

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**Obstrüktif Koroner Arter Hastalığı ile Kan 25OH-Vitamin D, Fetuin-A,**

**Matrix Gla Protein ve ADMA Düzeyleri Arasındaki İlişki**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Uğur TAŞKIN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Hakan TIKIZ**

**Manisa 2013**

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
1. BÖLÜM .....	4
2. BÖLÜM .....	6
3. BÖLÜM .....	12
4. BÖLÜM.....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEM .....	39
IV. BULGULAR .....	41
V. TARTIŞMA.....	63
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	70
VII. ÖZET .....	74
VIII. SUMMARY .....	75
IX. KAYNAKLAR.....	76

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. U. Kemal Tezcan, Prof. Dr. Talat Tavlı, Doç. Dr. Özgür Bayturan, Yrd. Doç. Dr. İ. Ozan Ütük ve Yrd. Doç. Dr. Salaheddin Akçay'a;

Eğitimimin yanı sıra tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana her konuda yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Hakan Tıkız'a;

Birlikte çalışmış olmaktan çok keyif aldığım ve şanslı olduğumu düşündüğüm değerli meslektaşlarım; Dr. Uğur Hepçivici'ye, Dr. Mahmut Acar'a, Dr. M. Emin Yavuz'a, Dr. Alkım Alkan'a, Dr. Celal Dindar'a, Dr. Bekir Akkaya'ya, Dr. Veysel Yavuz'a, Dr. Nurullah Çetin'e, Dr. Onur Dalgıç'a, Dr. Hülya Acet'e, Dr. Zeynep Yapan'a, Dr. Bülent Özlek'e, Dr. Ferhat Yurdam'a, Dr. Özge Copkıran'a, Dr. Eda Özlek'e, Dr. Çağrı Özben'e, Dr. İbrahim Özdemir'e, Dr. Gizem Türkel'e, Dr. Alper Özbakkaloğlu'na;

Eğitim sürecim boyunca birlikte çalıştığımız ve yardımlarını benden hiç esirgemeyen Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniği hemşirelerine ve personeline;

Hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen sevgili anneme, babama, kardeşime, her türlü zorlukta yanımda olan, hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Merve Taşkın'a ve küçük kızımıza;

Kalbimin en derinliklerinden sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Uğur TAŞKIN

2013

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo-1: Kan 25OH-vitamin D Sınır Değerleri**

**Tablo-2: Grupların Yaş Ortalamaları**

**Tablo-3: Grupların Cinsiyet Dağılımları**

**Tablo-4: Grupların Diyabet Durumuna Göre Dağılımı**

**Tablo-5: Grupların Hipertansiyon Durumlarına Göre Dağılımları**

**Tablo-6: Grupların Dislipidemi Durumlarına Göre Dağılımları**

**Tablo-7: Grupların Sigara Dağılımları**

**Tablo-8: Erkek Olguların Sigara Durumları**

**Tablo-9: Grupların Aile Öyküsü Dağılımları**

**Tablo-10: Grup 2'de Erkek ve Kadınların Akut Koroner Sendrom Tablosu**

**Tablo-11: Tüm Popülasyonda Erkek ve Kadın Olguların Fetuin-A, MGP , 25OH-vitamin D , ADMA seviyeleri**

**Tablo-12: Grupların Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA seviyeleri**

**Tablo-13: Tüm Popülasyonda Diyabetik Olan ve Olmayan Olguların Kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitaminD, ADMA değerleri**

**Tablo-14: Grupların Kan 25OH-vitamin D Kategorileri**

**Tablo-15: Erkeklerde Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Değerleri**

**Tablo-16: Kadınlarda Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Değerleri**

**Tablo-17: Diyabetik Olmayan Olguların Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Düzeyleri**

**Tablo-18: Fetuin-A 'nın Yaş, Cinsiyet ve Diyabet ile Çoklu Değişken Regresyon Analiz Tablosu**

**Tablo-19: MGP'nin Yaş, Cinsiyet ve Diyabet ile Çoklu Regresyon Analiz Tablosu**

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil-1: Koroner Arter Anatomisi**

**Şekil-2: Temel Ateroskleroz Süreci**

**Şekil-3: Tip I Aterosklerotik Lezyonun Gelişimi**

**Şekil-4: Tip II Aterosklerotik lezyonların progresyonu**

**Şekil-5: Tip IV Aterosklerotik lezyonların progresyonu**

**Şekil-6: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu**

**Şekil-7: Arginin içeren Nükleer Proteinlerin Yıkım Basamakları**

**Şekil-8: Asimetrik Dimetilarginin' in Nitrik Oksit Sentezine Etki Şeması**

**Şekil-9: MGP'nin 84 Aminoasitli Protein Yapısı**

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere tüm gelişmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. KAH, insanları en üretken çağında kronik, ilerleyici bir şekilde tüm yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir ve tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere karşın halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1).

Koroner arter hastalığının en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır (2-3). Bugün bilinmektedir ki; ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenebilir (4).

Koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranları son yıllarda azalmış olmasına rağmen tüm dünyada halen ölümün başında gelen nedenidir (5) . Yaklaşık 6 milyar kişinin yaşadığı 2001 yılında ölümlerin %29,1'i kardiyovasküler kökenli iken 2030 yılı için öngörülen oran %32,5 olmaktadır. Bu oran sosyoekonomik düzeyi düşük ve orta olan ülkelerde daha yüksektir (6). Kardiyovasküler hastalıkların temelinin multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (6-7).

Vitamin D eksikliği toplumun büyük çoğunluğunu etkileyen yaygın bir durumdur (8). 1970 li yıllardan bu yana vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmaktadır (9). Vitamin D eksikliği sadece kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine değil, aynı zamanda büyüme faktörleri ve kalp kası başta olmak üzere immün, sinir ve vasküler sistem üzerine de etkileri vardır (8). Vitamin D vasküler kalsifikasyonu, aterosklerozu ve endotel disfonksiyonunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı koruma sağlar (10). Ekvator çizgisinden uzaklaştıkça güneşten elde edilen UV miktarının düşmesi ve sonucunda vitamin D seviyesinin düşmesi ile kalp hastalıklarının sıklığında artış

saptanmıştır (8). Vitamin D eksikliği özellikle endotel fonksiyonunda azalmaya, koroner arterlerde kalsifikasyona yol açarak koroner kalp hastalıklarına yol açabileceği düşünülmektedir (11). Ayrıca hipertansiyon, diyabet ve kan lipid seviyesi gibi risk faktörlerini artırarak koroner kalp hastalığı oluşumunda indirek rol oynar. Daha önce yapılmış bazı analizlerde koroner kalp hastalarında D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12).

“Heremans-Schmid glycoprotein” olarak da bilinen Fetuin-A büyük oranda karaciğerde sentez edilen, insülin bağımlı endojen tirozin kinaz reseptör inhibitörüdür (13). Serum seviyesi metabolik sendromla ilişkili olan Fetuin-A'nın özellikle aterosklerozun erken belirteci olarak ana karotis arterin intima media kalınlığı ile pozitif orantısı saptanmıştır. Daha da ötesi hayvan ve insan adiposit hücrelerine direk etki ederek subklinik inflamasyon ve sitokin salınımına sebep olduğu saptanmıştır (14). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda azalmış serum kalsifikasyon inhibitör Fetuin-A seviyelerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve koroner arter hastalığı için erken belirteç olabileceği saptanmıştır (15-17). 2008'de yayınlanan çalışma ile yüksek plazma Fetuin-A konsantrasyonları, artmış miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskiyle ilişkili olarak saptanmıştır, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (13). STEMI'li hastalarda yapılan ve 284 hastayı içeren bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyindeki düşüklük ile 6 aylık total mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. 2010 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre azalmış kan Fetuin-A seviyeleri artmış oranda koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ilişkili saptanmıştır (16). Fetuin-A kan düzeyinin bazı çalışmalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden olan tip 2 diyabetle doğru orantılı olduğu (24) ve miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini artırdığı saptanırken (13) bazı çalışmalarda da tam tersine azalmış Fetuin-A seviyeleriyle koroner arter hastalığının ve koroner arter kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmalara ışığında Fetuin-A'nın kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde karmaşık mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmektedir.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür. Artmış ADMA seviyesinin hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovasküler risk faktörü olan hastalıklarının görülme sıklığını arttırdığı saptanmıştır ve ayrıca ateroskleroza yol açan birçok mekanizmayı da etkilemektedir (19). Kararsız anjinada anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Koroner arter hastalığında ve bunun major risk faktörü olan periferik arter hastalığında (PAH) yeni bir risk belirteci olabileceği belirtilmektedir (20). ADMA'nın aterosklerozdaki belirteç ve mediatör olarak rolü üzerine çalışmalar devam etmektedir (18). Serum ADMA seviyeleri kardiyovasküler hastalardaki hastalık ciddiyeti ve major advers kardiyovasküler olaylarla direk ilişkili olduğu saptanmıştır (21).

Matrix Gla protein (MGP) sağlıklı damar duvarı düz kas hücrelerinden K vitamini bağımlı yolla sentezlenir ve insandaki aterosklerotik lezyonlarda MGP'nin sentezinden sorumlu mRNA transkripsiyonunun upregüle olduğu saptanmıştır (22). Normal kemik formasyonu, mineralizasyonu artıran ve inhibe eden faktörlerin dengeli çalışmasını içerir. Arteriyel duvarın mineralizasyon dengesi kemik mineralizasyon dengesindeki aynı faktörlerle düzenlenir. MGP bu dengede inhibitör faktörlerden biridir. MGP'nin arterial kalsifikasyondan koruyucu rolü warfarin tedavisi alan ratlarda ve MGP kesilmiş ratlarda gösterilmiştir. Bu çalışmada MGP fonksiyonunun ablasyonu arterial ağacın kalsifikasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda MGP'nin lokal etki gösterdiği dolaşımdaki MGP'nin fonksiyonel olmadığı ancak kanda artışının vücuttaki ateroskleroz ve damardaki kalsifikasyon sürecinin indirekt göstergesi olduğu saptanmıştır (22,34). Bir başka çalışmada iskemik kalp hastalığı ve/veya Tip 2 diyabeti olan hastalarda kan MGP düzeyi yüksek saptanmıştır (33).

Çalışmamızın amacı tıkaçıcı kalp damar hastalığı ile 25OH-vitamin D, MGP, Fetuin-A, ADMA belirteçlerinin kan düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek; buna göre gelecekte sağlıklı genç popülasyonda riskli grupların belirlenip etkili primer korunma yapılabilmesi, koroner arter hastalığı olanların erken teşhis edilmesi, gereksiz invaziv işlemlerinden kaçınılması, kan sonucuna göre yüksek risk grubunda olan olgulara erken invaziv tanı ve tedavi uygulanması veya bilinen koroner arter hastalığı olan popülasyonda tedavi etkinliğinin takiplerde iyi bir şekilde değerlendirilebilmesine ışık tutmaktır.



## II. GENEL BİLGİLER

### 1.BÖLÜM

#### KORONER DOLAŞIMIN FİZYOLOJİSİ

Koroner arterlerin temel fonksiyonu miyokarda oksijen ve besin maddesi sağlamaktır ve ihtiyaç halinde akımını 5-6 kat arttırabilir. Miyokard oksijen tüketimi ( $MVO_2$ ) koroner kan akımı ile koroner vasküler yatak boyunca olan arteriyovenöz oksijen gradyentinin (arteryal oksijen, koroner sinüs oksijen içeriği farkı ) çarpımına eşittir.

$$MVO_2 = KKA \times (A-V)O_2 \text{ (Fick eşitliği)}$$

Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. İstirahat halinde normal koroner kan akımı 60-90 ml/100gr/dk,  $O_2$  tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs  $O_2$  içeriği 5 ml/100 ml kan, % $O_2$  satürasyonu %30,  $pO_2$  18-20 mmHg'dır. Oksijen gereksinimindeki artış koroner kan akımı artışıyla karşılanır.

#### Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi

Normal koroner kan akımı düzenlenmesi insanlarda karmaşıktır ve metabolik, otonomik ve mekanik faktörleri içerir. En önemli metabolik faktörler arasında adenozin, prostaglandinler ve endotel kaynaklı faktörler (örneğin; vazodilatör NO ve vazokonstriktör ET) yer alır. Miyokard oksijeni, karbondioksit gerilimi ve adenozin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP kanalları) da koroner kan akımının düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Miyokard hücrelerinden salınan ajanlardan muhtemelen en önemlisi adenzindir. Adenzin yüksek enerjili fosfatların yıkımından elde edilir ve düşük oksijen gerilimi sebebiyle iskemi sırasında rejenere olamaz. Yıkım ürünü olan adenzin monofosfat (AMP) birikir ve adenzine dönüştürülür. Otonomik sinir sisteminin koroner kan akımının kontrolüne katkısı oldukça azdır. Koroner kan akımında sempatik ya da parasempatik stimülasyonla olan değişiklikler, ağırlıklı olarak yüklenme koşullarında ve kontraktiledaki değişikliklere bağlıdır.

Mekanik faktörlerin koroner kan akımında temel bir etkisi vardır. Miyokard kontraksiyonu sırasında intramiyokard basıncı artar ve bunun etkisi en fazla küçük damarlarda görülür. Sonuçta ağırlıklı olarak diyastolik kan akımı paterni oluşur. Sol ön inen koroner arterden (LAD) koroner kan akımının yaklaşık %60'ı diyastol sırasında oluşur. Bu durum proksimal sağ koroner arterde (RCA) terstir. Düşük basınçlı sağ ventriküler kontraksiyonu sırasında çok daha az damar kompresyonu vardır ve sistol sırasındaki kan akımında azalma daha azdır. Sistol sırasında proksimal RCA' daki kan akımı diyastol sırasındaki akıma neredeyse eşittir. Ancak distal RCA'da (sağ ventriküler marjinal dallardan sonra) koroner kan akımı ağırlıklı olarak inferior sol ventrikülü perfüze eder ve diyastolik akım yine ağırlıktadır.

Miyokard kompresif etkileri, subendokardiyal tabakada subepikardiyal tabakadakinden daha çoktur ve bu sebeple subendokardiyumda iskemi riski fazladır. Maksimal vazodilatasyon sırasında miyokard perfüzyonu asıl olarak koroner perfüzyon basıncı ve miyokard kompresif etkileri tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı azaldığında subendokardiyum, miyokardın iskemik olan ilk bölgesidir. Subendokardiyal iskemi, elektrokardiyografide (EKG) ST segment depresyonu ile presente olur, istirahat halinde akım normal olsa da egzersiz ya da stresle subendokardiyal iskemi gözlenebilir. Koroner arterler normal olsa bile bu etki hipertrofik sol ventrikülde özellikle belirgin olabilir.

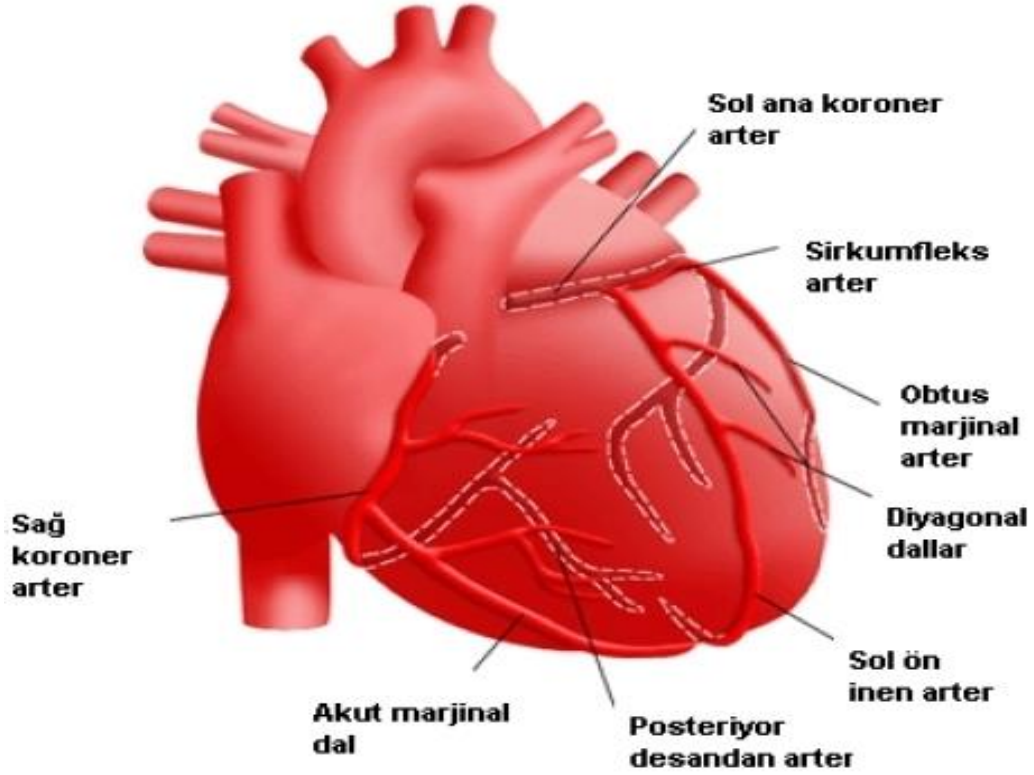
## 2.BÖLÜM

### Koroner Arter Anatomisi ve Koroner Anjiyografi

**Normal koroner arter anatomisi:** Koroner arterler aort kapağının hemen üstünde sağ ve sol sinüs valsalsalardan çıkarlar (25). Sol ana koroner arter sol aortik sinüsün hemen üstünden çıkar (25-28). Bu çıkış bölgesi aortanın sinotubuler bileşkesinin hemen altındadır (28). Bu çıkış yeri tam olarak aortik anulus ve sinotübüler bileşkenin 2/3 aorta tarafında ve aortik komissürlerin tam orta kısmındadır (26). Buradan çıkan sol ana koroner arterin çapı 3-6 mm ve uzunluğu kişiden kişiye değişmekle beraber en fazla 10-15 mm'dir (28). Daha sonra sol ana koroner arter sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) dallarına ayrılır (25-29) (Şekil-1). Bazen ramus intermedius adı verilen bir üçüncü dala da (ilk iki dalın arasında) ayrılır. Bu (%37) vakada görülmektedir (26-30). Bu dalın seyri sirkumfleks arterin obtus marginalis dalları ile aynı doğrultudadır (26). Sol ön inen arter kalbin ön yüzünde ön interventriküler sulkustaki epikardiyal yağ dokusu içinde aşağıya kalbin apeksine doğru ilerler (25,29). Sıklıkla kalbin apeksini çevreler ve %78 oranında kalbin apeksini dönerek kalbin diyafragmatik bölgesini besler (27). İnferiyor interventriküler sulkusta belli değişken bir mesafe seyreder (26). Bunun terminal dalları posteriyor inen arterin (PDA) dallarına ulaşır (30). Sol ön inen arter ön interventriküler sulkusta seyrederken septal perforatör ve diyagonal dallarını verir (25-29). Septal dallar interventriküler septumun içine doğru 90 derecelik açıyla sayısı, şekli ve dağılımı kişiye göre değişerek dağılırlar (28). Bunlar posteriyor inen arterden gelen septal dallar ile (çoğunlukla sağ koroner arterin devamıdır) anastomoz yaparlar (27). Böylece bir kollateral kanallar ağı oluştururlar (28).İnterventriküler septum kalbin en iyi vaskülarize olan kısmıdır (28). İlk septal perforatör dal en iyi gelişmiş septal arter olup A- V (His) demetini ve sol ileti demetinin proksimal kısmını beslemektedir (26). Bu septal dallar interventriküler septumun 2/3 ön yüzünü besler (25-29). İnsanların %90' ında fazlaca bir varyasyon olmakla beraber 1-3 arasında değişen diyagonal dal vardır (27). %1 vakada ise diyagonal arter olmayabilir (27). Diyagonal arterler kalbin ön yüzü ve lateral duvarın bir kısmını besler (27-28). Böylece LAD kalbin 2/3 anterior septum, ön yüzü ve lateral yüzünün bir kısmını beslemiş olur. LAD'nin ilk septal artere kadar olan kısmı proksimal, ilk septalden ikinci

diyagonale kadar olan kısmı midportion, sonraki kısmı ise anatomik ayırımı göre distaldir (25). Sirkumfleks arter ise sol atriyoventriküler oluktaki epikardiyal yağ dokusu içinde seyreder (25-29). Bunun seyri inferior interventriküler oluğa doğrudur (27). Sirkumfleks arter hastaların sadece %15'inde dominant olan arterdir (27,28). Kalan vakalarda ise (%85) sağ koroner arter veya her iki arter (% 20-30) dominanttır. Dominantlık kavramı kalbin çoğunu besleyen arter olmayıp, sadece sol ventrikülün inferolateralini besleyen arter anlamına gelmektedir (27). Bu bir anatomik kavramdır (27). Dominant olan arter PDA'yı daha büyük oranda oluşturmaktadır (25). Dominant olan arter sol ventrikül apexinin cruxcivarında küçük bir atriyoventriküler düğüm arteri verir (27). Sirkumfleks arter kalbin sol lateral yüzünde aşağı doğru ilerlerken 1-3 arasında değişen obtus marginal dallarını verir (25-28). Bunlar sirkumfleks arterin temel dalları olup kalbin lateral yüzünü beslerler (25-27). Sirkumfleks arterin çapı ve uzunluğu dominantlığına göre değişmekle birlikte obtus marginal dallarından sonra oldukça küçülür (28). Sirkumfleks arter kalbin arka, alt ve kısmen de yan yüzünü besler. Ayrıca %40 oranında sinoatriyal düğümü, %10 oranında atriyoventriküler düğümü besler (25). Sağ koroner arter (RCA) sağ aortik sinüsten çıkar ve sağ atriyoventriküler sulkusta seyreder (25-29) ve çıkış yeri sol ana koroner arter ostiyumuna göre biraz daha aşağıdadır (28). Kalbin arka yüzüne döner ve dominantlık durumuna göre cruxa doğru ilerler (27). Sağ koroner arterin ilk verdiği dal konus dalıdır. Bu dal kalbin ön yüzüne geçerek sağ ventrikül çıkış yoluna doğru ilerler. %50 hastada konus dalı ayrı bir ostiyumla çıkmaktadır (27). Bunun ikinci dalı sinoatriyal nod arteridir (25-28). Bu dal daha az oranda sirkumfleks arterden (% 40-45) ve %1 vakada her iki arterden çıkar (27). RCA sağ atriya atrial dallar ve sağ ventriküle marginal dallar verir (29). Sağ koroner arterin orta bölümünden 1-2 adet akut marginal dal çıkar ve bunlar sağ ventrikül ön yüzünde ilerler (27). Sağ koroner arterin ilk akut marginal dalına kadar olan kısma proksimal ikinci akut marjinal dala kadar orta ve sonrasına distal RCA adı verilir (25). Akut marjinal dallarının da kendi ostiyumları ile sağ koroner sinüsten çıktıkları sık görülür (30). Daha distalde sağ koroner arter dominantlığına göre posteriyor desendan arter (PDA) ve posterolateral arter (PLA) dallarına ayrılır (25-28) (Şekil-1). PLA dalından büyük oranda (%90) A-V nodal arteri verir (28). Böylece RCA %60 kişide sinoatriyal ve %90 kişide atriyoventriküler düğümü beslemiş olur (25).

**Şekil-1 : Koroner arter anatomisi**



**Koroner Anjiyografi:** Koroner anjiyografi periferik bir arterden yerleştirilen küçük plastik borucukların (bunlara kateter diyoruz) koroner arterlerin orijinine kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak madde ile x-ray altında koroner arterlerin lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir (25-27,31). Bu yöntemle sadece koroner arterler değil kalp boşlukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar hastalık, anomali ve tıkanıklık için incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir (26). Koroner anjiyografi koroner arter hastalığına bağlı damar darlığının teşhisinde ve uygun tedaviyi belirlemede altın standart yöntem olmayı sürdürmektedir (28,29). Retrograd sol kalp kateterizasyonunda kullanılan ve artere perkütan girilmesini sağlayan teknik 1953 yılında Seldinger tarafından geliştirilmiştir (27). İlk selektif koroner anjiyografi ise 1958-1959'da Dr.Mason Sones ve arkadaşları tarafından Cleveland klinikte uygulanmıştır (27-28). Bu yöntemlerle koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonu kardiyolojide en yaygın kullanılan ve

vazgeçilmez bir işlem haline gelmiştir (27-29). Koroner anjiyografi ile tespit edilebilen koroner arter hastalıkları kabaca en sık ateroskleroz, koroner arter anomalileri, fistüller, koroner spazm, koroner emboli, koroner arterit ve miyokardiyal bridgelerdir (30). Sadece Birleşik Devletlerde yılda yaklaşık 1.5-2 milyon koroner anjiyografi yapılmaktadır ve acil hasta bakım hastanelerin %25'inde koroner anjiyografi imkanı vardır (28,29). Koroner anjiyografi genelde elektif (önceden planlanmış) bir tanı yöntemidir (25). Acil durumlar hariç hasta koroner anjiyografi için önceden hazırlanmalıdır. Hastaya koroner anjiyografi yapılması kararı verildikten sonra anamnezi uygun alınmalı, fizik muayenesi (özellikle tüm periferik nabızların palpe edilmesi) yapılmalı, koroner anjiyografi endikasyonu gözden geçirilmeli, EKG (son 24 saatde çekilen), non invazif test sonuçları, özgeçmişe ait alerji ve kanama hikayesi, son 24 saat içinde bakılan serum elektrolitleri, kreatinin, kan sayımı ve koagülasyon parametreleri (INR 2'nin altında olmalı), tekrarlanmalı, varsa geçmişe ait anjiyografi, anjiyoplasti ve cerrahi raporları ve bunların birer örneği hasta dosyasına konmalıdır (25,27,29,31). Hastadan mutlaka bilgilendirilmiş olur tam ve eksiksiz olarak alınmalıdır (25,27,29,31). Bu esnada majör komplikasyonlar (onbinde 7 inme, binde 1 ölüm, onbinde 5 miyokart enfarktüsü) ve minör komplikasyonlar (kabaca riski yüzde bir kabul edilmektedir), (lokal vasküler hasar, alerji, kanama, hematom) açıklanmalıdır (25,27,29,31). Kalp kateterizasyonu laboratuvarına alınan hastanın devamlı EKG monitorizasyonu sağlanmalı ve venöz damar yolu açık olmalıdır. Önceden infeksiyon riskini azaltmak için hastanın kasık tıraşı (ingüinal bölge için) ve girişim (vasküler damar yolu sağlama) bölgesinin antiseptik bir solüsyonla silinmesi önemlidir. Koroner anjiyografi ve sol kalp kateterizasyonunda ilkbasamak içinden kateterlerin kılavuz tellerin (guidewire) vasıtasıyla (kılavuz telin üzerinden) ilerletilebileceği işlem boyunca açık bir arteriyel damar yolu sağlanmasıdır. Aslında koroner anjiyografinin en sorunlu ve ağrılı kısmı arteriyel ponksiyondur (25). Bazı hastalarda ağrı vagal reaksiyonları tetiklemektedir (25,29). Bundan kaçınmak için lokal anesteziyi yeterli miktarda ve nazıkçe yapmak ve ağrı hissi varsa ilave anestetik vermekten çekinmemek gerekir (25).

Giriş yeri için en çok kullanılan arter femoral arterdir (25,27,29). Uygun olarak derin ve yüzeysel anestezi uygulanmasından 2-3 dakika sonra ligamentin 2-3 cm altından ve femoral nabzın alındığı yerden bisturi ile bir yüzeysel kesi yapıldıktan sonra Seldinger iğnesi ile (Seldinger tekniği) 30-45 derece açı ile arter ponksiyone edilir (25,27). Arter kan akımı rahat alınınca J uçlu 0.032-35 kılavuz tel damar içine uc abdominal aortaya gidecek kadar itilir. İğne çıkartılır. Kılavuz telin üzerinden vasküler kılıf (ideal olarak küçük olan 5F,6F sheath) damara ilerletilir ve vasküler kılıf damara yerleşince ve vasküler kılıfın dilatatörü ile kılavuz tel beraber çıkarılır (25,27,29). Arteriyel kılıf sabit bir giriş yeri sağlayan işlem esnasında hasta konforu açısından koroner anjiyonun olmazsa olmaz bir parçasıdır (25). Sheath takıldıktan sonra heparinli sıvıyla yıkanmalıdır. Vasküler kılıf yerine yerleştirildikten sonra kalıcı arteriyel yol elde edilmiş olur. Bundan sonra sırada sol kalp ve koronerlere kateterler (içi boş minik polietilen veya poliüretan özel borucuklar) ile ulaşmak kalır. Sol ve sağ koroner arterler ve sol ventrikülün kolaylıkla kateterizasyonu için her biri önceden şekil verilmiş muhtelif kateterler mevcuttur (25,27).

Koroner anjiyografinin bir prensibi de hangi kateter olursa olsun, kateter ancak içinde J uçlu bir kılavuz tel varken ilerletilir (32). Önce J uçlu kılavuz tel (guidewire) floroskopi altında torasik aortaya kadar ilerletilir, sonra kateter onu takip eder. Tel kateter ilerletilirken kateterin ucu belirli bir noktaya ulaşınca kılavuz tel nemli bir spançla silinerek alınır ve kateter aortanın başlangıcına yakın yalnız kalır. Kateterler burada üçlü manifolda (musluk) bağlanır ve SF ile yıkanır. Üçlü manifoldun bir musluğu direk kontrast (radyopak) maddeye bağlıdır. Bundan sonra floroskopi de görmeden kateter hareket ettirilmez ve floroskopi altında kateter görerek sol ana koroner artere direk, sağ koroner artere ise manevra yaptırılarak oturtulur. Koroner anjiyografide majör damarların ve yan dalların seyri en az 2 farklı açıdan görüntülenmelidir (25). Koroner anjiyografide başlıca sağ ön oblik (RAO) kranial ve kaudal, sol ön oblik (LAO) kranial ve kaudal (spider pozisyonu) ve ön-arka pozisyonda (A-P) görüntü alınır. Sol koroner anjiyografide standart 4-5 görüntü alınırken sağ koroner anjiyografide 2 görüntü yeterli olabilir (25,27). Pratik olarak sol ana koroner arter için kranial görüntülerde sol ön inen arter ve kaudal görüntülerde sirkumfleks arter görüntülenir (25,27).

Kateterizasyon işlemi tamamlanıp kan basıncı ölçüldükten sonra hasta yatağına alınır ve yeni bir işlem düşünülüyor ise vasküler kılıf (sheath) çıkarılır. Bu işlem koroner anjiyografide ağırlı olabilecek ve vagotonik reaksiyona yol açabilecek arter ponksiyonundan sonraki ikinci işlemidir (25,27). Bu nedenle lokal anestezinin etkisi geçti ise yeniden lokal anestetik vermekten kaçınılmamalıdır (29). Burada hemostaz elle manuel kompresyon ile sağlanır (25,29). Bunun için cilt insizyonundan birkaç cm yukarısına sol el üç parmakla nabız seyri boyunca bastırılır ve sağ el parmakları ile kılıf (sheath) yavaşça çekilerek tamamen çıkarılır. En başta trombüsün çıkması ve fibrin tıkaçı oluşması için kanın çok kısa süreli fıskırmasına izin verilir (25). Sonra tam baskı uygulanmaya başlanır ve baskı azaltılarak bile olsa 15-20 dak (her F için 3 dak) aralıksız devam ettirilir (29). Baskı her 5 dk bir yavaş yavaş azaltılır. Bu esnada her 2-3 dk bir imkan varsa pedal nabızlar kontrol edilir. Nabızın başta hiç alınamaması tam baskıyı gösterir. Sonra 1-2 dakika hematoma ve kanama açısından baskısız izlenir ve emin olunduktan sonra bölge antiseptik solusyonla silinip steril bir bant ile kapatılır. Günümüzde ağır kum torbaları veya benzeri şeyler önerilmemektedir. Bazı operatörler her F için bir saat kesin yatak istirahati önermekte ise de 5F sheathlerde bu süre 4 saatin altındadır (2,5 saat yeterli olabilir). Hastanın arteriyel ponksiyon yapılan bacağını düz tutması ve fazla oynatmaması, yataktan kalkmadan bol sıvı alması, öksürünce yavaşça kasiğini tutması söylenmelidir (25). Hastanın ilk ambulasyonunu gözlem altında yapmak faydalı olabilir ve hastaya eve gidince bir geç kanama ihtimaline karşı kanama olursa kasiğine bastırması hareket etmemesi ve acil yardım çağırması söylenmelidir (29). Koroner anjiyografi ile elde edilen tanısal koroner anatomi bilgisi sayesinde (en sık ateromatöz koroner arter darlığı ve ilişkili tromboz, koroner anomaliler, koroner disseksiyon, miyokardiyal bridge ve diğerleri) hastanın diğer klinik bilgisi ışığında aynı seansta acil veya elektif koroner balon ve stent uygulamaları yapılabilenkte sonrası için ilave tetkikler istenebilmekte, medikal tedavi veya cerrahi işlem kararı verilebilmektedir (29-31).



### 3.BÖLÜM

#### Koroner Arter Hastalığı ve Major Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı (KAH) , mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere tüm endüstrileşmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. KAH, insanları en üretken çağında kronik, ilerleyici bir şekilde etkiler , aynı zamanda da yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemektedir.KAH tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır. Elde edilen tüm gelişmelere rağmen halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1).

Koroner arter hastalığının en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır (2-3). Bugün bilinmektedir ki; ateroskleroz daha fetal dönemde iken özellikle hiperkolesterolemik anne fetüslerinde başlamaktadır. Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenebilir (4).

Bugün için KAH'a ait tanımlanmış pek çok geleneksel risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin saptanması ve tedavisi, asemptomatik bireylerde koroner arter hastalıklarının önlenmesi ve belirlenmiş hastalığı olan kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir (37). Kan akımındaki azalma iskemi gelişimine neden olur. İskemi ise; angina pectoris, myokard enfarktüsü, kronik iskemik kalp hastalığı ve ani kardiyak ölüme neden olur. Bu hastalıkların, uzun yıllar süren sinsi bir prodrom safhası vardır (2). Bu aşamada koroner arter hastalığının (KAH) tanısı büyük önem taşımaktadır. Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların bir kısmına koroner arter hastalığı şüphesi ile noninvaziv testler yapılmaktadır (38).

Noninvaziv tanı yöntemleri elektrokardiyografi (EKG), egzersiz EKG, ekokardiyografi (EKO), farmakolojik stres EKO, nükleer kardiyolojikyöntemler ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi(BT) anjiyografi ile magnetik rezonans (MR) anjiyografidir (38,39).

Yapılan testlerin sonuçları koroner arter hastalığı lehine yorumlanan hastalara koroner anjiyografi planlanmaktadır (40). KAH tanısında altın standart konvansiyonel anjiyografidir. Konvansiyonel anjiyografinin en önemli avantajları yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olması, balon dilatasyon ve koroner stent uygulama gibi ek işlemlere olanak vermesidir (35). Koroner anjiyografide damarları görüntülemek amacıyla kontrast madde kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığı eğer göğüs ağrısı olur ise, kliniğe stabil angina veya unstabil angina olarak yansır.

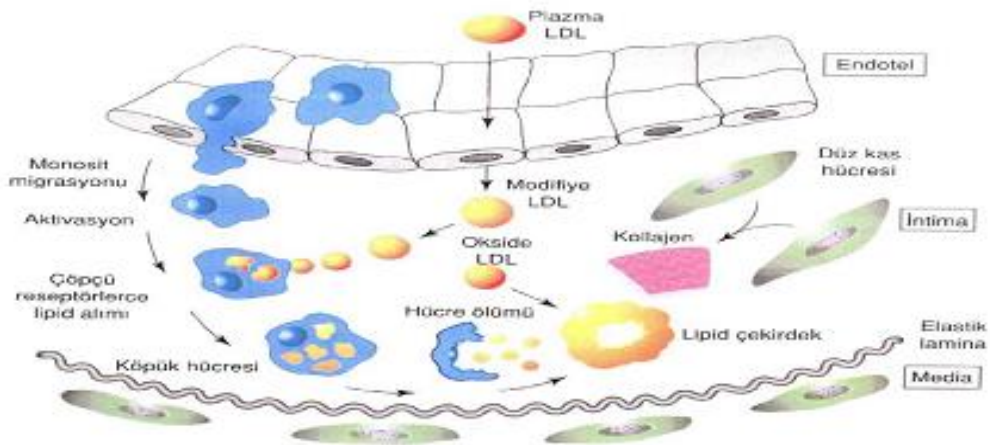
**Stabil angina:** Hangi şartlar altında oluşabileceği öğrenilmiş olan ve en az 2 aydan beri herhangi bir ilerleme veya kötüleşme göstermemiş olan anginadır. Stabil angina pectoriste, koroner yetmezliğe yol açan sabit bir lezyon (arteryel darlık) vardır. Bu nedenle kalp kasının metabolik ihtiyaçları arttığında yeterli kanlanma sağlanmaz ve angina ortaya çıkar. Bu lezyonun yaptığı obstrüksiyonun ağırlığı anginanın oluşma eşiğini belirler.

**Unstable (Kararsız) angina:** İlk kez olan veya son 2 ay içinde başlayan ya da şiddeti-süresi ve sıklığı artan veyahut istirahatte de olan, geçmesi için giderek daha fazla ilaç gereken bütün anginal yakınmalar kararsız anginadır. Stabil anginada sabit bir koroner lezyon varken burada miyokardın kanlanmasını akut olarak azaltan ilave bir durum ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla aterom plağının üzerindeki endotelin disfonksiyonuna veya kaybına (endotel lezyonu) (kararsız plak- rüptüre plak) bağlı olarak vasospazm ve tam oklüzyon yapmayan intravasküler bir trombus formasyonu vardır. Yıllık mortalitesinin %18-20 olduğu bildirilmiştir.

2006 yılında European Society of Cardiology (ESC)'nin yayınlamış olduğu Stabil Angina Pectoris kılavuzunda göğüs ağrısı bu şekilde; 1) Karakteristik kalite ve süreli substernal göğüs ağrısı, 2) Eforla ya da duygusal stresle ortaya çıkar, 3) İstirahat ve/veya nitrogliserin ile geçer. Bu özelliklerin üçü de varsa Tipik angina (kesin), ikisi varsa Atipik angina, bir veya hiçbir özellik eşlik etmiyorsa kardiyak olmayan göğüs ağrısı olarak tanımlanmıştır.

## Ateroskleroz Patofizyolojisi

Ateroskleroz primer olarak elastik arterlerin intimasını etkiler. Aterosklerotik lezyonlar uzun yıllar içinde gelişir ve pek çok safhadan geçerler. Aterosklerotik süreç temelde, bilinen risk faktörlerinin endoteli bozmasıyla birlikte başlar. Damar içi homeostaz ve homeostazın düzenlenmesinde temel bir fonksiyon gören endotel hücrelerinin disfonksiyonu bu hücrelerin ateroskleroza karşı koruyucu özellikteki maddeler üretme yeteneğini azaltır. Fakat aterosklerotik süreci tetikleyen adhezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların salgılanması artar. Aterosklerotik plağın oluşumunda ve komplike olmasında yüzey proteinleri çok önemlidir. Bu sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışında katkısı olan bu önemli proteinler başlıca 3 grupta toplanabilirler; Selektinler, İmmüoglobulin üst ailesi ve İntegrinler (41). Ayrıca reaktif oksijen türleri de aterosklerozda önemli rol alırlar. Kronik bir süreç olan ateroskleroz sürecinde plak oluşumunda, yüksek riskli hale gelişinde ve trombus oluşumunda da bu reaktif oksijen türleri etkili olurlar. Devamlı mikrotravmaya maruz kalan ostium, bifurkasyon bölgesi ve damarların kıvrılma yerleri, endotel disfonksiyonunun ilk görüldüğü damar kısımlarıdır. Endotel disfonksiyonu ile birlikte intimal kalınlaşma, inflamasyon, lipoprotein oksidasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit aktivasyonu ateroskleroz patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalardır (43).



**Şekil 2 : Temel Ateroskleroz Süreci :**Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. Intimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında kopuk hücreleri oluşturur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matrisinde sentezi uyarırlar (73) .

## Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar endotel yapı ve fonksiyonunda adaptasyonla ilgili olmayan, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, kan lökositlerine adhezyon kapasitesinin artması, protrombotik ve antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları ve inhibitörleri, vazodilatör maddelerin fonksiyonlarında lokal dengesizlikler gibi değişikliklere yol açabilir. Topluca endotel disfonksiyonu olarak adlandırılan bu olaylar aterosklerozun başlama, ilerleme ve klinik olarak komplike olmasında oldukça önemlidirler (43). Vasküler endotel bir takım vazodilatör maddelerin sentez yeridir. Endotel fonksiyon bozukluğu durumunda, vazodilatör sentezinde bozulmanın yanında prokoagulan ve vazokonstriktör madde salınımında da artış olur.

İnsülin endotelden nitrik oksit (NO) salınımını uyarıcı etkiye sahiptir. İnsülin direnci durumunda NO salınımındaki azalma endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenini oluşturmaktadır. NO, guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1(IL-1),intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), monosit kemoaktif protein1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler.NO'nun bu fonksiyonları bozulduğunda intima monosit adezyonu, düz kas hücre migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. Diyabette görülen hiperglisemi, serbest yağ asit salgılanmasındaki artış ve insülin direnci; endotel üzerindeki olumsuz etkilerini NO'nun sentezini baskılayarak ya da yıkımını artırarak yapar (44). NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır. İnsülin direnci ile endotel bağımlı vazodilatasyonda azalma şeklinde öngörülen endotel disfonksiyonu arasında güçlü bir ilişki vardır. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan bireylerde insülin direnci varlığı anormal endotel bağımlı koroner arter cevabı ile korelasyon göstermiştir (45). Bu çalışmalarda insülin direnci ve endotel disfonksiyonu arasında saptanan ilişkinin, tabloya eşlik eden hipertansiyon ve

hiperlipidemi gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır. Buna karşın bu risk faktörlerinin endotel disfonksiyonuna katkıları gözardı edilemez. İnsülin direnci, hiperinsülinemi obezite, yüksek trigliserid (TG) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri, okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), HT ve artmış reaktif oksijen radikalleri üretimini kapsayan MS komponentleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. Endotelin 1, endotelden insülin ve diğer agonistlere yanıt olarak salgılanan potent bir vazokonstriktör peptittir. Hiperinsülinemi endotel hücresinde endotelin 1 sentezini arttırmakta, artan endotelin 1 düzeyi ile insülin direnci ağırlaşmakta ve endotel fonksiyonları bozulmaktadır.

### **Ateroskleroza Yatkın Bölgeler**

Aterojenik uyarandan bağımsız olarak özellikle bifurkasyonlarda olmak üzere doğumdan itibaren herkeste belli bölgelerde tıkaçıcı olmayan intimal kalınlaşmalar vardır. Bu intimal kalınlaşmalar zamanla ilerler. Adaptif intimal kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim veya baskı ve shear stres gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (46). Azalmış shear stres ve artan basınç adaptif intimal kalınlaşmayı teşvik ederek basıncı normale çekmeyi hedefler. Eksantrik intimal kalınlaşma sıklıkla basıncın eşit dağılmadığı bifurkasyonlara yakın ve dallanma bölgelerinde görülür (47). Kanıtlar akım özelliklerinden daha çok damarın şeklinin adaptif intimal kalınlaşma miktarını belirlediğini ve sonunda semptomatik lezyon oluşumu için risk faktörü oluşturduğunu düşündürmektedir (48). Aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için adaptif intimal kalınlaşma iyi bir zemin oluşturur. Mevcut intimal kalınlaşmalarda erken dönemde bulunan düz kas hücrelerinin atherosklerotik lezyon eklenince klonlaşma göstermeleri lezyon oluşumunda klonal genişlemeyi düşündürmektedir. İleri lezyonların adaptif intimal kalınlaşma olan bölgelerle sınırlı olmamalarına karşın özellikle hayvanlarda hiperlipideminin indüklediği aterosklerozda lezyonlar bu ateroskleroza elverişli alanlarda diğer alanlara göre daha erken ve daha hızlı oluşurlar (49).

## Yağlı izgiler

Aterosklerozun erken lezyonları özellikle disfonksiyone endotelde, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza meyilli bölgelerde oluşur. İNFLAMASYON ve immün yanıtlar aterogenezin daha en başında önemli rol oynarlar. Hiperkolesterolemi endotel geçirgenliğinde ve transsitozda artması lipoproteinlerin intimada birikmesi ve endotel aktivasyonu ile birlikte monosit ve T lenfosit birikimine neden olan vasküler hücre adezyon molekülü 1(VCAM-1)'in fokal ekspresyonu ile ilişkilidir. İntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen LDL'leri muhtemelen oksidatif değişimden sonra p reseptörleri aracılığıyla içeri alırlar ve lipidden zengin köpük hücrelerine dönüşürler. Bu inflamatuvar hücreler erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar. Yağlı çizgiler lümen içine uzanmadığından semptomu neden olmazlar (50,51) . Yakın zamanda yağlı çizgilerin insan fetüslerinde de olduğu, fakat geç gebelikte ve erken çocuklukta düşük kan kolesterolüne bağlı olarak fetal aortik yağlı çizgilerin gerileyebileceği ve çocukluk döneminden sonra tekrar ilerleyebileceği gösterilmiştir (52,53).

## Plak Gelişimi

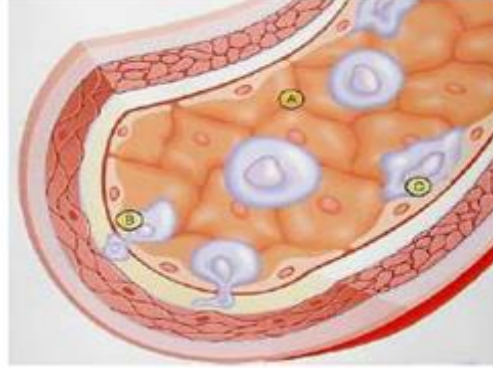
Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi aterosklerotik lezyonun ilerleme sürecini 8 değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama ne sürmüştür (54). Buna göre:

**Tip-I lezyon** en erken lezyon olup minör lipid birikimleri ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin %45'inde tip-I lezyon vardır. Bu lezyon çocukluğun ilk yıllarında azalır ancak 10 yaş civarında tekrar artar.



şekil-3 : Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu A-Endotel geçirgenliği , B- Lökosit gücü, C- Lökosit adhezyonu

**Tip-II lezyonda** ise makrofaj köpük hücreleri daha fazladır ve tipik olarak yağlı çizgilenmeler olarak organize olmuşlardır. Tip-II lezyonlarda daha az T lenfosit hücreleri, mast hücreleri, lipid ve düz kas hücreleri vardır.



Şekil-4: Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu (A- Köpük hücre gelişimi, B- Kas hücresi göçü, C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu, D- Lökosit adhezyonu ve girişi)

**Tip-III lezyon** klasik olarak aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanır. Tip-II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin olmasıdır. Bu lipid makrofajlar ve T hücrelerinin altında, lezyonun en derin yerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücreyel organizasyonunu bozar. Tip-III lezyonların varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.

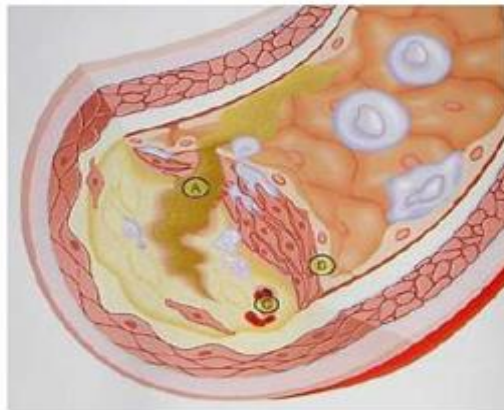
**Tip-IV lezyonlarda** ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden fakir bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanabilir. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Adventisyal vazavazorumlardan kaynaklanan kapillerler plağın daha derin kısımlarına doğru büyümeye başlar. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırırlar. Artık bu aşamada gerçek lümen hacmini korumak adına arterde yeniden yapılanma başlar. Ancak bu lezyonların koroner angiografi ile görüntülenmeleri zordur. Tip-IV lezyonlar klinik olarak sessiz olup, bunların intravasküler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya radyoaktif madde ile işaretlenmiş ligandlarla tanımlanması önemlidir. Çünkü bu lezyonların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyelleri vardır.



Şekil-5: Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu (A- Makrofaj birikimi, B- Nekrotik çekirdek oluşumu, C-Fibröz tabaka oluşumu)

**Tip-V lezyonlar** lipid çekirdeği kaplayan fibröz doku artışıyla karakterizedir. Bu fibrozisi proliferen ve kollajen ile proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matrix proteinleri salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Plak hacminin çoğundan kollajen sorumludur ve tip-V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip-V lezyonlar çok büyük olduğundan arterde remodelling ile kompanzasyon gerçekleşemez. Sonunda lümen daralır ve angiografik olarak saptanabilir. Tip-V lezyonlar Tip- IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonlarda gerçekleşir. Yırtılmaya eğilimli Tip-V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasında ince bir fibröz bir doku tabakası vardır.

**Tip-VI lezyonlar** trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip-VI lezyon gelişmesindeki temel neden plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sıktır. AMI ve kararsız angina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında Tip-VI lezyona bağlıdır.



Şekil-6: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A- Plak rüptürü, B- Fibröz plak kalınlaşması, C- Plak kanaması)



**Tip-VII ve Tip-VIII lezyonlar** lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip-VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip-VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonları hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır.

### **Düşük Dansiteli Lipoprotein Birikmesi ve Modifikasyonu**

Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL düzeyi arttığında çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal permeabilitenin artmış olduğu arteriyal ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamar sistemi eksiktir. Bu nedenle LDL ekstrasellüler matrix içinde tutulur (54). Matrix proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır. Bu sayede LDL matrixe bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir dizi modifikasyona uğrar. Bunlar LDL partikülü üzerine muhtemelen doku makrofajlarınca oluşturulan oksijen radikalleri yoluyla yapılan oksidatif bir saldırı ile açıklanabilir (56). Ancak LDL'yi kanda oksidasyondan koruyan antioksidanların intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir.

### **Düz Kas Çoğalması**

Lipid çekirdekleri olan plakların başlıkları bağ dokusu matrixini üreten düz kas hücrelerinin lakünlerini içeren kollajen kafesten oluşmuştur. İntimal düz kas hücreleri apoptozisle ölmeye eğilimlidirler ve başlıkların çoğu göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve çoğalması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörlerince sürdürülür (57). Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyurabilir. Tüm fibrin-trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre çoğalmasının güçlü uyarılarıdır.

## **İnflamasyon ve İmmün Mekanizmalar**

Ateroskleroz artık günümüzde inflamatuvar bir hastalık ve vasküler yatağın zaman zaman alevlenen inflamasyonu olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla aterosklerozda başta lenfositler ve monosit-makrofajlar olmak üzere çeşitli inflamatuvar hücreler rol oynar. İnflamasyon hem lokal hem de sistemik olarak tromboz oluşumunu uyarabilir. Yakın zamana dek sadece homeostazda rolü olduğu düşünülen trombositlerin de inflamatuvar süreçte önemli roller aldığı anlaşılmıştır (58). Disfonksiyone endotele T-lenfositlerin yapıştığı gösterilmiştir. Burada aktive olan lenfositler büyüme faktörleri ve sitokinler salgılayarak diğer hücrelerin de aterosklerotik süreçte yer almalarını sağlar. Primer sitokinler: Tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin 1 (IL-1)'dir. Bu maddeler diğer sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarırlar. Özellikle interlökin-6 (IL-6)'nın uyarılması önemlidir, çünkü bu sitokin tüm akut faz reaktanlarını birden uyaran tek interlökindir. Monositler ve bunlardan oluşan makrofajlar da disfonksiyone endotele yapışarak intimal alana geçer ve metalloproteinazlar gibi inflamasyonu sürdüren pek çok maddeyi salgırlar (59). Makrofajlar intimaya girip aktive olunca lokal hücre kümelenmesine ve endotel fonksiyonlarına etki eden güçlü sitokinler salgılanmasına neden olurlar. Makrofajlar hem LDL oksidasyonunu hem de okside olmuş LDL'nin spesifik temizleyici reseptörler tarafından alınmasını başlatırlar.

Humoral ve hücrel immün sistem ateroskleroz gelişimini düzenler. Plak T hücreleri ve ürünleri ateroskleroza teşfik ederken, plak dışı B hücreleri ve ürünleri ise aterogeneze karşı koruyucudur. Ateroskleroz hücrel ve humoral olayların aracılığıyla immün aktivasyon ve takip eden modülasyonla gelişen plakta bazı antijenler oluşur. İmmün modülasyona ait bir başka kanıt ise ileri aterosklerotik lezyonlarda bulunan tüm hücre tiplerinde immün mediyatör CD40 ve ligandı CD154'ün upregüle ekspresyonudur. CD40'ın CD154 ile etkileşimi humoral ve hücrel cevabı harekete geçirir. Bu etkileşimin önlenmesi ile aterosklerotik lezyonların gerilediği gösterilmiştir (81,82).

## **İlerlemiş Plaklar**

İlerlemiş plaklar lümen daralmasına yol açarak semptomatik olabilirler. Lipidler hücre dışında birikmeye başladığında aterogenez yağlı çizgi evresini geçmiş demektir. Oksidasyona uğrayan LDL sadece aterosklerotik plaklarda bulunur, normal intimadaysa bulunmaz (50). Yağlı çizgi evresini geçmek sadece lipid birikimiyle olmaz; düz kas hücrelerinin ürettiği bağ dokusu da birikerek oldukça heterojenik aterosklerotik lezyonların oluşumuna yol açar. Bazı plaklar lipidden zenginken bazıları da lipidden fakirdir ve morfolojileri farklı komşu plaklar oluşabilir (60). Endotel erken döneminde sağlamdır. Ancak daha sonra olgun plaklarda üzerlerine trombositlerin yapıştığı yüzeyel köpük hücre infiltrasyonuna bağlı olan disfonksiyone alanlar görülür (61). Sonrasında endotele yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır ve mikrotrombüsler plaktaki düz kas hücrelerinin daha çok bağ dokusu matriksi üretmelerini uyarabilir. Disfonksiyone endoteldeki sızıntı nedeniyle sadece lipoproteinler değil kandan kaynaklanan albümin ve fibrinojen gibi birçok bileşen gelişen lezyonda yer alır. İlerlemiş plakların bir grubu düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevleri ve kalsifikasyon ile kararlı hale gelerek yırtılmaya karşı dirençli olur. Bu kararlı plaklar stabil koroner sendromların en sık nedenidir.

## **Hassas Plak**

İleri lezyonların bir grubu ki; hassas plaklar olarak bilinirler, lümen trombozuna neden olabilecekleri için özellikle tehlikelidirler. Hassas plağın yırtılıp üzerine tromböz eklenmesi kararsız angina, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani koroner ölüm gibi akut koroner sendromların en sık sebebidir (62,63). Plağın yırtılma riski plak büyüklüğünden çok plak tipine bağlıdır: lipidden zengin ve yumuşak plaklar kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındır. Üstelik de doku faktör içeriğinin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar. Plağın hassas olması 3 faktöre bağlıdır: lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yıkımıyla inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikliği ile iyileşmenin bozulması. Plak büyüklüğü ve darlığın şiddeti plak hassasiyeti konusunda hiçbirşey ifade etmez (64). Küçük çap ve kompansatuvar remodelling nedeniyle birçok hassas plak koroner angiografi (KAG)'da görülmez.

## **Aterosklerozu Etkileyen Faktörler**

Ateroskleroz genlerle çevre arasında çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Kişinin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını belirgin olarak etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirlerler. Erkeklerde yapılan otopsi çalışmalarında aterosklerotik lezyonların yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan 3 faktör (Yüksek kolesterol, düşük HDL ve yüksek kan basıncı) hepsi beraber bireysel değişkenliğin ancak %25'ni açıklamaktadır (65). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol, düşük serum HDL kolesterol, sigara, HT, DM ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız major risk faktörleri tanımlanmıştır (65). Tedavi edilmedikleri takdirde bu major risk faktörleri her biri ayrı ayrı klinik bir olaya yol açabilir. Bununla birlikte temelde ateroskleroz için yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri tek başına gerekli ve bağımsız bir etiyolojik ajan olarak tanımlanmıştır (66,67).

## **Lipoproteinler**

Yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için başlıca bağımsız major risk faktörleridir. Yüksek serum LDL kolesterol düzeyleri primer KAH risk faktörü olarak olarak görülmektedir. Total ve LDL kolesterol düzeyleri ne kadar yüksekse aterosklerotik olay gelişme riski de o kadar yüksek olmaktadır (66). Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL-kolesterol KAH'ı öngören güçlü bir parametredir. Ancak ortalama serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda HDL düzeyi bir öngördürücü olamayabilir (68). Yani düşük HDL kolesterol ve lipid dışı faktörler LDL kolesterolün etkisini artırır.

## **Sigara**

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (68-71). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir faktördür ve diğer risk faktörleriyle

sinerjistik etki yaparak KAH riskini artırır (68,69). Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Ayrıca sigara koroner arter spazmına da katkıda bulunur (72). Sigara stabil angina için değil ancak AMI için güçlü bir risk faktörüdür (68). Bu durum sigaranın ateroskleroza yol açmadığı ancak belli bir koroner ateroskleroz seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi takipleri yapılan prospektif epidemiyolojik çalışmalardan gelmektedir. Sigara içenlerde koroner ateroskleroz (kabaca intimal yüzeyde plak olmaması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (65). Bu bulgu PDAY çalışmasında da doğrulanmıştır; koroner ateroskleroz derecesi ile tiyosiyonat (sigaraya maruz kalma göstergesi olup postmortem ölçülmüştür) arasında bir ilişki saptanmamış ancak mikroskobik düzeyde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha erken geçirdiği gözlenmiştir (73) .

KAH'a bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombus saptanmıştır. Elimizdeki bilgiler sigaranın doku faktör ekspresyonunu artırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (74). Koroner Ateroskleroz'un aksine Aort ateroskleroz'u özellikle abdominal aorta anevrizması sigara içmeyle yakından ilişkilidir. Sigaranın aterojen değil de trombojen olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (75,76).

1- Sigara trombusün aracılık ettiği olgularda (AMI vb) güçlü bir risk faktörü olmasına karşın AS'nin sadece semptomu neden olduğu durumlarda (angina pectoris) bir risk faktörü değildir.

2- Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir.

3- AMI'da tromboliz sonrası sigara içenlerde içmeyenlere oranla damarda daha az rezidüel duvar hastalığı kalır.

4- Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive plateletler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir (77,78).

5- Patoanatomik olarak sigara ile koroner tromboz arasında güçlü bir bağlantı varken altta yatan AS ile bağlantısı zayıftır.

6- Sigaranın bırakılmasıyla miyokard infarktüsü riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir (75,79).

## Hipertansiyon

Hipertansiyon (HT) patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir Aths hızlandırıcısı olmakla beraber KAH için bağımsız bir major risk faktörüdür. HT ve hiperkolesterolemi koroner AS oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (68). HT normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında AS'yi indüklemeyebilir; tek başına aterosklerotik değildir. AS'yi hızlandırması için kan basıncının belli bir değerin üzerinde olması gerekir (80,81). Framingham çalışmasının son verilerine göre KAH riskini öngörmede nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür.

## Diyabet

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan Tip-2 DM'dir. Tip-2 DM ve hiperkolesterolemi KAH oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (68). Total kolesterol düzeylerinin 150mg/dL olduğu toplumlarda DM'si olanlarda bile aterosklerotik olaylar nadirdir (67). Ayrıca Tip-2 DM öncüsü insülin direnci (İR) ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Ancak İR'nin kendisinin hiperinsülinemi, hiperglisemi (ileri glikolizasyon son ürünleri), hemostatik bozukluklar (trombositler, koagülasyon ve fibrinoliz) ve dislipidemi (DL) gibi geleneksel risk faktörleri (yüksek TG, düşük HDL ve yüksek LDL) ve HT'nin tek başlarına rolü net değildir. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glukoz değerleri de AS ile ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (82-84). Yani DM'nin hangi mekanizmalarla ateroskleroza teşvik ettiği ve/veya klinik sonuçları çok az anlaşılmıştır. PDAY çalışmasında %8'in üzerindeki glikohemoglobin düzeylerinde 25-34 yaşındaki bireylerin yağlı çizgi yaygınlığında ve sağ koroner arter lezyonlarında artış saptanmıştır (85). Son zamanlarda diyabetik hastalardaki koroner plakların dış görünüşlerinin diyabetik olmayanlardakine benzediği bilinmektedir. Ancak koroner arterlerin DM'de daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hem de angiografik deliller bulunmaktadır (86).

Diabetes Mellitus (DM) eğer ateroskleroza hızlandırmıyorsa trombotik olayları hızlandırarak ateroskleroza bağlı olay riskini arttırabilir. DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri artar. Sıklıkla endotel disfonksiyonu gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen çok endotel erozyonu

sorumlu gibi görünmektedir. Sıkı kan şekeri kontrolünün DM hastalarında aterosklerotik olayları azalttığına dair yapılmış iyi kontrollü bir çalışma yoktur. Tip-2 DM hastalarında yapılan United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına rağmen aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (87).Diğer yandan statinle lipid düşürmenin diyabetikler ve sadece bozulmuş açlık glukozu olanlar dahil risk altındaki herkeste faydalı olduğu görülmüştür (88). Akut MI'dan sonra tip-2 DM'lilerde yoğun insülin tedavisinin sağ kalım üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiştir.

### **Aile Öyküsü**

Otuz beşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (89). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakında ya da 65 yaş öncesi bir kadın yakında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH'ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (90,91).

### **Cinsiyet**

Her iki cinste de major kardiyovaskular risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (92). 60 yaş sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH'tan ölmektedir (92). Cinsiyetin KAH riski üzerindeki belirgin etkisi kolesterole bağımlıdır. Kolesterol seviyesi ne kadar fazlaysa kardiyovaskular olay riski o kadar fazladır ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovaskular olaylar daha erken ortaya çıkmaktadır. Premenopozal döneme uygun olarak KAH'tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL düzeyleri artmaya başlar (93). Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidi üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel disfonksiyonunun düzelmesi östrojenin damar duvarında direkt ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen reseptörleri vardır (94).

## Yaş

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu giderek yaşla birlikte artar (95). Ateroskleroz ve stabil anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın AMI'nın pekçoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik olay yaşlılarda bile nadirdir (77).

## İnflamasyon ve Enfeksiyon

İnflamasyon aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar (95). C- reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve fibrinojen (akut faz reaktanları) gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkeklerde ve kadınlarda kararlı ve kararsız anginası olan hastalarda ve MI sonrası koroner olayları öngörmede güçlü parametreler olarak ortaya çıkmaktadırlar (96,97). Düşük derece inflamasyonun bu duyarlı ama özgül olmayan belirteçleri sitokinleri uyarmasıyla karaciğerde üretilirler. Kaynakları ve aracılık ettikleri işlev ne olursa olsun proinflamatuvar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler. Ancak inflamasyonun değiştirilebilir risk faktörü olup olmadığı halen bilinmemektedir (98).

## Hemostatik Faktörler

Fibrinojen, faktör VII, PAI-1, doku plasminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir (101,102). Aterosklerozun aracılık ettiği lümen trombozu ve büyük ihtimalle aterosklerotik lezyonların yavaş yavaş ilerlemelerinde trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu nedensel bir rol almaktadır. Hemostatik faktörler arasında KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojen; hepsi güçlü, tutarlı ve bağımsız bir KAH göstergesi olan sigara, diyabet ve CRP ile yakından ilişkilidir (102). Ciddi aterosklerozu olmayan özellikle genç kişilerde AMI'yı tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görünmektedir ve sigarayla aralarında güçlü ters bir etkileşim vardır (103).



## 4. BÖLÜM

### VİTAMİN D

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (104).

D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. D vitamini kaynakları:

- Bitkisel kaynaklı D vitamini (D2: ergokalsiferol)
- Hayvansal kaynaklı D vitamini (D3: kolekalsiferol)
- Sentez (güneş ışığı)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamini %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-315 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilmesi için sınır değer 18-20 mJ/cm<sup>2</sup>'dir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını izah eder. Daha sonra “Vitamin D Bağlayıcı Protein” (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1.25-dihidroksivitamin D'ye dönüşür. Ancak ağır karaciğer hastalarında D vitamini eksikliği oluşurken, hafif böbrek yetmezliğinde bile D vitamini eksikliği oluşabilir. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir (104) .

Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25OH-vitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir. Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır (104).

25OH-vitamin D inaktif olup (1,25-dihidroksivitamin D'nin 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi davranır. Serum 25OH-vitamin D, kutanöz ve diyetle alınan D vitamini yansıtır. VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar. D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (hem karaciğer hem böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25-dihidroksivitamin D ise 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır (104).

**D vitamininin fonksiyonları:** D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler. D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan "calbindin" aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80'e çıkar. Ayrıca bu etkiden bağımsız bağırsaktan fosfor absorpsiyonunu artırır. Böbrekte ise normal kalsiyum emiliminin devamını sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Kemikte osteoklast sayı ve aktivitesini artırır. D vitamini hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. Ayrıca makrofajlar 25OH-vitamin D 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir. D vitamini makrositlerin maturasyonunu sağlar. Aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder. İnsülin sekrete eden hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu mevcuttur, D vitamini suplemantasyonunun tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur. Ayrıca D vitamininin renin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir. D vitamini tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj

içindeki M. tuberculosis'in çoğalmasını inhibe ettiği, osteoartrit, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, psöriasis, meme kanseri, prostat kanseri ve diğer infeksiyonlardan koruyabileceği yönünde bulgular mevcuttur (104).

**D vitamini kaynakları:** Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir. Anne sütündeki D-vitamini 10-60 IU/L düzeyindedir (104).

**D vitamini eksikliği:** Geleneksel olarak vitamin D öncelikle kemik sağlığıyla ilişkilidir ve buna bağlı olarak eksikliğinde çocuklarda rickets, erişkinlerde osteomalazi ve osteoporoza neden olmaktadır. Ancak bugün bilinmektedir ki aslında vitamin D kardiyovasküler sistem dahil bir çok organ sisteminin optimal şekilde işlemesi için gerekli bir materyaldir. Vitamin D reseptörleri (VDR) miyositler, kardiyomiyositler, pankreatik beta hücreleri, vasküler endotel hücreleri, nöronlar, immün hücreler ve osteoblastlar gibi vücuttaki birçok hücre sisteminde yer almaktadır (104).

Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın bir problemdir. Vitamin D eksikliği tüm yaş gruplarında izlenebilir. Eski verilerin aksine yeni veriler vitamin D eksikliğinin bilinenden çok daha yaygın olduğunu göstermiştir. NHANES III (Nutrition Examination Survey) çalışmasına göre ABD'de erişkin yaş grubunda vitamin D eksikliği %25-%57 arasında izlenmiştir. Ayrıca vitamin D eksikliği coğrafi konumla da bağlantılı olup prevelansı ekvatordan uzaklaştıkça artmaktadır. Çünkü enlem arttıkça güneş ışınlarının ve ultraviyole B'nin atmosferde kırılma oranı artar, bu da yeryüzüne daha az ulaşmasına neden olur. Ek olarak koyu tenliler açık tenlilere göre aynı miktarda D vitamini sentezi için daha fazla güneş ihtiyaç duymaktadırlar. Son yıllarda çeşitli deri kanserlerinden korunma endişesiyle kullanılan güneş koruyucu bariyerler, cam filtreleri de vitamin D eksikliği nedenlerinden biridir. Ayrıca obezlerde de vitamin D eksikliğine yatkınlık mevcuttur çünkü sentez edilen D vitamini yağ dokusuna sekestre edilmektedir ve biyoyararlanımı azalmaktadır (105).

Türkiye’de D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle erişkin kadınlarda yaygın D vitamini eksikliği dikkati çekmektedir. Yapılan bir çalışma sonucu kıydan uzak kentlerde yaşayan erişkinlerde yüksek prevalansta D vitamini eksikliği izlenmiştir (36). Başka bir çalışmada ise kadınlar giyim tarzınlarına göre üçe ayrılmış ve vücudun güneşle teması azaldıkça D vitamini eksikliğinin arttığı gösterilmiştir (35). 25OH-vitamin D için kesin sınır değerler belirlenmiş olmamasına rağmen çoğu uzman görüşü vitamin D eksikliğini 25OH-vitamin D seviyesini 20 ng/dl’nin (50nmol/l) altında, yetersiz seviyeyi ise 20-30 ng/dl olarak belirlemiştir (8).

**Tablo-1 Mevcut 25OH-vitamin D Sınır Değerleri**

Serum 25OH-vitamin D (ng/ml)	Vitamin D Durumu
≤10	Ciddi Eksiklik
10-20	Eksiklik
20-30	Hafif-Orta Eksiklik
≥30	Yeterli
40-50	İdeal
50-150	Belirsiz Veri
>150	Toksosite

**Vitamin D Eksikliği ve Kardiyovasküler Hastalıklar:** Epidemiyolojik çalışmalar ekvatoran uzaklaştıkça vitamin D eksikliğiyle benzer şekilde koroner kalp hastalığı, diyabet ve hipertansiyon sıklığının arttığını göstermektedir. Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, periferik arter ve diabetik koroner kalp hasta gruplarında eksik ya da yetersiz kan 25OH-vitamin D seviyeleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OH-vitamin D düzeyleri ile hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve obezite ters orantılı olarak saptanmıştır. Başka çalışmalarda da vitamin D eksikliği ile hem hipertansiyon hem de diyabet arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (107,108). Ek olarak vitamin D eksikliği kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil edebilecek insülin rezistansına, pankreatik beta hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık oluşturmaktadır (109,110). Bir çalışmada günlük 800 IU vitamin D alımının <400 IU alımına oranla tip 2 diyabet riskini üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (111). Framingham Offspring çalışmasında da başlangıçta

kardiyovasküler hastalığı olmayan katılımcılar yer almış ve ortalama 5,4 yıl izlenmiştir. Major kardiyovasküler olaylar (ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard infarktüsü, iskemi, inme ya da kalp yetmezliği) düşük vitamin D düzeyi olanlarda anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir (112). Ayrıca vitamin D eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörleri olan metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve sistemik hipertansiyon gibi hastalıkların gelişmesine de katkıda bulunduğu başka çalışmalarda da saptanmıştır (105,114).

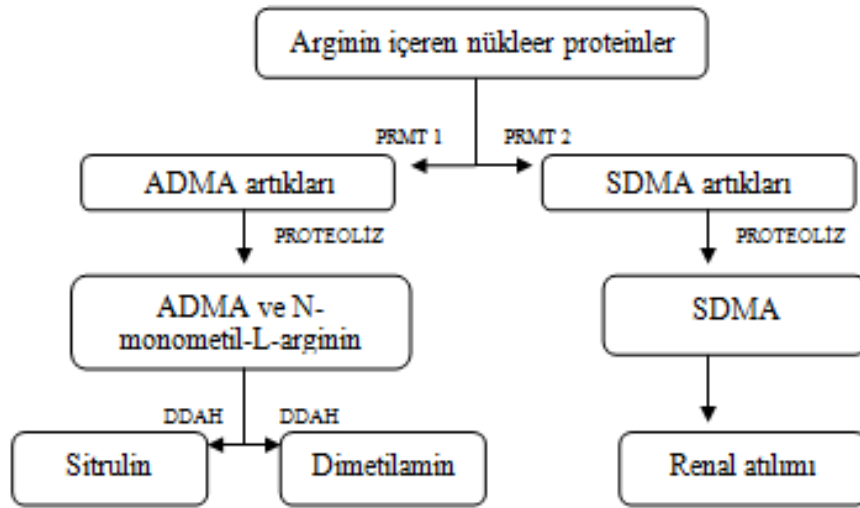
### **ASİMETRİK DİMETİLARGİNİN (ADMA)**

Vasküler tonus nöral ve humoral birçok faktör tarafından düzenlenir. Bu faktörler arasında yer alan EDRF'nin (NO: Nitrik Oksit) varlığı ilk defa 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşeme ile gösterilmiştir. Daha sonra Palmer ve arkadaşları EDRF'nin kimyasal yapısının NO olduğunu ortaya koymuşlardır. Günümüzde NO'nun vasküler endotelden sürekli olarak salıverildiği ve böylece vasküler tonusun regülasyonunda önemli rolü olduğu kabul edilmektedir.

NO endotel hücrelerinden başka birçok hücre tarafından da sentezlenmekte olup vasküler tonusun regülasyonuna ilaveten bir medyatör olarak nöronal iletim, immün cevap ve hücresel adezyonun düzenlenmesi gibi birçok fizyolojik olayda da önemli fonksiyona sahiptir (115). NO ayrıca trombosit adezyonunun ve trombositlerin damar duvarıyla olan ilişkilerini inhibe eder ve prostasiklinin trombosit agregasyonu üzerindeki inhibitör etkisini artırır. NO, guanil siklazı aktive ederek vazodilatasyon sağlar. Ayrıca interlökin-1(IL-1), intrasellüler adezyon kuvvet molekülü-1 (ICAM-1), monosit kemoaktif protein1 (MCP1) gibi sitokinleri baskılayarak lökosit ve trombosit adezyonunu, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirini etkileyerek reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu reaktif oksijen radikalleri, nitrik oksiti peroksinitrit oluşturmak üzere yıkarak inhibe ederler. NO'nun bu fonksiyonları bozulduğunda intimaya monosit adezyonu, düz kas hücre migrasyonu ve bunun sonucunda makrofaj köpük hücreleri oluşumu başlar. Böylelikle ateroskleroz süreci tetiklenmiş olur. NO düz kas , endotel hücresi ve diğer birçok hücrede L-arjinin amino asidinin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi

aracılığı ile oksitlenmesi sonucu sentez edilir. NOS enziminin nöronal, endotelial ve immünolojik olmak üzere üç farklı izoformu vardır. Bunlar; düşük miktarda üretilerek vasküler tonüsü ayarlayan bir konstitutif endotelial izoform (eNOS), yine düşük miktar üretilen sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonu düzenleyen bir konstitutif nöronal izoform (nNOS) ve yüksek miktarda üretilerek, immün/inflamatuar olaylarda rol alan ve hücre aracılı immün cevapta etkili bir komponent olan uyarılabilir form (iNOS)dur. nNOS ve eNOS izoenzimleri NO üretimi için Ca<sup>++</sup> kalmodulin kompleksine bağımlıdır, ancak iNOS bundan bağımsızdır (116). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) nitrik oksit sentetazın (NOS) endojen yarışmalı inhibitörüdür. ADMA hücre içi proteinlerindeki arginin kalıntılarının protein arginine N-metiltransferaz (PRMT) enzimi ile metilasyonu sonucu üretilir. ADMA 'nın asıl yıkımı ise dimetilarginin dimetil aminohidrolaz enzimi (DDAH-1 ve DDAH-2) ile olurken az bir kısmı renal atılımla olmaktadır (Bkz: Şekil-7).

**Şekil- 7: Arginin içeren Nükleer Proteinlerin Yıkım Basamakları**

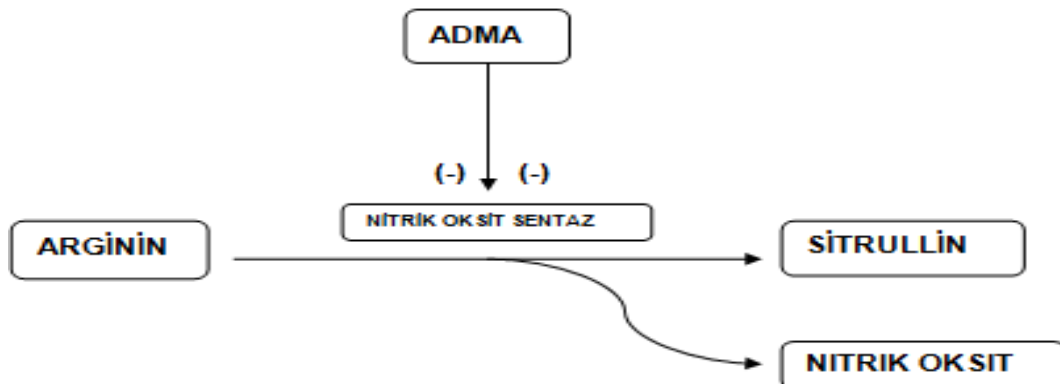


ADMA: Asimetrik dimetil arginin  
 PRMT: Protein arginin metil transferaz  
 SDMA: Simetrik dimetil arginin  
 DDAH: Dimetil arginin dimetil aminohidrolaz

Son yıllarda plazma Asimetrik dimetilarginin (ADMA)' nın artışı hipertansiyon, hiperkolesteremi, diabetes mellitus, sigara gibi koroner arter risk belirteçlerinden kabul edilmektedir. Plazma ADMA 1.75  $\mu\text{mol/L}$  'nin üzeri eşik değeri olarak belirlenmiştir. Plazma ADMA'nın 2.35 katı yükselmesi ise koroner arter hastalığı açısından yüksek riski düşündürmektedir (117-119).

NOS'un vücuttaki fonksiyonu, L-Arginin'den nitrik oksit sentezinin sağlanmasıdır. Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit (NO); platelet agregasyonu, lökosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (120). Böbrek yetmezliğinde, ADMA klirensinin azalması ile endotel vazodilatör disfonksiyonun başlamaktadır. ADMA'nın stereoizomeri Simetrik Dimetilarginin (SDMA) eşit miktarlarda olsa bile bu NO oluşum reaksiyonunu engellememektedir. Dimetil-arginin Dimetilaminohidrolaz (DDAH), ADMA'nın klirensinde görevlidir. DDAH ile ADMA, L-Sitrullin ve dimetilamine metabolize olur (120-122) . Antioksidanlar, ADMA yıkılımını hızlandırmaktadır. Medikal tedavide ADMA'yı azaltan ajanlar olarak; L-Arginin, folik asit, vitamin B6 ve B12 kullanılmaktadır. Ayrıca oksidan stresi azaltan egzersiz gibi diğer durumların da ADMA'yı azalttığı düşünülmektedir (120,123-125). Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden biri olan hiperhomosisteinemi de ADMA yükselmektedir. Bunun yanı sıra hiperhomosisteinemi tedavisi için verilen folik asidin ADMA'nın da plazma düzeylerinin azalmasını sağladığı rapor edilmiştir (126-128).

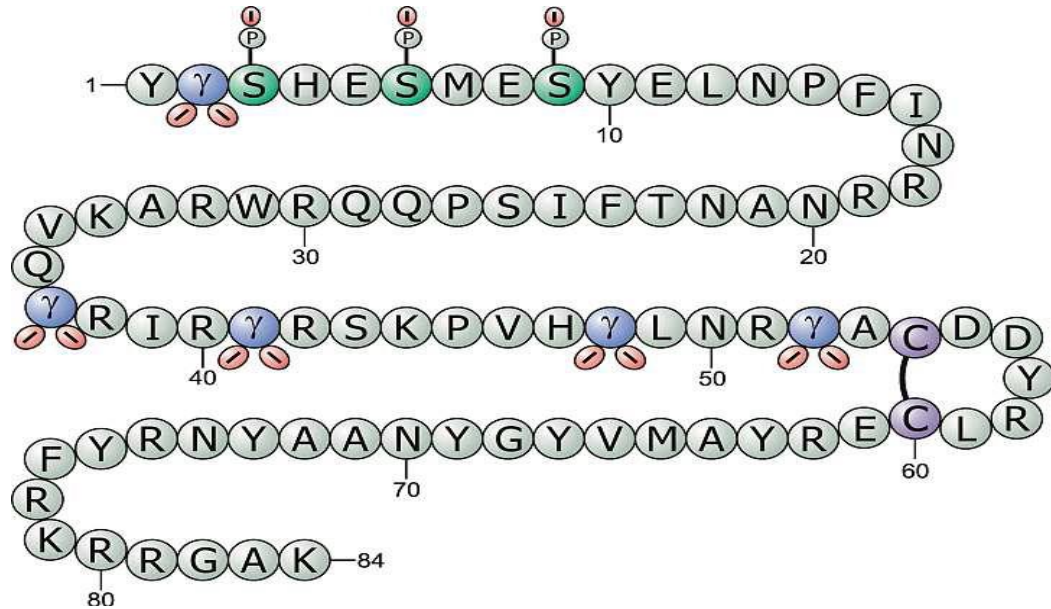
#### **Şekil-8 : NO sentezi ve ADMA' nın Etkisi**



## MATRIX GLA PROTEİN

Matrix Gla Protein (MGP) ilk olarak 1983 yılında Price ve arkadaşları tarafından sığır kemik matriksinden elde edilmiştir (145). Kemikte sentezi keşfedildikten sonra MGP sentezinin kıkırdak dokusunda, akciğerde, kalpte, arterlerde, böbrekte ve kalsifiye aterosklerotik plakta da sentezlendiği gösterilmiştir (145-147). MGP geni 12. kromozomda yer almaktadır ve ana protein yapısı 84 aminoasitten oluşmaktadır (Bkz: Şekil-9). Fizyolojik seviyelerde vitamin D3'ün damar düz kas hücrelerinden MGP salınımını arttırdığı saptanmıştır (148). Kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte son yıllarda toplanan veriler MGP'nin asıl rolünün yumuşak dokuda kalsifikasyonu inhibe ettiğini göstermektedir. İlk bulgular vitamin K antagonisti verilen ratlarda izlenmiştir. Bu ratlarda kıkırdak doku ve damar duvarı da dahil olmak üzere yaygın kalsifikasyon izlenmiştir. MGP sentezleyemeyen ratlarda kemik mineralizasyonuna benzer şekilde arter duvarında hidroksiapatit çökeltileri izlenmiştir (149-151). İnsanlarda MGP sentezleyen gen mutasyonu, anormal kıkırdak dokusu kalsifikasyonu ve periferik pulmoner stenozla seyreden ve nadir olarak görülen Keutel sendromuna neden olmaktadır. Ayrıca genç Keutel sendromlu hastaların post-mortem otopsi serilerinde ciddi ve yaygın arterial kalsifikasyon izlenmiştir (152-154).

### Şekil-9 : MGP' nin 84 aa'li Protein Yapısı





Koroner arter kalsifikasyonu aterosklerotik yükün göstergesi olup, kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir. Kalsifikasyon ateroskleroz patogenezinde sıklıkla izlenmektedir (129). Koroner kalsifikasyonun varlığı miyokard infarktüsü riskinde ve anjiyoplasti esnasında koroner rüptür riskinde artış ile ilişkilidir. Kalsifikasyon ayrıca damar elastikiyetinde azalmaya bundan ötürü de çeşitli kalp ve damar hastalıklarına neden olur (130). Biyokimyasal ve genetik çalışmalar MGP'nin kıkırdak ve damar kalsifikasyonunun inhibitörü olduğunu ortaya koymuştur. MGP nin antikalsifikasyon aktivitesi MGP nin içindeki spesifik glutamik asit rezidülerinin gama karboksilasyonuna bağlıdır. Bu vitamin K bağımlı reaksiyon gama karboksilglutamik asit (Gla) rezidülerinin kalsiyum bağlayabildiğini göstermektedir. Arteriyel duvarın mineralizasyon dengesi kemik mineralizasyon dengesindeki benzer faktörlerle düzenlenir. MGP bu dengede inhibitör faktörlerden biridir.

Son çalışmalar arterial kalsifikasyon gelişmesine hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içme gibi modifiye koroner risk faktörlerine ek olarak güçlü genetik komponentin de var olduğunu göstermiştir. Koroner arter kalsifikasyonunun kalıtsallık oranı % 50' ye varmaktadır. MGP nin genetik varyasyonu kalsifikasyon inhibisyonunda rol oynadığı için önem arz etmektedir (129,138). MGP kondrositler ve damar düz kas hücreleri tarafından üretilir ve arterial duvardaki lokal etkileri sayesinde arterial kalsifikasyonu önler. Prekürsör formu olan ankorboksile matrix Gla protein (ucMGP)' in kanda buluna hidoksiapatit kristallerine afinitesi vardır ve bu kristalleri kandan elimine ederek arterial kalsifikasyondan koruyucu rol oynar. İnsandaki aterosklerotik lezyonlarda MGP nin sentezinden sorumlu mRNA transkripsiyonunun upregüle olduğu saptanmıştır (23). MGP'nin lokal etkilerinin yanı sıra dolaşımdaki MGP'nin herhangi bir fonksiyonu henüz gösterilememiştir. Ancak artmış kan MGP seviyeleri, ciddi ateroskleroza olan hastalarda gösterilmiş olup dolaşımdaki MGP damar duvarında devam eden kalsifikasyon sürecinin ciddiyeti ve yaygınlığının göstergesi olabilir (23,34). Bir çalışmada tip 2 diyabet ve/veya iskemik kalp hastalığı olanlarda kan MGP seviyesinin yüksek olduğu ve bunun da devam eden ateroskleroz ve kalsifikasyon sürecine bağlı olduğu gösterilmiştir (32).

## FETUİN-A

Fetuin-A (Heremans schmid glikoproteini), erişkinlerde başlıca karaciğerden sekrete edilen, 59 kD ağırlığında ve serum konsantrasyonu 0,5-1 g/L olan protein yapısında bir moleküldür. Fetuin-A karaciğer dışında, böbrek ve koroid pleksusta sentezlenir. Fetal hayatta nonkollajenöz kemik matriksinin majör komponentidir. Fetuin-A kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür. Hidroksiapatit kristallerini stabilize ederek kalsiprotein partiküllerini oluşturur ve dolaşımdan temizlenmesini sağlar. Vasküler düz kasta matriks vezikül kalsifikasyonunu intrasellüler düzeyde inhibe eder (156).

Fetuin-A' nın yokluğunda saatler içinde kristalize olan kalsiyum ve fosforun fizyolojik pH' ta Fetuin-A ile inkübe edildiğinde kristalizasyonun dokuz günden fazla süreyle engellendiği izlenmiştir (169). Benzer etkiler insan serumunda da saptanmıştır (170). Patolojik kalsifikasyon hem yükselmiş kalsiyum fosfat ürünüyle hem de vasküler veya mezenkimal hücrelerin osteoblast hücrelerine benzeyecek şekilde farklılaşmasıyla teşvik edilir (171-173). Yapılan bazı çalışmalarda kronik böbrek hastalığı olmayanlarda kan Fetuin-A seviyeleri ileri koroner arter kalsifikasyonu ile ters orantılı olduğu saptanmıştır(159,175). Fetuin-A, ektopik kalsifikasyonu önleyerek kemik mineralizasyonunu regüle eder. Bazı kesitsel çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği hastalarında, kandaki düşük Fetuin-A konsantrasyonları ciddi vasküler ve valvüler kalsifikasyon gelişimi ilişkili saptanmış olup artmış kardiyovasküler olaylarla ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (157,168,170,174). Koroner arter hastalığı olan ve renal hastalığı olmayan hastalarda Ix Joachim H ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da Fetuin-A düşüklüğü ile mitral ve aort kapak kalsifikasyonu arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca koroner arter hastalığı olan hastalarda Fetuin-A'nın distrofik kalsifikasyonu inhibe eden önemli bir madde olabileceği saptanmıştır (159). Fetuin-A antiinflamatuvar bir mediatör olarak görev yapar. Fetuin-A proinflamatuvar sitokin sentezinin katyonik inhibitörlerinin hücreye alımını artırır ve böylece inflamatuvar yanıtın kendi amplifikasyonunu engellemiş olur.

İnsülin direnci, abdominal obezite ve metabolik sendromun diğer komponentleri kardiyovasküler hastalıklar için bilinen risk faktörleridir (155). Bazı çalışmalarda kan dolaşımındaki Fetuin-A seviyeleri ile karaciğerde yağlanmanın, insülin direncinin ve metabolik sendromun doğru orantılı olduğu saptanmıştır (25,131,142,160). In vitro olarak, Fetuin-A kas ve yağ dokusunda insulin reseptör tirozin kinaza reversible olarak bağlanarak ve sinyal kaskadlarını aşağı yönde azaltarak bu hedef dokularda insülin rezistansına neden olur (161-164). Yeni yapılmış olan çalışmalar sonucu artmış kan Fetuin-A seviyesinin tip 2 diyabet gelişimi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (25). 2008'de yayınlanan çalışma ile yüksek plazma Fetuin-A konsantrasyonları, artmış miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskiyle ilişkili olarak saptanmıştır, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (13). STEMI'li hastalarda yapılan ve 284 hastayı içeren bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyindeki düşüklük ile 6 aylık total mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca Fetuin-A'nın inflamasyondaki rolü çok önemli olup son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite ile direk ilişkili olarak değerlendirilmiştir (167,168). Diğer yandan 2010 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre azalmış kan Fetuin-A seviyeleri artmış oranda koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ilişkili saptanmıştır (16). Nutrition(EPIC)-Potsdam çalışması Fetuin-A'nın kandaki yüksek seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında güçlü bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Bu çalışma Fetuin-A plazma seviyeleri koroner arter hastalığının bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard infarktüsü ve iskemik inme arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermiştir (13). Bu bulguları destekler şekilde başka bir klinik çalışmada Fetuin-A seviyeleri ana karotis arter intima ve media kalınlığı ile pozitif korele olarak saptanmıştır (106). Fetuin-A kan düzeyinin bazı çalışmalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden olan tip 2 diyabetle doğru orantılı olduğu, miyokard infarktüsü riski ve iskemik stroke riskini artırdığı saptanırken (13) bazı çalışmalarda da tam tersine azalmış Fetuin-A seviyeleriyle koroner arter hastalığının ve koroner arter kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmalara ışığında Fetuin-A'nın kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde karmaşık mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmektedir.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 2013 Ocak-Kasım tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Birimleri Hastanesi Kardiyoloji kliniğine koroner anjiyografi endikasyonu olan (Akut koroner sendromla kliniğimize yatırılan, eforla ya da istirahatte anginal yakınması olan, efor stres testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi'nde iskemi saptanan veya ekokardiyografide sol ventrikül bölgesel duvar hareket kusuru pozitifliği olan hastalar), bunun sonucunda koroner anjiyografi planlanan ve yapılan, koroner anjiyografi sonucu en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı (tıkayıcı koroner kalp hastalığı) olan 40 olgu vaka grubu (grup 2) olarak ve normal koroner arter saptanan 40 olgu da kontrol grubu (grup 1) olarak çalışmamıza dahil edildi.

Koroner anjiyografi yapılması planlanan hastalarda işlem öncesi rutin olarak bakılması gereken Açlık Glukoz, Üre, Kreatinin, AST, ALT, Total Protein, albümin, GGT, ALP, Na, K, Cl, Ca, Mg, P değerleri, Tıbbi Biyokimya laboratuvarında var olan otoanalizörlerde serumda kemiluminesans metod ile çalışılmıştır. Serum örneklerinde ADMA düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile İmmunodiagnostic AG, Bensheim, Germany kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %6,5, inter-assay CV ortalaması %7,25'dir. Kitin hassasiyeti 0,05 umol/L'dir. Human Fetuin-A düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Epitope Diagnostics, Inc. San Diego, U.S.A. kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) ortalaması %5.15, inter-assay CV ortalaması %6.25'dir. Kitin hassasiyeti 5 ng/mL'dir. Matrix Gla Protein düzeyleri ELİSA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemi ile Export Processing Zone, Wuhan, China kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) <%10, inter-assay CV'si <%12'dur. Kitin hassasiyeti 44 pg/mL'dir. Serum parathormon düzeyleri kemiluminesans immunoassay yöntemiyle ticari kitlerle (Access Beckman Coulter, Inc. Clare, Ireland) analizörde (Unicel DXI-800 Access Beckman Coulter Clare, Ireland) çalışılmıştır. Kite ait intrassay korelasyon katsayısı ( CV) 12.1 pg/ml konsantrasyonda %2.6, 144 pg/ml % 1.6 ve 1439 pg/ml için % 2.2 olarak saptanmıştır. Inter assay CV değerleri 12,1 pg/ml konsantrasyonda %5,8, 144 pg/ml % 3,6 ve 1439 pg/ml için % 2,8 olarak saptanmıştır.

Plazma 25OH-D vitamini düzeyleri elektrokemiluminesans yöntemiyle ticari kitlerle (Cobas Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) analizörde (Cobas e411, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) çalışılmıştır. Inter assay CV değerleri 0.525 ng/ml konsantrasyonda %7,8, 0.770 ng/ml %5,1, 0.860 ng/ml'de %3,1 ve 1.15 ng/ml'de % 1,7 olarak saptanmıştır. Hastalara koroner anjiyografi işlemi kliniğimiz bünyesinde kullanmakta olduğumuz General Electrics-CRS-PC marka anjiyografik kayıt değerlendirme sistemi ile yapıldı ve koroner darlık ciddiyet derecesi kantitatif olarak hesaplandı. Hastalardan alınan kan örneklerinden 25OH-vitamin D, Asimetrik dimetilarginin (ADMA) , Matrix Gla Protein, Fetuin-A düzeyleri çalışıldı ve tıkaçıcı koroner arter hastalığı ile bu faktörler arasında ilişki olup olmadığı, bu faktörlerden hangisinin koroner arter hastalığı için öngördürücü olduğu araştırıldı.

#### **Çalışmadan Dışlama Kriterleri:**

\* Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar

\* Kronik böbrek yetmezliği olan veya kan kreatinin seviyesi 1,5mg/dl üstünde olan hastalar

\*Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar veya kan AST, ALT seviyeleri üst sınırın 3 katından fazla olan hastalar

\*Serum Albümin düzeyi 3,0 g/dl ve altında olan hastalar

\*Serum PTH düzeyi yüksek saptanan hastalar

çalışmaya alınmamıştır.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analiz için bilgisayar ortamında SPSS v15.0 programı kullanılmıştır. İstatistiksel karşılaştırmalarda Student's T Testi, Mann-Whitney U Test, Ki kare testi, Korelasyon Analizi ve Logistic Regression Analizi kullanılmıştır.

#### IV. BULGULAR

2013 yılı Ocak ayı ile Kasım ayları arasında kliniğimizde koroner anjiyografi yapılmış olan hastalar arasından en az bir koroner arterinde %70 ve üzeri darlık saptanan, çalışmaya dahil olma kriterlerini sağlayan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 40 olgu (grup 2) ve normal koroner arter saptanan 40 olgu (grup 1) olmak üzere toplam 80 olgu tıkalı koroner arter hastalığı ile kan 25OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, MGP parametreleri arasında ilişki olup olmadığı ve bu parametrelerin koroner arter risk faktörlerinden olan diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, sigara içiciliği ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya alınan 80 olgunun yaş ortalaması 58,95 ±12,84; grup 1'in yaş ortalaması 52,47±11,33, grup 2'nin yaş ortalaması 65,42 ±10,93 olarak saptanmış olup grup 2'nin yaş ortalaması grup 1'den anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Koroner anjiyografi sonucu normal koroner arterler saptanan grup1 'de 9 erkek 31 kadın olgu mevcut olup, tıkalı koroner arter hastalığı (en az bir koroner arterinde %70 ve üzeri darlık) saptanan grup 2 'de 28 erkek 12 kadın olgu bulunmaktadır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı anlamlı olarak farklı izlenmiştir (p<0,001).

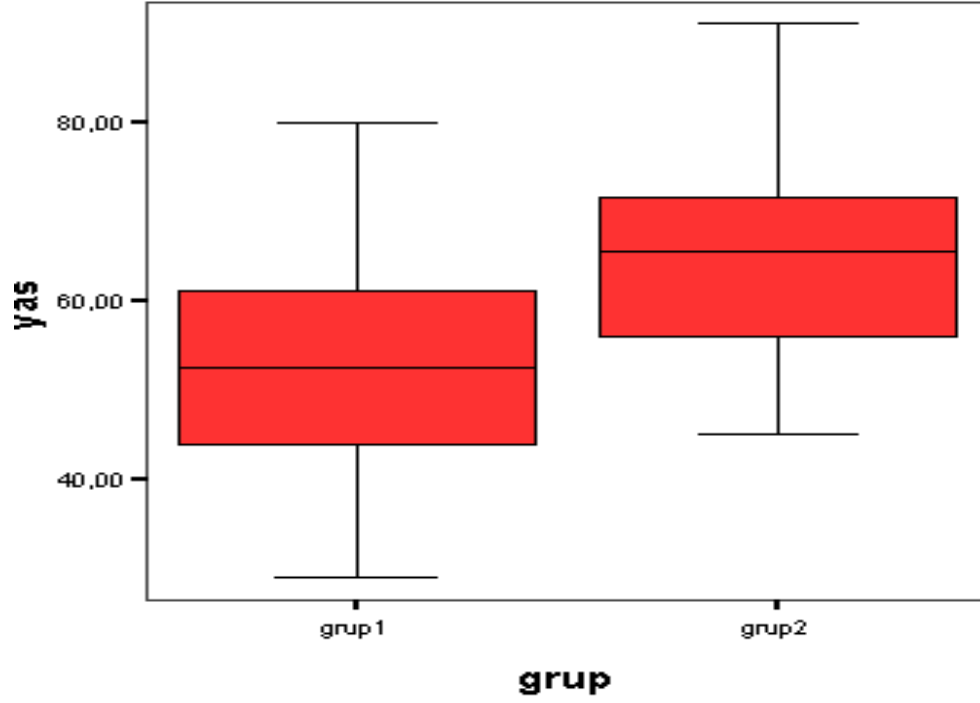
**Tablo-2: Grupların Yaş Ortalamaları**

Grup	n	%	Ort.±SS	Min.	Max.	p
Grup1	40	50	52,47±11,33	29	80	<b>&lt;0,001</b>
Grup2	40	50	65,42±10,93	45	91	
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>58,95±12,84</b>	<b>29</b>	<b>91</b>	

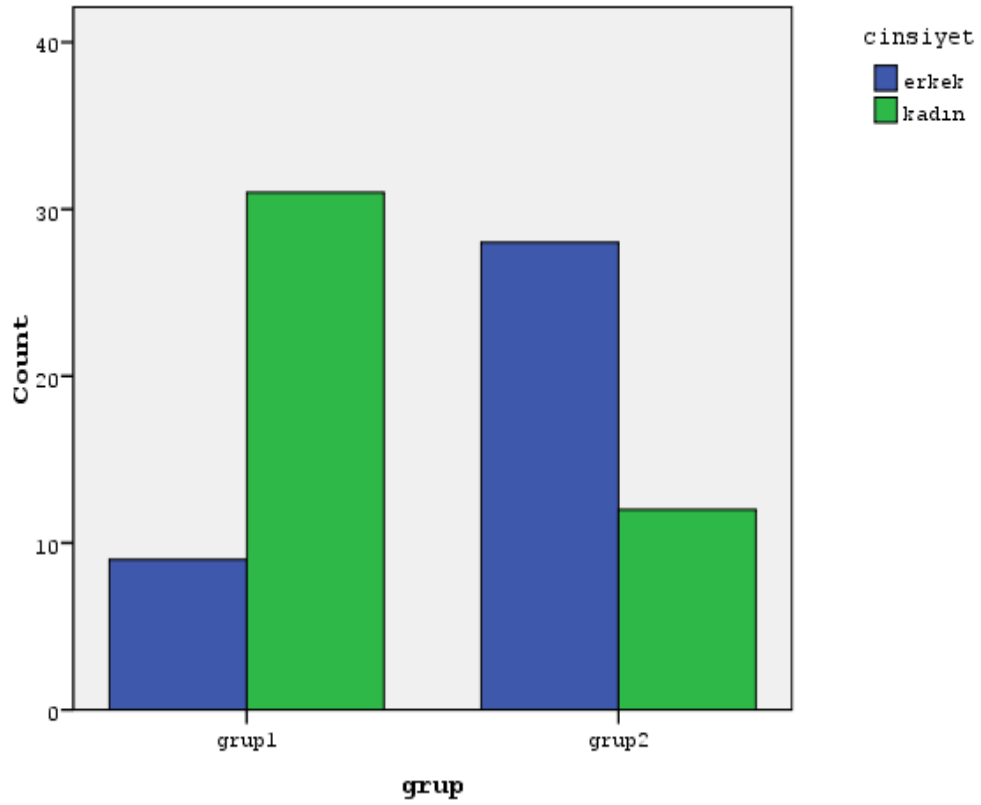
**Tablo-3: Grupların Cinsiyet Dağılımları**

Grup	Erkek(n)	Kadın(n)	p
Grup1	9(%22,5)	31(%77,5)	<b>&lt;0,001</b>
Grup2	28(%70,0)	12(%30)	
<b>Total</b>	<b>37(%46,3)</b>	<b>43(%53,8)</b>	

**Grafik-1: Grupların Yaş Dağılımları ( $p < 0,001$ )**



**Grafik-2: Grupların Cinsiyet Dağılım Grafiği ( $p < 0,001$ )**

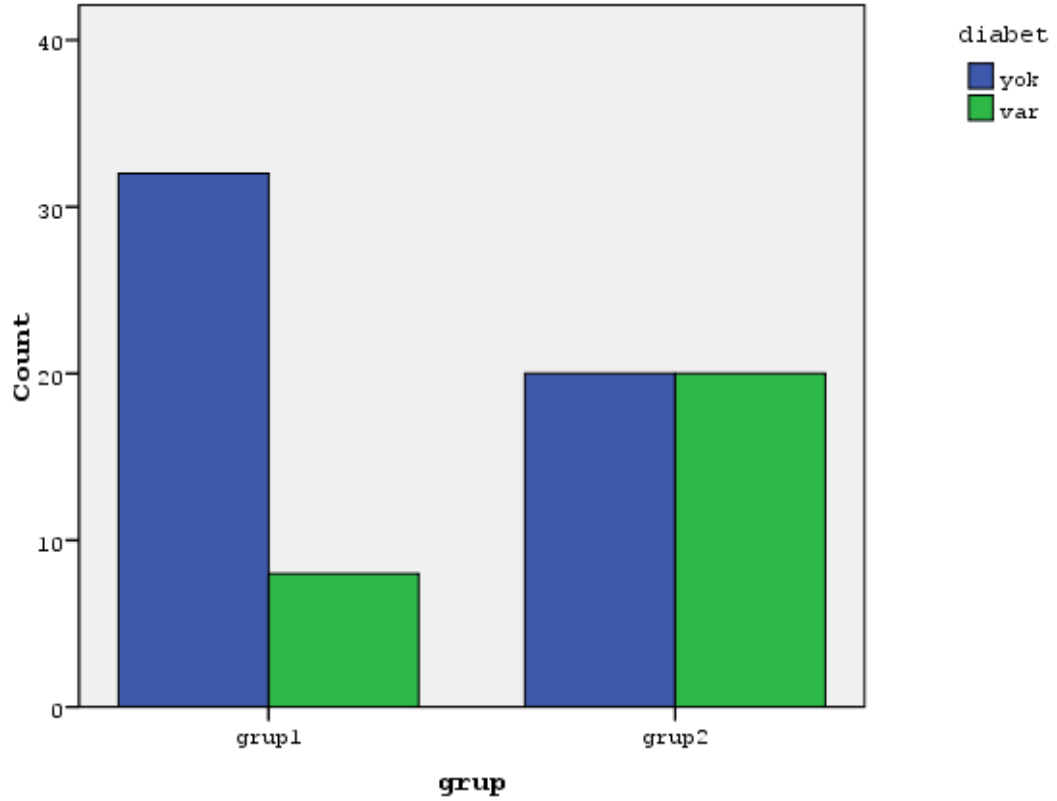


Çalışmamızda yer alan olgular arasında toplam 28 diyabetli olgu mevcut olup grup 1 'de 8 olgunun, grup 2 'de 20 olgunun diyabetik olduğu izlendi. Grup 2' de diyabetli olgu sayısı grup 1' e kıyasla anlamlı olarak daha fazla sayıda izlendi ( $p=0,009$ ).

**Tablo-4: Grupların Diyabet Durumuna Göre Dağılımı**

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
<b>Diyabet</b>				
Var	8(%28,6)	20(%71,4)	28	<b>0,009</b>
Yok	32(%61,5)	20(%38,5)	52	
<b>Toplam</b>	<b>40(%50)</b>	<b>40(%50)</b>	<b>80(%100)</b>	

**Grafik-3: Grupların Diyabet Dağılım Grafiği ( $p=0,009$ )**



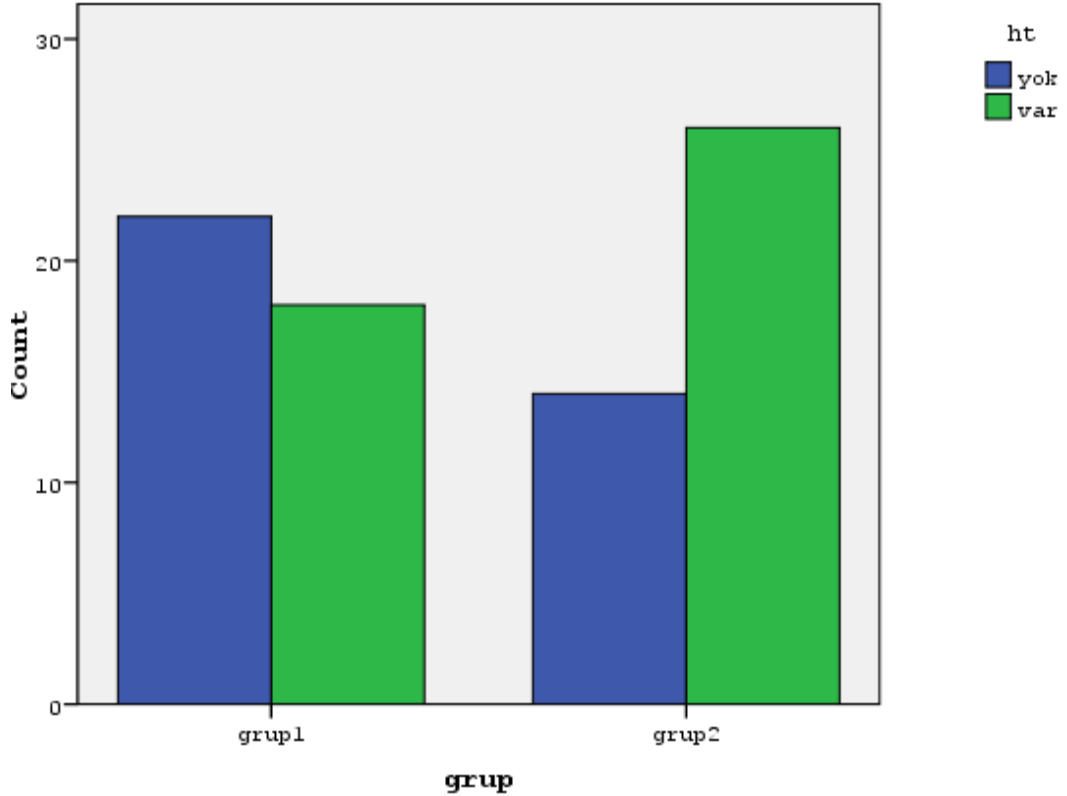


Çalışmamızda yer alan 80 olgunun 44'ünde hipertansiyon mevcut olup, grup 1'de 18 olgu, grup 2'de 26 olgu hipertansiyon olarak izlendi. İki grup arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,115$ ).

**Tablo-5: Grupların Hipertansiyon Durumlarına Göre Dağılımları**

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
<b>Hipertansiyon</b>				
Var	18(%40,9)	26(%59,1)	44	0,115
Yok	22(%61,1)	14(%38,9)	36	
<b>Toplam</b>	<b>40(%50)</b>	<b>40(%50)</b>	<b>80(%100)</b>	

**Grafik-4: Grupların Hipertansiyon Dağılım Grafiği ( $p>0,05$ )**

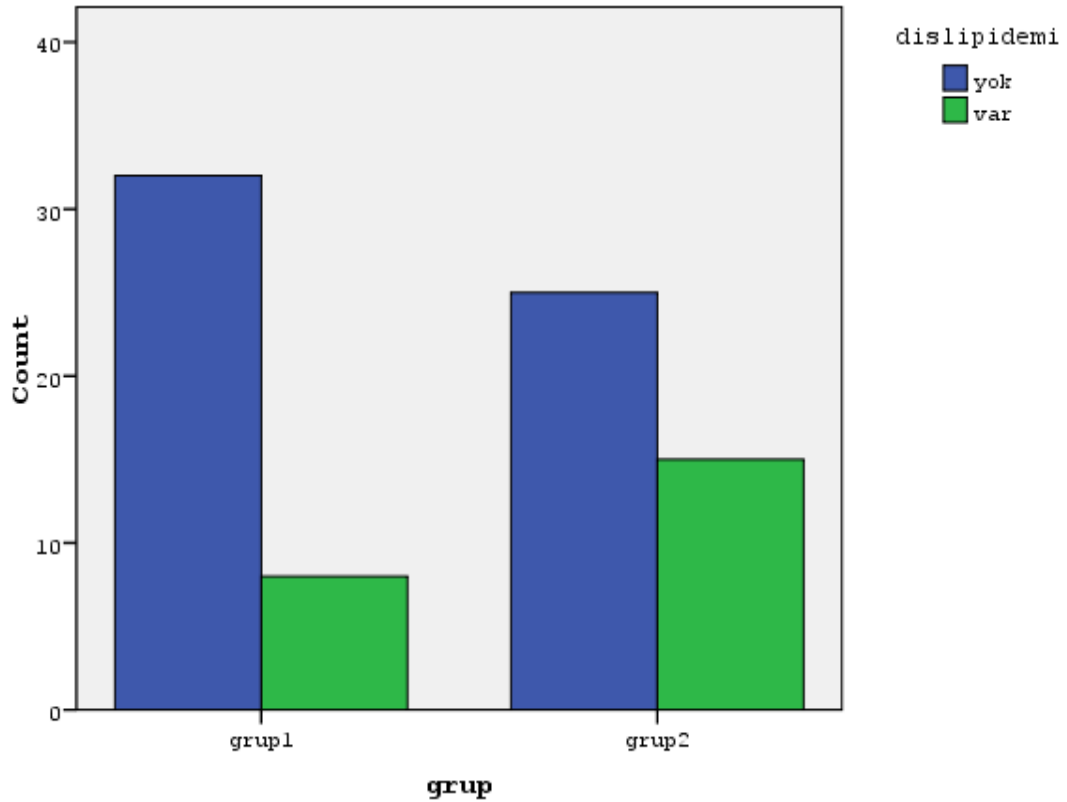


Çalışmamızda yer alan 80 olgunun 23'ünde dislipidemi mevcut olup, grup 1'de 8 olgu, grup 2'de 15 olgu dislipidemik olarak izlendi. İki grup arasında dislipidemi görülme sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,137$ ).

**Tablo-6: Grupların Dislipidemi Durumlarına Göre Dağılımları**

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
<b>Dislipidemi</b>				
Var	8(%34,8)	15(%65,2)	23	0,137
Yok	32(%56,1)	25(%43,9)	57	
Toplam	40(%50)	40(%50)	80(%100)	

**Grafik-5: Grupların Dislipidemi Dağılım Grafiği ( $p>0,05$ )**

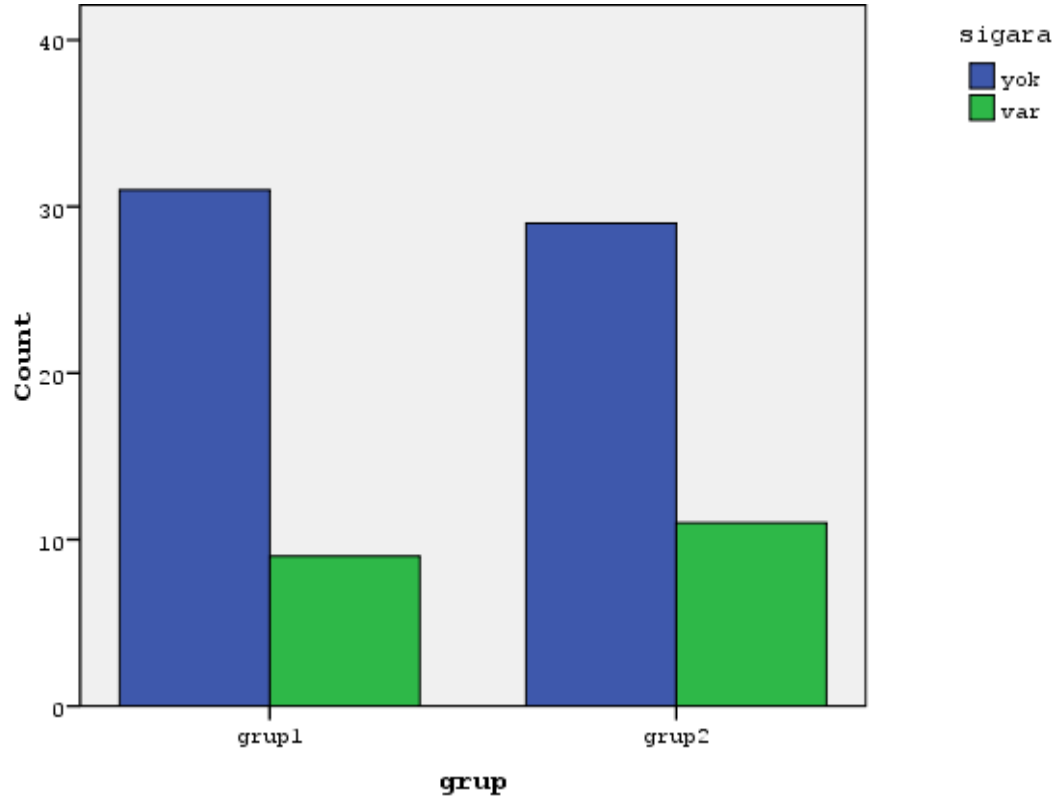


Çalışmamızda yer alan 80 olgunun 20'sinde sigara içiciliği mevcut olup, 60 olgunun sigara içiciliği olmadığı; grup 1'de 9 olgunun, grup 2'de ise 11 olgunun düzenli sigara içiciliği olduğu izlendi. İki grup arasında sigara içiciliği açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,797$ ).

**Tablo-7: Grupların Sigara Dağılımları**

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
<b>Sigara</b>				
<b>Var</b>	9(%45,0)	11(%55,0)	20	0,797
<b>Yok</b>	31(%51,7)	29(%48,3)	60	
<b>Toplam</b>	<b>40(%50)</b>	<b>40(%50)</b>	<b>80(%100)</b>	

**Grafik-6: Grupların Sigara İçiciliği Dağılım Grafiği ( $p>0,05$ )**

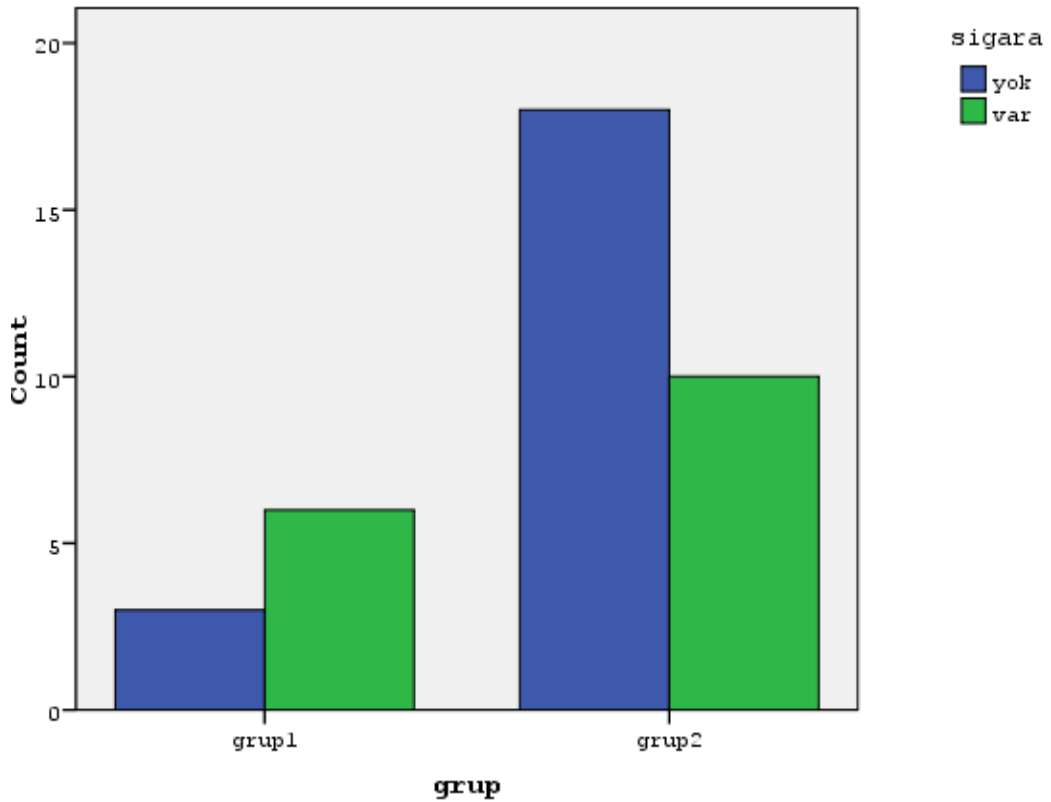


Çalışmamızdaki gruptaki erkek olgular sigara içimine göre kıyaslandı. Grup 1'de sigara içen erkek sayısı 6, grup 2'de sigara içen erkek sayısı 10 olarak saptanmıştır. İki grup erkek vakaları arasında sigara alışkanlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo-8: Erkek Olguların Sigara Durumları**

	Grup 1 erkek olgular	Grup 2 erkek olgular	p
<b>Sigara (+)</b>	6	10	0,136
<b>Sigara (-)</b>	3	18	

**Grafik-7: Erkek Olguların Sigara Durumları Grafiği ( $p>0,05$ )**

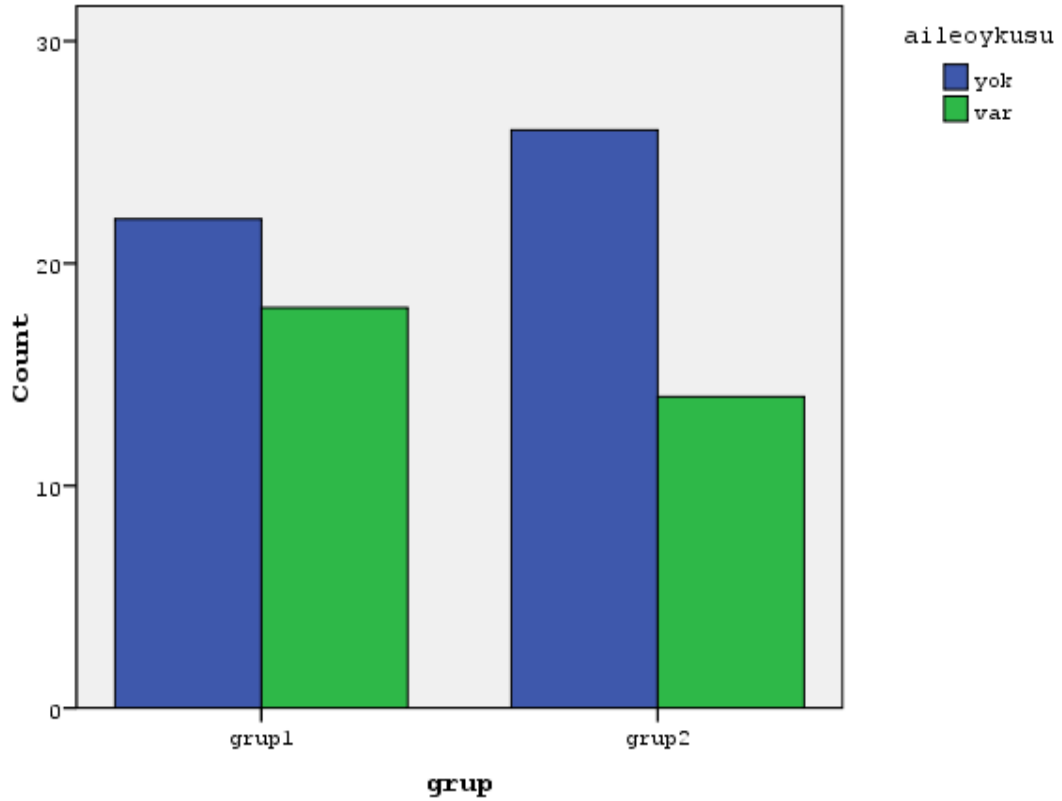


80 olgunun 32'sinde koroner arter hastalığı aile öyküsü pozitif olup, 48 olguda aile öyküsü negatif izlenmiştir. Grup 1' de 18 olgunun aile öyküsü pozitif olup, grup 2' de 14 olgunun aile öyküsü pozitif izlendi. İki grup arasında koroner arter hastalığı aile öyküsü açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,494$ ).

**Tablo-9: Grupların Aile Öyküsü Dağılımları**

	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
<b>Aile Öyküsü</b>				
<b>Var</b>	18(%56,3)	14(%43,8)	32	0,494
<b>Yok</b>	22(%45,8)	26(%54,2)	48	
<b>Toplam</b>	<b>40(%50)</b>	<b>40(%50)</b>	<b>80(%100)</b>	

**Grafik-8: Grupların Aile Öyküsü Dağılım Grafiği ( $p>0,05$ )**

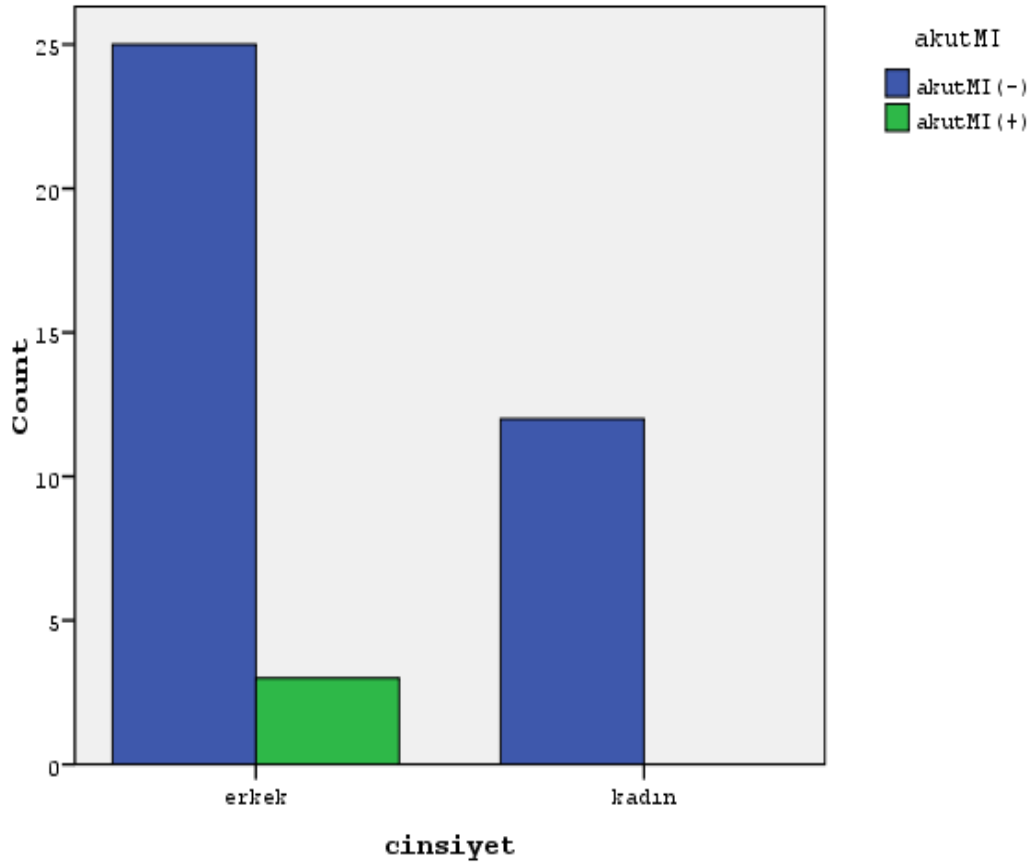


Çalışmaya sadece 3 olgu akut koroner sendrom olarak dahil edildi. Grup 2'de olan bu olguların 3'ü de erkek olup kadın olgular arasında akut koroner sendrom izlenmedi.

**Tablo-10: Grup 2'de Erkek ve Kadınların Akut Koroner Sendrom Tablosu**

	Erkek	Kadın	p
<b>Akut Koroner Sendrom</b>			
Var	3	0	>0,05
Yok	25	12	

**Grafik-9: Grup 2 'de cinsiyete göre akut koroner sendrom dağılımı (p>0,05)**

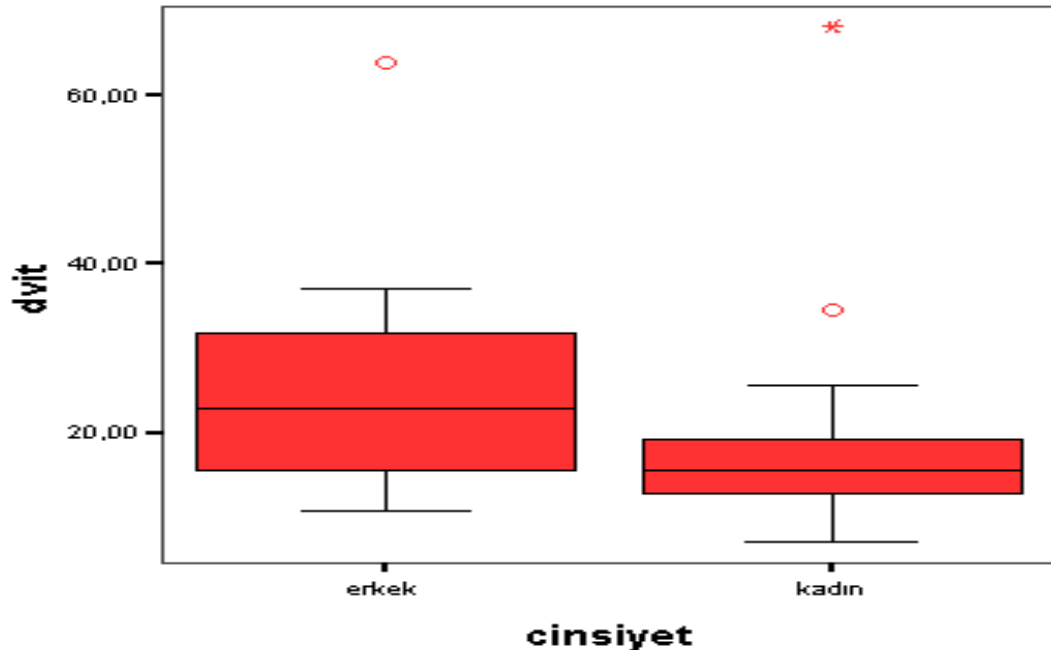


Tüm popülasyonda erkek ve kadınlar kan 25OH-vitamin D düzeylerine göre kıyaslandı. Erkek popülasyonda (n=37) kan 25OH-vitamin D düzeyi ortalama  $23,90 \pm 10,20$  ng/ml saptanırken, kadın popülasyonda (n=43)  $17,49 \pm 9,47$  ng/ml saptandı ve erkeklerin kan 25OH-vitamin D düzeyleri kadınlardan anlamlı olarak yüksek olarak izlendi ( $p=0,005$ ). Erkekler ve kadınlar arasında diğer parametrelerin kan düzeyleri açısından farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo-11 : Tüm Popülasyonda Erkek ve Kadın Olguların Fetuin-A , MGP , 25OH-vitamin D , ADMA seviyeleri**

	Cinsiyet	N	Ortalama $\pm$ SD	Birim	p
Fetuin-A	Erkek	37	67,55 $\pm$ 29,55	ng/ml	>0,05
	Kadın	43	71,32 $\pm$ 23,43		
MGP	Erkek	37	1999,24 $\pm$ 318,89	pg/ml	>0,05
	Kadın	43	1941,32 $\pm$ 336,35		
25OH-vitaminD	Erkek	37	23,90 $\pm$ 10,20	ng/ml	<b>0,005</b>
	Kadın	43	17,49 $\pm$ 9,47		
ADMA	Erkek	37	0,087 $\pm$ 0,048	umol/l	>0,05
	Kadın	43	0,101 $\pm$ 0,055		

**Grafik-10:25OH-vitamin D Düzeylerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı ( $p=0,005$ )**



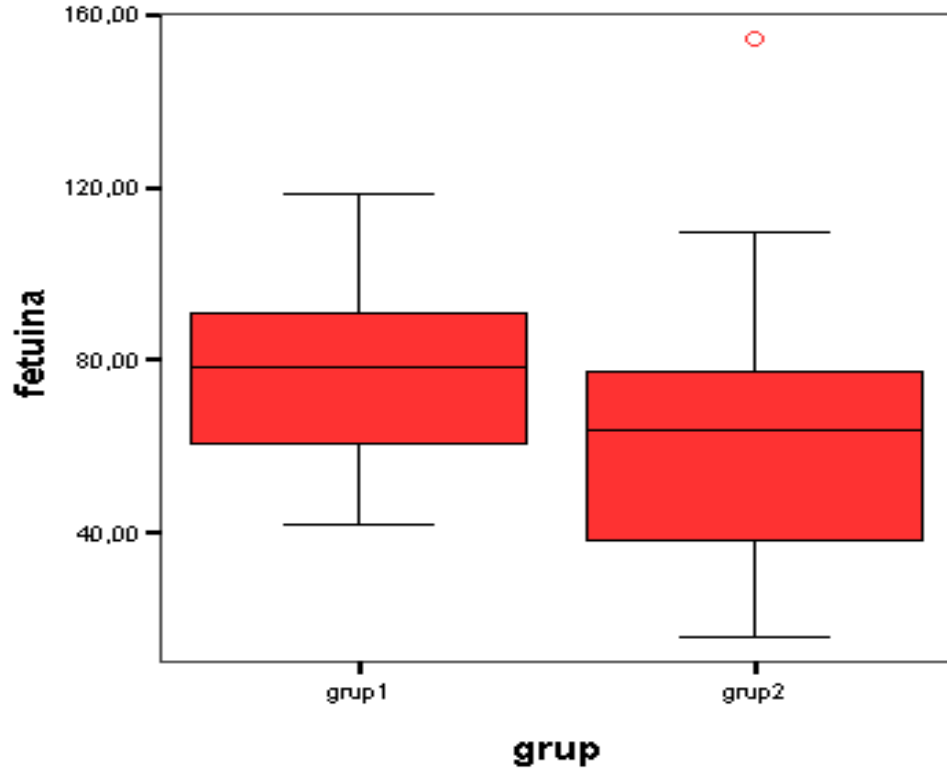
Grup 1 ve grup 2 kan 25OH-vitamin D, ADMA, Fetuin-A, MGP seviyelerine göre kıyaslandı. Grup 1'in ortalama Fetuin-A seviyesi 78,61±20,45 ng/ml saptanırken, grup 2'de ortalama Fetuin-A seviyesi 60,54±28,61 ng/ml olarak izlendi ve grup 1'in kan Fetuin-A seviyesi grup 2'ninkinden anlamlı olarak yüksek izlendi (p=0,002). Grup 1'in ortalama kan MGP değeri 1853,42±285,82 pg/ml, grup 2'nin ortalama kan MGP değeri 2082,79±329,75 pg/ml olarak izlendi ve grup 2'nin kan MGP seviyesi grup 1'inkinden anlamlı olarak düşük izlendi (p=0,001). Grup 1'in ortalama kan 25OH-vitamin D seviyesi 20,27±12,65 ng/ml, grup 2'nin kan seviyesi 20,64±7,32 ng/ml izlendi. İki grup kan 25OH-vitamin D seviyeleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,875). Grup 1'in ortalama kan ADMA seviyesi 0,099±0,053 umol/l, grup 2'nin ortalama kan ADMA seviyesi 0,089±0,051 umol/l olarak izlenmiş olup iki grup arasında kan ADMA seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,403).

**Tablo-12: Grupların Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA seviyeleri**

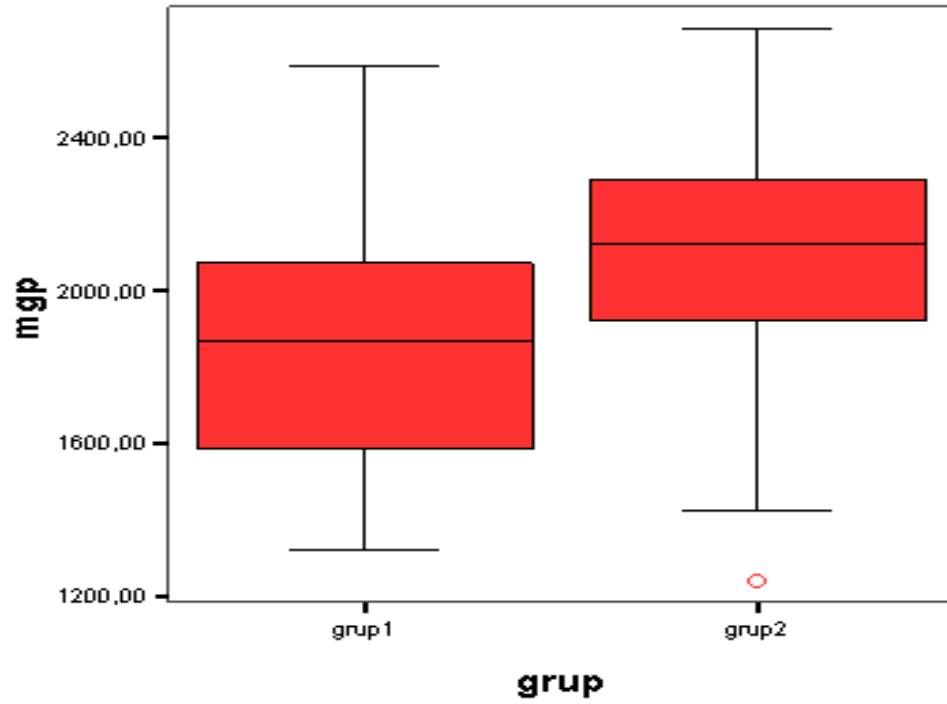
	Grup	N	Ortalama±SD	Birim	p
Fetuin-A	Grup 1	40	78,61±20,45	ng/ml	0,002
	Grup 2	40	60,54±28,61		
MGP	Grup 1	40	1853,42±285,82	pg/ml	0,001
	Grup 2	40	2082,79±329,75		
25OH-vitamin D	Grup 1	40	20,27±12,65	ng/ml	0,875
	Grup 2	40	20,64±7,32		
ADMA	Grup 1	40	0,099±0,053	umol/l	0,403
	Grup 2	40	0,089±0,051		



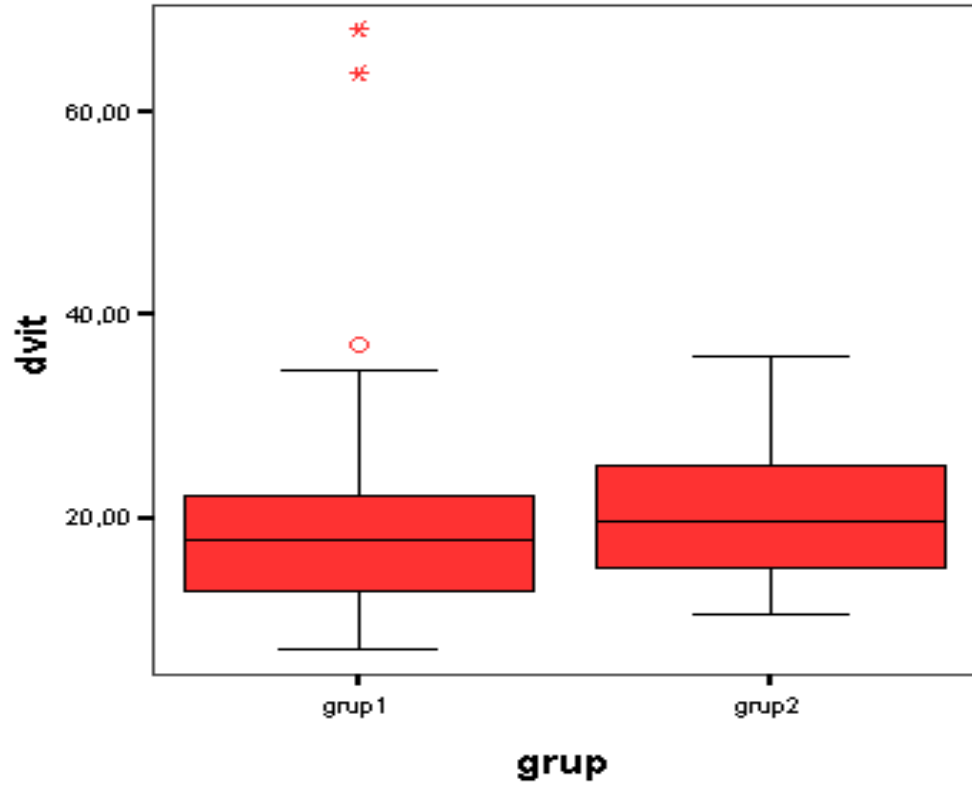
**Grafik-11: Grupların Kan Fetuin-A Düzeyi Grafiği (p=0,002)**



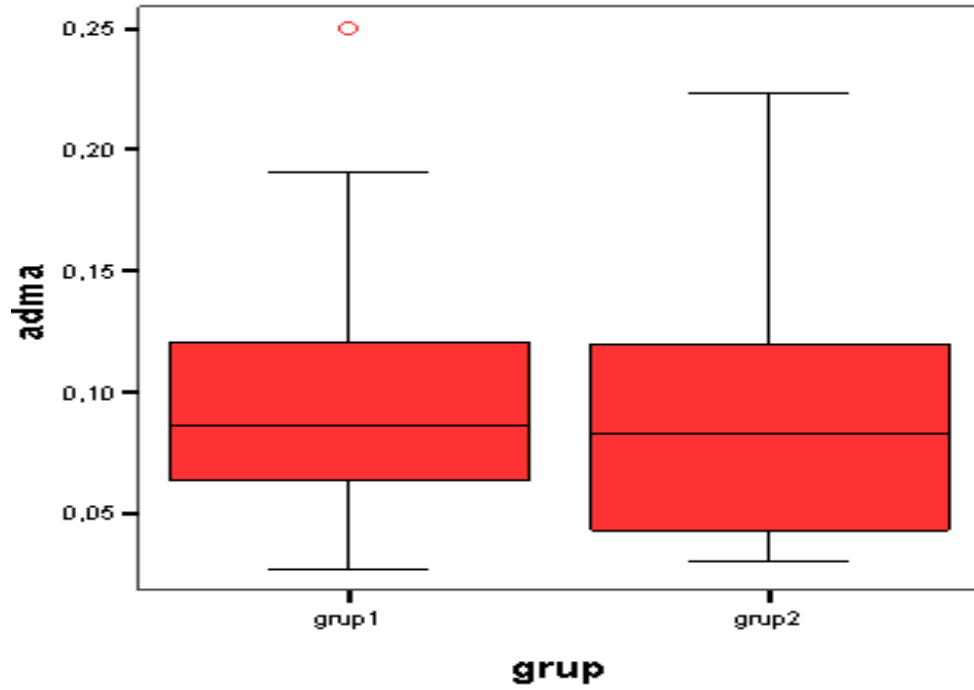
**Grafik-12: Grupların Kan MGP Düzeyi Grafiği (p=0,001)**



**Grafik-13: Grupların Kan 25OH-vitamin D Düzeyi Grafiği (p>0,05)**



**Grafik-14: Grupların Kan ADMA Düzeyi Grafiği (p>0,05)**

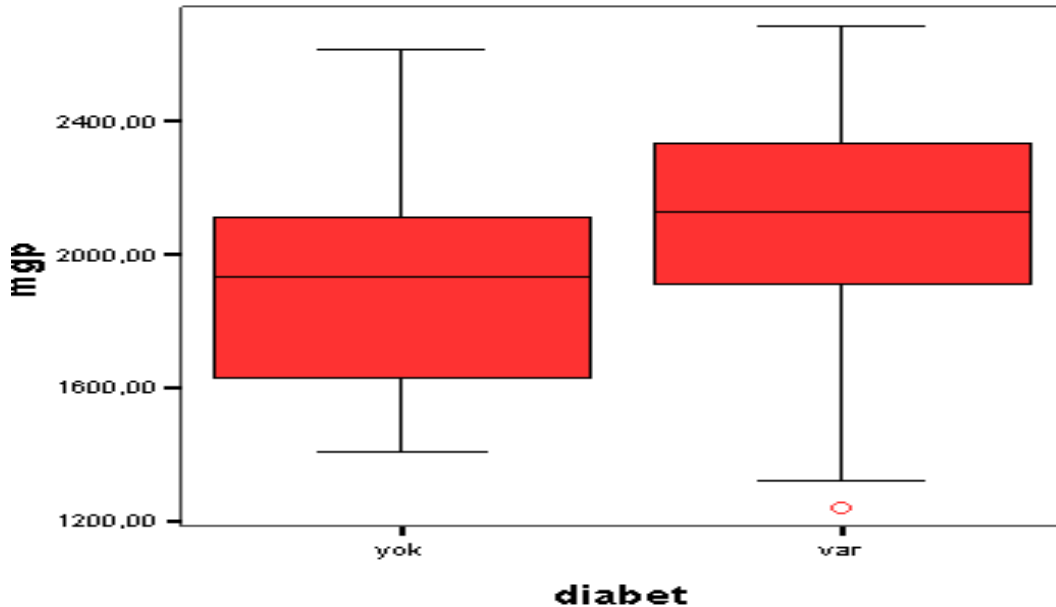


Tüm popülasyonda diyabetik olanlar (n=28) ve olmayanlar (n=52) kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA seviyeleri ile kıyaslandı. Kan MGP seviyelerinin diyabetik olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p=0,01$ ). İki grup arasında diğer parametreler açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ). Diyabetik olgular grup 1 ve grup 2' de kan MGP düzeyleri açısından incelendi ancak aralarında kan MGP düzeyleri açısından fark izlenmedi (Grup 1:  $2068,55\pm356,76$  ng/ml; Grup 2:  $2077,91\pm400,90$  ng/ml,  $p>0,05$ ).

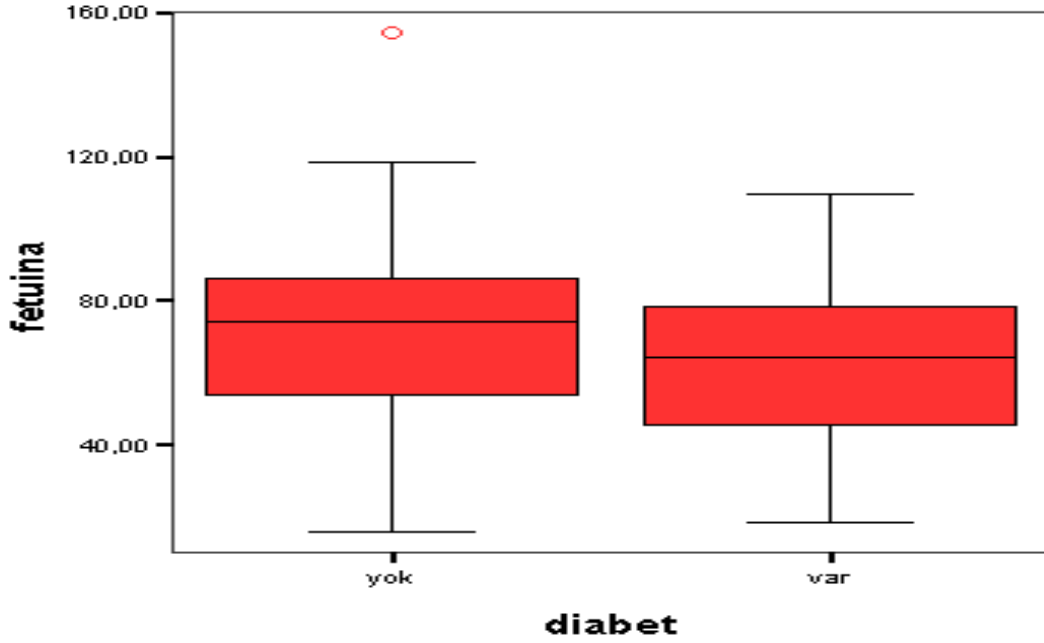
**Tablo-13: Tüm Popülasyonda Diyabetik Olan ve Olmayan Olguların Kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA değerleri**

	Diyabet	N	Ortalama $\pm$ SD	Birim	p
<b>Fetuin-A</b>	<b>Var</b>	28	65,11 $\pm$ 22,54	<i>ng/ml</i>	>0,05
	<b>Yok</b>	52	71,98 $\pm$ 28,07		
<b>MGP</b>	<b>Var</b>	28	2075,23 $\pm$ 382,25	<i>pg/ml</i>	<b>0,01</b>
	<b>Yok</b>	52	1910,42 $\pm$ 281,44		
<b>25OH-vitaminD</b>	<b>Var</b>	28	18,37 $\pm$ 6,59	<i>ng/ml</i>	>0,05
	<b>Yok</b>	52	21,58 $\pm$ 11,69		
<b>ADMA</b>	<b>Var</b>	28	0,104 $\pm$ 0,056	<i>umol/l</i>	>0,05
	<b>Yok</b>	52	0,089 $\pm$ 0,049		

**Grafik-15: Diyabetik Olan ve Olmayan Olguların MGP Düzeyleri ( $p=0,01$ )**



**Grafik-16 Diyabetik Olan ve Olmayan Olguların Fetuin-A Düzeyleri (p>0,05)**



Grup 1 ve grup 2 kan 25OH-vitamin D düzeylerine bakıldı. <20ng/ml değerleri D vitamini eksikliği, 20-29 ng/dl değerleri yetersiz D vitamini düzeyi ,  $\geq 30$  ng/dl ise yeterli D vitamini düzeyleri olarak kategorilendirildi. Tüm popülasyonun yalnız %15'inde yeterli kan D vitamini düzeyi izlendi (n=12) . Tüm popülasyonun %61,3'ünde D vitamini eksikliği (n=49) ,%23,8'inde ise yetersiz D vitamini izlendi (n=19). Grup 1 ve grup 2 arasında 25OH-vitamin D düzeyleri açısından, kategorik olarak incelendiğinde de anlamlı fark izlenmedi (p=0,266).

**Tablo-14: Grupların Kan 25OH-vitamin D Kategorileri**

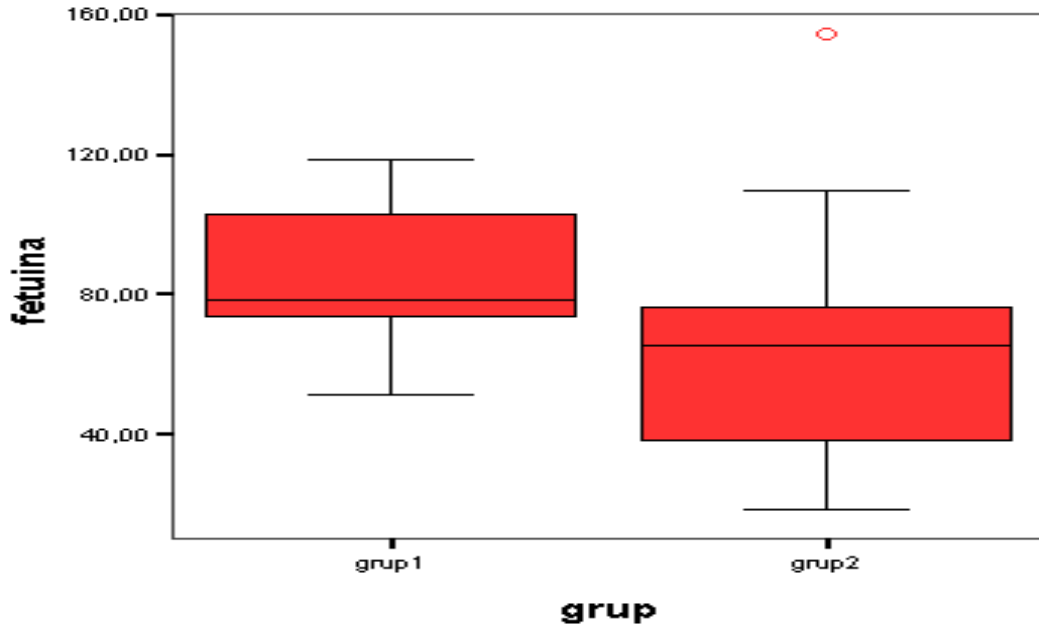
		Grup 1	Grup 2	Toplam
25OH- vitamin D	Vit D Eksikliği (<20 ng/dl)	28 (%70)	21 (%52,5)	49 (%61,3)
	Yetersiz Vit D (20-29 ng/dl)	7 (%17,5)	12 (%30)	19 (%23,8)
	Yeterli Vit D ( $\geq 30$ ng/dl)	5 (%12,5)	7 (%17,5)	12 (%15)
Toplam		40(%100)	40 (%100)	80 (%100)

Grup 1'deki erkek olgular (n=9) ve grup 2'deki erkek olgular (n=28) kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA düzeylerine göre kıyaslandı. Fetuin-A grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptanırken ( $p<0,05$ ), MGP grup2'de grup1'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0,005$ ). Diğer parametrelerin kan düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

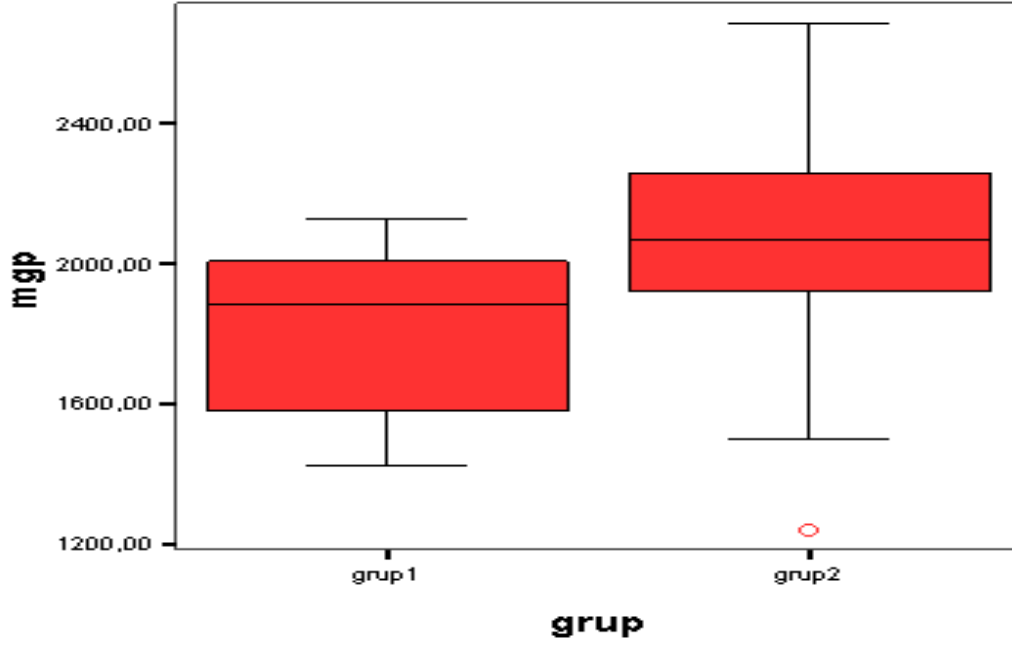
**Tablo-15: Erkeklerde Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Değerleri**

	Erkek olgular	N	Ortalama $\pm$ SD	Birim	p
Fetuin-A	Grup1	9	84,26 $\pm$ 22,90	ng/ml	<0,05
	Grup2	28	62,19 $\pm$ 29,76		
MGP	Grup1	9	1823,35 $\pm$ 244,18	pg/ml	<0,05
	Grup2	28	2055,77 $\pm$ 322,95		
25OH-vitaminD	Grup1	9	29,21 $\pm$ 14,76	ng/ml	>0,05
	Grup2	28	22,19 $\pm$ 7,87		
ADMA	Grup1	9	0,089 $\pm$ 0,048	umol/l	>0,05
	Grup2	28	0,086 $\pm$ 0,049		

**Grafik-17: Erkek Olguların Fetuin-A Düzeyleri ( $p<0,05$ )**



**Grafik-18: Erkek Olguların MGP Düzeyleri (p<0,05)**

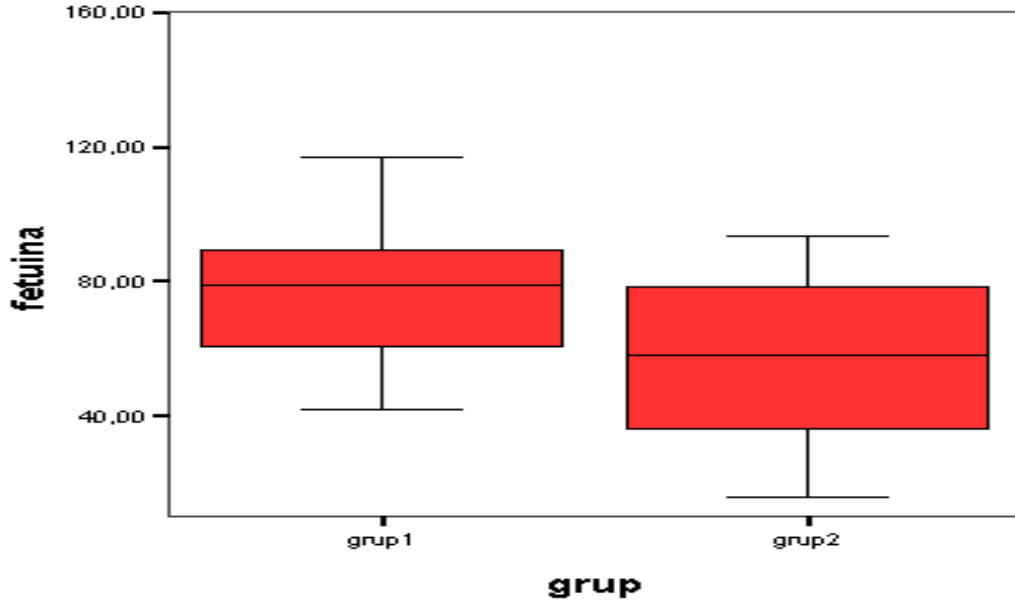


Grup 1'deki kadın olgular (n=31) ve grup 2'deki kadın olgular (n=12) kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA düzeylerine göre kıyaslandı. Fetuin-A grup 1'de grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (p<0,05) , MGP grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,005). Diğer parametrelerin kan seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

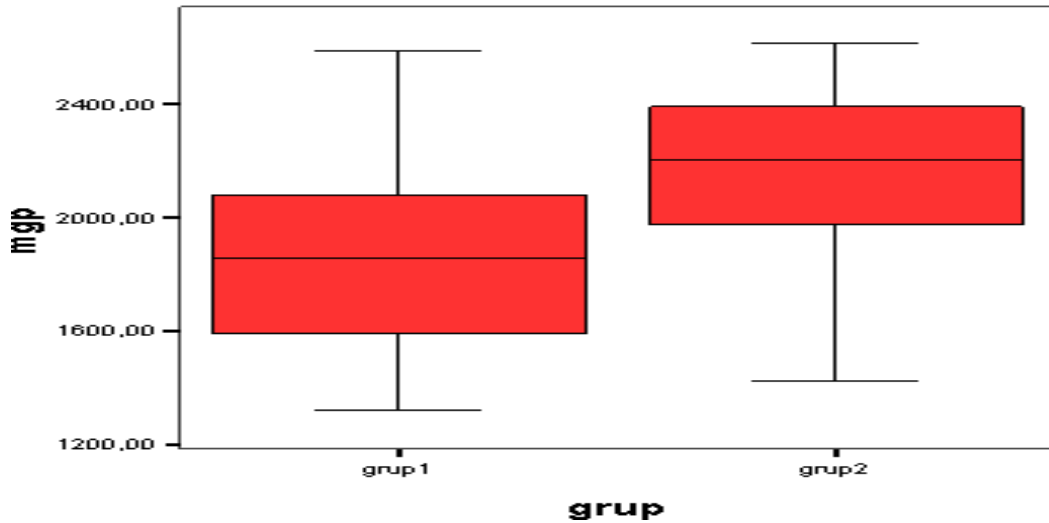
**Tablo-16: Kadınlarda Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Değerleri**

	Kadın olgular	N	Ortalama±SD	Birim	p
Fetuin-A	Grup1	31	76,98±19,80	ng/ml	<0,05
	Grup2	12	56,70±26,54		
MGP	Grup1	31	1862,16±299,93	pg/ml	<0,05
	Grup2	12	2145,82±351,19		
25OH-vitaminD	Grup1	31	17,67±10,90	ng/ml	>0,05
	Grup2	12	17,01±4,23		
ADMA	Grup1	31	0,102±0,055	umol/l	>0,05
	Grup2	12	0,096±0,056		

**Grafik-19: Kadın Olguların Fetuin-A Düzeyleri (p<0,05)**



**Grafik-20: Kadın Olguların MGP Düzeyleri (p<0,05)**

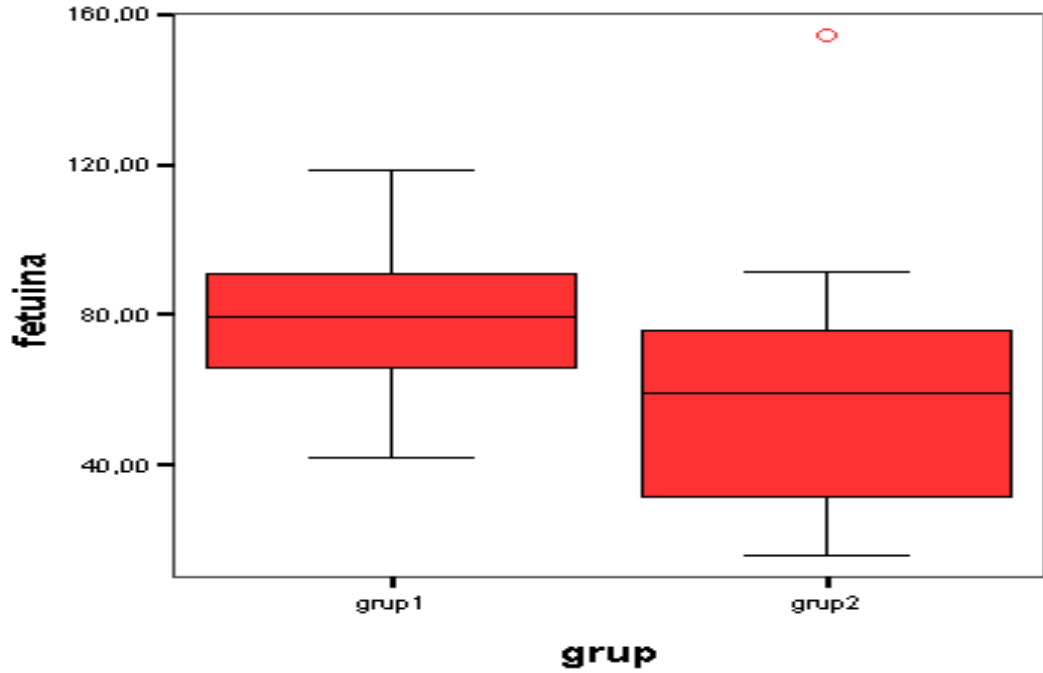


Grup 1 ve grup 2'deki diyabet olmayan olgular kan 25OH-vitamin D, Fetuin-A, MGP, ADMA seviyeleri açısından kıyaslandı. Fetuin-A düzeyleri grup 1'de (n=32, 80,62±20,39 ng/ml) , grup 2 'ye (n=20, 58,17±33,3 ng/ml) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). MGP ise grup 2'de (n=20, 2087,67±249,85 pg/ml) grup 1'e (n=32 1799,64±243,13 pg/ml) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0,05). İki grup arasında 25OH-vitamin D, ADMA seviyeleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

**Tablo-17: Diyabetik Olmayan Olguların Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA Düzeyleri**

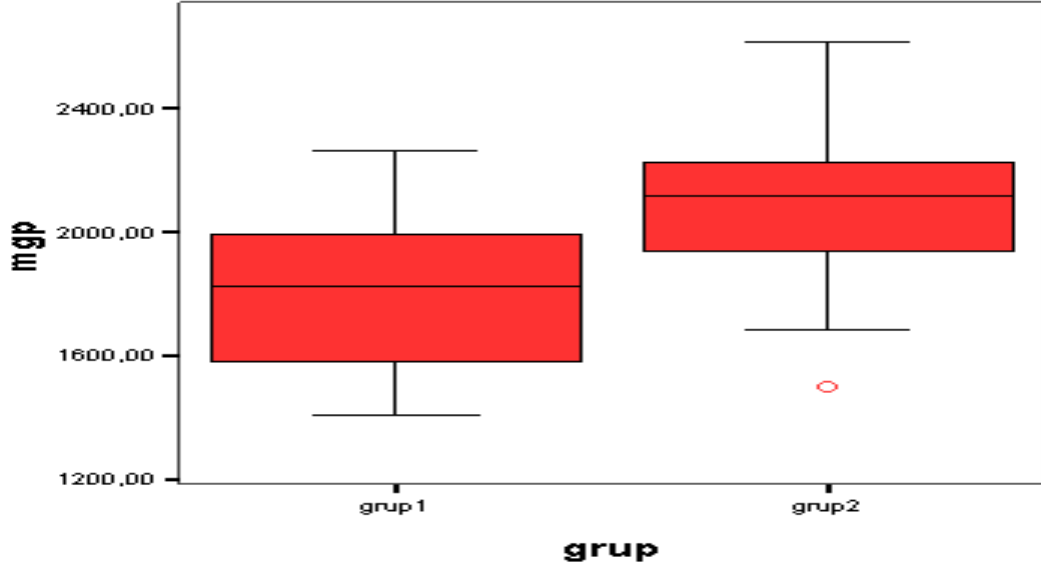
	Diyabetik olmayan olgular	N	Ortalama±SD	Birim	p
Fetuin-A	Grup1	32	80,62±20,39	ng/ml	<0,05
	Grup2	20	58,17±33,3		
MGP	Grup1	32	1799,64±243,13	pg/ml	<0,05
	Grup2	20	2087,67±249,85		
25OH-vitaminD	Grup1	32	21,43±13,28	ng/ml	>0,05
	Grup2	20	21,81±8,89		
ADMA	Grup1	32	0,099±0,053	umol/l	>0,05
	Grup2	20	0,073±0,037		

**Grafik-21: Grup 1 ve Grup 2' deki Diyabetik olmayan olguların Fetuin-A Düzeyleri Grafiği (p<0,05)**



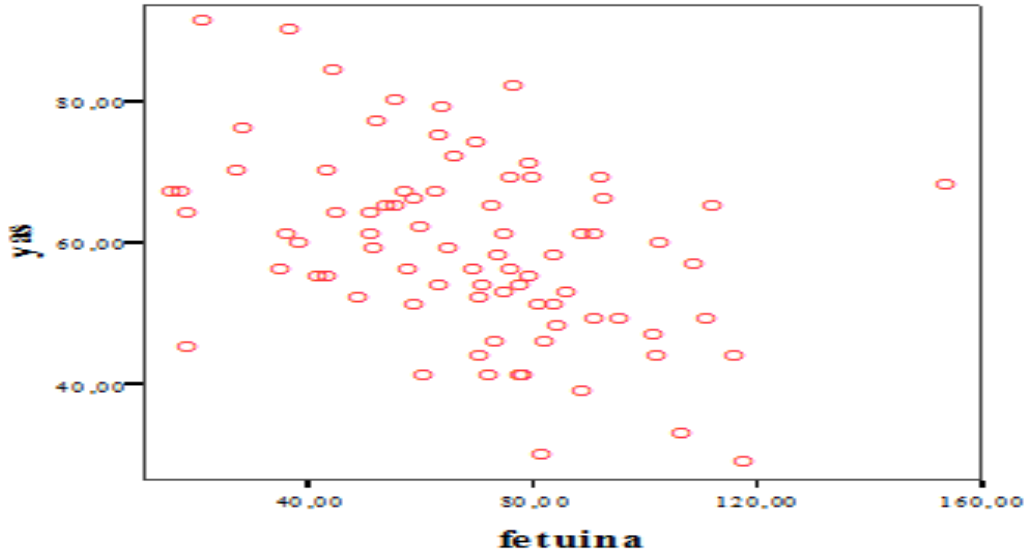


**Grafik-22: Grup 1 ve Grup 2' deki Diyabetik olmayan olguların MGP Düzeyleri Grafiği (p<0,05)**

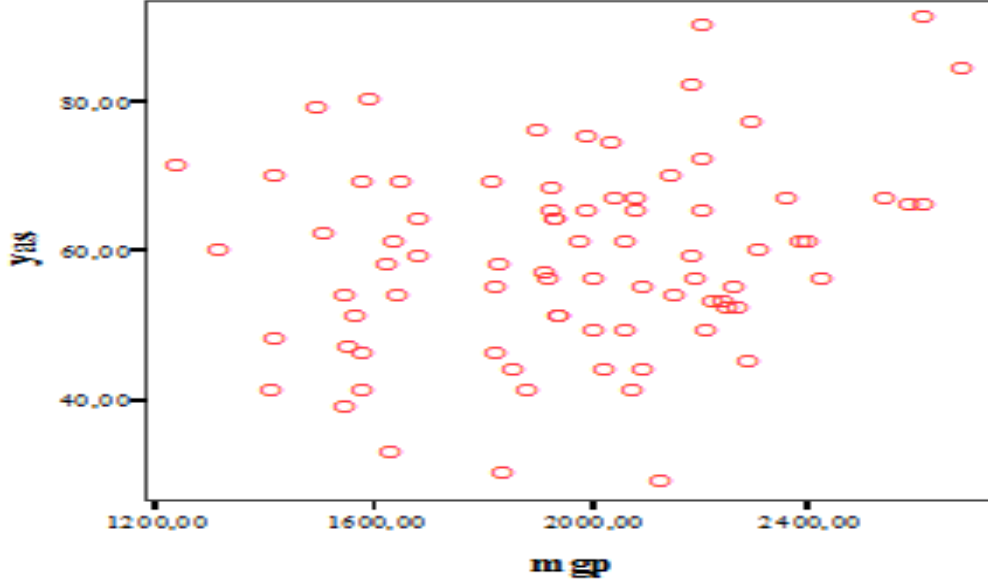


Tüm popülasyon kan Fetuin-A, MGP, 25OH-vitamin D, ADMA düzeylerinin yaş ile korelasyonuna bakıldı. Yaş ile Fetuin-A arasında negatif yönde orta düzeyde bir korelasyon izlendi (p<0,001, Pearson Corr. : -0,405) . Yaş ile MGP arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon saptanmıştır (p<0,05, Pearson Corr. : +0,233 ) . Diğer parametrelerin yaş ile korelasyonu izlenmedi (p>0,05).

**Grafik-23: Çalışmamızdaki Yaş-Fetuin-A Serpme Grafiği (p<0,001, Pearson corr : -0,405)**



**Grafik-24: Çalışmamızdaki Yaş-MGP Serpme Grafiği ( $p<0,05$ , Pearson corr: +0,233)**



Çalışmamız sonucunda tek değişkenli çözümlenelerde anlamlı çıkan MGP ve Fetuin-A' nın tıkaçıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği düşünülmektedir ancak vaka kontrol çalışmasında bağımlı değişken üzerinden etkilenen tüm parametreler incelenirken yaş, cinsiyet ve diyabet vaka (grup 2) ve kontrol (grup 1) arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bunun üzerine yaş, cinsiyet, diyabet, MGP ve Fetuin-A değişkenleri ile çok değişkenli regresyon analizi yapıldı ve yalnız MGP'nin vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu dikkati ( $p<0,05$ ) (Bkz. Tablo-18 ve Tablo-19).

**Tablo-18: Fetuin-A 'nın Yaş, Cinsiyet ve Diyabet ile Çoklu Değişken Regresyon Analiz Tablosu**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)						
cins.loj	3,717	,984	14,269	1	,000	41,128
yaş	,135	,043	9,959	1	,002	1,144
diyabet	2,610	,885	8,693	1	,003	13,593
fetuina	-,020	,014	2,289	1	,130	,980
Constant	-9,252	3,091	8,962	1	,003	,000

**Tablo-19: MGP'nin Yaş, Cinsiyet ve Diyabet ile Çoklu Regresyon Analiz Tablosu**

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	cins_loi	3,797	,984	14,893	1	,000	44,568
	yaş	,160	,046	12,287	1	,000	1,173
	diyabet	2,218	,862	6,622	1	,010	9,190
	mgp	,003	,001	4,867	1	,027	1,003
	Constant	-17,876	4,616	14,998	1	,000	,000

## V. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Elde edilen tüm gelişmelere karşın halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve ülkeler için önemli sağlık harcamalarına yol açmaktadır (1). Kardiyovasküler hastalıkların temelinin multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (6-7). KAH 'ın en sık nedeni koroner arterlerin aterosklerozuna ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyel kan akımındaki azalmadır (2-3). Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Kısacası aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenebilir (4).

Her iki cinste de major kardiyovaskular risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (91). 60 yaş sonrası kadınlarda özellikle menopoza sonrası hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH'tan ölmektedir (92). Çalışmamızda normal koroner arter saptanan grup 1' de tıkalı koroner arter hastalığı saptanan grup 2' ye kıyasla kadın popülasyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Grup 1'in yaş ortalaması 60'ın altında olması bu grupta kadın popülasyonunun erkek popülasyonuna göre neden daha fazla sayıda olduğunu açıklamaktadır.

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan Tip 2 diyabettir. Ayrıca Tip 2 diyabet öncüsü insülin direnci ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Diyabette trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)düzeyleri artar. Sıklıkla endotel disfonksiyonu gözlenir. Çalışmamızda da tıkalı koroner arter hastalarının alındığı grup 2'deki diyabetik olgu sayısı ( $n=20$ ), normal koroner arter olgularının alındığı grup 1'deki diyabetik olguya ( $n=8$ ) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p=0,009$ ).

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu giderek yaşla birlikte artar (95). KAH mortalitesi de yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Çalışmamızdaki tüm olguların yaş ortalaması  $58,95 \pm 12,84$  saptanmış olup grup 2'nin yaş ortalaması ( $65,42 \pm 10,93$ ), grup 1'e ( $52,47 \pm 11,33$ ) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p < 0,001$ ) ve artan yaş tıkalı koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (68-71). Sigara periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerinden ve iskemik inme için major risk faktörlerindedir. Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma vardır. Çalışmamızda grup 1 ve grup 2 arasında sigara içiciliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir ( $p = 0,797$ ). Sigara stabil angina için değil ancak akut miyokard infarktüsü için güçlü bir risk faktörüdür (68). Bu durum sigaranın ateroskleroza yol açmadığı ancak belli bir koroner ateroskleroz seviyesine ulaşan kişilerde trombotik olay riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Sigara içenlerde koroner ateroskleroz (kabaca intimal yüzeyde plak olması olarak değerlendirilmiştir) sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (65). Bizim çalışmamız da bu bilgiyi destekler nitelikte; stabil ve yavaş gelişen tıkalı koroner arter hastalığında sigaranın belirgin etkisi olmadığını göstermiştir.

Hipertansiyon (HT) KAH için bağımsız bir major risk faktörüdür. HT ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz (AS) oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (68). HT normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında AS'yi indüklemeyebilir; tek başına aterojenik değildir. AS'yi hızlandırması için kan basıncının belli bir değerin üzerinde olması gerekir (80,81). Çalışmamızda grup 2'de grup 1'e kıyasla sayıca daha fazla hipertansiyon olgusu bulunmasına rağmen (grup 1:18; grup 2:26) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ancak bu farkın anlamlı çıkmaması çalışma popülasyonunun yetersiz olması ile açıklanabilir.

Otuz beşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (89). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakında ya da 65 yaş öncesi bir kadın yakında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH'ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (90,91). Çalışmamızda koroner arter hastalığı aile öyküsü açısından grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Bunun nedeni grup 1 'in yaş olarak daha genç olması ve bu grupta anlamlı olarak daha çok kadın olgu olması olarak düşünüldü. Çalışma cinsiyet ve yaş açısından eşit dağılımlı bir popülasyonda yapılsaydı iki grup arasında aile öyküsü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanabilirdi.

1970 li yıllardan bu yana vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmaktadır (9). Vitamin D eksikliği sadece kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine değil, aynı zamanda büyüme faktörleri ve kalp kası başta olmak üzere immün, sinir ve vasküler sistem üzerine de etkileri vardır (8). Vitamin D vasküler kalsifikasyonu, aterosklerozu ve endotel disfonksiyonunu engelleyerek kalp hastalıklarına karşı koruma sağlar (10). Daha önce yapılmış bazı analizlerde koroner kalp hastalarında D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (12). Ekvator çizgisinden uzaklaştıkça güneşten elde edilen UV miktarının düşmesi ve sonucunda vitamin D seviyesinin düşmesi ile kalp hastalıklarının sıklığında artış saptanmıştır (8). Vitamin D eksikliği özellikle endotel fonksiyonunda azalmaya, koroner arterlerde kalsifikasyona yol açarak koroner kalp hastalıklarına yol açabileceği düşünülmektedir (11). Çalışmamızda iki grupta da genel olarak düşük 25OH-vitamin D değerleri dikkati çekmektedir ve yeterli kan D vitamini düzeyleri ( $\geq 30$  ng/dl) üstünde grup 1'de 5 olgu, grup 2'de 7 olgu izlendi (%15). Çalışmamızda kan 25OH-vitamin D seviyeleri grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı olarak farklı izlenmedi (grup 1:  $20,27 \pm 12,65$  ng/ml; grup 2:  $20,64 \pm 7,32$  ng/ml,  $p=0,875$  ). Bu bulgu dikkat çekici gözükse de aslında başka faktörlerin de bu sonucun çıkmasında etkili olabileceği düşünüldü. Erkek ve kadın popülasyon alt grupları incelendi ve tüm erkek popülasyon 25OH-vitamin D düzeyleri( $n=37$ , 25OH-vitamin D= $23,90 \pm 10,20$  ng/ml) tüm kadın

popülasyonun 25OH-vitamin D düzeylerinden (n=43, 25OH-vitamin D =17,49 ±9,47 ng/ml ) anlamlı olarak yüksek saptandı. Daha önce Türkiye’de D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle erişkin kadınlarda yaygın D vitamini eksikliği dikkati çekmektedir. Yapılan bir çalışma sonucu kıydan uzak kentlerde yaşayan erişkinlerde yüksek prevalansta D vitamini eksikliği izlenmiş (35). Başka bir çalışmada ise kadınlarda vücudun giyimle beraber güneşle teması azaldıkça D vitamini eksikliğinin arttığı gösterilmiştir (34). Bu da bizim çalışmamızdaki kadın olgulardaki genel D vitamini eksikliği açıklamaktadır. Ayrıca daha önceden belirtildiği gibi grup 1’deki kadın popülasyonunun grup 2’ye oranla anlamlı olarak fazla olması grup 1’deki ortalama 25OH-vitamin D düşüklüğünün nedenini de açıklamaktadır. Bunun yanında çalışmadaki olgularda genel olarak 25OH-vitamin D düşüklüğü olması iki grup arasında tıkaçıcı koroner arter hastalığı açısından fark ortaya çıkmamasına neden olan başka bir etken olabilir. Grup 1 ve grup 2’de sadece erkek popülasyonları ele alındığında grup 1’in (n=9) 25OH-vitamin D düzeyi 29,216±14,76 ng/ml iken, grup 2’nin (n=28) 25OH-vitamin D düzeyi 22,19±7,87 ng/ml ‘dir (p>0,05). İstatistiksel olarak iki erkek popülasyonu arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da daha geniş popülasyonla yapılacak benzer bir çalışmada anlamlı fark izlenmesi beklenmektedir.

Fetuin-A büyük oranda karaciğerde sentez edilen, insülin bağımlı endojen tirozin kinaz reseptör inhibitörüdür (13). Son dönemde yapılan çalışmalarda azalmış serum kalsifikasyon inhibitör Fetuin-A seviyelerinin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi bulunmuştur ve koroner arter hastalığı için erken belirteç olabileceği saptanmıştır (15-17). 2008’de yayınlanan çalışma ile yüksek plazma Fetuin-A konsantrasyonları, artmış miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskiyle ilişkili olarak saptanmıştır, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (13). STEMI’lı hastalarda yapılan ve 284 hastayı içeren bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyindeki düşüklük ile 6 aylık total mortalite arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. 2010 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre azalmış kan Fetuin-A seviyeleri artmış oranda koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü ilişkili saptanmıştır (16). Fetuin-A kan düzeyinin bazı çalışmalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden olan tip 2 diyabetle doğru orantılı olduğu saptanırken (13) bazı çalışmalarda da tam

tersine azalmış Fetuin-A seviyeleriyle koroner arter hastalığının ve koroner arter kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (14-16). Bu çalışmalara ışığında Fetuin-A'nın kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde karmaşık mekanizmalarla rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kan Fetuin-A düzeyleri grup 2'de (n=40, Fetuin-A: 60,54±28,61 ng/ml) grup 1'e kıyasla (n=40, Fetuin-A: 78,61±20,45ng/ml) anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,002). Ayrıca erkek ve kadın popülasyonlar, diyabetik olan ve olmayan gruplar ayrı ayrı incelendiğinde de kan Fetuin-A düzeylerinin grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak fark aynı kalmıştır (p<0,05). Bu da bize cinsiyetten ve diyabetik durumdan bağımsız ve önceki çalışmalara paralel olarak kanda Fetuin-A düzeyinin düşük olmasının tıkaçıcı koroner arter hastalığını indirek olarak gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda kan Fetuin-A düzeyinin bakılması invaziv bir işlem olan koroner anjiyografi işlemi öncesi risk değerlendirilmesinde yol gösterici olabilir, hatta genç popülasyonda primer koruma için risk profili parametrelerinden biri olabilir ancak daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni çalışmalar koroner arter hastalığı ve kan Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiye daha da ışık tutacaktır.

Matrix Gla protein (MGP) sağlıklı damar duvarı düz kas hücrelerinden K vitamini bağımlı yolla sentezlenir. Arteriyel duvarın mineralizasyon dengesi kemik mineralizasyon dengesindeki aynı faktörlerle düzenlenir. MGP bu dengede inhibitör faktörlerden biridir. MGP'nin arterial kalsifikasyondan koruyucu rolü warfarin tedavisi alan ratlarda ve MGP kesilmiş ratlarda gösterilmiştir. Bu çalışmada MGP fonksiyonunun ablasyonu arterial ağacın kalsifikasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (23). Yapılan çalışmalarda MGP'nin sistemik etki göstermediği, lokal etki gösterdiği, dolaşımdaki saptanan fonksiyonel olmayan MGP artışının vücuttaki ateroskleroz ve damardaki kalsifikasyon sürecinin indirekt göstergesi olduğu ve insandaki ateroklerotik lezyonlarda MGP nin sentezinden sorumlu mRNA transkripsiyonunun upregüle olduğu saptanmıştır (22,34). Bir başka çalışmada iskemik kalp hastalığı ve/veya Tip 2 diyabeti olan hastalarda kan MGP düzeyi yüksek saptanmıştır (33). Çalışmamızda da önceki çalışmalara paralel olarak kan MGP düzeyleri grup 2'de (n=40; MGP: 2082,79±329,75 pg/ml) grup 1'e (n=40; MGP: 1853,42±285,82 pg/ml) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,001). Erkek ve kadın popülasyonlar ayrı



ayrı incelendiğinde de kan MGP düzeylerinin grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak fark aynı kalmıştır. MGP seviyeleri diyabetik olanlar ve olmayan olgular arasında da kıyaslandı ve 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmaya (33) benzer şekilde diyabetik popülasyonda kan MGP seviyeleri (n=28; MGP: 2075,23±382,25) , diyabetik olmayan popülasyona göre ( n=52; MGP: 1910,42±281,44 pg/ml) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,01). Bu da MGP seviyesinin yüksekliği ile devam eden ateroskleroz ve buna bağlı kalsifikasyon sürecinin diyabetik vakalarda daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Bu analizin üzerine grup 1 ve grup 2 'deki diyabetik olmayan olgular kan MGP düzeyleri açısından kıyaslandı ve grup 2' nin MGP düzeyleri (n=20, Grup 2: 2087,67±249,85pg/ml) grup 1'e kıyasla (n=32, Grup 1: 1799,64±243,13 pg/ml) yine anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlar ışığında cinsiyetten ve diyabetten bağımsız olarak kan MGP düzeyinin aterosklerotik yük oranında sentezinin arttığı ve tıkaçıcı koroner arter hastalığında bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Tıkaçıcı koroner arter hastalığı ile kan MGP seviyesinin ilişkisinin daha da netleştirilmesi için daha geniş popülasyonlarda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür. Artmış ADMA seviyesi ateroskleroza yol açan birçok mekanizmayı da etkilemektedir (19). Kararsız anjinada anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Koroner arter hastalığında ve bunun major risk faktörü olan periferik arter hastalığında (PAH) yeni bir risk belirteci olabileceği belirtilmektedir (20). Ancak literatürün aksine çalışmamızda kan ADMA seviyeleri açısından grup 1 (n=40; ADMA: 0,099±0,053 umol/l ) ve grup 2 (n=40, ADMA: 0,089±0,051 umol/l) arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Kan ADMA düzeyleri erkek - kadın popülasyon, diyabetik-diyabetik olmayan popülasyon, grup 1'deki erkekler-grup 2'deki erkekler, grup 1'deki kadınlar-grup 2'deki kadınlar arasında da karşılaştırıldı ancak hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızdaki mevcut bulgularla kan ADMA seviyesi tıkaçıcı koroner arter hastalığının indirek bir göstergesi değildir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki yetersizlik olabilir. Benzer altyapılı daha geniş popülasyonlu çalışmalar ile tıkaçıcı koroner arter hastalığı ile kan ADMA seviyeleri yeniden kıyaslanmalıdır.

Çalışmamız sonucunda tek değişkenli çözümlenelerde anlamlı çıkan MGP ve Fetuin-A' nın tıkalıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği düşünölmektedir. Ancak vaka kontrol çalışmasında bağımlı değişken üzerinden etkilenen tüm parametreler incelenirken vaka ve kontrol sonuç değişkeni üzerinden bire bir eşleştirmede yaş, cinsiyet ve diyabet vaka (grup 2) ve kontrol (grup 1) arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Bu bulgular çalışmanın kısıtlılığı olarak dikkat çekmektedir. Bunun üzerine yaş, cinsiyet, diyabet, MGP ve Fetuin-A değişkenleri çok değişkenli regresyon analizi ile çalışılmıştır. Çoklu değişkenli regresyon analizi sonucu kan MGP düzeyi vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ( $p < 0,05$ ) ancak Fetuin-A düzeyleri iki grup arasında anlamlı olarak farklı izlenmediği dikkatimizi çekmektedir ( $p > 0,05$ ).

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Koroner arter hastalığına bağlı ölümler elde edilen tüm gelişmelere karşın dünyada ölümün birinci sırasında yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların temelinin multifaktöriyel olması birincil ve ikincil korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere genç yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım stratejileri belirlenmelidir (6-7). Koroner arter hastalığının gelişim sürecinin iyi bilinmesi, rol alan faktörlerin tam anlamıyla tanımlanması ve en önemlisi anamnezle, fizik muayeneyle ve basit kan tetkikleri sonucunda toplumda tüm dünyada en önemli ölüm sebebi olan koroner arter hastalığının ortaya çıkmadan riskli popülasyonu tespiti veya koroner arter hastalığı olanların erken teşhis edilmesi, primer ve sekonder koruma yöntem ve tekniklerinin geliştirilebilmesi açısından önem arz etmektedir. Bahsedilen basit işlemler sonucu sağlıklı genç popülasyonda riskli grupların belirlenip etkili primer koruma yapılabilmesi, koroner arter hastalığı olanlara erken tanı konulması, teşhis amaçlı gereksiz koroner anjiyografi işlemlerinden kaçınılması, yüksek riskli olgulara erken invaziv tanı ve tedavi uygulanması veya bilinen koroner arter hastalığı olan popülasyonda tedavi etkinliğinin takiplerde iyi bir şekilde değerlendirilebilmesi düşüncesi çalışmamıza ışık tutmuştur.

Akut koroner sendromda kandaki bazı belirteçler direk teşhise götürebilse de tıkaçıcı stabil koroner arter hastalığında halihazırda tanıya yaklaştıracak bir kan belirteci bulunmamaktadır. Tıkaçıcı koroner arter hastalığının kesin teşhisinde kullanılan konvansiyonel koroner anjiyografi yöntemi invaziv bir yöntemdir ve kanama, felç, ölüm gibi riskler barındırmaktadır. Dolayısıyla koroner anjiyografiye giden yolda bazı markerların kan düzeyinin tespiti gereksiz koroner anjiyografi işlemlerinin de önüne geçebilir. Tam tersi aynı markerlar yüksek riskli hastalara daha öncelikli koroner anjiyografi ve gerekirse revaskülarizasyon imkânı sağlayabilir. Biz de çalışmamızda bu amaçlarla tıkaçıcı koroner arter hastaları ile normal koroner arter saptanan olgularda kan 25OH-vitamin, Fetuin-A, MGP, ADMA düzeylerini inceledik. Bu parametreleri kadın-erkek alt gruplarında, diyabetik olan ve olmayan alt grupta da inceledik.

Çalışmamızda kan 25OH-vitamin D seviyeleri grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı olarak farklı izlenmedi. Bu bulgu dikkat çekici gözükse de aslında başka faktörlerin de bu sonucun çıkmasında etkili olabileceği düşünöldü. Bunun üzerine erkek ve kadın popölasyon alt grupları incelendi ve erkek popölasyonun 25OH-vitamin D düzeyleri kadın popölasyonun 25OH-vitamin D düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Daha önce Türkiye’de D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde özellikle erişkin kadınlarda yaygın D vitamini eksikliği saptanmıştır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada kadınlarda giyilen kıyafetin vücudu örtme oranı ve bununla beraber vücudun güneşle temas alanı azaldıkça D vitamini eksikliği oranının arttığı gösterilmiştir (35) . Bu da bizim çalışmamızda yer alan kadın olguların düşük seviyedeki kan D vitamini düzeyini açıklamaktadır. Ayrıca grup 1’ deki kadın popölasyonunun grup 2’ ye oranla anlamlı olarak fazla olması grup 1’deki ortalama 25OH-vitamin D düşüklüğünün nedenini de açıklamaktadır. Çalışmamızda dikkati çeken başka bir nokta ise popölasyonun%85’ inin yetersiz kan D vitamini düzeylerinde olması. Bu etken de çalışmamızda iki grup arasında kan 25OH-vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark çıkmamasını açıklayabilir. Dolayısıyla çalışmamız sonucu 25OH-vitamin D eksikliği tıkaçıcı koroner arter hastalığında belirteç değildir gibi bir sonuç çıkarmak doğru olmayabilir aksine daha geniş, yaş ve cinsiyet açısından eşit dağımlı bir popölasyonla yapılacak çalışmalarda anlamlı fark izlenebilir.

Fetuin-A büyük oranda karaciğerde sentez edilen, insölin bağımlı endojen tirozin kinaz reseptör inhibitörüdür (13). Son dönemde yapılan çalışmalarda azalmış serum kalsifikasyon inhibitör Fetuin-A seviyelerinin artmış kardiyovasköler mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve kandaki düşük Fetuin-A seviyelerinin koroner arter hastalığı için erken belirteç olabileceği saptanmıştır (15-17). Ancak bazı çalışmalarda artmış kan Fetuin-A düzeylerinin miyokard infarktüsü ve iskemik inme riskini artırdığı saptanmıştır (13). Çalışmamızda tıkaçıcı koroner arter hastalığı olan grupta cinsiyetten ve diyabetik durumdan bağımsız ve anlamlı olarak kan Fetuin-A düzeyleri düşük saptanmıştır. Çalışmamız sonucu Fetuin-A’ nın tıkaçıcı koroner arter hastalığı için bir belirteç, başta belirtilen amaçlar doğrultusunda tarama, teşhis ve takip amaçlı bir marker olabileceği düşünölmektedir. Çalışma popölasyonumuzun yetersiz olması ; yaş ,

cinsiyet, diyabet açısından eşit dağılımlı olmaması nedeniyle daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni çalışmalar koroner arter hastalığı ve kan Fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiye daha da ışık tutacaktır.

Matrix Gla protein (MGP) sağlıklı damar duvarı düz kas hücrelerinden K vitamini bağımlı yolla sentezlenir ve insandaki aterosklerotik lezyonlarda MGP nin sentezinden sorumlu mRNA transkripsiyonunun upregüle olduğu saptanmıştır (22). Arteriyel duvarın mineralizasyon dengesi kemik mineralizasyon dengesindeki aynı faktörlerle düzenlenir. MGP bu dengede inhibitör faktörlerden biridir. Yapılan çalışmalarda MGP'nin lokal etki gösterdiği, dolaşımdaki MGP'nin fonksiyonel olmadığı ancak kanda MGP artışının vücuttaki ateroskleroz ve damardaki kalsifikasyon sürecinin indirekt göstergesi olduğu saptanmıştır (22,34). Bir başka çalışmada iskemik kalp hastalığı ve/veya Tip 2 diyabeti olan hastalarda kan MGP düzeyi yüksek saptanmıştır (33). Çalışmamızda da tıkalı koroner arter hastalığı olan grupta cinsiyetten bağımsız anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. MGP ayrıca tip 2 diyabetli olgularda da yüksek saptanmış olup tip 2 diyabet altgrup incelemesinde kan MGP seviyeleri tıkalı koroner arter hastalığı ve normal koroner arter saptanan olgularda benzer seviyelerde izlendi. grup 1 ve grup 2 'deki diyabetik olmayan olgular kan MGP düzeyleri açısından kıyaslandı ve grup 2' nin MGP düzeyleri grup 1'e kıyasla yine anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuçlar cinsiyetten ve diyabetten bağımsız olarak kan MGP düzeyinin tıkalı koroner arter hastalığında bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir kanda bakılan MGP de tıkalı koroner arter hastalığı için erken bir belirteç, başta belirtilen amaçlar doğrultusunda tarama, teşhis ve takip amaçlı bir marker olabilir. Koroner arter hastalığı ve kan MGP düzeyleri arasındaki ilişkinin daha da netleşmesi için daha geniş popülasyonlu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Asimetrik dimetilarginin (ADMA) nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür. Artmış ADMA seviyesi ateroskleroza yol açan birçok mekanizmayı da etkilemektedir (19). Kararsız anjinalarda anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Ancak literatürün aksine çalışmamızda kan ADMA seviyeleri açısından tıkalı koroner arter hastaları ile normal koroner arter saptanan popülasyon arasında anlamlı fark izlenmedi. Kan ADMA düzeyleri erkek - kadın

popülasyon , diyabetik-diyabetik olmayan popülasyon , normal koroner arter saptanan erkekler-tıkayıcı koroner arter hastalığı olan erkekler , normal koroner arter saptanan kadınlar-tıkayıcı koroner arter hastalığı olan kadınlar arasında da karşılaştırıldı ancak hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızdaki mevcut bulgularla kan ADMA seviyesi ile tıkayıcı koroner arter hastalığı ilişkisi saptanmadı. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen olgu sayısındaki yetersizlik olabilir. Benzer altyapılı daha geniş popülasyonlu çalışmalar ile tıkayıcı koroner arter hastalığı ile kan ADMA seviyeleri yeniden incelenebilir.

Çalışmamız sonucunda tek değişkenli çözümlenelerde anlamlı çıkan MGP ve Fetuin-A' nın tıkayıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği düşünülmektedir ancak vaka kontrol çalışmasında bağımlı değişken üzerinden etkilenen tüm parametreler incelenirken vaka ve kontrol sonuç değişkeni üzerinden bire bir eşleştirmede yaş, cinsiyet ve diyabet, vaka (grup 2) ve kontrol (grup 1) arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Bunun üzerine yaş, cinsiyet, diyabet, MGP ve Fetuin-A değişkenleri çok değişkenli regresyon analizi ile çalışıldı. Yalnızca MGP'nin vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunması dikkati çekmektedir.

## VII. ÖZET

Çalışmamızın amacı tıkaçıcı kalp damar hastalığı ile 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein(MGP), Fetuin-A, Asimetrik dimetilarjinin(ADMA) belirteçlerinin kan düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu amaçla kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan toplam 80 olgu grup 1'de 40, grup 2'de 40 olgu olacak şekilde gruplandırıldı. Grup 1' e koroner anjiyografi sonucu normal koroner arter saptanan olgular, grup 2' ye ise tıkaçıcı koroner arter hastalığı (en az bir koroner arterinde %70 ve üzerinde darlık) saptanan olgular dahil edildi. Grup 2'de erkek vakalar grup 1'e kıyasla anlamlı olarak fazla sayıda saptandı ( $p<0,001$ ). Grup 2' nin yaş ortalaması grup 1'e kıyasla anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Grup 2'de diyabetli olgu sayısı grup 1'e oranla anlamlı olarak yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Kan MGP düzeyleri grup 2' de ( $2082,79\pm 329,75$  pg/ml) , grup 1' e ( $1853,42\pm 285,82$  pg/ml) kıyasla cinsiyetten bağımsız olmak üzere anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0,001$ ). MGP düzeyleri diyabetik olgularda da diyabetik olmayan olgulara kıyasla yüksek izlendi ( $p<0,05$ ). Bunun üzerine grup 1 ve grup 2'deki diyabetik olmayan olgular kan MGP düzeylerine göre kıyaslandı ve yine grup 2'nin kan MGP düzeyleri grup 1'e kıyasla anlamlı olarak yüksek izlendi, bu da MGP'nin diyabetik durumdan bağımsız olarak tıkaçıcı koroner arter hastalığında anlamlı olarak yüksek olabileceğini gösterdi. Kan Fetuin-A düzeyleri grup 2'de ( $60,54\pm 28,61$  ng/ml) grup 1'e kıyasla ( $78,61\pm 20,45$ ng/ml) cinsiyetten bağımsız olmak üzere anlamlı olarak düşük saptandı ( $p=0,002$ ). Kan 25OH-vitamin D seviyeleri tüm popülasyonda yaygın olarak eksik ve yetersiz izlenmekle beraber (popülasyonun %85' i), grup 1 ( $20,27\pm 12,65$  ng/ml) ve grup 2 ( $20,64\pm 7,32$  ng/ml) arasında anlamlı olarak farklı izlenmedi ( $p=0,875$ ) . Kan ADMA seviyeleri açısından grup 1 ( $0,099\pm 0,053$  umol/l ) ve grup 2 ( $0,089\pm 0,051$  umol/l) arasında anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda Grup 1 ve grup 2 arasında kan MGP ve Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı fark izlenirken, 25OH-vitamin D ve ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Sonuç olarak MGP ve Fetuin-A tıkaçıcı koroner arter hastalığında belirteç olabileceği düşünüldü. Çalışma sonucu basit kan tetkikiyle tıkaçıcı koroner arter hastalığının teşhisine daha kolay ulaşabilme umudu yaratsa da çalışma sonuçlarının daha kapsamlı ve açık değerlendirilebilmesi için benzer altyapılı ancak daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VIII. SUMMARY

The aim of the study is to compare 25OH-vitamin D, Matrix Gla Protein (MGP), Fetuin-A, Asymmetric dimethylarginine status with obstructive coronary artery disease. In this study 80 cases were enrolled and were chosen from the cases who had coronary angiography process in our clinic. The study population consisted of group 1: normal coronary arteries cases (n=40) and group 2: obstructive coronary artery disease ( $\geq$  %70 occlusion of at least one coronary artery) cases (n=40). The male cases were significantly more in group 2 ( $p < 0,001$ ). The cases of group 1 were significantly younger than the cases of group 2 ( $p < 0,001$ ). Mean concentrations of MGP in group 2 ( $2082,79 \pm 329,75$  pg/ml) were significantly higher than group 1 ( $1853,42 \pm 285,82$  pg/ml) independent of gender status between the groups ( $p = 0,001$ ). Also in diabetic cases, blood MGP levels were higher than non-diabetic cases ( $p < 0,05$ ). After this finding, blood MGP levels for non-diabetic cases between group 1 and group 2 were studied and in group 2 blood MGP levels were significantly still higher than group 1's ( $p < 0,05$ ). This meant blood MGP levels were higher in group 2, independent from diabetes status. Mean concentrations of Fetuin-A in group 2 ( $60,54 \pm 28,61$  ng/ml) were significantly lower than group 1 ( $78,61 \pm 20,45$  ng/ml) independent of gender between the groups ( $p = 0,002$ ). Mean concentrations of 25OH-vitamin D were deficient or insufficient in majority of the population (%85 of the population) and were not significantly different between group 1 ( $20,27 \pm 12,65$  ng/ml) and group 2 ( $20,64 \pm 7,32$  ng/ml) ( $p > 0,05$ ). Also mean concentrations of ADMA were not significantly different between group 1 ( $0,099 \pm 0,053$  umol/l) and group 2 ( $0,089 \pm 0,051$  umol/l) ( $p > 0,05$ ). As a result of our study MGP and Fetuin-A were determined that these variables may be the markers of obstructive coronary artery disease. After this study we had a hope for approaching to diagnosis of obstructive coronary artery disease with simple blood tests but more studies with higher population are needed for comprehensive determination of these findings.



## IX. KAYNAKLAR

1. Vasan R S, Benjamin E J. The burden of increasing worldwide cardiovascular disease, In: Valentin Fuster, R. Wayne Alexander. Hurst's The Heart. 11 . ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2004; 15-43.
2. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Temel Patoloji (Çev.Ed.:Uğur Çevikbaş) W.B.Saunders Company 2000; 310-311.
3. Kantarcı M, Duran C, Durur I ve ark. Koroner Arterlerin Değerlendirilmesinde Multi Dedektör BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2004; 2:90-99.
4. Falk E, Prediman KS. Atherothrombosis and Thrombosis- Prone Plaques, İn: Valentin Fuster, R. Wayne Alexandre. Hurst's The Heart. 11. ed. USA, The McGraw- Hill Companies 2004; 1123-1139.
5. Rosamond W, Flegal K, Furie K. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117, e25.
6. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease, In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, eds. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008; 1-22.
7. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. Circulation 2001; 104(23): 2855-64.
8. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and Cardiovascular Disease; Will It Live Up to its Hype? J Am Coll Cardiol 2011; 58:1547–56.
9. Leu M, Giovannucci E. Vitamin D: Epidemiology of cardiovascular risks and events Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 25 2011; 633–646.
10. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality Clinical Endocrinology 2011; 75:575–584.
11. Vanga SR, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. Am J Cardiol 2010; 106:798–805.

- 12.** Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB, 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men A Prospective Study Arch Intern Med. 2008; 168(11):1174-1180.
- 13.** Weikert C, Stefan N, Schulze M B, Pischon T, Berger K, Joost H G, Häring H U, Boeing H, Fritsche A. Plasma Fetuin-A Levels and the Risk of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke Circulation 2008; 118:2555-2562.
- 14.** Fisher E, Stefan N, Saar K, Drogan D, Schulze MB, Fritsche A, Joost HG, Häring HU, Hubner N, Boeing H, Weikert C. Association of AHSG Gene Polymorphisms With Fetuin-A Plasma Levels and Cardiovascular Diseases in the EPIC-Potsdam Study. Circ Cardiovasc Genet. 2009; 2:607-613.
- 15.** Westenfeld R, Schafer C, Kruger T, Haarmann C, Schurgers LJ, Reutelingsperger C, Ivanovski O, Drueke T, Massy ZA, Ketteler M, Floege J, Dechert WJ. Fetuin-A Protects against Atherosclerotic Calcification in CKD J Am Soc Nephrol 2009; 20:1264–1274.
- 16.** Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, Bozkaya G, Yildiz Y, Pinar P, Tastan A. Decreased Serum Fetuin-A Levels are Associated with Coronary Artery Diseases Inter Med 2010; 49:1281-1285.
- 17.** Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, Ikizek M, Aydin M, Eryonucu B, Duranay M, Akcay A, Armutcu F, Covic A. Fibroblast Growth Factor 23 and Fetuin A are Independent Predictors for the Coronary Artery Disease Extent in Mild Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 1780–1786.
- 18.** Batista M, Landim P, Filho AC, Carlos A, Casella FA. Asymmetric dimethylarginine(ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis Clinics 2009; 64(5):471-8.
- 19.** Krempf TK, Maas R, Sydow K, Meinertz T, Boger RH, Kahler J. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events European Heart Journal 2005; 26:1846–1851.
- 20.** Mittermayer F, Krzyzanowska K, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Sabeti S, Minar E, Müller M, Wolzt M, Schillinger M. Asymmetric Dimethylarginine Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Advanced Peripheral Artery Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:2536-2540.

21. Wilson AM, Shin DS, Weatherby C, Harada RK, Martin K, Nair N, Kielstein J, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine Correlates with Measures of Disease Severity, Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease *Vasc Med*. 2010; 15(4): 267–274.
22. Braam LA, Dissel P, Gijsbers BL, Spronk HM, Hamulyak K, Soute BA, Debie W, Vermeer C. Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1257-1261.
23. Engelse MA, Neele JM, Bronckers ALJJ, Pannekoek H, de Vries CJM. Vascular calcification: expression patterns of the osteoblast-specific gene core binding factor a-1 and the protective factor matrix gla protein in human atherogenesis *Cardiovascular Research* 2001; 52:281–289.
24. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006; 29:468.
25. Ertaş FS, Oral D. Koroner Anjiyografi in Kardiyoloji, Candan İsfendiyar, Oral Derviş (eds). Antıp, Ankara 2002.
26. Bruce WF. Nonatherosclerotic Coronary Heart Disease. In *The Heart*. Valentin Fuster, R Wayne Alexander, Robert A Rourke (eds) 11. Ed. 2004; 1175-81.
27. Yılmaz E, Meriç M. Anjiokardiyografi in Türkiye Klinikleri Kardiyoloji derg (Journal İnt Med Scien). Kalp görüntüleme yöntemleri özel sayısı 2005; 42:1-13.
28. Jeffery PJ. Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Imaging. In *Braunwald Heart Disease*, Zipes, Libby, Bonow (eds), 7th. Ed. 2005; 440-41.
29. Niranjana S, Deepak B. Left Heart Catheterization. In *Manuel of Cardiovascular Medicine*. Topol Eric J, Griffin Brian P. Second ed 2004; 738-763.
30. Berger PB. Diagnostic Coronary Angiography and Ventriculography. In *Mayo Clinic Cardiology Review* 2000; 871-880
31. A Necmi. Koroner anjiyografi özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Derg (Journal İnt Med Scien), 2007; (3)42:1-85.

- 32.** Stables RH, Knight CJ, McNeill JG, Sigwart U. Coronary stenting in the management of myocardial ischaemia caused by muscle bridging. *Br Heart J* 1995; 74:90-92.
- 33.** Thomsen SB, Rathcke CN, Zerahn B and Vestergaard H. Increased levels of the calcification marker Matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:86.
- 34.** Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008 ;100:593-603.
- 35.** Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23(3):173-7.
- 36.** Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Özmen B. Vitamin D statlus among adults in the Aegean region of Turkey *BMC Public Health* 2010; 10:782.
- 37.** Maron DJ, Ridker PM. Dislipidemi, diğer risk faktörleri ve koroner kalp hastalığının önlenmesi, In: Fuster V, Alexandre RW. *Hurst's The Heart*, Türkçe. 10. ed. USA, The McGraw-Hill Companies 2002; 3:1131-1160.
- 38.** O'Rourke RA, Schland RC, Douglas JS. Kronik iskemik kalp hastalığına tanı ve yaklaşım. Editör: Dursun AN, eds. *Hurst's The Heart*. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002; 1219.
- 39.** Beller GA. İskemik kalp hastalığının noninvaziv tanısı. Editör: Dursun AN, eds. *Crawford Kardiyoloji* 2003:231-239.
- 40.** Franch RH, Douglas JS, King III SB, Kern MJ. Kardiyak kateterizasyon, koroner arteriografi ve koroner kan akım ve basınç ölçümleri. Editör: Dursun AN, eds. *Hurst's The Heart* 2002:501-502.
- 41.** Roberg LF, Leopold JA, et al. Atherothrombosis: Plaque instability and thrombogenesis. *Progress Cardiovascular Diseases* 2002; 44:381-94.
- 42.** Fuster V, Corti R, Fayad ZA, et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understand of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1410.
- 43.** DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, et al. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott- Raven 1996; 387.

44. King GL. The role of hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in causing vascular dysfunction in diabetes. *Ann Med*. 1996; 28:427-432.
45. Inoue T, Matsunaga R, Sakai Y, et al. Insulin resistance affects endothelium-dependent acetyl choline-induced coronary artery response. *Eur Heart J* 2000; 21:895-900.
46. Hughes SD, Verstuyft J, Rubin EM. HDL deficiency in genetically engineered mice requires elevated LDL to accelerate atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1725-1729.
47. Stary HC, Blankenhorn DH, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85:391-405.
48. Weninger WJ, Muller GB, et al. Intimal hyperplasia of the infant parasellar carotid artery: A potential developmental factor in atherosclerosis and AIDS. *Circ Res* 1999; 85:970-975.
49. Schwartz SM. The intima: A new soil(editorial). *Circ Res* 1999; 85:877-879.
50. Ross R. Atherosclerosis. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
51. Hansson GK, Hermansson A. Immune responses in atherosclerosis. *Nat Immunol*. 2011; 12(3):204-12.
52. Napoli C, Armiento FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100:2680-2690.
53. Napoli C, Witztum JL, et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999; 99:2003-2010.
54. 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 Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1413.
55. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996;7:269-273.

- 56.** Steinberg D. Low density Lipoprotein oxydation and its pathobiological significance J Biol Chem. 1997; 272: 20963-6.
- 57.** Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. Br Heart J 1993;69: 30-37.
- 58.** Kültürsay H, Oğuz Y. Aterotrombozda anahtar element; trombositler ve İnflamasyonla ilişkileri. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2004; 4:2:192-203.
- 59.** Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. J Biol Chem 1997; 272: 22975-22978.
- 56.** Davies MJ. Atlas of Coronary Artery Disease. Philadelphia: Lipincott-Raven 1998.
- 61.** Burrig KF. The endothelium of advanced arteriosclerosis plaques in humans. Arterioscler Thromb 1991; 11:1678-1689.
- 62.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92:657-671.
- 63.** Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: Biology. Lancet 1999; 3(53) (suppl II):5-9.
- 64.** Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation 1996; 94:928-931.
- 65.** Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. Arteriosclerosis 1983; 3:187-198.
- 66.** Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Collage of Cardiology. Circulation 1999; 100:1481-1492.
- 67.** Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 195; 130:580-600.
- 68.** Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. Eur Heart J 1990; 11:462-471.
- 69.** Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction Circulation 1997; 96:3243-3247.

- 70.** Chen ZM, Xu Z, Collin R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16 years prospective study. *JAMA* 1997; 278:1500-1504.
- 71.** Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282: 2149-2155.
- 72.** Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786 C and missense Glu298 Asp variants. *Circulation* 1999; 100:1-189.
- 73.** Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth *Atherosclerosis* 1999; 144:403-408.
- 74.** Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers. *Circulation* 1998; 98:1-145
- 75.** Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovascular Risk* 1999; 6:299-302.
- 76.** Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:871-876.
- 77.** Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombolytic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 617-621.
- 78.** Hung J, Lom JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-2436.
- 79.** Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, Schnohc P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-447.
- 80.** Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1987; 60:1E-8E.
- 81.** Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:33-41.
- 82.** Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48:937-942.

- 83.** Coutinho M, Gerstein HC, Wong Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22:233-240.
- 84.** Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycemia and risk of cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949-950.
- 85.** McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT et al. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth: Pathobiological Determinants of Arteriosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 431-440.
- 86.** American Diabetes Association. Consensus development Conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998. Miami, Florida. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-1559.
- 87.** UKPDS Group. Intensive blood glucose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. *Lancet* 1999; 354:602.
- 88.** Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin-treated patients coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159:2661-2667.
- 89.** Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu rev Nutr* 1989; 9:303.
- 90.** Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294.
- 91.** Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas, American Heart Association 1994; 93.
- 92.** Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham-A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction, *AHA Circulation* 1998; 97:1876-1887.
- 93.** Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-1204.



- 94.** Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-558.
- 95.** Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- 96.** Donesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C. Reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1477-1482.
- 97.** Langrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100:96-102.
- 98.** Libby R, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100:1148-1150.
- 99.** Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350:430-436.
- 100.** Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assesment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96:4095-4103.
- 101.** Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task Force 1: Pathogenesis of coronary heart disease. The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:964-976.
- 102.** Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:136-137.
- 103.** Ardissino D, Manucci PM, Merlini PA, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94:46-51
- 104.** Ataş A, Çakmak A, Soran MD vitamini metabolizması ve rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4:1-7.
- 105.** Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF, Vitamin D Deficiency An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–56.

- 106.** Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, Signorelli SS, Pennisi P. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis* 2007; 195:110–115.
- 107.** Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159–65.
- 108.** Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20:713–9.
- 109.** Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27:2813–8.
- 110.** Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006; 11:151–9.
- 111.** Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650–6.
- 112.** Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–11.
- 113.** Abuannai M, O’Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Primary Care Cardiovasc J* 2011; 4:59–62.
- 114.** Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systemic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307–14.
- 115.** Atalık KE, Doğan N. Nitrik Oksit ve Fizyolojik Etkileri, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD Genel Tıp Derg 1997; 7(3):167-9.
- 116.** Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükara EM. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2001;10(4):226-35.
- 117.** Mugge A, Hanefeld C, Boger RH. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and the risk of coronary heart disease: rationale and design of the multicenter CARDIAC study. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4:29-32.

- 118.** Lenzen H, Tsikas D, Boger RH: Asymmetric dimethylarginine ( ADMA ) and the risk for coronary heart disease: the multicenter CARDIAC study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 8:1-5.
- 119.** Leiper JM, Vallance P. The synthesis and metabolism of asymmetric dimethylarginine (ADMA) . *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 8: 1-6.
- 120.** Buğdaycı G, Serin E, Asimetrik Dimetilarginin (ADMA) AİBÜ, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;2: 36-41.
- 121.** Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1141-46.
- 122.** Gornik HL, Creager MA. Arginine, endothelial and vascular health. *J of Nutr.* 2004; 134:2880S-87S.
- 123.** Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Cardiol.* 1997; 30:325-333.
- 124.** Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, Vallance P, Cooke JP. ADMA regulates angiogenesis genetic and metabolic evidence. *Vasc Med.* 2005; 10:7-14.
- 125.** Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, Reaven GM, Tsao PS: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *J Am. Med. Assoc.* 2002; 287:1420-26.
- 126.** Lentz SR, Rodionow RN, Dayol S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Suppl.* 2003; 4:61-5.
- 127.** Boger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med.* 2003; 41:1467-72.
- 128.** Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aurust P, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinemic subjects. *Br J Nutr.* 2003; 89:359-63.
- 129.** Stanford W. Coronary artery calcification as an indicator of preclinical coronary artery disease. *Radiographics* 1999; 19:1409-1419.

- 130.** Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, Weissberg PL. 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.
- 131.** Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J.* 2003; 376:135–145.
- 132.** Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386:78–81.
- 133.** Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally: different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004; 165:625–630.
- 134.** 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; 18:1400–1407.
- 135.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837–1847.
- 136.** Post W, Bielak LF, Ryan KA, Cheng YC, Shen H, Rumberger JA, Sheedy PF, Shuldiner AR, Peyser PA, Mitchell BD. Determinants of coronary artery and aortic calcification in the Old Order Amish. *Circulation* 2007; 115:717–724.
- 137.** O'Donnell CJ, Chazaro I, Wilson PW, Fox C, Hannan MT, Kiel DP, Cupples LA. Evidence for heritability of abdominal aortic calcific deposits in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106:337–341.
- 138.** Kobayashi N, Kitazawa R, Maeda S, Schurgers L, Kitazawa S. T-138C polymorphism of matrix gla protein promoter alters its expression but is not directly associated with atherosclerotic vascular calcification. *Kobe J Med Sci* 2004; 50:69–81.
- 139.** Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA protein modulates differentiation induced by bone morphogenetic protein-2 in C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem.* 2001; 276:14044–52.

- 140.** Zebboudj AF, Shin V, Boström K. Matrix GLA protein and BMP-2 regulate osteoinduction in calcifying vascular cells. *J Cell Biochem.* 2003; 90:756–65.
- 141.** Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Humanvascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes inextracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for acceleratedvascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:2857–67.
- 142.** Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006; 29:853– 857.
- 143.** Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:1629–33.
- 144.** Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. The Associations of Fibroblast Growth Factor 23 and Uncarboxylated Matrix Gla Protein With Mortality in Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 2010; 152(10):640-8.
- 145.** Price PA, et al. Matrix Gla protein, a new gammacarboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 765–771.
- 146.** Shanahan CM, et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 93: 2393–2402.
- 147.** Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney Express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase. *J Biol Chem* 1988; 263: 11033–11036.
- 148.** Price PA, et al. Conserved phosphorylation of serines in the Ser-X-Glu/Ser(P) sequences of the vitamin K-dependent matrix Gla protein from shark, lamb, rat, cow, and human. *Protein Sci* 1994; 3: 822–308.

- 149.** Price PA, et al. Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7734–7738.
- 150.** Howe AM, Webster WS. The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillofacial hypoplasia and other skeletal disturbances. *Teratology* 1992; 46: 379–390.
- 151.** Price PA, et al. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1400–1407.
- 152.** Munroe PB, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet* 1999; 21: 142–144.
- 153.** Hur DJ, et al. A novel MGP mutation in a consanguineous family: review of the clinical and molecular characteristics of Keutel syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 135: 36–40.
- 154.** Meier M, et al. Tracheobronchial stenosis in Keutel syndrome. *Eur Respir J* 2001;17: 566–569.
- 155.** Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:403– 414.
- 156.** Heiss A, DuChesne A, Denecke B et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*. 2003; 278(15):13333-13341.
- 157.** Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1676–1685.
- 158.** Hermans MMH, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of Serum Fetuin-A Levels with Mortality in Dialysis Patients. *Kidney Int*. 2005; 67: 2295–2304.
- 159.** Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007; 115: 2533–2539.

- 160.** Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006; 113:1760-67.
- 161.** Rauth G, Poschke O, Fink E, et al. The nucleotide and partial amino acid sequences of rat fetuin: identity with the natural tyrosine kinase inhibitor of the rat insulin receptor. *Eur J Biochem* 1992; 204(2): 523-529.
- 162.** Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and antimitogenic activity. *Cell* 1989; 58(4): 631-640.
- 163.** Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, Jen KL, Charron MJ, Jahnen-Dechent W, Grunberger G: Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002; 51: 2450–2458.
- 164.** Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, et al. Fetuin null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*.2006; 350(2):437-443.
- 165.** Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, Deutsch DD, Leon MA, Goustin AS, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol* 1993; 7:1445–55.
- 166.** Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(10):2762-7.
- 167.** Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2389-2397.
- 168.** Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int*. 2005; 67:2383–92.
- 169.** Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem*. 2003; 278:22144–22152.

- 170.** Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross sectional study. *Lancet* 2003; 361:827– 833.
- 171.** Ghadially FN. As you like it: Part 3—A critique and historical review of calcification as seen with the electron microscope. *Ultrastruct Pathol* 2001;25: 243–267.
- 172.** Murshed M, Harmey D, Millan JL, McKee MD, Karsenty G. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. *Genes Dev* 2005;19: 1093–1104.
- 173.** Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357–366.
- 174.** Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Chen NX. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int.* 2005;67: 2295–2304.
- 175.** Lehtinen AB, Burdon KP, Lewis JP, Langefeld CD, Ziegler JT, Rich SS, Register TC, Carr JJ, Freedman BI, Bowden DW. Association of alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein polymorphisms with subclinical atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 345–352.