



**T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİTRAL ANÜLER KALSİKASYONUN ENDOTEL FONKSİYON
BOZUKLUĞU, KAROTİS İNTİMA – MEDİYA KALINLIĞI VE
SERUM FETUİN-A DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Saide Aytekin

Dr. Murat Ziyrek

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2010

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koőullarda tamamlamamı sağlayan, baŐta Türk Kardiyoloji Vakfı, Florence Nightingale Hastaneleri ve İstanbul Bilim Üniversitesi'nin kurucusu, eski yönetim kurulu başkanı merhum Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, yönetim kurulu başkanımız Prof. Dr. İ.C. Cemőid Demiroğlu'na, Müttevelli Heyeti başkan yardımcısı Prof. Dr. Nuran Yazıcıoğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Canan Karatay Efendigil'e

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok őey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Prof. Dr. Vedat Aytekin'e ve eski Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam merhum Prof. Dr. Remzi Özcan'a, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ile beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Gülbaran ve Doç. Dr. Çavlan Çiftçi'ye, tez çalışmamın tüm aşamalarında değerli katkılarını esirgemeyen Uzm. Dr. Yelda Tayyareci ve Uzm. Dr. Özlem Yıldırım Türk'e

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan babam Osman Ziyrek, annem Zehra Ziyrek ve kardeőim Mahir Ziyrek'e, varlığı ve sevgisinden güç aldığım eőim Hatice Ziyrek'e, varlığı ile hayatımıza bambaŐka bir renk katan oğlum Yusuf Eren Ziyrek'e, değerli dostlarım İlker Tekkeőin, Funda Helvacıoğlu ve tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teőekkürler.

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	4
2. ÖZET	6
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	7
3.1 Mitral Anüler Kalsifikasyon	7
3.2 Arter Duvarının Yapısı ve Endotel	10
3.2.a Normal Endotel Dokusunun Yapısı	10
3.2.b Normal Endotel Dokusunun Görevleri	12
3.2.c Vazodilatatör Mediyatörler	15
3.2.d Vazokonstriktör Mediyatörler	17
3.2.e Endotel Fonksiyon Bozukluğu	18
3.2.f Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi	20
3.3 Karotis İntima Mediya Kalınlığı	24
3.4 Fetuin - A ($\alpha 2$ Heremans – Schmid Glikoproteini)	26
4. AMAÇ	28
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
5.1 Hasta Seçimi	29
5.2 Çalışma Protokolü	29
5.3 Biyokimyasal İncelemeler	30
5.4 Serum Fetuin-A Düzeyi Tespiti	30
5.5 Ultrasonografik İncelemeler	31
5.6 İstatistiksel Analiz	35
6. BULGULAR	36
6.1 Demografik Veriler	36
6.2 Ekokardiyografik Veriler	38
6.3 Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması ...	38
6.4 Korelasyon Analizleri	41
6.5 Regresyon Analizleri	43
7. TARTIŞMA	46
8. SINIRLAMALAR	55
9. SONUÇ	55
10. KAYNAKLAR	57

1. KISALTMALAR :

KVH :	Kardiyovasküler hastalık
KAH :	Koroner arter hastalığı
KİMK:	Karotis intima mediya kalınlığı
H/E:	Hematoksilen/Eosin
MAK:	Mitral anüler kalsifikasyon
AV :	Atrioventriküler
DM:	Diyabetes mellitus
KKY:	Konjestif kalp yetersizliği
Ark :	Arkadaşları
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
Ak:	Asetilkolin
EDRF:	Endothelium derived relaxing factor
NO:	Nitrik oksit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
ADP:	Adenozin difosfat
ATP:	Adenozin trifosfat
EKHF:	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
NOS:	Nitrik oksit sentaz
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
HT:	Hipertansiyon
AUV:	Akımla uyarılan vazodilatasyon
EBVY:	Endotel bağımlı vazodilatatör yanıt
NBVY:	Nitrogliserine bağılı vazodilatatör yanıt
RHF:	Reaktif hiperemi fazı
PKG:	Perkütan koroner girişim
TTE:	Transtorasik ekokardiyografi
BKİ:	Beden-kitle indeksi
EKG:	Elektrokardiyografi
EF :	Ejeksiyon fraksiyonu
KABG:	Koroner arter bypas girişimi

NSTEMİ:	ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
Mİ:	Miyokard infarktüsü
BÇ:	Bazal çap
NUV:	Nitratla uyarılan vazodilatasyon
hsCRP:	High sensitive C reactive protein
BUN:	Kan üre azotu
AKŞ:	Açlık kan şekeri
ELISA:	Enzyme linked immunosorbant assay
HRP:	Horse raddish peroxidase
GFR:	Glomerular filtration rate
SS:	Standart sapma
ROC:	Reciever operator curve
SPAB:	Sistolik pulmoner arter basıncı
CRP :	C reaktif protein
TNF:	Tumor necrosis factor
STEMİ:	ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü

2. ÖZET :

Giriş: Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapak anulusunun dejeneratif kalsifikasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Temel patoloji, mitral anulusda kollajen yapının fibröz yapıya dönüşümü, lipid birikimi ve ardından gelişen kalsifikasyondur. Koroner arter hastalığına (KAH) benzer şekilde MAK gelişiminde de aterosklerotik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. KAH' nda da endotel fonksiyonlarının bozulduğu ve karotis intima mediya kalınlığının (KİMK) arttığı gösterilmiştir. Plazma glikoproteinlerinden birisi olan fetuin-A, patolojik kalsifikasyonun en önemli inhibitörlerinden birisidir.

Amaç: Çalışmamızda; MAK ile kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, endotel fonksiyon bozukluğu, KİMK ve serum fetuin-A düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz kardiyoloji servisinde yatan ve koroner anjiyografi ile kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalar incelendi. Dahil edilme kriterlerine göre yaşları 45-86 arasında değişen (ortalama 64.9 ± 8.2), transtorasik ekokardiyografide MAK' ı olan 40 hasta ile olmayan 40 hasta, toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Endotel fonksiyonu, brakiyal arter ultrasonografisi ile endotel bağımlı vazodilatatör yanıt (EBVY) ve nitrat bağımlı vazodilatatör yanıt (NBVY) ölçümleri yapılarak değerlendirildi. Karotis arter ultrasonografisi yapılarak her iki taraftaki ana karotis arter posterior duvarından 3' er kez KİMK ölçüldü ve bu ölçümlerin aritmetik ortalamaları alındı. Hastalardan 12 saatlik açlık sonrası alınan kanlarda fetuin-A düzeyi ve diğer biyokimyasal parametreler bakıldı.

Bulgular: Demografik ve biyokimyasal veriler karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. MAK grubundaki ortalama EBVY kontrol grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. MAK grubundaki KİMK 1.13 ± 0.2 mm iken kontrol grubunda 0.94 ± 0.3 mm idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. MAK grubundaki ortalama serum fetuin-A düzeyi 2.9 ± 0.1 ng/ml iken kontrol grubunda 3.0 ± 0.2 ng/ml idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. EBVY ile serum fetuin-A düzeyi arasında güçlü derecede bir korelasyon saptandı. KİMK ile EBVY arasında güçlü derecede, serum fetuin-A düzeyi arasında ise orta derecede negatif korelasyon saptandı. HsCRP ile EBVY arasında güçlü derecede negatif korelasyon saptandı. Regresyon analizleri sonucunda serum fetuin-A düzeyi ve KİMK' nin MAK için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. Serum fetuin-A düzeyi için 2.93 ng/ml kestirim değerinin %72.5 duyarlılık, %62.5 özgüllükle, intima mediya kalınlığı için ise 1 mm kestirim değerinin %67.5 duyarlılık, %65 özgüllükle MAK tanısı koymada kullanılabileceği tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda; oluşumunda ateroskleroza benzer mekanizmaların rol aldığı MAK' ın, endotel fonksiyon bozukluğu, KİMK ve serum fetuin-A düzeyleri ile ilişkili olduğunu bulduk. Bu bulgular MAK ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Ayrıca serum fetuin-A düzeyi ve KİMK' nin, MAK tanısı koymada kullanılabilecek bağımsız parametreler olduğunu saptadık. Sonuç olarak, ekokardiyografik inceleme ile kolayca tanısı konulabilen MAK' ın, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan KAH' nin erken belirteci olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Association of mitral annular calcification with endothelial dysfunction , carotis intima media thickness and serum Fetuin-A level

Introduction : Mitral annular calcification (MAC) is a disease characterized by the degenerative calcification of the mitral valve annulus. Basic pathology is the transformation of collagen structure of mitral annulus to fibrous structure, lipid deposition and then calcification. It's thought that atherosclerotic processes are playing role in the progression MAC, just like coronary artery disease (CAD). It's known that the endothelial dysfunction occurs in CAD and carotis intima media thickness (CIMT) is raised. Fetuin-A is one of the plasma glycoproteins which is the most important inhibitor of pathological calcification.

Objectives : In this study, we examined association between MAC and endothelial dysfunction, CIMT, and serum fetuin-A levels

Materials and Methods : Subjects are selected from our hospitalized patients, who had CAD proved with coronary angiography. According to the inclusion criteria, their ages were between 45-86 (mean $64,9\pm 8,2$) with 40 subjects having MAC in trans thoracic echocardiography and 40 subjects without MAC. Endothelial functions were assessed by endothelial derived vasodilatory response (EDVR), and nitrate derived vasodilatory response (NDVR) in brachial artery ultrasound. CIMT were measured from posterior wall of the bilateral common carotis artery with the help of ultrasonographic examination and average value was obtained. Serum fetuin-A and other biochemical parameters were examined in the 12 fasting blood.

Results : There were statistically significant difference in biochemical and demographic findings. EDVR was significantly lower in MAC group. Average CIMT in MAC group was $1,13\pm 0,2$ and $0,94\pm 0,3$ in control group. The difference was statistically significant. There was a strong positive correlation between EDVR and serum fetuin-A. There was a strong negative correlation between CIMT and EDVR, moderately negative correlation between CIMT and serum fetuin-A level. 2,93 ng/ml cut-off value for serum fetuin-A level can be used to diagnose MAC in % 72,5 sensitivity and %62,5 specificity. On the other hand 1 mm cut-off value for CIMT can also be used to diagnose MAC in % 67,5 sensitivity and %65 specificity.

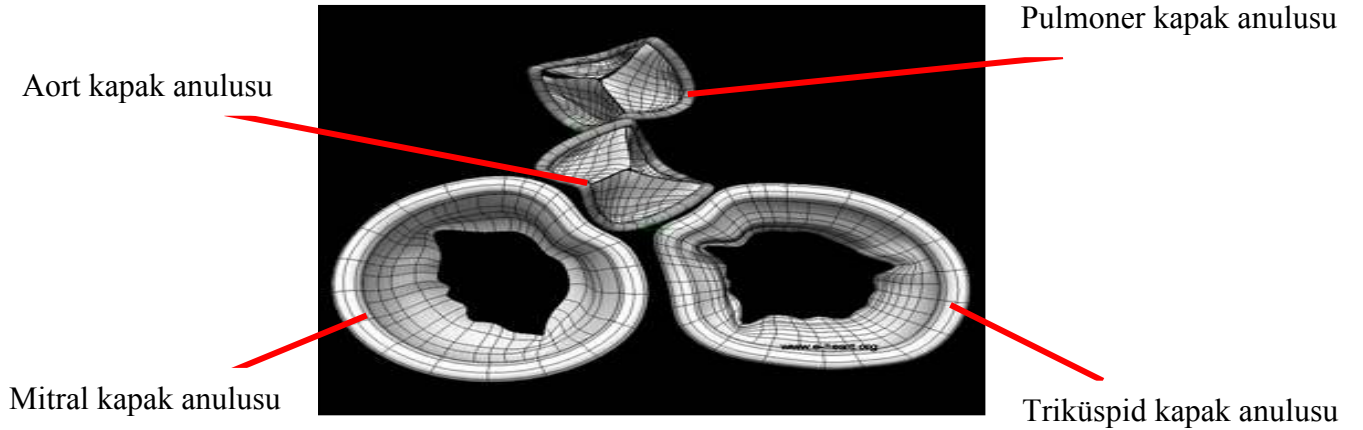
Conclusion : In this study, we confirmed that MAC development is a similar process with atherosclerosis. That may be because MAC is a form of atherosclerosis. MAC is closely related with CIMT and serum fetuin-A level. This finding can explain the relation between MAC and serum fetuin-A. On the other hand serum fetuin-A and CIMT can be used as independent parameter diagnosis of MAC. In conclusion, MAC can be diagnosed easily with echocardiography and can be used as an early determinant of CAD which is an increasing entity in the world.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :

20. yüzyıldan itibaren, tüm dünyadaki ortalama yaşam beklentisi tahmin edilenden daha hızlı yükselmeye başlamış ve buna paralel olarak da hastalıklarda ve ölüm nedenlerinde değişimler olmuştur. Bu değişimler sonucunda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık görülen ölüm nedeni haline gelmiştir. Yaklaşık 100 yıl önce, KVH' lara bağlı ölümler tüm ölümlerin % 10' unundan daha azını oluştururken, günümüzde bu oran % 30' a, gelişmiş ülkelerde ise yaklaşık % 40' a çıkmıştır¹. Ateroskleroza bağlı gelişen KAH, tüm KVH' lar içinde en sık görülen grubu oluşturur. Ateroskleroz; sadece koroner arterleri değil orta ve büyük çaptaki arterleri de tutabilen sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dünyada pek çok bilim adamı, ateroskerozu mümkün olan en erken evresinde tesbit etmek amacıyla, çeşitli tanı yöntemleri geliştirmektedir. Bunlar arasında MAK tespiti, endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, KİMK' nin ölçülmesi gibi yöntemler bulunmaktadır.

3.1 Mitral Anüler Kalsifikasyon :

Kalbin tabanında atriyoventriküler ve semilüner kapakların fibröz anulusları, interventriküler septumun membranöz kısmı, sağ ve sol taraftaki fibröz trigonlar bir araya gelerek kalbin fibröz iskeletini oluştururlar². Fibröz iskeletin merkezinde aort kapağı bulunur ve aort kapak anulusundan çıkan fibröz uzantılar diğer üç kapak anulusu için dayanak noktası oluşturur.



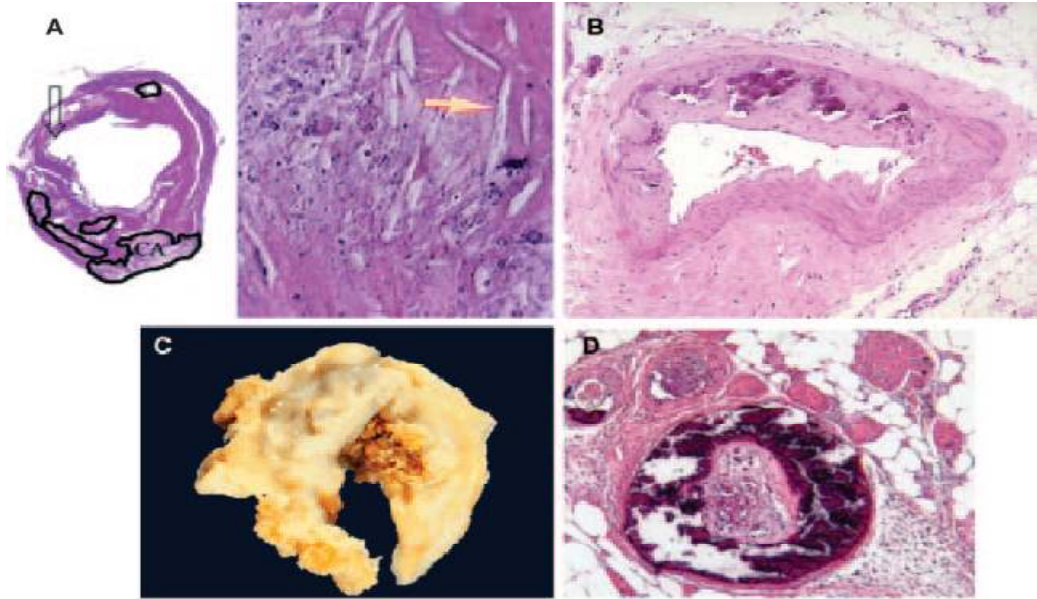
Şekil 1. Kalbin Fibröz İskeletinin transvers kesiti

Fibröz İskeletin Görevleri :

- ❖ Atriyal ve ventriküler miyokard dokusuna tutunma yeri,
- ❖ Atriyoventiküler ve semilüner kapaklara tutunma yeri,
- ❖ Atriyum ile ventrikül miyokardı arasında elektriksel izolasyonu sağlar.

Mitral anulus kalbin fibröz iskeletinin bir parçasıdır. Mitral kapak ön yaprakçığına sıkıca yapışan eyer şeklinde bir halkadır³. Arka yaprakçıkla olan ilişkisi bu kadar sıkı olmadığından mitral anulusun dilatasyonundan primer olarak arka yaprakçık etkilenir. Mitral anulus kardiyak siklus boyunca şekli ve boyutu değişen dinamik bir yapıya sahiptir⁴. Diyastol sırasında dairesel, sistol sırasında eliptiktir.

Klinik olarak kardiyovasküler sistemde 4 farklı türde kalsifikasyon görülebilmektedir : Aterosklerotik kalsifikasyon, mediyal arter kalsifikasyonu, kalp kapaklarının kalsifikasyonu ve kalsiflaksi⁵.



Şekil 2. Kardiyovasküler Sistemdeki Kalsifikasyon Türleri. **A-** Aterosklerotik kalsifikasyon. [Hematoksilen/Eosin(H/E) boyama]. Okla kolesterol kristalleri gösterilmiştir. **B-** Mediyal kalsifikasyon. (H/E boyama). **C-** Valvuler kalsifikasyon. Yoğun şekilde kalsifiye olmuş stenotik biküspid aorta. **D-** Kalsiflaksi. Hastanın uyluğundan izole edilen yüzeyel bir damarda görülen yoğun mediyal kalsifikasyon(H/E boyama)

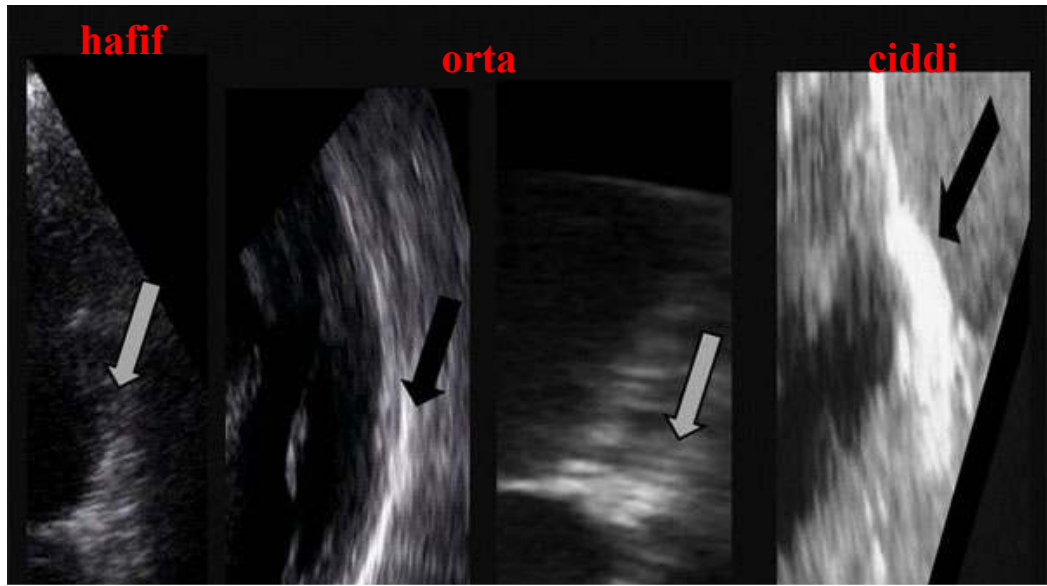
Mekanizmaları farklı olsa da damarlarda ve kalp kapaklarındaki kalsifikasyon, birbirleriyle iç içe geçmiş patolojik olaylar sonucunda gelişmektedir. Kalp kapaklarının kalsifikasyonu, mediyal ve aterosklerotik kalsifikasyona göre daha amorf ve organize olmadan gelişmektedir. Kalp kapaklarındaki kalsifikasyona neden olan primer uyarının kapak üzerindeki mekanik stres ve inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Kalp kapaklarının kalsifikasyonu, aslında osteogeneze çok benzer şekilde gelişmektedir. Mikroskopik olarak incelenen örneklerin pek çoğunda, lamellar kemik oluşumu görülür⁶. Endotel hasarına yanıt olarak kalp kapağı üzerinde ilk önce makrofajlar ve T- hücrelerinin infiltrasyonu görülür⁶. Daha sonra bu bölgelerin mineralizasyonu ile kalp kapaklarının özellikle anüler bölgelerinde veya yaprakçıkları üzerinde kalsifikasyon süreci başlamış olur.

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK), mitral kapağın fibröz halkasında kalsiyum ve lipid birikimi ile karakterize kronik, dejeneratif bir hastalıktır. İlk kez 1908 yılında, Bonninger tarafından tarif edilmiş ve atrioventriküler (AV) tam blok ile ilişkisi gösterilmiştir⁷. MAK, primer olarak posterior anüler bölgede görülür. Nadiren anterior yaprakçığa kadar uzanır. MAK' da gelişen ilk patolojik olay mitral anulusun kollajen yapısının fibriller yapıya dönüşmesidir⁸. Bu değişim anüler bölgede lipid birikimini, ardından küçük odaklar halinde başlayan kalsifikasyonu uyarır.

Mitral anüler kalsifikasyon, otopsi serilerinde en sık karşılaşılan kardiyak patolojilerden birisidir. Genel popülasyonda görülme sıklığı, % 3-8 arasındadır⁹. İleri yaşlarda, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda daha sık görülür. Hipertansiyon, yaş, hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), obezite gibi risk faktörleri; hem KVH' lar hem de MAK için ortak risk faktörleridir^{10, 11, 12, 13}. İlk tarif edildiği günden bugüne yapılan çeşitli çalışmalarda; MAK' ın infektif endokardit¹⁴, KAH¹⁵, konjestif kalp yetersizliği (KKY)¹⁶, inme¹⁷ gibi klinik olaylarla ilişkisi saptanmıştır. Ayrıca MAK' nun mitral yetersizlik, triküspid yetersizliği, aort yetersizliği, aort stenozu, kalınlaşmış aortik kapaklar, sol atriyum genişlemesi ve sol ventrikül hipertrofisi gibi yapısal anormallikler ile de anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸. İleri derecede kalsifikasyon gelişen durumlarda, özellikle mitral yaprakçıkların bazal kısımlarının hareketini

engelleyerek, hem yaprakçıkların açılımını hem de koaptasyonunu bozabilir. MAK'a bağlı, mitral kapakta gradiyent artışı az da olsa bildirilmiştir. Fakat, ciddi MAK varlığındaki asıl problem mitral yetersizliği gelişmesidir. Ayrıca, ciddi MAK varlığında ileti sisteminde kalsiyum birikimi ve ileti bozuklukları da görülebilir. MAK' lı hastaların % 50' sinde kalsifik aort darlığı görülebilmektedir¹⁹. Dahası, MAK hastalarının % 0,6' sında özellikle posteriyor bölgedeki ciddi kalsifikasyon alanında kazeöz nekroz gelişmesi sonucu intrakardiyak kitlelerle karışabilen tümör benzeri lezyonlar oluşabilir⁹.

Mitral anüler kalsifikasyon ekokardiyografik olarak 3 gruba ayrılabilir: Mitral anülüsteki kalsifikasyon 1-2 mm ise hafif, 2-5 mm ise orta, 5 mm den kalın ise ciddi MAK olarak sınıflanabilir.



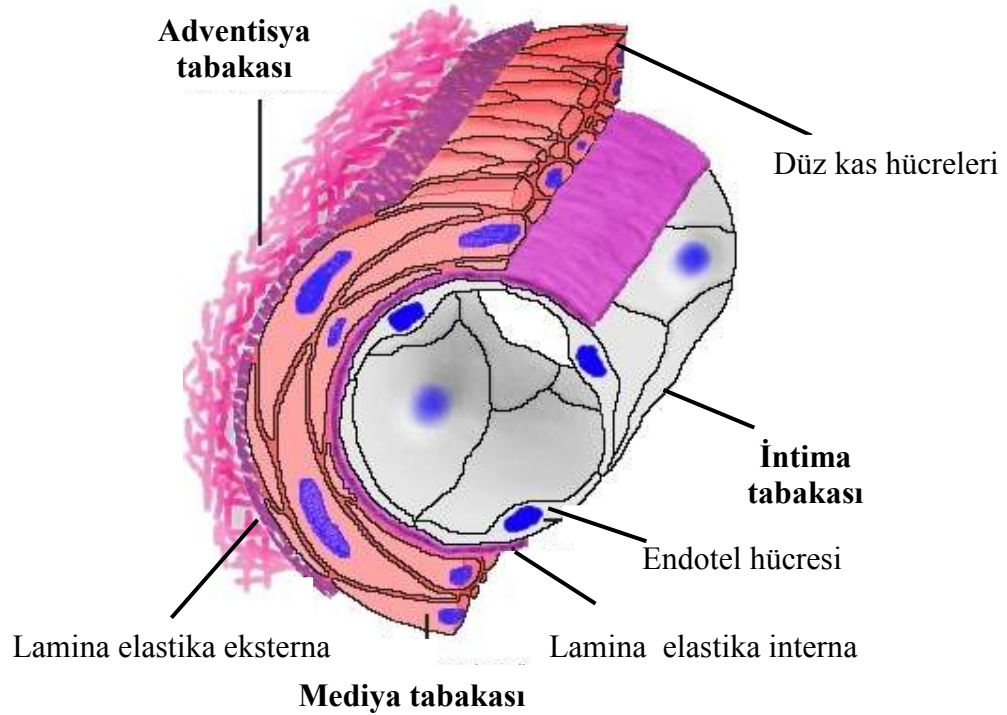
Şekil 3. Mital Anüler Kalsifikasyonun Ekokardiyografik Sınıflaması

3.2 Arter Duvarının Yapısı ve Endotel:

3.2.a Normal Endotel Dokusunun Yapısı:

Bir arter duvarının kesitinde histolojik olarak birbirinden farklı 3 tabaka ve bu tabakaları birbirinden ayıran 2 elastik lamina dokusu bulunur. Arter lümenine en

yakın tabaka intima tabakasıdır. İntima tabakası, düz kas hücrelerinin desteklediği mediya tabakasından “lamina elastika interna” adı verilen “fenestre” (penceremsi) elastik liflerle ayrılır. Mediya tabakasının mekanik özellikleri; temel olarak periferik elastik arterlere benzer ve konsantrik olarak dizilmiş elastik lamina tabakaları arasındaki kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. En dıştaki adventisya tabakası ise, başlıca fibroblastlardan ve kollajen dokudan oluşmuştur²⁰.



Şekil 4. Arter Duvarının Yapısı

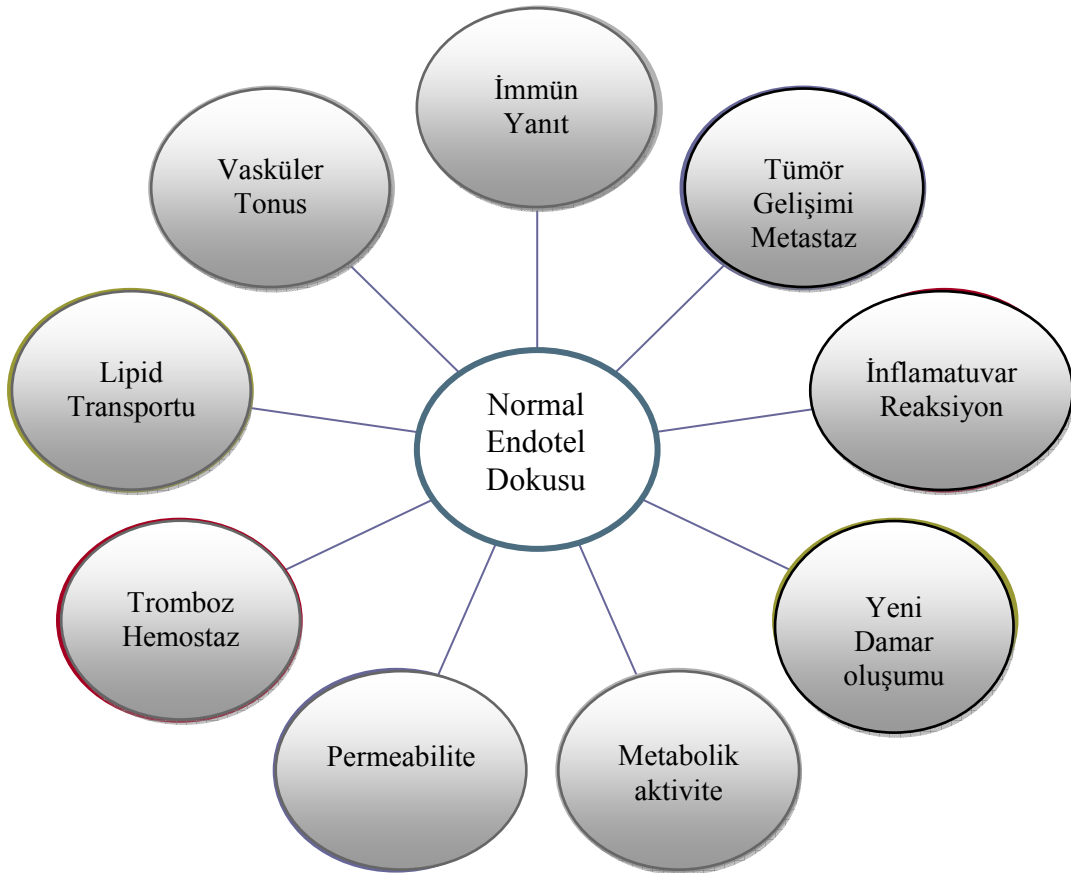
Endotel hücreleri, intima tabakasının temel yapı taşlarıdır. Endotel; tek sıralı yassı endotel hücrelerinden oluşan, tüm vasküler yapıların içini döşeyen, damar düz kas tabakası ile damar lümeni arasında yerleşen hücre tabakasıdır. Endotel, damarın kan ile temas eden yüzeyini oluşturur. Endotel hücrelerinin vasküler homeostasis üzerindeki kritik etkisi, arteriyel hastalıkların patogenezinde hayati rol oynar²¹.

Erişkin bir insanda tüm endotel dokusu, $1-6 \times 10^{13}$ hücreden oluşur. Yaklaşık 1 kg ağırlığında olup 6 tenis kortu büyüklüğünde yüzey alanına sahiptir²². 20. yüzyıl başında endotelin kan ile trombotik damar yüzeyi arasında sadece mekanik bir

bariyer olduğu düşünülürken bugün artık vasküler tonusu, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini, hücrelerin çoğalmasını düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt verebilen bir doku olduğu anlaşılmıştır²³.

3.2.b Normal Endotel Dokusunun Görevleri :

Endotel; kan ile damar duvarı arasındaki kritik yeri işgal eden, birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin ve endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Endotel damar tonusunun devamlılığı, trombosit ve lökosit adezyonunun inhibisyonu, düz kas hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve damar duvarında okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) birikiminin bloke edilmesi gibi fonksiyonlara sahiptir.



Şekil 5. Endotel Dokusunun Görevleri

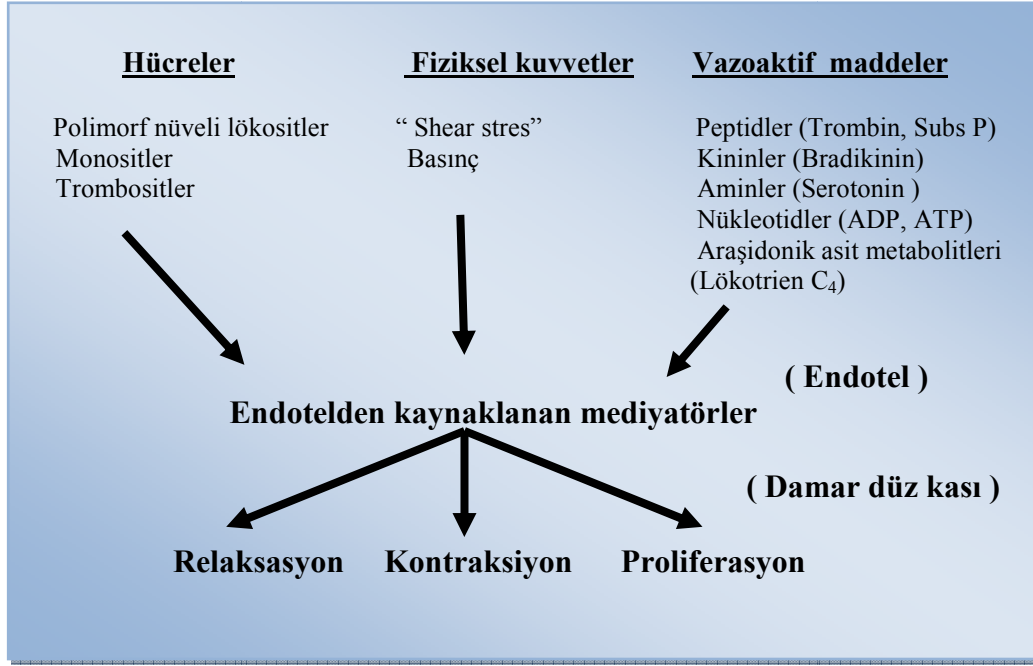
Endotel dokusundan salgılanan mediyatörlerin damar sağlığı üzerindeki etkisi, aslında hem iyi hemde kötü olabilir. İyi ve kötü arasındaki mükemmel denge, normal endotel fonksiyonunun temelini oluşturur.



Şekil 6. Endotelin Vasküler Homeostasis Üzerindeki Etkisi

Vazomotor Tonus Kontrolü :

1980 öncesinde damar tonusunu düzenleyen temel mekanizmanın mediya tabakasındaki düz kas hücreleri üzerinde etki gösteren nörohumoral faktörler olduğu düşünülmekteydi. 1980 yılında, Furchgott ve Zawadzki; endotel kaynaklı gevşetici faktörün (EDRF: Endothelium derived relaxing factor) vasküler tonus üzerine olan etkilerini tespit etmişlerdir²⁴. 1986 yılında Louis İgnarro; EDRF ile nitrik oksit (NO) gerek vazodilatör, gerekse diğer özellikleri açısından tamamen benzer olduğu, EDRF nin NO olduğunu ispatlamıştır²⁵. Bugün artık endotel dokusunun fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak vasküler hemodinamiyi etkileyen pek çok mediyatör salgıladığı bilinmektedir.



Şekil 7. Endotel Dokusunu Uyaran Faktörler

Endotel hücreleri ürettikleri çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör mediyatörler sayesinde, mediya tabakası üzerine etki ederek damar tonusunun lokal olarak düzenlenmesini sağlarlar. Böylece kan basıncı ve kan akımı kontrolüne katkıda bulunurlar (Tablo 1).

Vazodilatörler	Vazokonstriktörler
NO	Endotelin
Prostosiklin	Tromboksan A ₂
EKHF	Prostoglandin H ₂
Adrenomedullin	Anjiotensin II
Bradikinin	Serbest radikaller
Adenozin	Platelet aktive edici faktör (PAF)

Tablo 1. Endotelden Salgılanan Vazoaktif Mediyatörler

Endotelde üretilen mediyatörler yanında, dolaşımdaki bazı mediyatörler de damar tonusu üzerinde etkilidir. Asetilkolin (Ak)’nin endotel dokusundan NO salınımına

neden olduğu kanıtlandıktan sonra bradikinin, serotonin, adenzindifosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), vasopressin, endotelin, substans-P, trombin gibi bazı mediyatörlerin de endotelden; NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) ve prostosiklin salgılanmasına neden oldukları gösterilmiştir^{26,27}. Dolaşımdaki bu mediyatörlerin, endotel hücreleri dışında mediya tabakasındaki düz kas hücreleri üzerinde de reseptörleri vardır. Endotel üzerindeki reseptörler aracılığı ile vazodilatasyon oluştururlarken, düz kaslar üzerindeki reseptörlerin etkisi ile de vazokonstriksiyona neden olurlar. Görüldüğü gibi birçok vazoaaktif mediyatörün damarlar üzerindeki net etkisi, endotel üzerindeki indirekt vazodilatatör etki ile mediya tabakası üzerindeki vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır.

3.2.c Vazodilatatör Mediyatörler :

Nitrik Oksit (NO) :

Eşlenmemiş bir elektron bulunduran yüksüz bir moleküldür. Yüksüz olduğu için tüm membranlardan kolayca geçer ve eşlenmemiş bir elektrona sahip olduğundan hızla reaksiyona girer. Bu özellikleri nedeniyle mükemmel bir mesajcıdır. Yarı ömrü 20-30 sn dir. NO, L-arjininin guanidin N terminalinden nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi yardımıyla sentezlenir. NOS' ın Tip I(nöronal: nNOS), Tip II(indüklenebilen: iNOS), Tip III(endotelyal: eNOS) olmak üzere 3 alt tipi vardır. eNOS endotele spesifiktir.

Nitrik oksit yapımı, endotele bağımlı vazodilatasyonun temelini oluşturur. Pulmoner ve serebral arterlerde meydana gelir. NO, endotel hücresinde sentezlendikten sonra difüzyon yoluyla düz kas hücrelerine ulaşır hücre içindeki guanilat siklazı stimüle eder. Hücre içindeki siklik 3'5'- guanozin monofosfat (cGMP) artar ve vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur²⁸. NO, ayrıca damar lümenine doğru da salgılanır. cGMP bağımlı mekanizma ile trombositlerin ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu inhibe eder. Bu özellik, endotelin NO üretiminin azaldığı ateroskleroz gibi durumlarda klinik önem kazanır²⁹. Ayrıca, düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu inhibe eder^{30,31}. NO' in salınımı, çeşitli fiziksel ve humoral uyarılarla regüle edilir. NOS, endotelde sürekli

sentezlenir. Hücre zarının invajinasyonu ile oluşan ve kaveola olarak adlandırılan keseciklerde depolanır³². Kaveola, kolesterol ve sfingolipidlerden zengin, fosfolipidler yönünden fakirdir. Bu nedenle, hiperkolesterolemi gibi hücre zarı kompozisyonunda değişime yol açabilecek durumlar NOS aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Kan akımının hızlanması veya pulsatil olması durumunda NO salınımı artar. Çeşitli fiziksel ve kimyasal faktörler NO salınımını uyarırlar (Tablo 2).

FİZİKSEL	KİMYASAL
Arter duvarında kan akımının oluşturduğu yüzey gerilimi lokal olarak NO salınımına neden olur	<u>Dolaşımdaki hormonlar</u> Katekolaminler(noradrenalin, Ak) <u>Damar duvarında oluşan otokoidler</u> Bradikinin, histamin, endotelin <u>Trombositlerden salınan mediyatörler</u> Serotonin, ADP <u>Koagülasyon sırasında oluşanlar</u> Trombin

Tablo 2. NO Salınımını Uyarın Faktörler

Prostosiklin (PGI₂) :

Siklooksijenaz enzimi yoluyla araşidonik asitten sentezlenir. NO' den farklı olarak damar düz kas hücrelerinde bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile vazodiyatasyon oluşturur. PGI₂ Reseptörlerinin bulunmadığı arteryel yataklarda endotele bağılı vazodilatasyonda rol oynamaz³⁵. Hedef hücrelerde NO ile sinerjik etki gösterir. PGI₂ endotel hücrelerinde NO salınımını artırır. Damar düz kas hücrelerinde ise NO, PGI₂ aktivitesini artırır.

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF) :

Kimyasal yapısı net olarak bilinmemektedir. NO' in tersine rezistans arterler üzerine etkisi büyük damarlardaki etkisinden çok daha fazladır. Periferik vasküler rezistans ve lokal hemodinamik regülasyon üzerine belirgin etkisi vardır.

Adenozin ve Nükleotidler :

Adenozin ve nükleotidler (ATP, ADP), kan akımı artışı veya trombüs oluşumu gibi uyarılarla endotelden salgılanırlar. Adenozinin düz kaslardaki P1 reseptörlerine bağlanması ile vazodilatasyon oluşur. Ayrıca adenozinin hem endotel hücrelerinde, hemde düz kas hücrelerinde P2 reseptörü vardır. Endoteldeki P2 reseptörünün uyarılması, prostosiklin üretimi ile vazodilatasyona, düz kas hücrelerindeki P2 reseptörünün uyarılması ise vazokonstriksiyona neden olur.

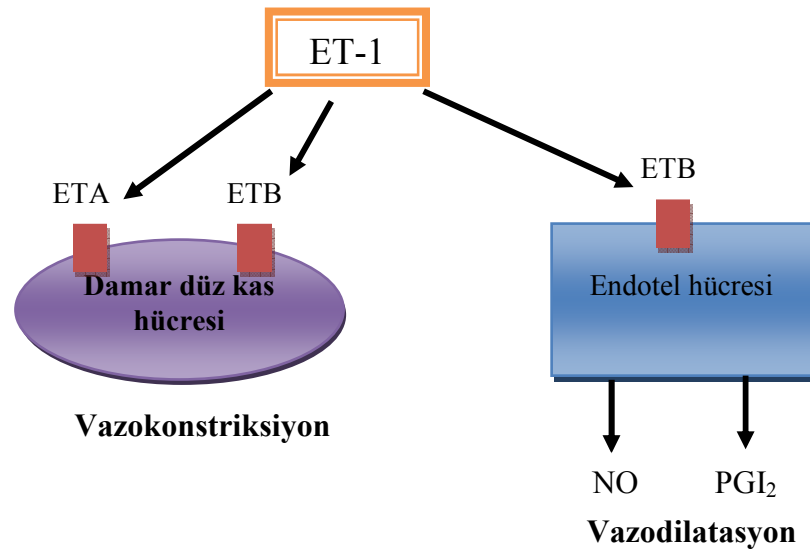
Bradikinin :

Bradikinin, kinin ailesinin üyesi bir doku hormonudur. Endotel hücreleri üzerindeki B₂ kinin reseptörleri üzerinden etkisini gösterir ve NO sentezini artırır. Bu şekilde bradikinin indirekt vazodilatasyona neden olur³³. Ayrıca B₂ reseptörleri aracılığı ile direkt düz kas gevşemesine neden olabilir.

3.2.d Vazokonstriktör Mediyatörler :

Endotelinler :

Bilinen en potent endojen vazokonstriktör olarak tanımlanmıştır³⁴. ET-1, ET-2, ET-3 olmak üzere 3 alt grubu vardır. Yalnızca ET-1 endotel hücrelerinden salgılanır.



Şekil 8. ET-1 Reseptörleri ve Oluşturdukları Etki

Endotelin-1, düz kas hücrelerindeki ET-A ve ET-B reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyona neden olur. Endotel hücresindeki ETB reseptörlerine bağlanması ile de NO ve PGI₂ salgılatılarak vazodilatasyona neden olur. ET-1 in yapımının ve salgılanmasının en potent düzenleyicisi kan akımıdır. Kan akımının arttığı durumlarda endotel hücresi üzerinde yüzey gerilimi artarak NO sentezi ve salgısında artışa yol açar.

Anjitenin II :

Endotel hücresi üzerindeki AT1 reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Anjiotenin II damar düz kas hücrelerinde katekolaminlere yanıtı artırır, süperoksit anyon yapımını artırır, NO yapımını azaltır ve ET-1 sekresyonunu artırır.

Prostaglandinler :

Vazokonstriktör prostoglandinler prostoglandin H₂ (PGH₂) ve tromboksan A₂ (TxA₂) araşidonik asitin siklooksijenaz yoluyla metabolizması sonucu oluşur. Damar düz kas hücrelerindeki endoperoksit ve tromboksan reseptörleri üzerine etki ederek vazokonstriksiyona neden olurlar. Normal şartlar altında az miktarda oluşan vazokonstriktör prostoglandinlerin etkileri NO, PGI₂, EKHF ile nötralize edilir.

3.2.e Endotel Fonksiyon Bozukluğu :

Endotel fonksiyon bozukluğu, vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda kritik rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Bu durumda endotel dokusu fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel fonksiyon bozukluğu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar.

Klinik olarak tespit edilebilen ilk bulgusu endotel fonksiyon bozukluğu olan inflamasyon, aterotrombozun tüm basamaklarında rol oynar³⁵. Endotel

tabakasında aterosklerotik plakların oluşumu ile bu plakların rüptürü sonucu gelişen akut koroner arter tıkanması arasındaki kritik patofizyolojik bağlantıyı sağlayan süreçtir. Aterogenezin ilk basamağı olan yağlı çizgilenmenin oluşumu; IL-1, “Tumor necrosis factor” (TNF), CRP gibi inflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile endotel hücrelerinde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması ve sonucunda lökositlerin subendotelyal bölgede birikmesi ile başlar. Daha sonra diğer inflamatuvar hücreler de bu bölgede birikir. Böylece daha sonraki evrelerde muhtemel KAH neden olacak aterosklerotik plak oluşmaya başlar. Bu plaklardan trombotik komplikasyonların gelişiminde de inflamasyonun rol oynadığı saptanmıştır³⁶.

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazodilatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterizedir. Bu duruma en iyi örnek NO’ dir. NO miktarındaki azalma, NO üretiminin azalması veya süperoksit anyonlarının üretiminin artması sonucu gelişebilir³⁷. NO lokal bir vazodilatördür. Bu durumda, endotel kaynaklı vazokonstriktörler artar. Bu dengesizliğin etkisi endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasıdır. Bunun yanında, trombosit adezyonunu, agregasyonunu, düz kas hücre çoğalmasını ve endotel ile lökositlerin etkileşimini inhibe ettiğinden, NO aktivitesinin azalması aterogenezin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir³⁸.

Endotel fonksiyon bozukluğu; koroner risk faktörleri, anjiyografik olarak tanısı konmuş KAH ve akut koroner sendrom ile ilişkili bulunmuştur³⁹. Koroner ve periferik arter hastalarında, endotele bağımlı vazodilatasyonun bozulmasının kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁰. Endotel fonksiyon bozukluğunun en sık sonucu ateroskleroz olduğundan, birçok çalışma bunu konu edinse de endotel fonksiyon bozukluğunun, sadece aterosklerozun erken belirteci olduğunu düşünmek doğru değildir. Sağlıklı endotel, kardiyovasküler sistemin kontrolünde merkezi rol oynar. Bu nedenle aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de önemli rol oynar.

Aterosklerotik Risk Faktörleri :

Hipertansiyon
Sigara
Hiperkolesterolemi
Diyabet
Erkek cinsiyet
İleri yaş
Ateroskleroz için aile öyküsü
Menopoz

Kronik Enfeksiyonlar :

Herpes virüs
Sitomegalovirüs
Respiratuvar sinsisyal virüs
Helikobakter pilori
Clamidia pnomoni

Çevresel Faktörler :

Hipoksi
Türbülant akım
Oksidan maddeler

Genetik Faktörler :

Hiperhomosisteinemi
Lipoprotein (a)
Ailesel hiperkolesterolemi
Hipertrigliseridemi
Endotel nitrik oksit sentetaz mutasyonu

Tablo 3. Endotel Fonksiyon Bozukluğuna Neden Olan Faktörler

3.2.f Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi :

Günümüzde klinik pratikte endotel fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan yöntemler endotele bağımlı vazoaktivite ve endotel fonksiyonlarının dolaşımdaki belirteçleri üzerinde yoğunlaşmıştır.

NO' e BAĞLI VAZOMOTOR AKTİVİTENİN BAZI FONKSİYONEL TESTLERLE ÖLÇÜLMESİ
<ul style="list-style-type: none"> ✓ İnvaziv koroner testi ✓ İnvaziv ön kol testi : Pletismografi metodu ✓ Noninvaziv koroner testi : Pozitron emisyon tomografi ✓ Noninvaziv ultrason metodu : Akıma bağımlı vazodilatasyon
ENDOTEL FONKSİYONUNUN DOLAŞIMDAKİ BELİRTEÇLERİ
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Asimetrik dimetilarjinin (NOS' un endojen inhibitörü) ✓ Endotelin-1 (ET-1) ✓ Von Willebrand Faktör (vWF) ✓ Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ✓ Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
ADEZYON MOLEKÜLLERİ
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ✓ Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ✓ Trombosit endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1) ✓ E-selektin ✓ P-selektin
PLAZMA ve İDRARDA NO ve METABOLİTLERİNİN DİREKT TAYİNİ

Tablo 4. Endotel Fonksiyonlarını Değerlendirme Yöntemleri

Nitrik Oksit'e Bağlı Vazomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi :

İnvaziv Koroner Test :

Endotelin damar tonusu üzerindeki etkisinin anlaşılmasından sonra ilk kez Ludmer ve ark. "Ak" i intrakoroner olarak vererek koroner damar tonusu üzerindeki etkisini incelemişlerdir⁴¹. Bu çalışmada "Ak" e verilen yanıtın normal koronerlerde vazodilatasyon, KAH olanlarda vazokonstriksiyon olduğu saptandı. Serotonin, bradikinin, substans P gibi reseptör yoluyla endotel bağımlı vazodilatasyon yapan ajanlar ve egzersiz, mental stres, soğuk stresi gibi sempatik tonusu veya kan akımını arttıran uyarılar ile de benzer çalışmalar yapılmıştır⁴². Fakat, "Ak" kullanılarak yapılan test, endotelin vazomotor tonus üzerine etkisini

değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemin direkt kantitatif değerlendirme, endotelial agonist veya antagonist, doz - yanıt ilişkisini gösterebilmesi, bazal endotel yanıtının ölçülebilmesi, işlem sırasında intrakoronar Doppler ile akım ölçümü yapılabilmesi ve en yüksek olasılıkla ateroskleroz gelişecek damar yatağının incelenebilmesi gibi avantajları olmakla beraber, sadece kardiyak kateterizasyon yapılan hastalara uygulanabilmesi, invaziv ve pahalı bir yöntem olması önemli dezavantajlarıdır⁴³.

İnvaziv Ön kol Testi (Pletismografi Metodu) :

Endotel vazomotor fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan başka bir yöntem ise, brakial arter kateterizasyonu eşliğinde venöz pletismografi yapılmasıdır. Bu yöntemle brakial artere direkt olarak verilen ajanın kan akımı üzerine etkisi incelenir. Test, ön koldaki volüm değişikliğinin civa gerilimli ölçek (Mercuri strain gauges) ile ölçülmesine dayanmaktadır. Bu yöntemle asıl olarak rezistans arterler değerlendirilir⁴⁴. Bazal endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi, agonist veya antagonist ajanın doz – yanıt ilişkisinin gösterilmesi, koroner anjiyografiye göre daha az invaziv olması gibi avantajları vardır. Brakial arter kanülasyonu ile ilgili komplikasyonlar ise yöntemin dezavantajlarıdır.

Noninvaziv Koroner Testi (Pozitron Emisyon Tomografisi) :

Pozitron emisyon tomografisi yöntemi ile miyokardiyal kan akımı ve metabolik aktivitenin kantitatif değerlendirilmesi yapılabilmektedir⁴⁵. Kan akımının istirahatte ve dipridamol veya adenosin gibi farmakolojik bir ajanla stimülasyonundan sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir⁴⁶. Miyokard kan akımındaki artış, farmakolojik ajanlarla indüklenen artışın ve akıma bağlı vazodilatasyonun ortak bir sonucu olup kısmen endotel fonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İnvaziv olmaması ve aynı hastada tekrarlanabilmesi avantajlarıdır. Maliyetinin yüksek olması ve sayılı merkezlerde uygulanabilmesi ise dezavantajlarıdır.

Noninvaziv Ultrason Metodu (Akıma Bağımlı Vazodilatasyon Metodu) :

Endotel fonksiyon bozukluğunun sistemik tutulumu nedeniyle, periferik arterlerin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi gerçeğe yakın birebir bilgi

sağlamaktadır. İlk kez 1992 yılında, Celermajer ve ark. tarafından femoral ve brakial arterlerde akımla uyarılan vazodilatasyonun (AUV) değerlendirilmesi amacıyla tanımlanmış bir yöntemdir. Bu yöntem, koroner endotel fonksiyonlarının invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum göstermektedir⁴⁷. Brakial arterin kolay ulaşılabilir yerleşimi endotel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi için idealdir. Brakial arterden tespit edilen endotel fonksiyon bozukluğunun derecesinin, KAH risk faktörleri ve KAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁸. Bunun yanında AUV derecesi, gelişebilecek major kardiyovasküler olayları öngörmeye kullanılabilir⁴⁹.

Akımla uyarılan vazodilatasyon, endotel bağımlı bir işlem olup orta büyüklükteki musküler arterlerin yüzey gerilimine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemi ve EBVY' ı ölçmektedir. Bu yöntemle, tansiyon aletinin manşonu kan akımını kesecek şekilde 5-10 dakika şişirilmiş şekilde tutulur. Kan akımının kesilmesi, distal damar yatağında iskemiye yol açar. Oluşan bu iskemiye yanıt olarak vazodilatasyon gelişir. Manşonun indirilmesi ile kan akımı artar. Bu akım artışı, bazale göre genişlemiş olan distal damar yatağına kanın hızlıca dolmasından kaynaklanır ve yaklaşık 15 saniye sürer. Bu süreye reaktif hiperemi fazı (RHF) denir. AUV, RHF' den sonra başlar ve 45-60 saniyede zirveye ulaşır. AUV, 90 saniyeden sonra ciddi şekilde azalır. Akım artışı ile oluşan bu vazodilatasyon cevabı, NO sentez inhibitörleri ile engellenebilmektedir. Ayrıca, endotel dokusu sıyrılmış damarlarda AUV oluşturulmadığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, akım artışı ile oluşturulan vazodilatasyon için anatomik ve fonksiyonel olarak normal endotel dokusunun bulunması şarttır. Ortam sıcaklığı, yemekler, bazı ilaçlar, sempatik uyarı, işlem öncesi yapılan fiziksel aktivite gibi faktörler AUV' u etkileyebilmektedir.

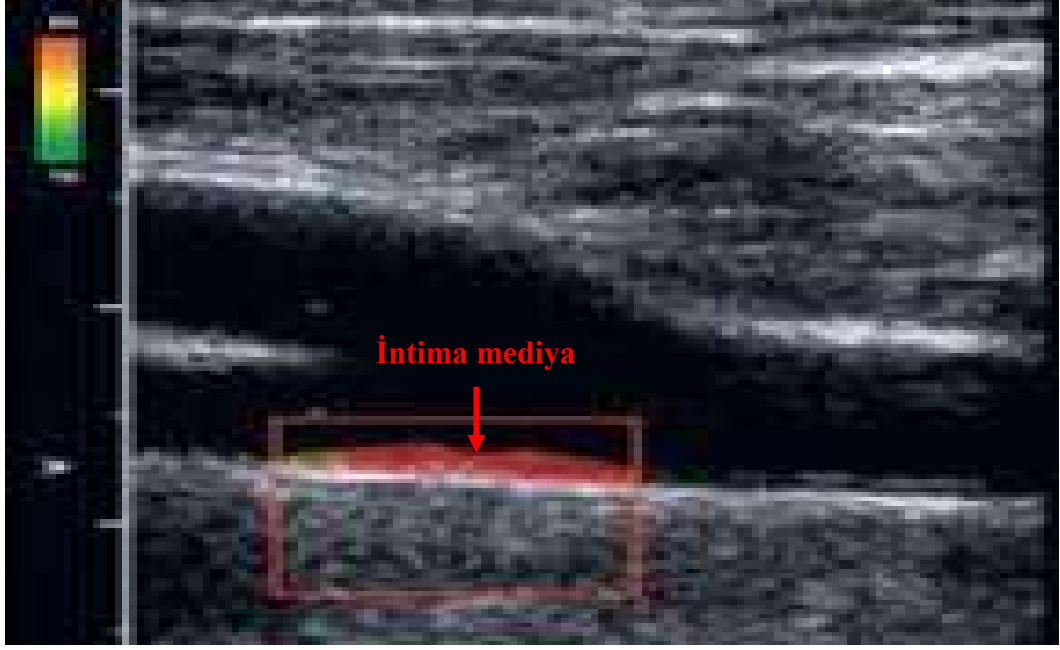
Ölçüm için brakial arter dışında radyal, aksiller veya yüzeyel arterlerde kullanılabilir. Fakat, çapı 2,5 mm' den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 5 mm' den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır^{50,51}. Nitrogliserin, düz kaslar üzerinde direkt vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas hücrelerinin içine giren nitrogliserinden, NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücresine ihtiyaç yoktur. Tersine bu

sayede endotel fonksiyon bozukluğunun neden olduğu vazokonstriksiyon düzelir⁶⁸. Bu nedenle nitratların damar üzerindeki vazodilatatör etkisine NBVY denir

Vazomotor fonksiyonun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi noninvaziv, komplikasyon riski olmayan bir yöntemdir. AUV' den sorumlu asıl faktör NO' dir. Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik kişilerin değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Uygulama gücüğü, ultrasonografiyi yapan kişinin deneyimine bağlı olması, biyolojik sirkadiyan ritimden etkilenmesi, arter çapına göre iyi sinyal ve görüntü alınamaması ise dezavantajlarıdır.

3.3 Karotis İntima Mediya Kalınlığı :

İntima mediya kalınlığı endotel hücrelerini, bağ dokuyu, düz kas hücrelerini ve aterosklerotik plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir⁵². İntima mediya kalınlığı ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B- mod ultrason kullanılarak ölçülmüştür⁵³. Yüzeysel yerleşimleri, büyük ve hareketsiz olmaları ve görüntülenmelerinin kolaylığı nedeniyle son yıllarda intima mediya kalınlığı ölçümünde karotis arterler kullanılmaya başlanmıştır. B-mod ultrason ile yapılan ölçümlerde intima ve mediya tabakaları birbirinden ayırt edilemez. İntima mediya kalınlığı artışı, hem intima hemde mediya tabakasının kalınlaşması sonucunda oluşur⁵⁴. İntimanın kalınlaşmasından primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona sekonder gelişen düz kas hipertrofisi sorumludur. Günümüzde karotis intima mediya kalınlığı (KİMK)'nin yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçümü, anatomik ateroskleroz yayılımının ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan, girişimsel olmayan tekniklerden birisidir⁵⁵. KİMK'nın histopatolojik ölçümlerle iyi uyum göstermesi, kolay ve sık tekrarlanabilmesi nedeniyle son dönemlerde bilimsel çalışmalarda bu teknik sıkça kullanılmaktadır.



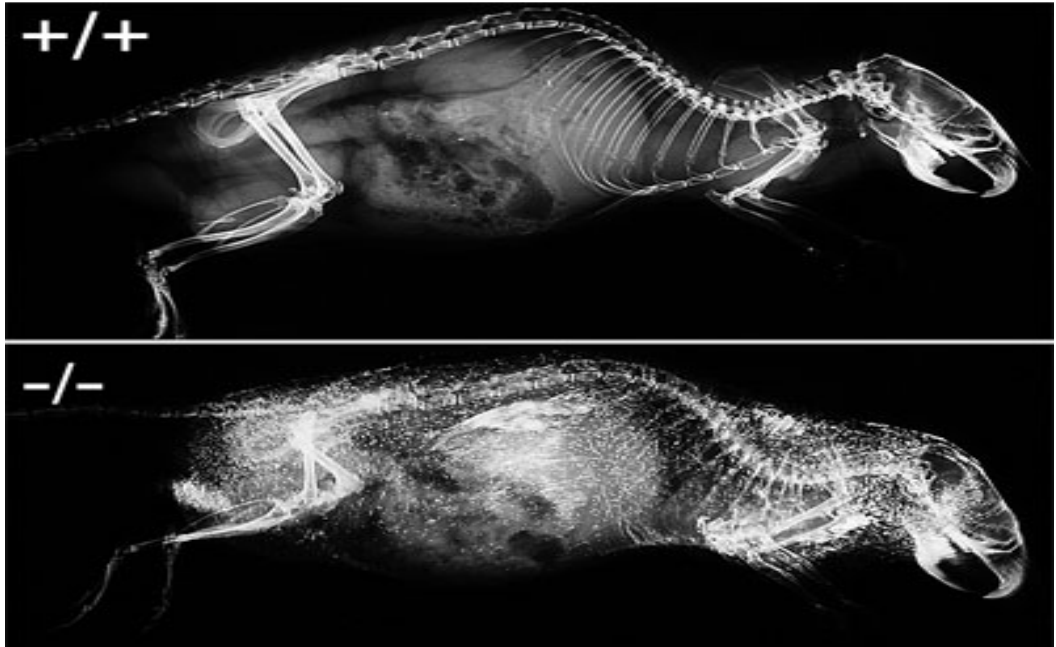
Şekil 9. KİMK' nın B-mod ultrason ile ölçülmesi

Karotis intima mediya kalınlığının ölçülmesi kalp ritminden etkilenmediğinden ölçüm öncesi antiaritmik ilaçların kesilmesine gerek yoktur. KİMK ölçümü, diyastol sırasında lümen çapının en dar, intima mediya kalınlığının en fazla olduğu yerden yapılır⁵⁶. Sağlıklı bireylerde KİMK 0,25-1,0 mm kabul edilir⁹¹. KİMK yaşla ilişkilidir. Her yıl 0,01-0,02 mm artış gösterir⁹¹. Bu nedenle yaşlılarda normal kabul edilen 1,0 mm sınırı, gençlerde normal kabul edilmez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da bazı bilim adamlarına göre gençlerde 0,75 mm üzeri anormal kabul edilmelidir. Bazı bilim adamları ise anormal diyebilmek için ölçülen değerin mevcut toplumun ortalama KİMK'nın üzerinde olması gerektiğini savunmaktadırlar⁵⁷. Karotis arterlerde meydana gelen aterosklerotik değişimler tüm vücuttaki aterosklerozun bir göstergesi olup, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olduğu kabul edilmektedir⁹⁰. Yapılan bir çok çalışmada; KİMK ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde inflamasyon göstergeleri olan fibrinojen, hsCRP, leptin, adhezyon molekülleri ile de KİMK'nın ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, KİMK'nın ölçülmesi asemptomatik aterosklerozun saptanması ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi amacıyla son zamanlarda klinik pratikte de sıkça kullanılan bir yöntem haline gelmiştir⁹¹.

3.4 Fetuin - A ($\alpha 2$ Heremans – Schmid Glikoproteini) :

Hepatositler tarafından üretilen plazma glikoproteinlerinden biridir. Yaklaşık 50 yıl önce tespit edilmiştir. 60 kDa ağırlığında olup plazma konsantrasyonu 0,4-1,0 g/l dir. Serum protein elektroforezinde $\alpha 2$ bandının baskın elemanı olarak yer alan bir negatif akut faz reaktanıdır⁵⁸. Fetuin-A, ard arda dizilen sistatin, prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörleri süper-ailesinin bir üyesidir. Yakın zamanda tespit edilen fetuin-B de, fetuin-A ile benzer boyut ve özelliklerdedir. Fakat, fetuin-A dan farklı olarak fetuin-B cinsiyet bağımlıdır ve serum düzeyi daha düşüktür⁵⁹.

Fetuin-A, plazmadaki en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Apatit kristallerinin oluşmasını ve dokularda birikmesini önler. Fetuin-A dan yoksun farelerde, intravasküler bölgede ve yumuşak dokularda şiddetli kalsifikasyon gelişir. Fetuin-A, ektopik kalsifikasyonu önlerken kemiklerdeki mineralizasyonu inhibe etmez.



Şekil 10. Fetuin-A üretemeyen fare (-/-) ile normal farenin (+/+) karşılaştırılması. Fetuin-A üretemeyen farede tüm vücutta yaygın kalsifikasyon odakları gözlenmektedir.

Kronik böbrek yetersizliği hastaları gibi vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunanlarda fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu saptanmıştır⁶⁰. Moe ve ark. yaptıkları çalışmada; fetuin-A düzeyi ile koroner kalsifikasyon arasında ilişki olduğunu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli rol oynadığını göstermişlerdir⁶¹. Başka bir çalışmada, Mehrota ve ark; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direkt bir ilişki olduğunu tespit etmiştir⁶².

Yapılan başka bir çalışmada ise; ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda fetuin-A düzeyi ile Agatston skoru (1990 yılında Agatston tarafından bulunan, bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen kalsiyum depozit sayısı ve depozitlerin yoğunluğunun kombinasyonu temeline dayanarak koroner arter kalsifikasyonunu gösteren skordur), mitral anüler kalsikasyon ve periferik vasküler kalsifikasyon arasında ters ilişki saptanmıştır⁶³. Ketteler ve ark. yaptığı çalışmada; bilinen KAH olan ve ciddi renal problemi olmayan hastalarda, serum fetuin-A düzeyleri ile MAK ve aort stenozu arasında ters ilişki saptanmıştır⁶⁴. Herman's ve ark. yaptığı başka bir çalışmada; diyaliz hastalarında aortik sertlik ile serum fetuin-A düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır⁶⁵.

Fetuin-A'nın başka bir özelliği ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu hem invivo hemde invitro ortamda inhibe etmesidir. Bu özellik fetuin-A'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır. Fetuin-A'dan yoksun farelerde insülin duyarlılığının arttığı ve diyetle indüklenen obezitenin düzeldiği gösterilmiştir⁶⁶. Ix ve ark. yaptığı çalışmada; KAH bulunan nondiyabetik, metabolik sendromlu hastalarda, fetuin-A düzeyindeki artış ile açlık kan şekeri ve kan basıncı haricindeki tüm metabolik sendrom tanı kriterleri arasında ilişki bulunmuştur⁶⁷. Bizde çalışmamızda fetuin-A düzeyinin MAK, endotel fonksiyon bozukluğu ve KİMK ile ilişkisini inceledik.

4. AMAÇ :

Yaş, HT, hiperlipidemi, DM, obezite gibi KVH risk faktörlerinin MAK gelişiminde rol oynadığı çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmış olmasına rağmen, literatürde MAK' ın endotel fonksiyon bozukluğu, KİMK ve serum fetuin-A düzeyi ile ilişkisini gösteren çok fazla sayıda çalışma yoktur. Biz çalışmamızda, MAK ile :

1. KVH risk faktörleri
2. Endotel fonksiyon bozukluğu
3. Karotis intima mediya kalınlığı
4. Serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi
5. Endotel fonksiyonu ile hsCRP seviyesi arasındaki ilişkiyi
6. Bu değişkenlerin kendi aralarındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER :

5.1 Hasta Seçimi :

Çalışmamızda 01.03.2008 ile 31.05.2009 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji servisinde yatan ve koroner anjiyografi ile kanıtlanmış KAH olan hastalar değerlendirmeye alındı. Dahil edilme kriterlerine göre, yaşları 45-86 arasında değişen (ortalama 64.9 ± 8.2), transtorasik ekokardiyografide (TTE) MAK' ı olan 40 hasta ile olmayan 40 hasta, toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 80 hastanın 55' i (%68) erkek, 25' i (%32) kadındı. MAK grubundaki 40 hastanın 27' si (%67) erkek, 13' ü (%33) kadındı ve yaş ortalamaları 65.6 ± 7.2 idi. Kontrol grubundaki 40 hastanın ise 28' i (%70) erkek 12' si (%30) kadındı ve yaş ortalamaları 64.3 ± 9.6 idi.

Dahil Edilme Kriterleri :

1. Koroner anjiyografi ile doğrulanmış KAH varlığı

2. TTE' da MAK tespit edilen ve edilmeyen olgular

Dışlanma Kriterleri :

1. Romatizmal kalp kapak hastalığı
2. Protez kalp kapağı
3. Kronik böbrek yetersizliği
4. Hiperparatiroidizm
5. Kalsiyum ve fosfor seviyesi yüksek olan hastalar
6. Konjenital kalp hastalığı
7. Kronik karaciğer hastalığı
8. Maligniteler
9. Aort kapak kalsifikasyonu (Kontrol grubu için)

5.2 Çalışma Protokolü :

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, beden-kitle indeksi (BKİ), KVH risk faktörleri ve mevcut tedavileri kaydedildi. Tüm hastalarda 12 saatlik açlık sonrası brakial venden venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden; total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve albumin düzeylerine hastanemiz biyokimya laboratuvarında, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeylerine ise hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında bakıldı. Aynı örneklerden elde edilen serumlar daha sonra fetuin-A çalışılmak üzere -80 °C' da saklandı. Tüm hastaların glomerular filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Tüm hastaların rutin TTE incelemesi yapıldı. B-mod ultrasonografik yöntem kullanılarak tüm hastaların brakial arter üzerinden endotel fonksiyonları değerlendirildi ve KİMK ölçüldü.

Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

5.3 Biyokimyasal İncelemeler :

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, hsCRP, albumin ölçümü için minimal turnike uygulaması ile brakıyal venden antikoagülsüz tüplere toplam 10 ml kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 5 dakika 4000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Tüm biyokimyasal ölçümler bu serumlarla yapıldı. Total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve albumin hastanemiz biyokimya laboratuvarında “Roche Hitachi Cobas 6000” cihazı kullanılarak enzimatik yöntemlerle ölçüldü. hsCRP ise hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında “Boeki Medical System Prestige 24i” cihazı kullanılarak immunoturbidimetrik yöntemle ölçüldü.

Erkekler için : $[(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık(kg)}] / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ şeklinde ifade edilen Mayo Klinik “Cockcroft-Gault” formülü ile GFR hesaplandı. Kadınlarda GFR hesaplamak için bu formülle bulunan değer 0.85 ile çarpıldı.

5.4 Serum Fetuin-A Düzeyi Tespiti :

Fetuin-A, “Enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA) testinde insana karşı fetuin-A özgül poliklonal antikorla kaplı 96 kuyucuklu plaklar kullanılır. Kuyucuklara eklenen standart, kalite kontrol ve dilüe serum örneklerinde bulunan fetuin-A bu antikorlarla bağlanır ve bağlanmayanlar yıkama yoluyla ortamdan uzaklaştırılır. ”Horse radish peroksidase” (HRP) konjuge, insana karşı poliklonal fetuin-A kuyucuklara eklenir ve inkübasyon sonrası yıkamanın ardından substrat (H_2O_2 ve TMB) eklenerek mavi renk oluşturan enzimatik reaksiyon sağlanır. Kuyucuklara eklenen asidik stop solüsyonu ile renk sarıya dönüşür ve kuyucuklar ELISA okuyucusunda 450 nm’de değerlendirilir.

Elde edilen değerler başlangıçta bağlanan fetuin-A miktarı ile orantılıdır. Dilüe edilen serum örneklerindeki fetuin-A değerleri standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplanır.

Fetuin-A analizi için hastalardan antikoagülsüz santrifüj tüplerine 5 ml hacminde tam kan alındı. Oda ısısında 20-30 dk içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde 4 ± 2 °C’ da 2000-3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumdan “Human Fetuin-A ELISA” yöntemine uygun miktardaki serum örnekleri ependorf kapaklı tüplere alınarak -80 °C’ da saklandı. Fetuin-A tayini için “Biovendor Research and Diagnostic Products” marka “Human Fetuin-A ELISA” kiti kullanıldı. Testin yapılacağı gün “fetuin-A ELISA” testi için serum örnekleri önce 1:100 (10µl serum+990 µl dilüsyon tamponu) oranında sulandırıldıktan sonra ikinci kez aynı oranda sulandırılarak, toplamda 1:10.000 sulandırılarak hazırlandı. “ELISA” kitinde mevcut liyofilize fetuin-A 1 ml dilüsyon tamponu içinde sulandırıldı ve elde edilen stok solüsyondan (100ng/ml) belirtilen şekilde sulandırmalar yapılarak standart solüsyonları (40 ng/ml, 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5ng/ml ve 2 ng/ml) hazırlandı. 100 µl standart, kontrol ve serum örnekleri kuyucuklara eklenerek 1 saat 300 rpm çalkalamada oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklar 3 kez 400 µl yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 100 µl konjugat solüsyonu eklenerek 1 saat 300 rpm çalkalamada oda sıcaklığında inkübe edildi. İkinci kez yıkamanın ardından 100 µl subtrat eklendi. 10 dakika oda sıcaklığı ve karanlıkta bekletildikten sonra reaksiyon stop solüsyonu ilavesinin ardından “Bio-tek Instruments ELx800” marka “ELISA” okuyucusunda 450 nm’de değerlendirildi.

5.5 Ultrasonografik İncelemeler:

Ekokardiyografik Değerlendirme :

Tüm hastalara, doktor tarafından istirahat halinde, 45° sol yan dekübitus pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-mode, iki boyutlu ve renkli akım Doppler kayıtları, “Siemens Acuson Sequoia C256” ve “General Electric Vivid 3” ekokardiyografi cihazları kullanılarak yapıldı. 2.5-3.5 MHz’lik transdüserler, gerektiğinde harmonik görüntüleme kullanıldı. Parasternal kısa ve uzun aks görüntüleri ile, apikal dört boşluk ve iki boşluk pozisyonunda, iki boyutlu görüntüleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sırasında eş zamanlı elektrokardiyografi (EKG) ve kalp hızı takibi yapıldı. Tüm ölçümler en az dört-beş kez tekrar edilip ortalamaları alındı.

Standart M-mode ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin önerilerine göre yapıldı ve interventriküler septum ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçüldü⁶⁸.

Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin önerilerine göre 17 segment modeline göre dikkatle incelendi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik volümleri ile, ejeksiyon fraksiyonu (EF); iki planlı apikal (2 ve 4 boşluk) görüntülerde, “modifiye Simpson” metodu kullanılarak hesaplandı⁶⁷. Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu; normal sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları, majör bölgesel kasılma kusurunun olmaması, EF'nin > % 50 olması olarak tanımlandı.

Apikal dört boşluk görüntüsünde, renkli Doppler kullanılarak mitral kapak, aort ve triküspit kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirildi. “CW Doppler” tekniği kullanılarak, pik triküspit yetersizlik akım hızı elde edildi ve “modifiye Bernoulli” denklemi yardımıyla sağ ventrikül-sağ atriyum arasındaki pik basınç gradiyenti hesaplandı. Bu değere sağ atrium basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) elde edildi⁶⁹. Sağ atrium basıncı subkostal pencereden inferiyor vena kavanın maksimum çapı ve inspiryumdaki kollaps derecesine göre hesaplandı⁷⁰. Pulmoner hipertansiyon SPAB \geq 40 mm Hg olması olarak tanımlandı⁷¹.

Mitral anüler kalsifikasyon; TTE' de, M-mod veya 2 boyutlu (parasternal-apikal) görüntülerde mitral yaprakçıkların tabanının 1 mm' den daha kalın, sistol ve diyastol boyunca değişmeyen ekojen bir band şeklinde görünmesi olarak tanımlandı. Transtorasik ekokardiyografide MAK saptanan hastalar 3 gruba ayrıldı. Mitral anülüsteki kalsifikasyonun kalınlığı, 1-2 mm arasında ise hafif, 2-5 mm arasında ise orta, 5 mm' den daha kalın ise ciddi MAK olarak sınıflandırıldı.

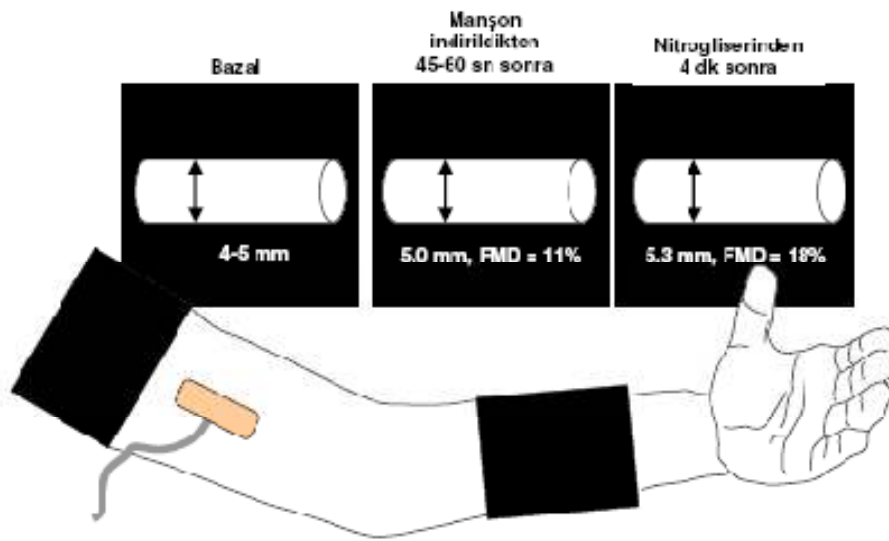
Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi :

Vasküler değerlendirmelerde standardizasyonu sağlamak amacıyla tüm ultrasonografik incelemeler “American Heart Association / American Collage of Cardiology” tarafından yayınlanan kılavuz temel alınarak yapıldı⁷². Buna göre ölçümler 8-12 saatlik açlık periyodunu takiben sabah saat 08:00-10:00 arasında,

az ışıklı, izole, sessiz bir ortamda, 20-25° oda sıcaklığında yapıldı. İncelemeden 1 gün önce tüm vazoaaktif ilaçlar kesildi. İşlemden 12 saat önce alkollü ve kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. B-mod ultrasonografik incelemeler General Electric Vivid-i ve Vivid-3 ultrasonografi cihazları ile 8 MHz lineer Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı.

İlk olarak, endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla hastanın sol kolu sabit pozisyonda ayarlandı. Brakiyal arter longitudinal planda antekubital fossanın 4-5 cm yukarisından görüntüledi. Çalışma boyunca hep aynı yerden görüntüleme yapabilmek için brakiyal arterin görüntülediği yer cilt üzerinde işaretlendi. Bütün damar çapı ölçümleri EKG'de R dalgasının başlangıcına denk gelen diyastol sonunda, ultrasonografi cihazının büyütme ve odaklanma özellikleri kullanılarak yapıldı.

Brakiyal arterde akım uyarımı yapabilmek için bir sfingomanometre antekubital fossanın yukarisına veya ön kola yerleştirilir. Bunun nedeni manşonun probun yukarisına yerleştirilmesi durumunda brakiyal arterde daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açabilmesidir. Manşonun probun aşağısına yerleştirilmesi durumunda ise brakiyal arter daha iyi görüntülenebilmektedir⁷³.



Şekil 11. Sfingomanometrenin ve Probu'nun Yerleşimi

Bizim çalışmamızda daha fazla hiperemi ve dilatasyon yanıtı elde edebilmek için sfingomanometre antekubital fossanın yukarısına yerleştirildi. İstirahatteki brakial arter çapı intimadan intimaya 3 kez ölçüldü ve bu ölçümlerin aritmetik ortalaması bazal çap (BÇ) olarak kaydedildi. Bazal brakial arter çapı ölçüldükten sonra hastanın kan basıncı ölçüldü. Sfingomanometre sistolik kan basıncının >50 mm Hg üzerine çıkacak şekilde şişirildi. Manşon bu şekilde 5 dakika süreyle şişirilmiş vaziyette tutuldu ve bu süre içinde basıncın belirlenen değerde tutulmasına dikkat edildi. Böylece, antegrad kan akımı kesilerek sfingomanometrenin şişirildiği bölgenin distalinde iskemi oluşturuldu. Bunun sonucunda distal rezistans arterlerde vazodilatasyon gelişti. Daha sonra manşon indirildi. Bazal brakial arter çapı ölçülürken işaretlenen yere prob tekrar yerleştirilerek manşonun indirilmesinden 1 dakika sonra brakial arter çapı intimadan intimaya 3 kez ölçüldü. Bu ölçümlerin aritmetik ortalaması alındı ve EBVY' nin değerlendirilmesi amacıyla AUV olarak kaydedildi.

$EBVY = [(AUV - BÇ) / BÇ] \times 100$ formülü ile hesaplandı⁷⁴.

Normalde sağlıklı genç bireylerde EBVY, koldan ölçüldüğünde >% 10, ön koldan ölçüldüğünde >% 6' dır⁵¹.

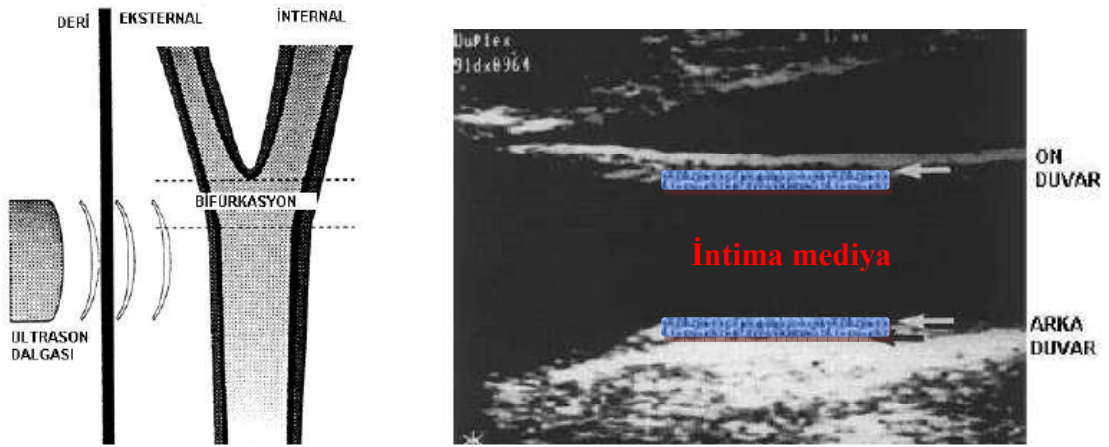
EBVY' değerlendirildikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek amacıyla nitrogliserin kullanıldı. NBVY' i değerlendirmek amacıyla 10 dakikalık istirahatın ardından daha önce işaretlenen yerden tekrar bazal brakial arter çapı 3 kez ölçülerek aritmetik ortalaması alındı. Daha sonra hastalara 400 µg "glyceryl trinitrate" SL sprej uygulandı. Yapılan çalışmalarda, nitrogliserin sonrası azami vazodilatasyonun uygulamadan 3-4 dakika sonra olduğu gösterilmiştir⁹⁴. Nitrogliserin uygulamasından 3-4 dakika sonra işaretlenen yerden brakial arter çapı 3 kez ölçülerek aritmetik ortalaması alındı ve nitratla uyarılan vazodilatasyon (NUV) olarak kaydedildi.

$NBVY = [(NUV - BÇ) / BÇ] \times 100$ formülü ile hesaplandı⁵¹.

Sağlıklı bireylerde nitrogliserinin brakial arteri yaklaşık %20 genişlettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁷⁴.

Karotis İntima Mediya Kalınlığının Değerlendirilmesi :

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra KİMK' nın değerlendirilmesine geçildi. Hasta sırt üstü yatırılıp, başı yastık vasıtası ile hafif ektansiyona getirilerek ilk olarak ana karotis arterden KİMK ölçümü yapıldı. Sol ana karotis arter distal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Ardından sol ana karotis arterin bifurkasyon öncesindeki proksimal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden manuel olarak üç kez KİMK ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Aynı ölçümler sağ ana karotis arter için de uygulandı. İstatistiksel analizde her bir karotis arter için ölçülen toplam 6 KİMK değerinin aritmetik ortalaması kullanıldı. KİMK ölçme işlemi sonlandırıldı.



Şekil 12. KİMK ölçümünün Şematik ve Ultrasonografik Görünümü

5.6 İstatistiksel Analiz :

Çalışmamızda sürekli değişkenler ortalama \pm Standart sapma (SS), kategorik değişkenler ise yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için

iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi (paired student t) kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için “Oneway Anova” testi kullanıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki “Pearson” korelasyon analizi ile yapıldı. Korelasyon analizi için “Pearson” korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı |0 ile 0.25| arasında olanlar düşük derecede, |0.25 ile 0.50| arasında olanlar orta derecede, |0.50 ile 0.75| arasında olanlar güçlü derecede, |0.75 ile 1| arasında olanlar çok güçlü derecede korele olarak tanımlandı. Çok değişkenli analizler lineer regresyon analizi ile yapıldı. Her iki modelinde anlamlılığı $p < 0.001$ di. Serum fetuin-A düzeyinin MAK gelişimini öngördürücü gücü, pozitif ve negatif prediktif değerleri “ Receiver operator curve” (ROC) analizi ile test edildi. Tüm hesaplamalar SPSS 16.0 “Statistical Package for Social Sciences” programı kullanılarak yapıldı.

6. BULGULAR :

6.1 Demografik Veriler :

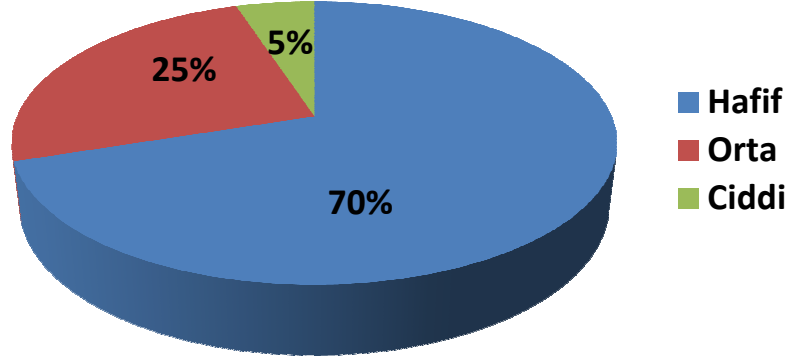
Çalışmaya alınan hastalara ait demografik veriler tablo 5 de gösterilmiştir. MAK ve kontrol grupları arasında; yaş, erkek cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BKİ, nabız basıncı, hipertansif hasta oranı, diyabetik hasta oranı, sigara kullanan hasta oranı, hiperlipidemisi olan hasta oranı, aile hikayesi, nitrat kullanımı, beta bloker kullanımı, ACE inhibitörü/anjiotensin reseptör blokeri kullanımı, statin kullanımı, AKŞ, BUN, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, kalsiyum, fosfor, albumin, GFR, hsCRP parametrelerini karşılaştırmak için tek değişkenli analiz yapıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Değişken	MAK Grubu	Kontrol Grubu	p Değeri
Yaş	65.6±7.2	64.3±9.6	0.49
Cinsiyet (erkek)	27 (% 67)	28 (% 70)	0.81
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	118.5±9.7	122.5±12.1	0.10
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	73.0±7.2	74.7±7.8	0.30
BKİ (kg/m ²)	28.1±3.0	28.6±4.2	0.51
Nabız Basıncı (mmHg)	45.5±9.5	47.7±11.4	0.34
Hipertansiyon	29 (%73)	28 (%70)	0.17
Diyabet	18 (%45)	21 (%52)	0.37
Sigara	16 (%40)	13 (%32)	0.15
Hiperlipidemi	32 (%80)	36 (%90)	0.46
Aile Hikayesi	10 (%25)	11 (%27)	0.80
Nitrat Kullanımı	12 (%30)	12 (%30)	1.0
Beta Bloker Kullanımı	26 (%65)	29 (%72)	0.47
ACE inh./AT Bloker Kullanımı	22 (%55)	24 (%60)	0.65
Statin Kullanımı	18 (%45)	18 (%45)	1.0
AKŞ (mg/dl)	122.6±42.7	134.6±57.0	0.29
BUN (mg/dl)	18.2±5.7	19.7±9.1	0.38
Kreatinin (mg/dl)	0.95±0.27	0.88±0.23	0.24
Total Kolesterol (mg/dl)	192.0±54.0	181.4±42.8	0.33
HDL Kolesterol (mg/dl)	42.5±9.0	40.9±10.3	0.47
LDL Kolesterol (mg/dl)	125.4±49.0	111.5±39.0	0.16
Trigliserid (mg/dl)	145.2±70.1	156.4±109.6	0.58
Kalsiyum (mg/dl)	9.1±0.9	9.1±0.98	1.0
İnorganik Fosfor (mg/dl)	3.72±0.5	3.49±0.57	0.09
Albumin (g/dl)	4.0±0.47	4.1±0.41	0.30
GFR (ml/dk)	78.7±17.9	85.4±20.6	0.12
hsCRP (mg/l)	40.1±25.2	28.2±19.9	0.21

Tablo 5. MAK ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Verilerin Karşılaştırılması.

6.2 Ekokardiyografik Veriler :

MAK hastalarının; 28 tanesinde (%70) hafif, 10 tanesinde (%25) orta, 2 tanesinde (%5) ekokardiyografik olarak ciddi derecede MAK saptandı (Şekil 13).



Şekil 13. MAK Hastalarının Ekokardiyografik Olarak Dağılımı

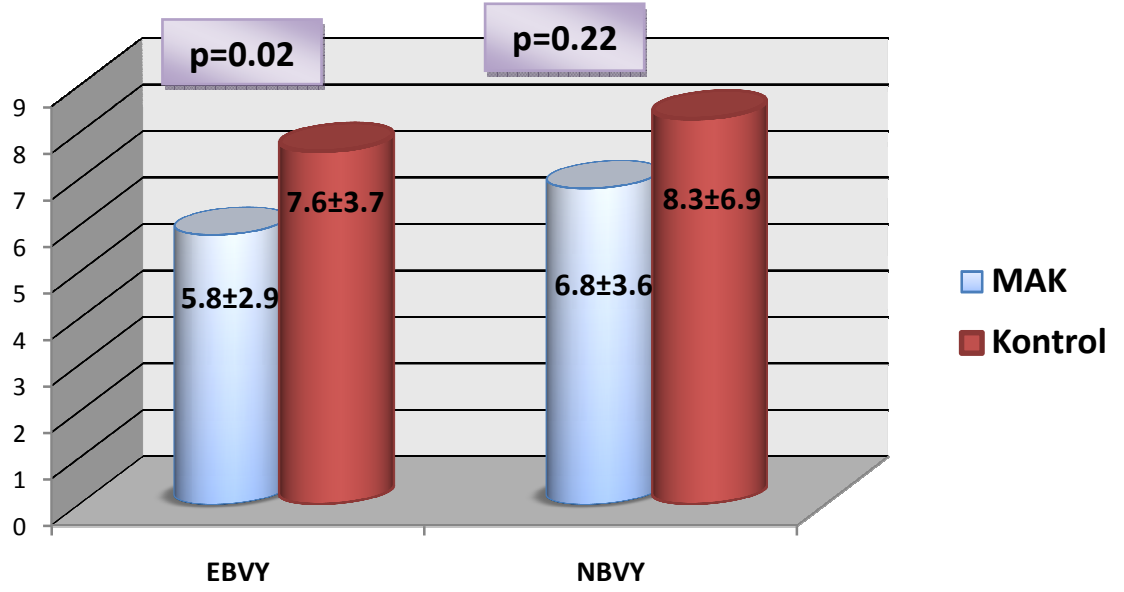
6.3 Mitral Anüler Kalsifikasyon ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması :

Mitral Anüler Kalsifikasyon - Endotel Fonksiyon Bozukluğu İlişkisi :

Değişken	MAK Grubu	Kontrol Grubu	p Değeri
EBVY	% 5.8±2.9	% 7.6±3.7	0.02
NBVY	% 6.8±3.6	% 8.3±6.9	0.22

Tablo 6. MAK ve Kontrol Gruplarının Ortalama EBVY ve NBVY Değerleri Arasındaki İlişki

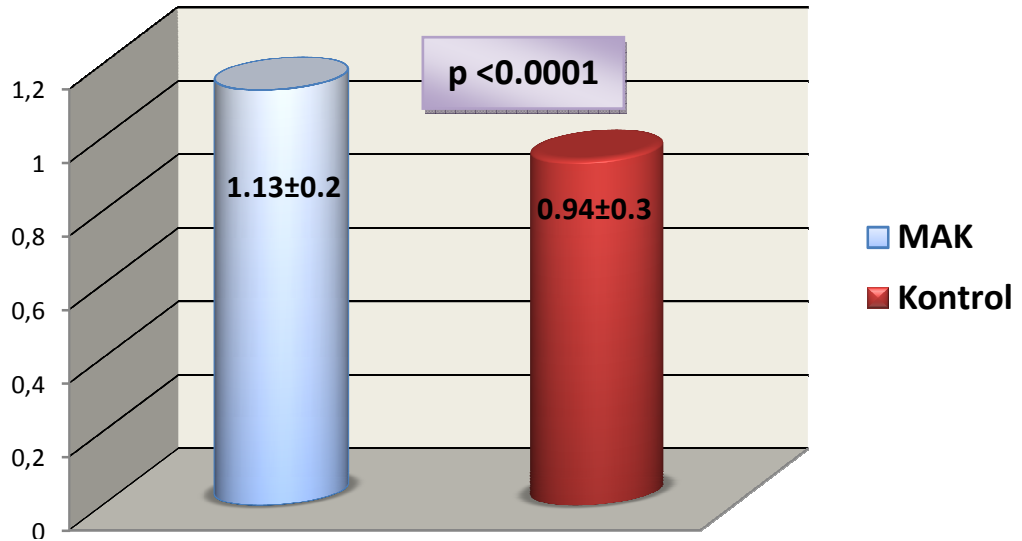
Mitral anüler kalsifikasyon grubunda ortalama EBVY değeri %5.8±2.9 iken kontrol grubunda %7.6±3.7 idi. MAK grubundaki ortalama EBVY değeri kontrol grubununkinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0.02). MAK grubunda ortalama NBVY değeri %6.8±3.6 iken kontrol grubunda %8.3±6.9 idi. MAK grubundaki ortalama NBVY değeri kontrol grubundakinden daha düşük olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.22).



Şekil 14. MAK ve Kontrol Gruplarının Ortalama EBVY ve NBVY Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi.

Mitral Anüler Kalsifikasyon - KİMK İlişkisi :

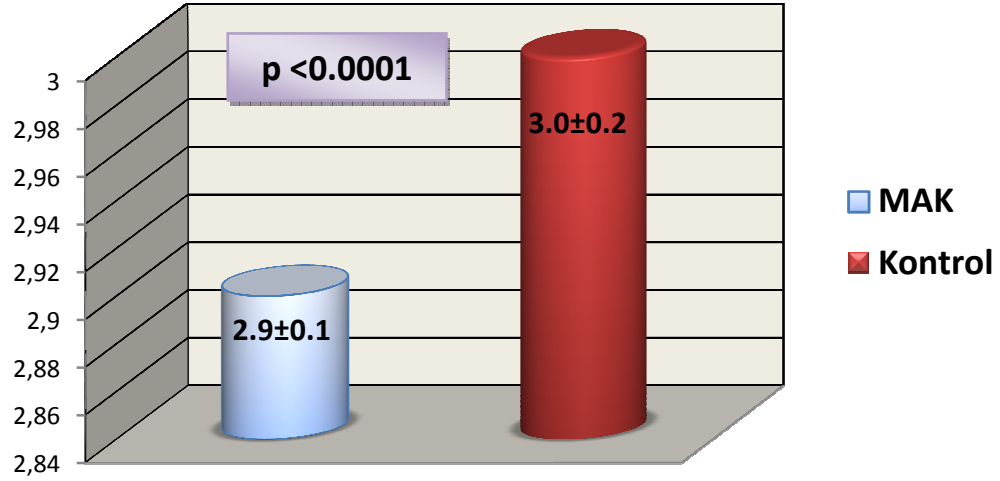
Mitral anüler kalsifikasyon grubunda ortalama KİMK 1.13±0.2 mm iken kontrol grubunda 0.94±0.3mm idi. MAK grubunda KİMK, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyüktü ($p < 0.0001$).



Şekil 15. MAK ve Kontrol Gruplarında Ortalama KİMK' larının Grafikselsel Gösterimi

Mitral Anüler Kalsifikasyon – Serum Fetuin-A Düzeyi ilişkisi :

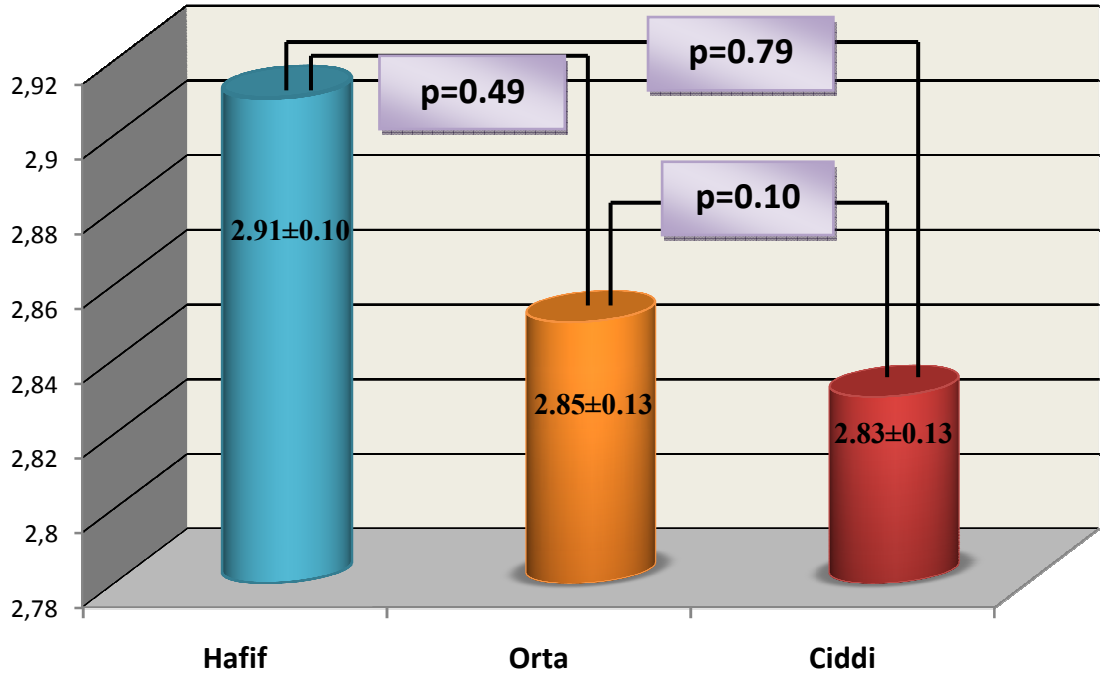
Mitral anüler kalsifikasyon grubunda ortalama serum fetuin-A düzeyi 2.9 ± 0.1 ng/ml iken kontrol grubunda 3.0 ± 0.2 ng/ml idi. MAK grubunda serum fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.0001$).



Şekil 16. MAK ve Kontrol Gruplarında Ortalama Serum Fetuin-A Düzeylerinin Grafikselleştirilmesi

Mitral anüler kalsifikasyonun derecesi ve serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum fetuin-A düzeyi; hafif derecede MAK grubunda 2.91 ± 0.10 ng/ml, orta derece MAK grubunda 2.85 ± 0.13 ng/ml, ciddi derecede MAK grubunda 2.83 ± 0.13 ng/ml idi.

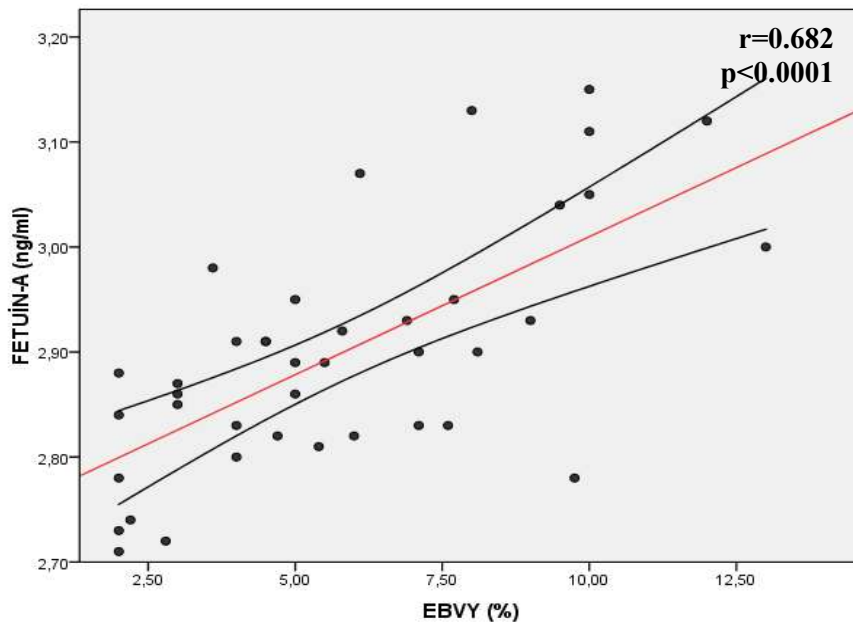
Hafif derecede MAK grubundaki serum fetuin-A düzeyi, orta derecede MAK grubundakinden daha yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.49$). Hafif derecede MAK grubundaki serum fetuin-A düzeyi, ciddi derecede MAK grubundakinden daha yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.79$). Orta derecede MAK grubundaki serum fetuin-A düzeyi, ciddi derecede MAK grubundakinden daha yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.10$).



Şekil 17. MAK Derecesi ve Serum Fetuin-A Düzeyi Arasındaki İlişki

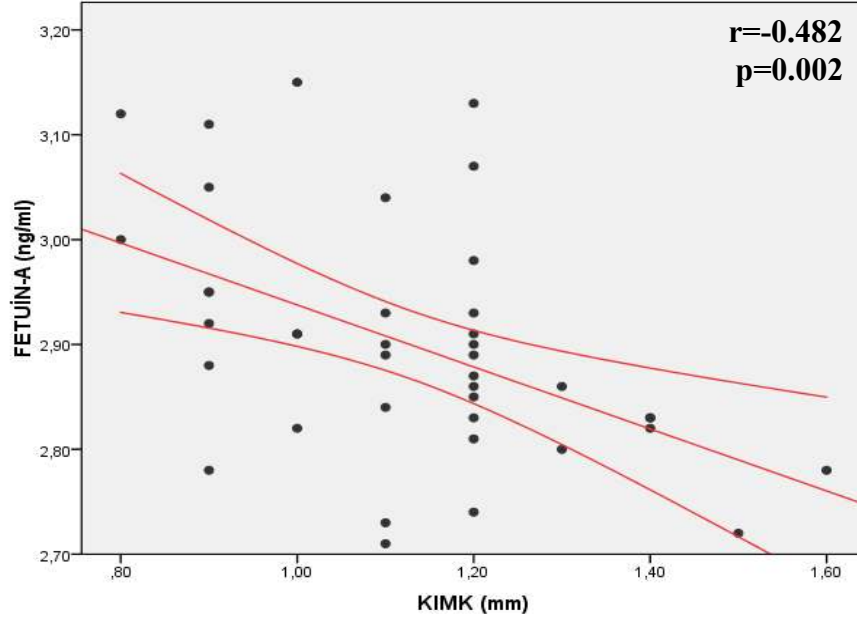
6.4 Korelasyon Analizleri :

Endotel bağımlı vazodilatatör yanıt ile serum fetuin-A düzeyi arasında güçlü derecede bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0.682$, $p<0.0001$).



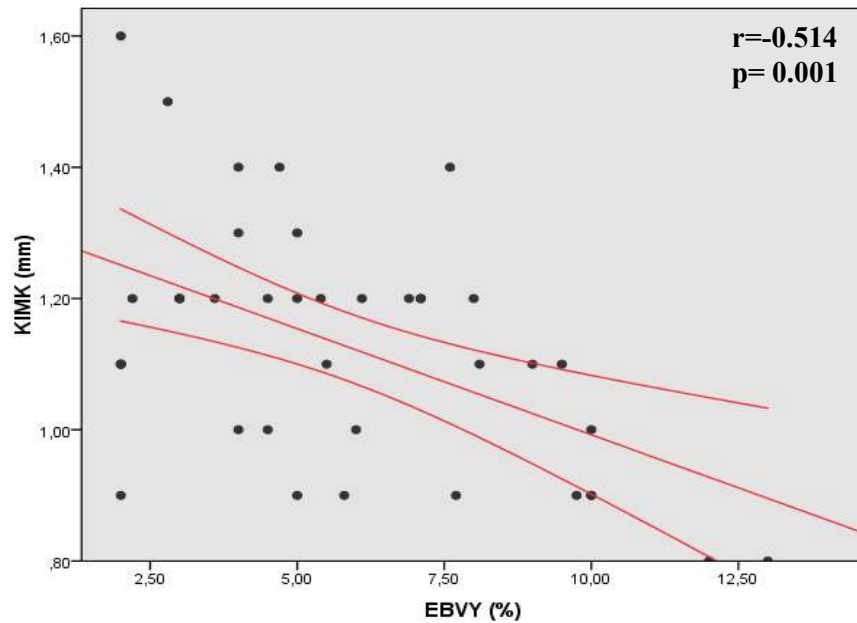
Şekil 18. Serum Fetuin-A Düzeyi ile EBVY Arasındaki İlişki

Karotis intima mediya kalınlığı ile serum fetuin-A düzeyi arasında orta derecede negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0.482$, $p = 0.002$).



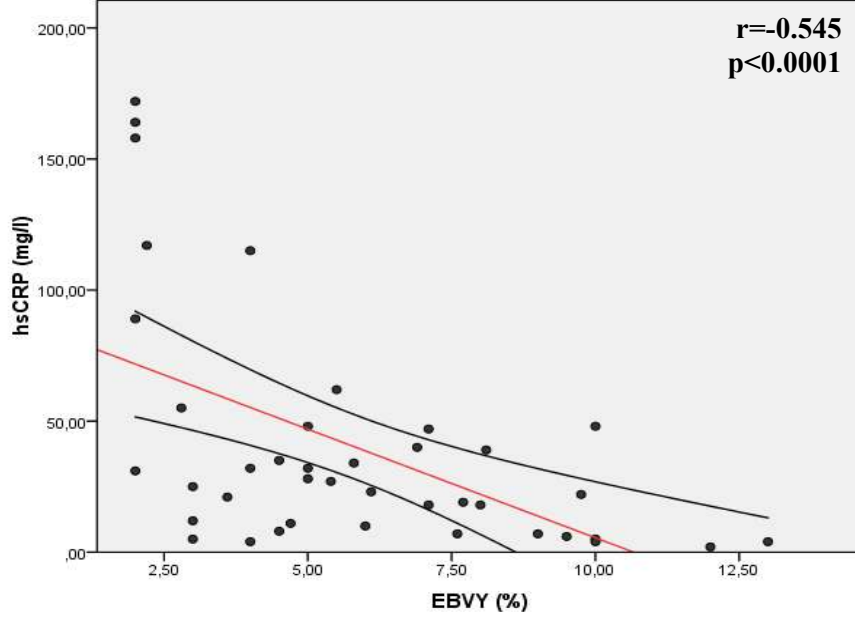
Şekil 19. KİMİK ile Serum Fetuin-A Düzeyi Arasındaki İlişki

Karotis intima mediya kalınlığı ile EBVY arasında güçlü derecede negatif korelasyon saptandı ($r = -0.514$, $p = 0.001$).



Şekil 20. KİMİK ile EBVY Arasındaki İlişki

Endotel bağımlı vazodilatatör yanıt ile hsCRP arasında güçlü derecede negatif bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.545$, $p<0.0001$).



Şekil 21. EBVY ile hsCRP Arasındaki İlişki

6.5 Regresyon Analizleri :

Mitral anüler kalsifikasyon ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin saptanması için çok değişkenli lineer regresyon analizi ile; EBVY, NBVY, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BKİ, sigara, DM, HT, hiperlipidemi, total kolesterol, LDL, hsCRP, serum fetuin-A düzeyi, KİMK arasında çok değişkenli analiz yapıldı.

Serum fetuin-A düzeyi ve KİMK ' nın MAK için bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı (Tablo 7).

Endotel bağımlı vazodilatatör yanıt, NBVY, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, BKİ, sigara, DM, HT, hiperlipidemi, total kolesterol,

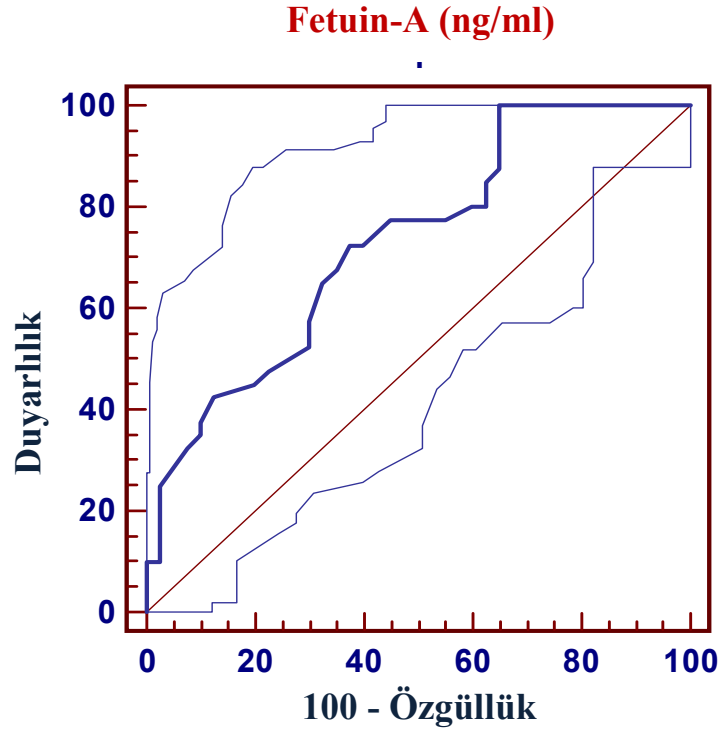
LDL kolesterol, hsCRP' nin MAK gelişimi için bağımsız risk faktörleri olmadığı saptandı (Tablo 7).

Risk Faktörü	Beta Değeri	p Değeri
Serum Fetuin-A	-0.291	0.009
KİMK	0.367	0.001
EBVY	-0.145	0.18
NBVY	-0.087	0.45
Yaş	0.063	0.57
Cinsiyet	-0.035	0.75
Sistolik Kan Basıncı	-0.168	0.14
Diastolik Kan Basıncı	-0.018	0.87
BKİ	0.054	0.64
Sigara	0.047	0.66
Diyabet	-0.097	0.36
Hipertansiyon	-0.066	0.55
Hiperlipidemi	0.063	0.54
Total Kolesterol	-0.104	0.69
LDL Kolesterol	0.159	0.55
hsCRP	0.194	0.07

Tablo 7. MAK ve Kontrol Gruplarının Regresyon Analizi Verileri

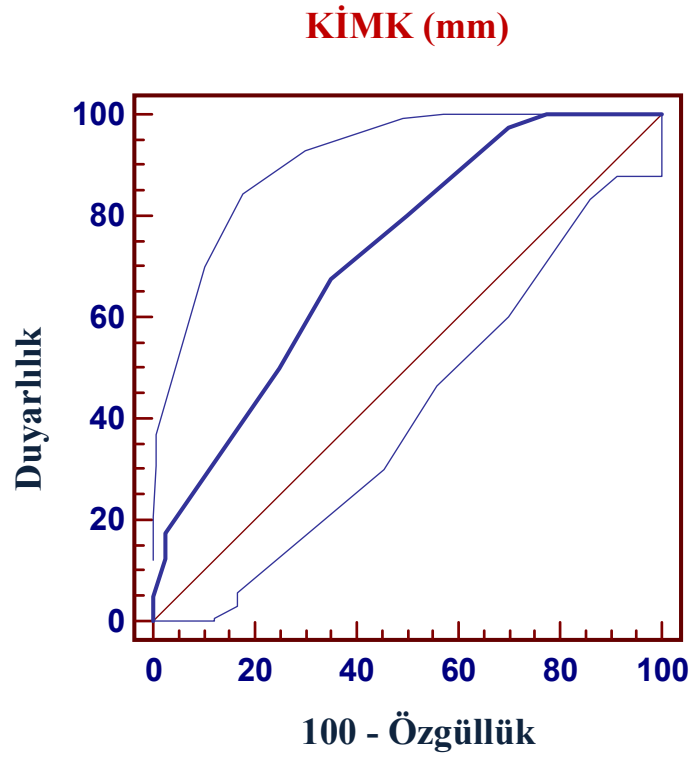
Serum Fetuin-A Düzeyinin ve KİMK' nin MAK için Tanısal Değeri :

Mitral anüler kalsifikasyonu tespit etmede serum fetuin-A düzeyi için ROC eğrisi şekil 22' de gösterilmiştir. 2.93 ng/ml kestirim değeri için tanı testi olarak serum fetuin-A düzeyi anlamlı duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (ROC alanı=0.731, güven aralığı=0.620-0.824 arası, p=0.0001, duyarlılığı=%72.5, özgüllüğü=%62.5, pozitif tahmin ettirici değeri= %65.9, negatif tahmin ettirici değeri= %69.4).



Şekil 22. MAK ile Serum Fetuin-A Düzeyi için ROC Eğrisi

Mitral anüler kalsifikasyonu tespit etmede KİMK için ROC eğrisi şekil 23' de gösterilmiştir. 1 mm kestirim değeri için tanı testi olarak KİMK anlamlı duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (ROC alanı=0.724, güven aralığı=0.613-0.818 arası, $p=0.0001$, duyarlılığı=%67.5, özgüllüğü=%65.0, pozitif tahmin ettirici değeri=%65.9, negatif tahmin ettirici değeri= %66.7).



Şekil 23. MAK ile KİMK için ROC Eğrisi

7. TARTIŞMA :

Mitral anüler kalsifikasyon; mitral kapağın fibröz anulusunun primer olarak posteriyör kısmını tutan kronik, dejeneratif bir hastalıktır. MAK' ı olan hastalarda; KAH, aritmi, serebrovasküler hastalık prevalansında ve kardiyovasküler mortalitede artış saptanmıştır⁷⁵. MAK gelişiminin ateroskleroz gelişimine benzer bir mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle KAH risk faktörlerinin varlığı ile MAK gelişimi ve derecesi arasında ilişki olacağını düşünmek yerinde olacaktır. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ile MAK derecesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır⁷⁴. Bilindiği gibi koroner damarlarda ateroskleroz gelişimine endotel fonksiyon bozukluğu eşlik etmektedir. Brakiyal arterden noninvaziv yöntemlerle tespit edilen endotel fonksiyon bozukluğunun derecesinin, KAH risk faktörleri ve KAH ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir⁴⁷. B-mod ultrasonografi ile KİMK ölçümü, yaygın aterosklerozunun girişimsel olmayan ve tekrarlanabilir bir belirteci olup kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir⁷⁶.

Ateroskleroz ile MAK arasındaki fizyopatolojik ilişki henüz tam olarak çözümlenememiştir. Bazı araştırmacılara göre MAK, aterosklerozun bir formudur. Bazılarına göre ise MAK, ateroskleroza neden olan metabolik bozuklukların bir sonucu olarak gelişmektedir. Bir başka görüş ise, anüler kalsifikasyon ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin ortak risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle olduğunu ve MAK gelişiminin risk faktörlerine uzun süre maruz kalmanın bir göstergesi olduğunu ifade etmektedir⁷⁷.

Mekanizması net olarak bilinmese de MAK' ın, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların belirteci olduğu sonucunu destekleyen pek çok çalışma vardır. Framingham ve ark. yaptıkları çalışmada, MAK' ın KAH ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptanmıştır⁷⁸. Nair ve ark. Çalışmalarında; ortalama 4.4 yıllık takip sonunda KVH'a bağlı ölüm oranı MAK' ı olan hastalarda olmayanlara göre 15.5 kat daha yüksek bulunmuştur⁷⁹. Başka bir çalışmada ise Aronow ve ark; 39 aylık takip sonunda MAK' ı olan hastalarda olmayanlara göre kardiyovasküler olay gelişme oranınının 1.5 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir⁸⁰.

Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik KAH' nın erken evrelerinden itibaren görüldüğü bilinmektedir. Daha önce aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda, endotel fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir⁸¹. Fakat literatürde; MAK' ı olan hastalarda endotel fonksiyonlarını değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle; biz çalışmamızda aterosklerozun başlangıcı olarak kabul edilen endotel fonksiyon bozukluğu ile MAK arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda homojenizasyon açısından bilinen en önemli endotel fonksiyon bozukluğu nedeni olan KAH, hem MAK hemde kontrol gruplarındaki hastaların temel özelliğini oluşturdu. Böylece gruplar arasındaki karşılaştırmada KAH' nın etkisi ortadan kaldırıldı.

Bugüne kadar yapılmış pek çok çalışma sonucunda MAK ve KAH' nın ortak risk faktörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Caroline ve ark. yaptığı çalışmada; MAK hastalarında, kontrol grubundaki hastalara göre DM, HT, obezite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur⁸². Wilbert ve ark.' nın 62 yaşından daha yaşlı hastalarla yaptığı çalışmada; MAK hastaları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve MAK grubunda hiperlipidemi, HT, DM sıklığının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur⁸³. Adler ve ark.' nın 70 yaş üzerindeki hastalarla yaptığı çalışmada ise; MAK grubunda sigara kullanımı ve DM sıklığı, kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur⁸⁴. Boon ve ark. yaptığı çalışmada; MAK hastalarında HT, hiperlipidemi, DM sıklığının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur⁸⁵. Öte yandan, Nair ve ark.' nın 60 yaşından daha genç hastalarla yaptığı çalışmada; MAK grubunda DM sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek çıksa da hiperlipidemi sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanamamıştır⁸⁶.

Bizim çalışmamızda; MAK ve kontrol gruplarını KVH risk faktörleri açısından karşılaştırdığımızda, her iki grup içinde de HT, hiperlipidemi, DM, aile hikayesi ve sigara kullanımı oranı yüksekti. Fakat, MAK ve kontrol grupları arasında KVH risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda; KVH risk faktörlerinin görülme sıklığının her iki grupta da yüksek olmasına rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının nedeninin çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarda anjiyografik olarak tanısı konmuş KAH varlığına bağlı olduğu düşünüldü.

Aterosklerotik KAH' nın noninvaziv olarak saptanabilen ilk bulgusu olan endotel fonksiyon bozukluğu, klinik pratikte sıklıkla brakial arterden EBVY ve NBVY' in ölçülmesi yoluyla değerlendirilebilir. Celermajer ve ark. yaptığı çalışmada; KAH olanlarda olmayanlara göre EBVY ve NBVY değerlerinin normalden daha düşük olduğu gösterilmiştir⁸⁷. Lieberman ve ark. yaptığı çalışmada ise; DM' li veya KAH olanlarda EBVY' nin normalden daha düşük olduğu gösterilmiştir⁸⁸. Neunteufl ve ark.' nın yaptığı çalışmada; angina pektoris olan hastalarla kontrol

grubu karşılaştırılmış ve KAH' nın yaygınlığı ile EBVY değeri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁸⁹. Bazı çalışmalarda ise NBVY' nin endotel fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede EBVY kadar değerli olmadığı gösterilmiştir. Anderson ve ark. yaptığı çalışmada; EBVY değeri, endotel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada iki grup arasında NBVY değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır⁹⁰.

Bizim çalışmamızda; hem MAK hem de kontrol grubunda noninvaziv yöntemler kullanarak elde ettiğimiz EBVY ve NBVY değerlerinin, KAH olmayan sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında normalden daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeninin, çalışmaya alınan tüm hastalarda KAH' a bağlı görülen endotel fonksiyon bozukluğu olduğu düşünüldü.

Bunun yanında, çalışmamızdaki MAK hastalarından elde edilen EBVY değerleri kontrol grubundaki hastalardan elde edilen EBVY değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. NBVY değerleri de MAK grubundaki hastalarda kontrol grubundaki hastalara göre daha düşüktü. Fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Aterosklerotik hastalıkların patogenezinde vasküler inflamasyonun anahtar rol oynadığı bilinmektedir^{91,92}. Bir akut faz reaktanı ve aktif inflamasyon göstergesi olan C- reaktif protein (CRP) normal intima mediya tabakasında bulunmazken aterosklerotik intima mediya tabakasında saptanmıştır⁹³. CRP, selektif olarak LDL ye bağlanarak aterosklerotik plak içinde depolanır, kompleman sistemini aktive ederek ateroskleroz patogenezinde rol alır. KAH gelişiminin her safhasında rol oynadığı bilinmektedir. hsCRP seviyesi yüksek olan orta yaşlı kadın ve erkeklerde kardiyovasküler olay sıklığının artması, aterosklerozun inflamatuvar bir hastalık olduğu tezini desteklemektedir⁹⁴.

Anzai ve ark.' nın ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) geçiren hastalarla yaptığı çalışmada; yüksek hsCRP düzeyinin, sol ventrikülde anevrizma formasyonu, sol ventrikül serbest duvar rüptürü ve 1 yıllık kardiyak mortalite ile

ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁵. Tommasi ve ark.'nın yaptığı çalışmada; ilk kez Mİ geçiren, hastanede kaldığı süre boyunca komplikasyon gelişmeyen ve rezidüel iskemisi kalmayan hastalarda, taburcu olduktan sonra kardiyak olay gelişme sıklığı ile hsCRP düzeyi arasında ilişki olduğu saptanmıştır⁹⁶. Zairis ve ark. tarafından yapılan çalışmada; fibrinolitik tedavi uygulanan STEMİ hastalarında hsCRP artışının, hastane içi mortalite ve 3 yıllık mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁷. Başka bir çalışmada ise; ST segment yükselmesi miyokard infarktüsü (NSTEMİ) hastalarında, troponin seviyeleri normal olsa bile, hsCRP yüksekliğinin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁹⁸.

CRP' nin miyokard hasarı olmaksızın kararsız angina pektoris olan hastalarda da prognostik önemini gösteren çalışmalar mevcuttur. Biassicci ve ark. yaptıkları çalışmada; kardiyak enzimleri yükselmemiş, kararsız angina pektoris şikayeti ile hospitalize edilmiş hastaları değerlendirmiştir. Bu hastalarda taburcu olmadan önce tespit edilen yüksek hsCRP düzeylerinin, tekrarlayan kararsız angina pektoris atakları ve Mİ ile kuvvetli şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁹⁹.

Bizim çalışmamızda; hem MAK hem de kontrol grubundaki ortalama hsCRP düzeyleri normalden yüksek bulundu. MAK grubundaki ortalama hsCRP düzeyi kontrol grubundakinden daha yüksekti. Fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yapılan korelasyon analizi sonucunda, MAK grubunda endotel fonksiyon bozukluğunun belirteci olan EBVY ile hsCRP seviyesi arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu saptandı. Literatürde MAK ile endotel fonksiyon bozukluğu ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. MAK gelişiminin ateroskleroza benzer bir mekanizma ile olduğu düşünüldüğünde hsCRP seviyesindeki artışla EBVY' ın azalmasının nedeninin altta yatan ateroskleroza bağlı olabileceği düşünüldü.

Yaygın aterosklerozun bir belirteci olan KİMK' nin B-mod ultrasonografi ile ölçülmesi; kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılan, noninvaziv tekniklerden birisidir¹⁰⁰. KİMK, hem intimal aterosklerotik süreç hakkında hemde mediyal hipertrofiyi de içine alan karotis arterlerdeki morfolojik değişimler hakkında bilgi verir¹⁰¹.

Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada; ortalama KİMK erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yıllık artış hızının ise erkeklerde 0.034 mm ve kadınlarda 0.018 mm olduğu belirlenmiştir¹⁰². Populasyon tabanlı yapılan başka bir çalışmada ise; KİMK' da yıllık 0.04 mm artış olduğu saptanmıştır¹⁰³. KİMK için henüz yaşa göre düzeltilmiş standart referans değerler belirlenmemiş olmakla beraber gençlerde 0.75 mm den daha kalın olması veya ilgili popülasyonun ortalama KİMK' dan 1-2 standart sapma üzerinde olması anormallik ölçütü olarak kullanılmaktadır¹⁰². Belhassen ve ark. kalp kapağı cerrahisi planlanan hastalar ile yaptığı çalışmada; KİMK' nın 0.55 mm' nin altında olmasının kritik KAH' nın dışlanmasında %98 duyarlılık ve %100 negatif tahmin ettirici değere sahip olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴. Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin son yayınlanan kılavuzunda ise, KİMK' nın 0.9 mm den büyük olması hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir¹⁰⁵.

KİMK' nın klinik olarak KAH' ı olmayan ancak aterosklerotik risk faktörleri taşıyan kişilerde de arttığı saptanmıştır¹⁰⁶. Salonen ve ark. yaptığı çalışmada; KİMK artmış ve karotis arterlerinde aterom plakları olan hastalarda akut Mİ geçirme riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir¹⁰⁷. Aynı çalışmada KİMK' daki 0.11 mm' lik artışın Mİ geçirme riskini %11 arttırdığı sonucuna da varılmıştır. Rotterdam çalışmasında; KİMK' nın 0.89 mm' den fazla olmasının alt ekstremite ateroskleroza ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁰⁸. Davis ve ark.' nin genç erişkinler üzerinde yaptığı prospektif çalışmada; KİMK' daki artışın ileride gelişebilecek KVH' lar ile ilişkili olduğu ve KİMK ölçümünün erken aterosklerotik değişimleri saptayabildiği gösterilmiştir¹⁰⁹. Karotis ve femoral arterlerdeki intima mediya kalınlığının değerlendirildiği APSIS çalışmasında (Angina Prognosis Study In Stockholm); stabil angina pektorisli hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. KVH' lara bağlı ölüm, gerek karotis gerekse femoral arterlerdeki en yüksek ve ortalama intima mediya kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur¹¹⁰.

Literatürde MAK' ın KİMK ile ilişkisini gösteren çok fazla çalışma yoktur. İlk olarak 2004 yılında Sgorbini ve ark. yaptığı çalışma ile MAK' ı olan hastalarda

KİMK' nın olmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir¹¹¹. Soydiç ve ark. yaptığı çalışmada ise KAH şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan hastalarda MAK ve KİMK değerlendirilmiş ve MAK' ın KAH ile bilinen ilişkisinin ötesinde yaygın aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹². Anupama ve ark.' nın kronik böbrek yetersizliği olan hastalarla yaptığı çalışmada; MAK' ı olan hastalarda KİMK, serum hsCRP düzeyi daha yüksek, sol ventrikül EF' si daha düşük bulunmuştur¹¹³.

Bizim çalışmamızda; hem MAK hemde kontrol grubundaki hastaların ortalama KİMK, sağlıklı bireyler için referans gösterilen değerlerden daha fazla bulundu. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarda KAH varlığının bu sonuca neden olduğu düşünüldü. Bu konuda yapılan benzer çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu olarak çalışmamızda da MAK grubundaki ortalama KİMK, kontrol grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu. Yaptığımız korelasyon analizi sonucunda ise KİMK ile endotel fonksiyon bozukluğu göstergesi olan EBVY arasında güçlü bir negatif korelasyon bulundu.

Karotis intima-mediya kalınlığı ve KVH' lar arasındaki ilişki incelendiğinde KAH açısından risk oluşturan kesin bir KİMK değeri yoktur. Bu konudaki genel yaklaşım 0.9 mm üzerindeki değerlerin risk oluşturduğu yönündedir¹⁰⁰. Fakat literatürde MAK tanısı koymada KİMK' nın kullanılabileceğini gösteren çalışma yoktur. Çalışmamızın sonucuna göre; 1mm ve üzerindeki KİMK' nın, MAK tanısı koymada %67.5 duyarlılık, %65 özgüllükle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Fetuin-A; embriyonik dönemde pek çok doku tarafından, yetişkinlerde ise sadece karaciğer tarafından üretilen serin proteaz inhibitörü bir glikoproteindir. Dolaşımdaki en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Yaklaşık olarak serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin yarısına sahiptir. Mineralize kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda akümüle olur. Ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Bu özelliği nedeniyle fetuin-A pek çok bilim adamının dikkatini çekmiş, kardiyovasküler sistemdeki kalsifikasyon ile ilişkisini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır.

Kardiyovasküler sistemde kalsifikasyonun sık görüldüğü son dönem böbrek yetersizliği hastalarında sıklıkla serum fetuin-A seviyesi düşüktür. Bu hastaların serumlarının in vitro şartlarda incelendiği çalışmalarda kalsifikasyon inhibisyon yeteneklerinin azaldığı gösterilmiştir¹¹⁴. Stevinkinel ve ark.'nın son dönem böbrek yetersizliği olan hastalarda yaptığı çalışmada; düşük serum fetuin-A düzeyinin malnütrisyon, inflamasyon, ateroskleroz, kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁵. Moe ve ark. yaptığı çalışmada; fetuin-A seviyesi ile koroner kalsifikasyon arasında negatif bir korelasyon olduğu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyon patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir⁵⁴. Benzer bir çalışmada Mehrota ve ark; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsiyum skoru arasında direkt ilişki olduğunu saptamışlardır⁵⁵. Başka bir çalışmada ise; 132 hemodiyaliz hastasında çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerde kalsiyum skorlaması yapılmış ve koroner kalsiyum skoru ile serum fetuin-A seviyesi arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir¹¹⁶. Westenfeld ve ark.'nın son dönem böbrek yetersizliği hastalarında yaptıkları çalışma sonucunda; fetuin-A'nın ateroskleroz da dahil tüm patolojik kalsifikasyon proseslerini inhibe ettiği gösterilmiştir¹¹⁷.

Literatürde, ciddi renal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda gelişen kalsifikasyon ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren çok fazla sayıda çalışma yoktur. Ix ve ark. yaptığı çalışmada; KAH olan ve böbrek fonksiyonlarında ciddi bozulma olmayan hastalarda MAK ile serum fetuin-A düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır¹¹⁸. Koos ve ark. yaptığı çalışmada da; serum fetuin-A seviyesinin renal fonksiyonlardan bağımsız olarak aortik kapak kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹¹⁹. Joackhim ve ark. ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan KAH' larını değerlendirdikleri çalışmada; hasta grubu serum fetuin-A düzeylerine göre en düşüğe en yükseğe 4 çeyreğe ayrılmış. Serum fetuin-A düzeyinin en düşük olduğu çeyrekte MAK' 1 olan hasta sayısının en fazla olduğu, serum fetuin-A düzeyinin en yüksek olduğu çeyrekte ise MAK' 1 olan hasta sayısının en düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür¹²⁰.

Aterosklerozun başlangıç evresi olan intima-mediya kalınlaşması ile serum fetuin-A düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Mutluay ve ark.'nın yaptığı çalışmada; Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, serum fetuin-A düzeyi azaldıkça kalsifikasyon skoru, KİMK, hsCRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir¹²¹. Pertosa ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada; serum fetuin-A düzeyi ile KİMK arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır¹²². Çağlar ve ark.'nın yaptığı çalışmada; böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, transplantasyon öncesi ve sonrası serum fetuin-A düzeyi, KİMK, hsCRP ölçümleri yapılmış. Transplantasyon sonrası, hastaların serum fetuin-A düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış, KİMK ve hsCRP düzeylerinde gerileme olmuştur¹²³. Öte yandan, Fiore ve ark.'nın yaptığı çalışmada; serum fetuin-A düzeyi ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır¹²⁴. Benzer şekilde Ritting ve ark.'nın yaptığı çalışmada; orta yaşlı populasyonda, serum fetuin-A düzeyi yükseldikçe KİMK'nin da arttığı saptanmıştır¹²⁵.

Bizim çalışmamızda; MAK grubundaki hastaların ortalama GFR'si 78.7 ± 17.9 iken kontrol grubunda 85.4 ± 20.6 ml/dk idi. MAK grubundaki ortalama serum fetuin-A seviyesi, kontrol grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Ayrıca yaptığımız korelasyon analizlerinde; EBVY ile serum fetuin-A düzeyi arasında güçlü pozitif korelasyon, serum fetuin-A düzeyi ile KİMK arasında ise güçlü negatif korelasyon saptadık.

Mitral anüler kalsifikasyon grubunu oluşturan hastaları kendi içinde ekokardiyografik olarak hafif, orta ve ciddi MAK olarak sınıflandırdığımızda, serum fetuin-A düzeyi hafif MAK grubunda en yüksek, ciddi MAK grubunda en düşüktü, fakat aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumun, grupları oluşturan hasta sayılarının azlığına bağlı olabileceği ve daha yüksek sayıda hastanın değerlendirilmesi durumunda aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık kazanacağı düşünüldü.

Literatürde MAK tanısı koymada serum fetuin-A seviyesinin kullanımıyla ilgili yayın yoktur. Bizim çalışmamızın sonucuna göre; 2.93 ng/ml ve altındaki serum

fetuin-A düzeylerinin, MAK tanısı koymada %72.5 duyarlılık, %62.5 özgüllükle kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

8. SINIRLAMALAR :

Çalışmamızda; KAH' na bağlı endotel fonksiyon bozukluğunun ölçümler üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak ve gruplar arası homojenizasyonu sağlamak amacıyla, MAK ve kontrol grubundaki hastalarımız anjiyografik olarak tanısı konmuş KAH' ı olan hastalar arasından seçildi. Tüm değerlendirmeler KAH olan hastalar üzerinde yapıldı. Gerek MAK gerekse kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşları yüksekti. Dolayısıyla, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların KAH olmayan sağlıklı genç yetişkinlerde de uygulanıp uygulanamayacağını araştırarak başka çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. MAK' ın endotel fonksiyon bozukluğu, KİMK ve serum fetuin-A düzeyi ilişkisinin daha detaylı bir şekilde incelenebilmesi için, daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca MAK tanısı koymada, KİMK ve serum fetuin-A düzeyinin duyarlılığının ve özgüllüğünün araştırıldığı daha büyük ölçekli çalışmalar yapılabilir kanaatindeyiz.

9. SONUÇ :

Çalışmamız sonucunda, ateroskleroz ile benzer risk faktörlerine sahip, belkide aterosklerozun bir çeşidi olan MAK' ın;

1. Endotel fonksiyon bozukluğu
2. Karotis intima mediya kalınlığı
3. Serum fetuin-A düzeyi
4. Plazma hsCRP düzeyi

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu MAK' ın kardiyovasküler olaylarla ilişkisinin patofizyolojisini açıklayabilir. Ayrıca serum fetuin-A düzeyi ve KİMK' nin, MAK tanısı koymada kullanılabilir bağımsız parametreler olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; rutin ekokardiyografik inceleme sırasında rastlantısal olarak saptanabilen MAK' ın, tüm dünyada sıklığı gittikçe artan KAH' nin erken belirteci olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

10. KAYNAKLAR

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al (eds) : Global Burden of Disease and Risk Factors, Oxford, England, Oxford University Press and Washington , DC, The World Bank, 2006
2. Edwards WD, Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In : Emmanouilides G, Reimenschneider T, Allen H, Gutgesell H, eds. Moss & Adams Heart Disease in Infants, Children, and adolescent. 5th ed. Baltimore : Williams & Wilkins; 1995:70-105
3. Edwards WD, Applied anatomy of the heart. In Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. Cardiology Fundamentals and Practice Vol. 1 2nd edition St. Louis : Mosby – Year Book 1991: 47-112
4. Kwan J, Shiota T, Agler DA, et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation : real-time three-dimensional echocardiography study. Circulation 2003; 107: 1135-40
5. Vattikuti R., Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification : an early perspective. Am J Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 286:E686-E696
6. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves . Circulation 2001;103:1522-1528
7. Bonniger M. (a) Bluttransfusion bei perniziöser anämie : (b) Zwei Fälle von Herzblock. Dtsch Med Wochenschr 1908; 34:2292
8. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL: Calcification of the mitral annulus:etiology, clinical associations, complications and therapy. Am J Med 1979, 66(6): 967-977
9. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. J Clin Pathol 1970;23:354-61

-
10. Boon A, Cheriex E, Lodder J, et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472-474
 11. Nair CK, Sudhakaran C, Aronow WS, et al. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium : comparison with age and sex matched control objects. *Am J Cardiol.* 1984; 54:1286-1287
 12. Aronow WS, Schwartz KS, Koeniberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long term health care facility. *Am J Cardiol.* 1987;59:381-382
 13. Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, et al. Prevalence of submitral(anular) calcium and its corralates in a general population-based sample(the Framingham Study). *Am J Cardiol.* 1983; 51:1375-1378
 14. Burnside JW, Desanetis RW. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral anulus fibrosus. *Ann Intern Med* .1972; 76:615-618
 15. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age ≥ 65 years old. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1988-1993
 16. Mellino M, Salcedo EE, Lever HM, et al. Echocardiographic-quantified severity of mitral anulus calcification: prognostic correlation to related hemodynamic, valvular, rhythm, and conduction abnormalities. *Am Heart J.* 1982; 103:222-225
 17. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral anular calcification and the risk of stroke in elderly cohort. *N Engl J Med.* 1992;327:374-379
 18. Mohammed-Reza Movahed, Yuji Saito, Mastaneh Ahmadi-Kashani and Ramin Ebrahimi. Mitral anulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5:14

-
19. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis, aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion. Single photon emission tomography in subjects age < or = 65 years old. *J Am Coll Cardiol* 2001,38 (7):1988-1993
 20. Glagov S, Vito R et al. Micro-architecture and composition of artery walls: relationships to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *Journal of Hypertension* 1992(suppl 6):S101-104
 21. Arnout J, Hoylaerts MF, Lijnen HR: Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol*: 1, 2006
 22. Gimbrone MA. Vascular endothelium : nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). *Vascular endothelium in hemeostasis and thrombosis*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1986; pp:1-113
 23. Bonetti PO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23: 168-175
 24. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
 25. Palmer RMJ, Ferrige AG. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526
 26. Gimbrone MA. Culture of vascular endothelium. *Prog Hemost Thromb* 1976; 3: 1-28
 27. Jaffe EA, Editor, *Biology of endothelial Cell*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984.
 28. Vanhoutte PM, Perrault LP, Vilaine JP. Endothelial dysfunction and vascular disease. *The endothelium and clinical practice*. Eds.Gabor M Rubanyi, Victor J. Dzau, Marcel Dekker Inc, NY, 1997

-
29. Diodati JG, Dakak N, Gilligan DM et al. Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998;98:17-24
 30. Charlas et al. Nitric oxide, A physiologic Messenger, *annuals of internal medicine* 1994; volume 120, issue 3 p 227-237
 31. Thomas Michel et al. Prospective series: nitric oxide, nitric oxide synthases. Which, where, how, and why *J. Clin. Invest*, Vol 100, november 1997,2146-2152
 32. Ferron O et al. Endothelial nitric oxide synthase targeting the caveola: specific interaction with caveolin isoform in cardiac myocytes and endothelial cells. *J Biol. Chem.* 1996;271: 22810-22814
 33. Ferro CJ, Webb D. Endothelial function and hypertension. *Drugs.* 1997;53: suppl 1:30-41 Review
 34. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptid produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332: 411-415
 35. Libby P,Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 48:A33,2006
 36. Ridker PM: Clinical aplication of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363,2003
 37. Ohara Y, Peterson TE. Hyper cholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-2551
 38. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogeneous antiatherogenic molecule ? *Arterioscler Thromb* 1994; 14:653-655
 39. Lerman A. Burnet JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86 (supply III): III-12-III-19

-
40. Hermann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR Jr. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia. *Cardiovasc Res.* 2001;51: 762-766
 41. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries
 42. Yeung AC and et al. Effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med.* 1991;325:1151-1156
 43. Cornetti MC et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilatation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257
 44. Subodh Verma et al. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054-2059
 45. Gould K.L. Martucci J.P. Short term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by PET after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:1530-1538
 46. Uren N.G. Melin J.A. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis. *New Eng. J. Med.* 1994;330:1782-1788
 47. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:235-241
 48. Hurst's The Heart 9th edition. 1998. Chapter:4; page 132
 49. Lau KK, Chan YH, Yiu KH et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham risk score for the prediction of coronary events in subjects of coronary low-intermediate risk. *Postgrad. Med. J.* 2008 Mar;84:(989) 153-157
 50. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:25-34

-
51. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995;268:H1397-1404
 52. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
 53. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406
 54. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877.
 55. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med.* 2004 Feb; 9(1): 46- 54
 56. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, cardiovascular risk factors , and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850
 57. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002. p. 83-89.
 58. Ketteler M. Fetuin – A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Jul;14(4):337-342.Review
 59. Denecke B, Graber S, Heiss A, Wöltje 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
 60. S. Dellegrottaglie, J. Sanz and S. Rajagopalan 2006 *Current Molecular Medicine*, 6, 515-524 515 Molecular Determinants of Vascular Calcification: A Bench to Bedside View

-
61. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2295-304
 62. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int.* 2005 Mar; 67(3): 1070-7
 63. 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;19:2533–39.
 64. Joachim H. Ix, MD; Glenn M. Chertow, MD, MPH; Michael G. Shlipak, MD, MPH; Vincent M. Brandenburg, MD; Markus Ketteler, MD; Mary A. Whooley, MD. Association of fetuin-A with mitral anular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115;2533-2539
 65. Marc M. H. Hermans, Vincent Brandenburg, Markus Ketteler, Jeroen P. Kooman, Frank M. van der Sande, Ulrich Gladziwa, Pieter L. Rensma, Karlijn Bartelet, Constantijn J. A. M. Konings. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 1293–1299
 66. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350(2): 437–443.
 67. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Neph Dial Transpl.* 2006;21:2144 –51.
 68. Sahn, D.J, De Maris, A., Kisslo, J. et al. For the committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083

-
69. Yock, P.G., Popp, R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662.
 70. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 199;66:493-496.
 71. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–802
 72. Mary C Corretti, Todd J, Anderson, Emelia J, Benjamin et al. Guidelines for the ultrasound assesment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Journal of the American Collage of Cardiology* 2002 Vol. 39, No:2,257-265
 73. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilatation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23: 571-575
 74. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl): 31-34
 75. Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart* 2003;89:161–164.
 76. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26:386-391.
 77. Fox CS, Vason RS, Parise H et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular mortality and morbidity: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1492-1497

-
78. Aronow WS. Mitral annular calcification: Significant and worth acting upon. *Geriatrics* 1991; 46: 73-86
 79. Nair CK, Thomson W, Ryschon K, Cook C, Hee TT, Sketch MH. Long term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1989;63:465-70.
 80. Aronow WS, Koenigsberg M, Kronzon I, Gutstein H. Association of mitral annular calcium with new thromboembolic stroke and cardiac events at 39-month follow-up in elderly patients. *Am J Cardiol* 1990;65:1511-2.
 81. Elisa Poggianti, Luccia Venneri, Vlad Chubuchny, Zoltan Jambrik, Liz Andrea Baroncini, Eugenio Picano. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J. Am. Col. Cardiol.* 2003; Vol 1 No.1
 82. Caroline S. Fox, MPH; Ramachandran S. Vasani, Helen Parise, ScD; Daniel Levy, Christopher J. O'Donnell, Ralph B. D'Agostino, Emelia J. Benjamin, ScM. Mitral Annular Calcification Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:1492-1496
 83. Wilbert S, Kenneth S, Mordecai Koenigsberg. Correlation of Serum lipids, Calcium and Phosphorus, Diabetes Mellitus, Aortic Valve Stenosis and History of systemic Hypertension with Presence or Absence of Mitral Annular Calcium in Persons Older Than 62 Years in a Long-Term Health Care Facility. *Am J Cardiol.* Feb 1 1987; Vol 59:381-382
 84. Yehuda Adler, Itzhak Herz, Mordehay Vaturi, Renato Fusman, Ronit Shohat-Zabarski, Noam Fink, Avital Porter, Yaron Shapira, Abid Assali, and Alex Sagie. Mitral Annular Calcium Detected by Transthoracic Echocardiography Is a marker for high prevalence and severity of Coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am. J Cardiol.* Nov. 15 1998; Vol 82: 1183-1186
 85. Arthur Boon, Emile Cheriex, Jan Lodder, Fons Kessels. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997;78:472-474
 86. Nair CK, Sudhakaran C. Aronow WS. Thomson W, Woodruff MP, Sketch MH. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral

anular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1984;54:1286-1287.

87. Celermajer DS, Soresen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-1115
88. Lieberman EH, Uehata A, Polak J et al. Flow-mediated vasodilation is impaired in the brachial artery of patients with coronary artery disease or with diabetes mellitus. *Clin Res* 1993;41:217A
89. Thomas Neunteufl, Reinhold Katzenschlager, Ali Hassan, Ursula Klaar, Severin Schwarzacher, Dietmar Glogar, Peter Bauer and Franz Weidinger. Systemic endothelial dysfunction *Vol 129, Issue 1, 28 February 1997, Pages 111-118*
90. Todd J. Anderson, Akimi Uehata, Marie D. Gerhard, Ian T. Meredith, Sarah Knab, Danielle Delagrang, Eric H. Lieberman, Peter Ganz, Mark A. Creager. Close relation of endothelial function in human coronary and peripheral circulations. *JACC Vol.26; No:5. 1995:1235-1241*
91. Glass CK, Witzum JL. Atheroscl: the road ahead. *Cell* 2001;104:503–16.
92. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24–38.
93. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-2297
94. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973–979.
95. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H, Asakura Y et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-784

-
96. Tommassi S, Carluccio E, Bentivoglio M et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-199
 97. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST segment elevation acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2002;144:782-789
 98. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol*;1998;31:1460-1465
 99. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99:855-860
 100. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.90- 91
 101. Liu L. Effect of plasma glucose on the vascular endothelial function and analysis of relevant factors *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006 Dec;31(6):830-3
 102. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D et al. Thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-726
 103. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M et al. Rates and determinants of site specific progression of carotid artery intima media thickness: The carotid artery atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;35:2150-2154
 104. Belhassen L, Claudine C, Gabriel P, Jean L M et al. Evaluation of Carotid artery and aortic intima-media thickness measurements for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *JACC Vol. 39, No: 7,2002:1139-1144*

-
105. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
 106. Campuzano R, Moya JL, et al. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:546-554
 107. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:II56-65.
 108. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891
 109. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT, Lauer RM. Increased carotid intimal medial thickness and coronary calcification are related in young and middle aged adults. The Muscatine study. *Circulation* 1999; 100:838-842.
 110. Held C, Hjemandahl P, Eriksson SV, Bjorkander I et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001;22:62-72
 111. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M, Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. *Cardiovascular Ultrasound* 2004, 2: 19
 112. Soyduñ S, Kervancıoğlu S, Dündar İ, Aksoy M. Mitral anuler kalsifikasyon ve İntima media kalınlığı ilişkisi. *Medical Network Cardiology*. 2007; Cilt 14: sayı:2
 113. Anupama K. Rao MD, Arjang Djamali MD, Claudia E. Korcarz DVM, RDCS et al. Mitral Annular Calcification is Associated with Reduced Left Ventricular Function and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of American Society of Echocardiography*; Vol 21: issue 6. June 2008, Pages 747-750

-
- 114.** Schafer C, Heiss A, Schwarz A, *et al*: The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112: 357-366, 2003.
- 115.** Peter S, Kai W, Abdul Rashid Q *et al*. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney International* (2005) 67, 2383–2392
- 116.** Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romagnoli A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendiani G. Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2006 Mar-Apr;52(2):150-6.
- 117.** Ralf Westenfeld, Cora Schäfer, Thilo Krüger, Christian Haarmann *et al*. Fetuin-A Protects against Atherosclerotic Calcification in CKD. *J of Am Society of Neph.* 20: 1264-1274, 2009
- 118.** 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;115:2533–39.
- 119.** Ralf Koos, Vincent Brandenburg, Andreas Horst Mahnken, Georg Mühlenbruch, Sven Stanzel, Rolf W. Günther, Jürgen Floege, Willy Jahnen-Dechent, Malte Kelm and Harald Peter Kühl. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *European Heart Journal* 2009 30(16):2054-2061
- 120.** Joachim H. Ix, Glenn M. Chertow, Michael G. Shlipak, Vincent M. Brandenburg, Markus Ketteler and Mary A. Whooley. 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
- 121.** London GM, Guerin AP, Marchais SJ, *et al*. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Trans.* 18:1731-40, 2003

-
122. Pertosa G, Simone S, Ciccone C, Zaza G et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 467-74
 123. Caglar Kayser, Yilmaz Mahmut Ilker, Saglam Mutlu, Cakir Erdinc et al. Endothelial Dysfunction and Fetuin A Levels Before and After Kidney Transplantation. 27 February 2007 - Volume 83 - Issue 4 - pp 392-397
 124. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L et al. 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: Nov 95(1);110-115
 125. Rittig K, Thamer C, Haupt A, Machann J Peter A, Balletshofer B et al. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. Atherosclerosis: 2009; May 22.018