. Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol.* 2000 86(1): 8-11.
5. Jones PL, Jones FS. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000;19:581-596.
6. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, Sakakura T, Yoshida T. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development. *Differentiation* 2003; 71: 291– 298.
7. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J pathol* 2005; 167: 71-80.
8. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2011 Jul 8.
9. Kenji K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, Nobuoki K. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2004;68:198–203.
10. Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, Kaul S et al. Tenascin-C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999;99:1284–1289.
11. Von Lukowicz T, Silacci M, Wyss MT, Trachsel E, Lohmann C, Buck A et al. Human antibody against C domain of tenascin-C visualizes murine atherosclerotic plaques ex vivo. *J Nucl Med* 2007;48:582–587.
12. Pedretti M, Rancic Z, Soltermann A, Herzog BA, Schliemann C, Lachat M et al. Comparative immunohistochemical staining of atherosclerotic plaques



using F16, F8 and L19: Three clinical-grade fully human antibodies. *Atherosclerosis* 2010;208:382–389.

**13.** Vyavahare N, Jones PL, Tallapragada S, Levy RJ. Inhibition of matrix metalloproteinase activity attenuates tenascin-C production and calcification of implanted purified elastin in rats. *Am J Pathol* 2000;157:885–893.

**14.** Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER 3rd, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol.* 2001 Jul;159(1):321-7

**15.** Murray CJ, Lopez AD. Global mortality disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease study. *Lancet* 1997;349:1436-42.

**16.** Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005;35: 921-939.

**17.** Stary HC, Blankenhorn DH, Chadler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405.

**18.** Onat A. Eriskinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *TEKHARF*, İstanbul 2009;6.

**19.** Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998;82:35-45.

**20.** Li Hi, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000;190:244-54.

**21.** Libby P, Warner SJ, Saloman RN, et al. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by somooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988;318:1493-98.

**22.** Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993;69:19-29.

**23.** Zaman AG, Helft G, Worthley SG, et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000;149:251-266.

**24.** Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1876-90.

**25.** Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: Dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145:33-43.

26. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:420-25.
27. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-63.
28. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283- 94.
29. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2:275-81.
30. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony stimulating factor in atherosclerosis: Studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150:1687-99.
31. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:621-36.
32. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002;111: 927-30.
33. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL. Braunwald's heart disease, textbook of cardiovascular medicine, 8th edition, 1146-1153.
34. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-18.
35. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-15.
36. Lendon CL, Davies MJ, Born BVR, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87-90.
37. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
38. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1359-66.

39. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32.
40. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987 316(22): 1371-5.
41. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:326-40.
42. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc*. 1999 Mar;74(3):243-52.
43. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam tomography and coronary atherosclerotic plaque area: A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92: 2157-2162.
44. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, et al. Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Score Cutpoints and Severity of Associated Angiographic Lumen Stenosis. *JACC* 1997; 29(7): 1542-1548.
45. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological Predictors of Arterial Remodeling in Coronary Atherosclerosis. 2002 American Heart Association, Inc. *Circulation*. 2002;105:297.
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.
47. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E. et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology*. 2003. 228(3): 826-33.
48. Greenland P, LaBree L, Azen SP. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*, 2004. 291(2): 210-5.
49. Y.Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors. *Am Heart J*. 1994 Feb;127(2):422-30.

50. Z. Goel M, Wong ND, Eisenberg H et al. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol.* 1992 Oct 15;70(11):977-80.
51. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM et al. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:379-388.
52. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001 Mar 20;103(11):1522-8.
53. Collett GD, Canfield AE. Angiogenesis and pericytes in the initiation of ectopic calcification. *Circ Res.* 2005 May 13;96(9):930-8.
54. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006 Nov 10;99(10):1044-59.
55. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun;14(6):1559-67.
56. Csiszar A, Smith KE, Koller A et al. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression in endothelial cells: role of nuclear factor-kappaB activation by tumor necrosis factoralpha, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, and high intravascular pressure. *Circulation.* 2005 May 10;111(18):2364-72.
57. Otto F, Thornell AP, Crompton T et al. Cbfa1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell.* 1997 May 30;89(5):765-71.
58. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003 Mar;63(3):1003-11.
59. Steitz SA, Speer MY, Curinga G. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 2001 Dec 7;89(12):1147-54.
60. Suske G. The Sp-family of transcription factors. *Gene.* 1999 Oct 1;238(2):291-300.

- 61.** Chen NX, O'Neill KD, Duan D et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2002 Nov;62(5):1724-31.
- 62.** Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 98: 1302-1306, 1998.
- 63.** Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Sep;18(9):1400-7.
- 64.** Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 15;96(6):747-9.
- 65.** Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR et al. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell mediated vascular calcification. *Circulation.* 1999 Nov 23;100(21):2168-76.
- 66.** Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res.* 2000 Nov 24;87(11):1055-62.
- 67.** Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular Determinants of Vascular Calcification: A Bench to Bedside View *Curr Mol Med.* 2006 Aug;6(5):515-24.
- 68.** Hashiba H, Aizawa S, Tamura K et al. Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2004 Jun;8(3):241-7
- 69.** Jono S, Ikari Y, Vermeer C et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. *Thromb Haemost.* 2004 Apr;91(4):790-4.
- 70.** Hao H, Hirota S, Ishibashi-Ueda H et al. Expression of matrix Gla protein and osteonectin mRNA by human aortic smooth muscle cells. *Cardiovasc Pathol.* 2004 Jul-Aug;13(4):195-202.
- 71.** Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL et al. Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF-B ligand and osteoprotegerin production by human

osteoblastic and coronary smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Jan 12;280(1):334-9.

**72.** Malyankar UM, Scatena M, Suchland KL et al. Osteoprotegerin is an alpha vbeta 3-induced, NF- B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000 Jul 14;275(28):20959-62

**73.** Price PA, June HH, Buckley JR et al. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Oct;21(10):1610-6

**74.** Steitz SA, Speer MY, McKee MD et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol.* 2002 Dec;161(6):2035-46.

**75.** O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb.* 1994 Oct;14(10):1648-56

**76.** Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003 Oct;170(2):333-7.

**77.** Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke.* 2002 May;33(5):1214-9.

**78.** Dhore CR, Cleutjens JP, Lutgens E et al. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Dec;21(12):1998-2003.

**79.** Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 2001; 26:245-251.

**80.** Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv Cardiol* 2007;44:234-44.

**81.** Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al: Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. *Endocr Rev* 2004;25:629-672.

**82.** Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation.* 2003 May 6;107(17):2181-4.

- 83.** Raggi P, Cooil B, Callister TQ. Use of electron beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J.* 2001 Mar;141(3):375-82.
- 84.** Detrano RC, Wong ND, Doherty TM. Prognostic significance of coronary calcific deposits in asymptomatic high-risk subjects. *Am J Med.* 1997 Apr;102(4):344-9.
- 85.** Hao H, Ropraz P, Verin V et al. Heterogeneity of smooth muscle cell populations cultured from pig coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jul 1;22(7):1093-9
- 86.** Thomas AC, Campbell JH. Smooth muscle cells of injured rat and rabbit arteries in culture: contractile and cytoskeletal proteins. *Atherosclerosis.* 2001 Feb 1;154(2):291-9.
- 87.** Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1998 Jun 16;97(23):2307-15
- 88.** Tintut Y, Patel J, Territo M et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro. *Circulation.* 2002 Feb 5;105(5):650-5.
- 89.** Huang H, Virmani R, Younis H et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 103: 1051–1056, 2001.
- 90.** Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque morphology in sudden coronary death. *Cardiologia.* 43: 267–271, 1998.
- 91.** Hoshino T, Chow LA, Hsu JJ et al. Mechanical stress analysis of a rigid inclusion in distensible material: a model of atherosclerotic calcification and plaque vulnerability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Aug;297(2): H802-10.
- 92.** Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. The latest on the calcium story. *Am Cardiol* 2002;21:90 (10C):12L-14L.
- 93.** Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 126–133.

- 94.** Puentes G, Detrano R, Tang W et al. Estimation of coronary calcium mass using electron beam computed tomography: A promising approach for predicting coronary events? *Circulation* 1995;92(suppl I):I-313
- 95.** Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn.* 2000 Jun;218(2):235-59.
- 96.** Erickson HP, Iglesias JL. A six-armed oligomer isolated from cell surface fibronectin preparations. *Nature* 1984; 311:267-269.
- 97.** Conway JF, Parry DA. Three-stranded alpha-fibrous proteins: the heptad repeat and its implications for structure. *Int. J.Biol. Macromol.* 1991; 13:14-16.
- 98.** Imai K, Kusakabe M, Sakakura T, et al. Susceptibility of tenascin to degradation by matrix metalloproteinases and serine proteinases. *FEBS Lett* 1994;352:216-218.
- 99.** Midwood KS, Hussenet T, Langlois B et al. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Oct;68(19):3175-99.
- 100.** Jones FS, Hoffman S, Cunningham BA, et al. A detailed structural model of cytotactin: protein homologies, alternative RNA splicing, and binding regions. *Proc Natl Acad Sci USA.*1989; 86:1905-1909.
- 101.** Zhao Y, Young SL. TGF-beta regulates expression of tenascin alternative-splicing isoforms in fetal rat lung. *Am J Physiol.* 1995; 268: L173-L180.
- 102.** Crossin KL, Hoffman S, Grumet M, et al. Site-restricted expression of cytotactin during development of the chicken embryo. *J. Cell Biol.* 1986; 102:1917-1930.
- 103.** Chiquet M, Fambrough DM. Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* 1984; 98:1937-1946.
- 104.** Mackie, E.J., Halfter, W., Liverani, D. Induction of tenascin in healing wounds. *J. Cell Biol.* 1988; 107: 2757-2767.
- 105.** Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, et al. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986; 47: 131-139.
- 106.** Mackie EJ. Molecules in focus: tenascin-C. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997;29: 1133-1137.



- 107.** Fukamauchi F, Mataga N, Wang YJ, et al. Abnormal behavior and neurotransmissions of tenascin gene knockout mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:151-156.
- 108.** Pearson CA, Pearson D, Shibahara S et al. Tenascin: cDNA cloning and induction by TGF-beta. *EMBO J* 1988; 7:2977-2982.
- 109.** Erickson HP, Bourdon MA. Tenascin: an extracellular matrix protein prominent in specialized embryonic tissues and tumors. *Annu Rev Cell Biol* 1989; 5:71-92.
- 110.** Rettig WJ, Erickson HP, Albino AP, et al. Induction of human tenascin (neuronectin) by growth factors and cytokines: cell type-specific signals and signalling pathways. *J. Cell Sci.* 1994;107; 487-497.
- 111.** Jones PL, Crack J, Rabinovitch M. Regulation of tenascin-C, a vascular smooth muscle cell survival factor that interacts with the alpha v beta 3 integrin to promote epidermal growth factor receptor phosphorylation and growth. *J. Cell Biol.*1997; 139: 279-293.
- 112.** Bendeck MP, Zempo N, Clowes AW. Smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase expression after arterial injury in the rat. *Circ. Res.* 1994 ;75: 539-545.
- 113.** Zempo N, Kenagy RD, Au YP et al. Matrix metalloproteinases of vascular wall cells are increased in balloon-injured rat carotid artery. *J. Vasc. Surg.* 1994;20: 209-217.
- 114.** Tokes AM, Hortovanyi E, Kulka J, et al. Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers. *Pathol. Res. Pract.*1999;195: 821-828.
- 115.** Brooks PC, Silletti S, von Schalscha TL, et al. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity. *Cell* 1998; 92: 391-400.
- 116.** Jones PL, Mohler ER, Schoen F, et al. Tenascin-C and matrix metalloproteinase-2 in aortic valve disease. *Circulation* 1999; 100: 2863.
- 117.** Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis. *Circ. Res.* 1999; 84: 1223-1233.

- 118.** Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Elastase and matrix metalloproteinase inhibitors induce regression, and tenascin-C antisense prevents progression of vascular disease. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 21-34.
- 119.** Hahn AW, Resink TJ, Mackie E, et al. Effects of peptide vasoconstrictors on vessel structure. *Am. J. Med.* 1993; 94: 13S-19S.
- 120.** Jones PL, Jones FS, Zhou B, et al. Induction of vascular smooth muscle cell tenascin-C gene expression by denatured type I collagen is dependent upon a beta 3 integrin-mediated mitogen-activated protein kinase pathway and a 122 base pair promoter element. *J. Cell Sci.* 1999; 112: 435-445.
- 121.** Chiquet-Ehrismann R, Tannheimer M, Koch M, et al. Tenascin-C expression by fibroblasts is elevated in stressed collagen gels. *J. Cell Biol.* 1994;127: 2093-2101.
- 122.** Yamamoto K, Dang QN, Kennedy SP, et al. Induction of tenascin-C in cardiac myocytes by mechanical deformation. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 21840-21846.
- 123.** Webb CM, Zaman G, Mosley JR, et al. Expression of tenascin-C in bones responding to mechanical load. *J. Bone Miner. Res.* 1997;12: 52-58.
- 124.** Jones PL, Morabito L, Baldwin HS, et al. Extracellular matrix remodeling with increased pulmonary blood flow: a potential role for Egr-1 in the transcriptional control of tenascin-C. *Circulation* 1999;100: 3970.
- 125.** Feng Y, Yang JH, Huang H, et al. Transcriptional profile of mechanically induced genes in human vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1999; 85: 1118-1123.
- 126.** Shyy JY, Chien S. Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1997; 9: 707-713.
- 127.** Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, et al. Rho family small G proteins play critical roles in mechanical stress-induced hypertrophic responses in cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1999;84: 458-466.
- 128.** Numaguchi K, Eguchi S, Yamakawa T, et al. Mechanotransduction of rat aortic vascular smooth muscle cells requires RhoA and intact actin filaments. *Circ. Res.* 1999; 85:5-11.
- 129.** Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004;19(2):517-525

- 130.** Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* 1996; 179(3):321-325
- 131.** Sato I, Shimada K. Quantitative analysis of tenascin in chordae tendineae of human left ventricular papillary muscle with aging. *Ann Anat* 2001; 183(5):443-448
- 132.** Laky D, Parascan L. Hibernating myocardium, morphological studies on intraoperative myocardial biopsies and on chronic ischemia experimental model. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48(4):407-413
- 133.** Van Obberghen-Schilling E, Tucker RP, Saupe F, et al. Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4-5):511-25.
- 134.** Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002; 197(3):388-394
- 135.** Duerr GD, Elhafi N, Bostani T, et al. Comparison of myocardial remodeling between cryoinfarction and reperfused infarction in mice. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:961298.
- 136.** Correia-Pinto J, Henriques-Coelho T, Roncon-Albuquerque R Jr, et al. Time course and mechanisms of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol* 2009 Sep;104(5):535-45.
- 137.** Hessel M, Steendijk P, den Adel B, et al. Pressure overload-induced right ventricular failure is associated with re-expression of myocardial tenascin-C and elevated plasma tenascin-C levels. *Cell Physiol Biochem* 2009; 24(3-4):201-210
- 138.** Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol* 2005; 205(4):460–467
- 139.** Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009; 40(7):1015–1022
- 140.** Tamura A, Kusachi S, Nogami K, et al. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions. *Heart* 1996;75(3):291–294

- 141.** Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 6;47(11):2319-25.
- 142.** Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, et al. Higher serum tenascin-C levels reflect the severity of heart failure, left ventricular dysfunction and remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J.* 2007 Mar;71(3):327-30.
- 143.** Fujimoto N, Onishi K, Sato A, et al. Incremental prognostic values of serum tenascin-C levels with blood B-type natriuretic peptide testing at discharge in patients with dilated cardiomyopathy and decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2009 Dec;15(10):898-905.
- 144.** Aso N, Tamura A, Nasu M. Circulating tenascin-C levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004 Dec 1;94(11):1468-70.
- 145.** Hessel MH, Bleeker GB, Bax JJ, et al. Reverse ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy is associated with a reduction in serum tenascin-C and plasma matrix metalloproteinase-9 levels. *Eur J Heart Fail.* 2007 Oct;9(10):1058-63.
- 146.** Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007 May;49(5):261-8.
- 147.** Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 2001; 81(7):1015-1024
- 148.** Chiquet-Ehrismann R, Kalla P, Pearson CA, et al. Tenascin interferes with fibronectin action. *Cell* 1988; 53(3):383-390
- 149.** Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009; 15(7):774–780
- 150.** Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, et al. Alpha9 integrin and its ligands constitute critical joint microenvironments for development of autoimmune arthritis. *J Immunol* 2009; 182(12):8015–8025
- 151.** Nishioka T, Onishi K, Shimojo N, et al. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298(3):H1072–H1078.

- 152.** Chiao YA, Zamilpa R, Lopez EF, et al. In vivo matrix metalloproteinase substrates identified in the left ventricle post-myocardial infarction using proteomics. *J Proteome Res* 2010; 9(5):2649-2657
- 153.** Zamilpa R, Lopez EF, Chiao YA, et al Proteomic analysis identifies in vivo candidate matrix metalloproteinase-9 substrates in the left ventricle post-myocardial infarction. *Proteomics* 2010; 10(11):2214-2223
- 154.** Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(5):888–892
- 155.** Chiquet M, Gelman L, Lutz R, et al. From mechanotransduction to extracellular matrix gene expression in fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(5):911–920
- 156.** Jiang L, Wei XF, Yi DH, et al. Synergistic effects of cyclic strain and Th1-like cytokines on tenascin-C production by rheumatic aortic valve interstitial cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 155(2):216–223
- 157.** Hedin U, Holm J, Hansson GK. Induction of tenascin in rat arterial injury. Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* 139(3):649-656
- 158.** Yamamoto K, Onoda K, Sawada Y, et al. Tenascin-C is an essential factor for neointimal hyperplasia after aortotomy in mice. *Cardiovasc Res* 65(3):737-742
- 159.** Fukumoto H, Naito Z, Asano G, et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 1998;5(1):29-35.
- 160.** Wallner K, Sharifi BG, Shah PK, et al. Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):655-61.
- 161.** Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996; 79(6):1131–1142
- 162.** Sharifi BG, LaFleur DW, Pirola CJ, et al. Angiotensin II regulates tenascin gene expression in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1992 Nov 25;267(33):23910-5.

- 163.** LaFleur DW, Fagin JA, Forrester JS, et al. Cloning and characterization of alternatively spliced isoforms of rat tenascin. Platelet-derived growth factor-BB markedly stimulates expression of spliced variants of tenascin mRNA in arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1994; 269(32):20757–20763
- 164.** Jones PL, Jones FS, Zhou B, Rabinovitch M. Induction of vascular smooth muscle cell tenascin-C gene expression by denatured type I collagen is dependent upon a beta3 integrin-mediated mitogen-activated protein kinase pathway and a 122-base pair promoter element. *J Cell Sci.* 1999 Feb;112 (Pt 4):435-45.
- 165.** Watkins H, Farrall M. Genetic susceptibility to coronary artery disease: from promise to progress. *Nat Rev Genet* 2006; 7(3): 163-173
- 166.** Wallner K, Li C, Shah PK, et al. EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(8):1416-1421
- 167.** Jian B, Jones PL, Li Q, et al. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001;159(1): 321-327
- 168.** Siri A, Knäuper V, Veirana N, et al. Different susceptibility of small and large human tenascin-C isoforms to degradation by matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1995; 270(15):8650-8654.
- 169.** Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1285-92.
- 170.** Umman S. Coronary artery calcium scoring method. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Jul;8 Suppl 1:12-4.
- 171.** Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: A combined positron emission tomography/ computed tomography study. *Circulation* 2008; 117: 1693-700.
- 172.** Imanaka-Yoshida K, Matsuura R, Isaka N, et al. Serial extracellular matrix changes in neointimal lesions of human coronary artery after percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical significance of early tenascin-C expression. *Virchows Arch* 2001b;439:185–190.
- 173.** Choi YH, Hong YJ, Park IH, et al. Relationship between Coronary Artery Calcium Score by Multidetector Computed Tomography and Plaque

Components by Virtual Histology Intravascular Ultrasound. *J Korean Med Sci.* 2011 Aug;26(8):1052-60. Epub 2011 Jul 27.

**174.** Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation.* 2001;104:1682–1687.

**175.** Mackie EJ, Ramsey S. Modulation of osteoblast behaviour by tenascin. *J Cell Sci.* 1996 Jun;109 (Pt 6):1597-604.

**176.** Liabeuf S, Barreto DV, Kretschmer A, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):116-24.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AMİ</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>ADP</b>	: Adenozin Difosfat
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>Cbfa 1</b>	: Çekirdek bağlayıcı faktör alfa 1
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>ÇKBT</b>	: Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>EBBT</b>	: Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi
<b>EBFR</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
<b>EGFL</b>	: Epidermal Büyüme Faktörü Benzeri
<b>ESM</b>	: Ekstrasellüler Matriks
<b>FGF-2</b>	: Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>FN III</b>	: Fibronektin tip III
<b>GTP'az</b>	: Guanozin Trifosfataz
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein, Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>ICAM -1</b>	: İnterselüler Hücre Adezyon Molekülü-1
<b>INF<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gamma
<b>İL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>İL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>İL-1 <math>\beta</math></b>	: İnterlökin 1 Beta
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KAKS</b>	: Koroner Arter Kalsiyum Skoru
<b>KMP</b>	: Kemik Morfogenetik Protein
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MAPK</b>	: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
<b>Mİ</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>MGP</b>	: Matriks Gla Protein



<b>m RNA</b>	: mesajcı Ribonükleik Asit
<b>NF-kappa-B</b>	: Nükleer Faktör Kappa B
<b>PDGF</b>	: Trombosit Bağımlı Büyüme Faktörü
<b>RANK</b>	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B
<b>RANK L</b>	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand
<b>RPTF <math>\beta</math></b>	: Reseptör Protein Tirozin Fosfataz Beta
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic, Algılayıcı İşletim Eğrisi
<b>TA</b>	: Tenaskin Birleştirme
<b>TLR</b>	: Toll Benzeri Reseptör
<b>TN</b>	: Tenaskin
<b>TN-C</b>	: Tenaskin-sitotaktin
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
<b>TK</b>	: Total Kolesterol
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>VEBF</b>	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Agatston skorlaması kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmüş koroner arter kalsiyum skoru.	20
<b>Şekil 2:</b> Agatston skorlaması kullanılarak cihaz yazılımı tarafından otomatik olarak ölçülmüş koroner arter kalsiyum skoru.	21
<b>Şekil 3:</b> Aterosklerotik plak yükü ile luminal darlık ilişkisine arteriyel remodelingin etkisi.	23
<b>Şekil 4:</b> Osteoblastik farklılaşma.	26
<b>Şekil 5:</b> Tenaskin-C'nin yapısı	35
<b>Şekil 6:</b> Tenaskin-C'nin bağlanma bölgeleri ve etkileştiği moleküller.	36
<b>Şekil 7:</b> Koroner arter kalsiyum skoru değerleri arttıkça tenaskin-C artması	52
<b>Şekil 8:</b> Koroner arter kalsiyum skorunun 0'dan farklılığı ve Tenaskin-C için ROC eğrisi analizi.	55
<b>Şekil 9:</b> Koroner arter kalsiyum skorunun 100'den büyüklüğü ve Tenaskin-C için ROC eğrisi analizi.	56

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Koroner arter kalsiyum skorunun aterosklerotik plak yükü ve koroner arter hastalığı riski ile ilişkisi	22
<b>Tablo 2.</b> %90 spesifite ile anjiyografik darlığa karşılık gelen elektron beam bilgisayarlı tomografi ile ölçülen koroner arter kalsiyum skoru	23
<b>Tablo 3.</b> Vasküler kalsifikasyon mekanizmaları	25
<b>Tablo 4.</b> Kardiyak Patolojilerde Tenaskin-C Ekspresyonu	39
<b>Tablo 5.</b> Çalışma gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri	49
<b>Tablo 6.</b> Koroner arter kalsiyum skoru sıfır ve sıfırdan farklı grupların klinik ve laboratuvar özellikleri	50
<b>Tablo 7.</b> Tenaskin-C'nin kategorik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile olan ilişkisi	51
<b>Tablo 8.</b> Tüm gruplarda tenaskin-C düzeyi ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar	52
<b>Tablo 9:</b> Koroner arter kalsiyum skoru (KAKS) sıfır olan grup hariç tutulduğunda KAKS ile diğer ölçümler arasındaki korelasyonlar	53
<b>Tablo 10.</b> Koroner arter kalsiyum skorunun kategorik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile olan ilişkisi	54