



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ENDOKAN DÜZEYİ İLE SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZU GÖSTERMEDE SERUM MONOSİT/HDL
ORANININ ROLÜ**

Dr. Elif Kübra GÜRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**SERUM ENDOKAN DÜZEYİ İLE SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZU GÖSTERMEDE SERUM MONOSİT/HDL
ORANININ ROLÜ**

Dr. Elif Kübra GÜRLER

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, iyi bir hekim olma yolunda rehberlik yapan kıymetli ve çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER'e;

Bu süreçte tüm yardımlarını benden esirgemeyen, engin bilgisi ve tecrübesi ile her zaman destek olan Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e;

Bilgilerini ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen Doç.Dr. Emra ASFUROĞLU KALKAN, Dr. Öğr. Üye. Oğuzhan ZENGİN ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim sürecinde onlarla birlikte olmaktan onur duyduğum ve çok keyif aldığım, her zaman desteklerini hissettiğim Dr. Melike YAKUT, Dr. Kübra DEMİR, Dr. Yasemin Çöl, Dr. Uğur KOCA, Dr. Ali Barış İNAN'a ve tez yazım sürecimde kader arkadaşım olan çok kıymetli meslektaşım Dr. Ayşe Gökçen KONAKÇI'ya;

Her anım yanımda olan güzel meslektaşım Dr. Merve Feyza DEMİR'e

Varlıklarıyla uzmanlık sürecimde her daim desteklerini hissettiğim ve sonrasında da desteklerini her zaman esirgemeyeceklerini bildiğim değerli meslektaşlarım Dr. Caner CANDAR, Dr. Yağız YEŞİLOVA, Dr. İrem Hazal TOROSLU, Dr. Algan TURGUT, Dr. Ozan KALECİ'ye;

Her daim desteğini yanımda hissettiğim, çok sevgili arkadaşım ve meslektaşım, kıymetli Dr. Nur YAZDALI'ya;

Çocukluk dönemimden itibaren yanımda olan, zorlu uzmanlık sürecinde birlikte çalıştığım ve yolumuza hep birlikte devam ettiğimiz canım dostum ve kıymetli meslektaşım Dr. Ayşe YILMAZ CANDAR'a;

Bu günlere gelmemde en büyük katkısı olan, her daim çalışmanın önemini bana öğreten, koşulsuz sevgileri, sabırları, destekleri ile hayatımın her anında yanımda olan, emeklerinin karşılığı ifade edilemeyecek kadar büyük olan canım aileme,

En içten duygularıyla, saygı ve sevgiyle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Kübra GÜRLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATEROSKLEROZ.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri.....	2
2.1.3. Ateroskleroz Histolojisi	4
2.1.4. Ateroskleroz Patolojisi	5
2.1.4.1. Endotel disfonksiyonu	5
2.1.4.2. Enflamasyon	6
2.1.4.3. Sitokinler ve lökosit aktivasyonu.....	7
2.1.4.4. Yapışma molekülleri.....	8
2.1.4.5. Dislipidemi	8
2.1.4.6. Monosit ve ateroskleroz.....	9
2.2. LİPİD PARAMETRELERİ.....	9
2.2.1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL).....	9
2.2.2. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL).....	9
2.2.3. Trigiliseridler.....	9
2.3. ATEROSKLEROZ İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	10
2.3.1. İnvaziv Tetkikler	10
2.3.2. Non-İnvaziv Tetkikler	10
2.4. KORONER BT ANJİOGRAFİ	11
2.5. ENDOKAN	12
2.6. MONOSİT/ HDL ORANI.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	14

3.1. ETİK KURUL İZİNİ	14
3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	14
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	14
3.4. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER	15
3.4.1. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi.....	15
3.4.2. Endokan.....	15
3.5. ÇALIŞMA VERİLERİNİN İSTATİKSEL ANALİZİ.....	16
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. EKLER.....	48
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	48
EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AS	: Ateroskleroz
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CIMT	: Carotis Intima Media Thickness
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
HDL	: High Density Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HsCRP	: High-Sensitive C-Reactive Protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Intra Cellular Adhesion Molecule -1
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein -1
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PLT	: Platelet
SVO	: Serebrovasküler Olay
TG	: Trigliserid
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Endotel disfonksiyonu ilişkili faktörler ve İyileştiren faktörler	6
Tablo 2:	Kalsiyum skorlamada Agatston skoruna göre önerilen risk skorlaması.....	12
Tablo 3:	Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri	17
Tablo 4:	Katılımcıların Laboratuvar Değerleri	18
Tablo 5:	Katılımcı Gruplarına Göre Değişkenlerin Analizi.....	20
Tablo 6:	Katılımcı Gruplarında AGATSTON Skoru Grubuna Endokan Seviyelerinin Analizi	22
Tablo 7:	Kontrol Grubu ile Hasta Grubu AGATSTON Skoruna Göre Kategoriler Arasında Endokan Seviyelerinin Analizi	22
Tablo 8:	Hasta Grubunun ASATSTON Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	23
Tablo 9:	Hasta Grubunda AGATSTON Skoru ile Diğer Devamlı Değişkenlerin Korelasyonları	25
Tablo 10:	Endokan Düzeyi ile Bazı Devamlı Değişkenlerin Korelasyonu.....	27
Tablo 11:	Statin Kullanan Hastalarda Öncesindeki ve Sonrasındaki Bazı Değerlerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 12:	Statin Kullanmayan Katılımcıların Karşılaştırılması	28
Tablo 13:	Tüm Katılımcılarda Hipertansiyon Tanısına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması	30
Tablo 14:	Hipertansiyon Tanısı Olmayan Katılımcılarda Katılımcı Gruplarına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması	30
Tablo 15:	Hipertansiyon Tanısı Olan Katılımcılarda Katılımcı Gruplarına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması	30

ÖZET

Amaç: Ateroskleroz, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Aterosklerozun erken teşhis edilmesi, hastaların primer ve sekonder korumaya alınması açısından önem arz etmektedir. Monosit/HDL-C oranı (MHO) ile de monositlerde görülen inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres ile HDL-kolesterol arasındaki dengeyi öngören yeni bir belirteç olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır. Çalışmalara baktığımızda koroner arter hastalığı (KAH) şiddeti, prognozu ve varlığı arasında ilişkiyi inceleyen birçok çalışma olmasına karşın MHO ile erken dönem subklinik aterosklerozu göstermede rolünü inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda kalsiyum agatston skoru ile subklinik aterosklerozu tespit edilmiş erken hastalık evresindeki hastaların; MHO ile endokan ilişkisinin subklinik aterosklerozda öngörücü bir parametre olabileceğinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 1 Haziran 2023-1 Mart 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesine başvurmuş olan 39 kontrol grubu ile 47 hasta grubu olmak üzere toplam 86 katılımcı dahil edilmiştir. AGATSTON skoruna göre risk grupları oluşturulduğunda “risk yok” kategorisinde 39 (%45.3), “en az” kategorisinde 7 (%8.1), “hafif” kategorisinde 27 (%31.4) ve “ılıman” kategorisinde 13 (%15.1) katılımcı vardı. Çalışmamızda subklinik ateroskleroz tespitinde MHO ile endokan düzeyleri ve diğer kan parametreleri ilişkisini değerlendirdik.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 86 katılımcının ortalama yaşı 57.1 (7.9) iken %51.2’si (n=44) kadındı. Komorbiditesi olan hasta sayısı 58’i (%67.4). Diyabetik hasta yoktu. Katılımcıların %61.6’sı (n=53) sigara, %27.9 (n=24) alkol kullanmaktaydı. Hasta grubunun AGATSTON risk kategorilerine göre analizinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda AGATSTON skoru ile hba1c (KK:0.34, p=0.02) pozitif yönde zayıf kuvvette, statin süresi (KK: -0.66, p=0.005) negatif yönde orta kuvvette anlamlı bulundu. Statin kullanan hastaların öncesi ve sonrası MHO arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0.43). Statin kullanmayan katılımcılar kontrol ve hasta gruplarına ayrılarak karşılaştırıldığında da MHO oranı ve diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür.

Sonuç: Koroner arter hastalığı şüphesi olan hastalarda ateroskleroz erken dönem tespitinde serum endokan düzeyi ile Monosit/HDL oranı subklinik ateroskleroz için öngörücü değildir.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Koroner Arter Hastalığı, Koroner BT Anjiyografi

ABSTRACT

Objectives: Atherosclerosis is one of the leading causes of mortality and morbidity worldwide. Early diagnosis of atherosclerosis is important in terms of primary and secondary prevention. Monocyte/HDL-C ratio (MHO) is a new marker that predicts the balance between inflammatory response and oxidative stress in monocytes and HDL-cholesterol. Although there are many studies examining the relationship between the severity, prognosis and presence of coronary artery disease (CAD), studies examining the role of MHO in early subclinical atherosclerosis are limited. In our study, we aimed to show that the relationship between MHO and endocan may be a predictive parameter in subclinical atherosclerosis in patients at early disease stage whose subclinical atherosclerosis was detected by calcium Agatston score.

Materials and Methods: A total of 86 participants, including 39 control group and 47 patient group, who were admitted to Ankara Bilkent City Hospital between 1 June 2023 and 1 March 2024, were included in our study. When risk groups were formed according to the AGATSTON score, there were 39 (45.3%) participants in the "no risk" category, 7 (8.1%) in the "minimal" category, 27 (31.4%) in the "mild" category and 13 (15.1%) in the "moderate" category. In our study, we evaluated the relationship between MHO and endocan levels and other blood parameters in the detection of subclinical atherosclerosis.

Results: The mean age of the 86 participants included in the study was 57.1 (7.9) years and 51.2% (n=44) were female. The number of patients with comorbidity was 58 (67.4%). There were no diabetic patients. 61.6% (n=53) of the participants smoked and 27.9% (n=24) drank alcohol. No significant difference was found in the analysis of the patient group according to AGATSTON risk categories. In the patient group, AGATSTON score and hba1c (SD: 0.34, p=0.02) were found to be weakly significant positively and statin duration (SD: -0.66, p=0.005) was found to be moderately significant negatively. There was no statistically significant difference between pre and post MHO in statin users (p=0.43). When participants who did not

use statins were divided into control and patient groups, no statistically significant difference was found between MHO rate and other variables.

Conclusions: In the early detection of atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease, serum endocan level and monocyte/HDL ratio are not predictive of subclinical atherosclerosis.

Key Word: Atherosclerosis, Coronary Artery Disease, Coronary CT Angiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, dünya çapında kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan başlıca patolojik faktördür (1). Koroner kalp hastalığı, genel popülasyonda en yaygın ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. Kardiyovasküler risk değerlendirmesi mortalite ve morbidite önlenmesi açısından önemlidir. Noninvaziv koroner arter görüntülemeledeki gelişmeler, subklinik hastalığın erken tespitini geliştirmiştir (2).

Ateroskleroz, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) ve fibröz elementlerin büyük arterlerde birikmesiyle başlar. En erken lezyon öncülü köpük hücreleridir ki bu hücreler kolesterol yüklü makrofajların subendotelyal birikimlerinden oluşur (3). Tam olarak nedeni tam bilinmeyen genetik ve çevresel faktörler, lipidlerin daha fazla birikmesine neden olmaktadır. Hücre dışı matrisin bozulmasına ve hücre ölümüne neden olarak inflamasyonu yaymaktadır. Ateroskleroz ile ilgili ilk etkilenen damar yapısı endoteldir. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir (4).

Koroner BT Anjiyografi sadece lümeni göstermez. Aynı zamanda koroner duvarı da görüntüleyebilir, böylece koroner aterosklerozun invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmesini sağlayabilir (5).

Aterosklerozun erken döneminde inflamatuvar mekanizmaların aydınlatılması ile KAH'larında erken tanı ve prognoz göstergesi olarak inflamatuvar belirteçlerin kullanılmasına yönelik çalışmalar arttırmıştır (6,7).

Monosit/HDL kolesterol oranı ile monositlerde görülen inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres ile HDL dışı kolesterol arasındaki dengeyi öngören yeni bir belirteç olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır (8).

Biz bu çalışmamızda Koroner BTA ile ateroskleroz tespit edilmiş erken dönem hasta grubunda subklinik aterosklerozu göstermede Monosit/Yüksek yoğunluklu Lipoprotein oran ile endokan düzeyinin ilişkisini karşılaştırılmasını ve bunlar arasında ilişkiyi saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz, koroner, serebral ve periferik arterler ile aort hastalığına neden olan; eskiden yumuşak lipid depolama hastalığı olarak görülen ancak son çalışmalarla birlikte devam eden bir enflamatuvar yanıtın patolojik bir sonucu olduğu gösterilen bir süreçtir (9). Ateroskleroz; dünyada ölüm ve çalışılabilir yaşam yılı kaybına yol açan önde gelen nedenler arasında yer almaktadır (10).

2.1.2. Ateroskleroz İçin Risk Faktörleri

Ateroskleroz, büyük ölçüde tüm koroner kalp hastalığı (KKH) vakalarında sorumlu olarak görülmektedir. Bu sürecin ilk başlangıcı ise ergenlik gibi erken yaş dönemlerinde görülen yağlı çizgilenmeler oluşturmaktadır. Bu çizgilenmeler erken erişkin dönemlerinde plaklanma olarak görülür ve orta -ileri yaş gruplarında trombotik tıkanıklık ve koroner arter hastalıkları ile sonuçlanmaktadır.

KAH ve KKH ile ilişkili cinsiyet dağılımlarına bakıldığında bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra cinsiyete özgü çok değişkenli bir risk faktörü algoritması kullanılması önerilen çalışmalar da bulunmaktadır. (12).

Aile öyküsü KVH açısından risk faktörü olarak görülmektedir. Yeni yapılan çalışmalar ile değerlendirildiğinde kişinin aile öyküsü doğruluğu ve güvenilirliği tespit etmek zor olacağı belirten çalışmalar bulunmaktadır. Ancak ailede doğrulanmış erken hastalık öyküsü olması, genç kişiler için KVH açısından bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (13,14).

Hipertansiyon da KAH ve SVO ile sonuçlanan ölümler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili oluşan olumsuz sonuçlar arasında önde gelen risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Yüksek tansiyon; endotelin sürekli yüksek basınca maruz kalması sonucunda aterom gelişimini tetikleyebilir ve önceden var olan plakların hareket etmesine ve sonucunda tıkaçıcı plak oluşumuna neden olabilmektedir.

Hipertansiyonu olan hastalarda yaşam boyu KVH geçirme riski anlamlı derecede yüksek olduğu görülen çalışmalar bulunmaktadır (15).

Lipid profili değerlendirildiğinde; plazma total kolesterol, LDL ve trigliserid yüksekliği, artmış lipoprotein (a), HDL olmayan kolesterolde artış ve düşük HDL kolesterol KVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyelerinin azaltılması ile koroner arter hastalığı ve serobrovasküler hastalıklarının azalttığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (16,17).

Tip-2 Diyabetes Mellitus (T2DM), insülin direnci ve yüksek kan şekeri ateroskleroz ve ateroskleroza bağlı ölümler içinde önemli bir risk faktörü olmaktadır. Ateroskleroz ve T2DM de altta yatan inflamasyona katkı sağlayan Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) ve interlökin-6 gibi sitokinlerdeki artış benzer patolojik süreci oluşturmaktadır (18). Yayınlanan bazı çalışmalarda insülinin ateroskleroz başlangıcında temel olan köpük hücre oluşumu destekleyebileceği ve insan monosit türevli makrofajlarda kolesterol birikimini artırabileceği bulunmuştur (19). Ayrıca diyabetin kendi başına bir risk faktörü olmasına ek olarak diyabetik hastalarında artmış hipertansiyon varlığı, total kolesterol/HDL kolesterol oranında artış ve obezite gibi diğer aterojenik risk faktörlerinde de artış görülmektedir. Bu da diyabetik hastalarda bu koroner arter risk faktörlerini ciddi tedavi edilmesini gerektirmektedir (20,21).

Sigara içmek, serum düşük yoğunluklu lipoproteinlerde ve trigliseridlerde artışa neden olmaktadır. Ayrıca sigara dumanındaki serbest radikaller ile lipit hasarı vermesi proaterojenik oksitlenmiş parçaların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Sigaranın kalp hızını arttırması ve kan basıncı artışını sağlaması ile doğrudan ateroskleroz ve KVH a neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu da sigara tüketimini ateroskleroz ve KVH lar üzerinde bağımsız bir risk faktörü olmasına neden olmaktadır (21,22).

Yüksek glisemik indekse sahip besinlerle beslenmek, şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketimi, yüksek kırmızı et tüketimi ve düşük lif tüketimi de KVH riskiyle ilişkilendirilmiştir (23,24).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patolojisine bakıldığında, kronik inflamasyonun önemini anlaşılır ve inflamasyon belirteçlerinin (Yüksek duyarlılık

CRP, fibrinojen, homosistein ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz-2) trombotik süreçlerle ilişkili çalışmalarda biyobelirteç olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır (9).

2.1.3. Ateroskleroz Histolojisi

Ateroskleroz, koroner, serebral ve periferik arterler ile aort hastalığına neden olan patolojik bir süreç olarak görülmektedir (25). Ateroskleroz gelişiminde, trombosit aktivasyonu, tromboz, endotel disfonksiyonu, lipid bozukluğu, inflamasyon, oksidatif stres, vasküler düz hücre aktivasyonu, yeniden şekillenme ve genetik faktörler dahil olmak üzere birbiriyle oldukça ilişkili birçok süreç etkilidir (26).

Aterosklerozda histolojik olarak ilk aşama, lipit yüklü makrofajların (köpük hücreleri) ve hücre dışı matrisin birikmesiyle birlikte intimanın fokal kalınlaşması olarak ortaya çıktığını görmekteyiz (27).

Düz kas hücreleri intimada yerleşebilir ve bunların bir kısmı hematopoietik kök hücrelerden kaynaklanabilir, göç edebilir ve çoğalabilirler. Lipitler, yağlı çizgi oluşumunda erken birikerek hem hücre içi lipit hem de hücre dışı birikimler oluşturarak yağlı çizgiyi oluşturur. Aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intimasında tespit edilen küçük bir dermatan sülfat proteoglikanı olan Biglikan, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve düşük yoğunluklu lipoproteinler de dahil olmak üzere lipoproteinleri bağlayabilir ve yakalayabilir (28). Yağlı çizgi aynı zamanda T lenfositleri de içerebilir. Köpük hücreleri erken ateromun ayırt edici özelliğini oluşturur.

Bu lezyonlar genişledikçe intimada daha fazla düz kas hücresi birikir. Yağlı çizginin derin tabakasındaki düz kas hücreleri, daha fazla makrofaj birikimi ve kalsifiye olabilen mikropartiküller ile ilişkili olarak apoptoza maruz kalabilir ve bunun sonucunda yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara geçişine katkıda bulunabilir (29).

Fibröz başlık ateromları, nispeten aselüler (yoğun kollajenden yapılmış) veya düz hücreler açısından zengin olabilen, fibröz bir başlıkla kaplanmış, iyi tanımlanmış bir lipid çekirdeğe sahip plaklar olarak tanımlanır.

Vasa vasorum, esas olarak büyük arterlerin adventisyal katmanından kaynaklanan bir mikro damar ağı oluşturur. Bu damarlar arteriyel duvarın dış katmanlarına oksijen ve besin sağlar. Aterosklerotik plaklar gelişip genişledikçe,

adventisyadan medyaya ve kalınlaşmış intimaya uzanan kendi mikrovasküler ağlarını kazanırlar. Bu ince duvarlı damarlar bozulmaya eğilimlidir, bu da plağın içeriğinde kanamaya neden olur ve koroner aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunur (30).

Fibröz plak, lipidlerle dolu artan sayıda düz kas hücresi ve sıklıkla daha derin bir hücre dışı lipit havuzu ile bağ dokusunun birikmesi yoluyla yağlı çizgiden gelişir.

Daha ileri lezyonlarda sıklıkla nekrotik, lipitten zengin ve sonunda kalsifiye bölgeler içerdiği görülür.

Aterom oluşumu ise koroner arterin yeniden şekillenmesiyle ilişkilidir. Pozitif yeniden şekillenme, lokal damar boyutunda telafi edici bir artışa bağlı olarak plağın ve dış elastik membran alanının genişlemesini içerirken, negatif yeniden şekillenme, damar boyutunun lokal daralması nedeniyle lezyon bölgesinde daha küçük bir dış elastik membran alanına işaret etmektedir (31).

Pozitif yeniden şekillenme, erken koroner arter hastalığında telafi edici bir mekanizma görevi görerek plak birikimine rağmen lümen kaybını önler. Bununla birlikte, plak oluşumu ve genişlemesinin sonucu olarak arteriyel yeniden yapılanma, anormal arteriyel fizyolojinin yanı sıra klinik semptomların gelişmesiyle de ilişkilidir.

Bunların klinik yansıması olarak kararsız angina ile başvuran hastalarda karmaşık, kararsız plaklarda pozitif yeniden şekillenme görülür; aksine, stabil anjina hastalarında negatif yeniden şekillenme obstrüktif plaklarla ilişkilidir (32).

Devamında gelişen plak içi kanama; plak neovaskülarizasyonundan ve neovasküler geçirgenliğin artmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum ilerlemiş aterosklerotik lezyonların ortak özelliğidir (33).

2.1.4. Ateroskleroz Patolojisi

2.1.4.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel, kan ve diğer tüm dokular arasında aktif bir biyolojik arayüz oluşturur. Arterleri kaplayan sürekli endotelyumdan oluşan tek tabaka, kan ve potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında tromborezistan tabaka oluşturur. Endotel ayrıca dolaşım sistemi boyunca tonus, büyüme, hemostaz ve inflamasyonu da modüle eder. Endotelyal vazodilatör disfonksiyon, aterosklerozun ilk

adımıdır ve esas olarak endotel kaynaklı nitrik oksit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir (34).

Endotel disfonksiyonu; hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, sigara içimi dahil olmak üzere ateroskleroz için geleneksel risk faktörlerinin çoğuyla ilişkilidir. Özellikle endotel disfonksiyonu, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) tarafından indüklenir. Endotel disfonksiyonu azaltabildiği gösterilen bazı tedaviler bulunmaktadır. Bunlar arasında; hiperlipideminin diyet yoluyla düzeltilmesi, nitrik oksidin biyoyararlanımını artıran bir statin (HMG-koenzim A redüktaz inhibitörü) ile tedavi edilmeleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle veya C vitamini antioksidanların dozları kullanımı yer almaktadır (35,36). Ancak bu tedavilerin klinik faydaları yalnızca statinler için güçlü bir şekilde gösterilmiştir.

Tablo 1: Endotel disfonksiyonu ilişkili faktörler ve İyileştiren faktörler

Endotel disfonksiyonu ile ilişkili faktörler	Endotel fonksiyonunu iyileştiren faktörler
Artan yaş	L-arginin
Erkek cinsiyeti	Antioksidanlar
KKH'nin aile öyküsü	Sigara bırakma
Sigara içmek	Kolesterol düşürücüler
Hiperlipidemi	ACE inhibitörleri
Hipertansiyon	Egzersiz yapmak
DM	Akdeniz diyeti
Obezite	
Yüksek Yağlı Beslenme	

2.1.4.2. Enflamasyon

Oksitlenmiş LDL'yi alan makrofajlar MCP-1, ICAM-1, makrofaj ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörler, CD40 ligandı ve çeşitli interlökinler gibi inflamatuvar maddeler, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadır. Ateroskleroz patogeneğinde enflamasyon önemi, sistemik enflamasyon belirteçlerin azalmış ve artmış olduğu durumlarda ateroskleroz riski ile ilişkili olduğunu gözlemleyen çalışmalardan gelmektedir. Ancak ateroskleroz için geliştirilmekte olan spesifik anti-

inflatuar ajanların hiçbirini klinik kullanım açısından standardize edilmemiştir. Buna karşın yapılan çalışmalarda; risk tayin etme ve klinik izlem açısından bu biyobelirteçlerin kullanımının önemli olduğu gösterilmiştir (37).

2.1.4.3. Sitokinler ve lökosit aktivasyonu

İnterlökin-1 ve TNF-alfa gibi sitokin aracılı aterosklerotik birçok etkisi bulunmaktadır. Sitokinler; VCAM-1, ICAM-1, CD40 gibi hücre yüzeyi molekülleri, endotel hücreleri, makrofaj ve düz kas hücreleri üzerine seletrinleri artırır. Proinflamatuvar sitokinler hücre proliferasyonunu artırır, reaktif oksijen türlerinin üretimini sağlar ve doku ekspresyonunu indükleyebilirler (38).

Lökositlerde aterosklerotik lezyona hareket eder ve lokal inflamasyona katkı sağlar. Normal aorta ve ilerleyici olmayan lezyonlarda CD4 ve CD8 hücreleri bulunur. Hassas lezyonlara geçildiğinde ise T hücrelerinde artış olduğu gösterilmiş ve rüptüre plaklarda T hücre alt gruplarına azalma, lipoid benzeri yapıların kaybolması gösterilmiştir (39).

Bunlar dışında ateroskleroz patogeneğinde interlökin-1 β 'nin aterosklerotik plak gelişimine katkıda bulunduğunu, plak rüptürü sonrası CXCL13 ekspresyonunun kaybını,, PAPP-A gibi metaloproteinasların plak koruyucu fibröz başlıkların bütünlüğü bozduğuna dair çeşitli çalışmalar da yer almaktadır (39–41).

Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 de plak iltihabını sürdürebilen ve makrofajlar tarafından üretilen bir enzimdir. Bu biyobelirtecin de kardiyovasküler risk tayini için kullanılması açısından çalışmalar bulunmaktadır (42).

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, Tümör nekroz faktörü- α , interlökin-6, resistin ve monosit kemotoraktik protein -1 gibi birçok proinflamatuvar belirteçler de inflamasyonun indüksiyonunda ve sürdürülmesinde rol almaktadır (43).

Doku faktörü, pıhtılaşmanın ilk başlatıcısı görevindedir. İleri aterosklerotik plakta bulunmaktadır. Pıhtılaşmadan bağımlı ve bağımsız; doku faktörü artışı sağlaması, kas hücre göçünü artırması, rüptür sonrası plak boyutunu artırması gibi çeşitli mekanizmalar ile ateroskleroz gelişiminde rol oynamaktadır (44).

Anjiotensin-II reaktif oksijen üretimini artırır, NO üretimini düşürerek endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotelin-1 ise güçlü bir

vazokonstriktördür ve oksitlenmiş LDL üretimini arttırır. Her iki molekül de düz kas hücre proliferasyonu ve aterosklerotik lezyonlara düz kas hücre göçü ve makrofajların gelimini sağlamalarıyla ateroskleroz gelişiminde önemli bir yere sahiptirler (45,46).

2.1.4.4. Yapışma molekülleri

Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) hücre yüzeyi glikoproteinleridir. Lökositlerin endotele yapışmasına aracılık ederler. Endotelin inflame bölgelerinde indüklenmektedirler. ICAM-1 normal hücrelerde de düşük düzeylerde salınabilir. Ancak VCAM-1 hemen her zaman inflame hücrelerden salınmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda VCAM-1'in ateroskleroz ile daha ilişkili olduğunu gösterilmiştir (47). P-selektin de aktive edilmiş endotelial hücreler ve trombositler üzerinde eksprese edilen bir yapışma reseptörüdür. Deneysel çalışmalarda aterojenik diyetle birlikte LDL reseptörü eksikliği olan deneklerde yağlı çizgi oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (48).

2.1.4.5. Dislipidemi

LDL, HDL, fosfolipit gibi oksitlenmiş lipoproteinler; endotel hücre yüzeyinde bozulmalara neden olmaktadır. Bu lipoprteinler makrofajların sitokin salınımını uyarmaktadırlar. Kolesterol akış hızının azalması ve yavaşlaması da inflamatuvar süreci indüklemektedir (49,50). Bu nedenle dislipidemi ateroskleroz gelişimi ve plak instabilitisinde rol oynayabilmektedir.

LDL, vasküler hücreler tarafından oksidasyona uğradıktan sonra aterojenik hale gelir ve bu hücreler onları yüksek oranda biyoreaktif oksitlenmiş LDL'ye (oxLDL) dönüştürür. oxLDL'nin genellikle köpük hücre oluşumunda rol oynadığı ve bir dizi proaterojenik olayı tetiklediği düşünülmektedir (49).

LDL oksidasyonu temizleyici reseptör B yoluyla makrofaj alımını indükler ve kolesterol birikimini hızlandırır (51). Makrofajların bu yanıtı öncelikle endotel hasarını önlemede gösterdiği adaptif bir yanıt olarak değerlendirilebilir. Serbest kolesteroler de makrofaj ölümü ve hücre nekozu ile plak yırtılmasına neden olmaktadır (52).

HDL ise antiaterojenik özelliklere sahiptir. Kolesterolün tersine taşınmasını sağlaması, endotel fonksiyon devamlılığı sağlaması tromboza karşı koruma

sağlamasına neden olmaktadır. Plazma HDL-kolesterol düzeyleri ile KVH riski arasında ters kolerasyon bulunmaktadır (53).

2.1.4.6. Monosit ve ateroskleroz

Monositler reaktif oksijen türleri üretebilir ve proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakabilen, dolaşımdaki monositleri lezyon bölgelerine yönlendiren, hassas aterosklerotik plaklara yol açan, sonuçta tromboz ve kötü klinik sonuçlara yol açan köpüklü makrofajlara farklılaşabilirler (54). Yapılan abzi çalışmalarda monosit sayısının tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (43).

2.2. LİPİD PARAMETRELERİ

Lipid anormallikleri ateroskleroz gelişiminde önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalar; yüksek LDL ve trigiliserid seviyeleri ile düşük HDL düzeyinin KVH açısından risk oluşturduğunu göstermektedir.

2.2.1. Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL)

Özellikle yüksek LDL düzeyleri ateroskleroz gelişiminde önemli bir yere sahiptir. LDL kolesterol tüm nedenlere bağlı ve KVH ilişkili mortalitenin önemli bir belirteci konumundadır (55).

2.2.2. Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)

HDL kolesterol seviyelerinde azalma, KAH riskini anlamlı olarak arttırmaktadır. Framingham Risk değerlendirilmesinde de negatif risk faktörü sayılmaktadır (56). Ancak HDL-kolesterol düzeylerinin yükseltilmesinin düşük KVH üzerinde olumlu etki göstermediğini (6) HDL-kolesterol akışının klinik ateroskleroz ve KVH açısından anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (57). Bu nedenle henüz HDL kolesterol seviyesi değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kullanılmamaktadır.

2.2.3. Trigiliseridler

Yapılan çalışmalar trigliserit düzeyinin artması, HDL kolesterol düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Yapılan bir çalışmada, plazma trigliserit düzeylerinde 88 mg/dl'lik (1,0 mmol/L) bir artış, kardiyovasküler hastalık göreceli riskini erkeklerde yaklaşık %30 ve kadınlarda %75 oranında önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (58).

Bunun yanında başka çalışmalarda da plazma trigliserit düzeylerini düşürmenin daha sonraki kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (59).

2.3. ATEROSKLEROZ İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; ateroskleroz erken yaş dönemlerinde mevcut olup ve klinik olarak da açığa çıkan kardiyovasküler olaylardan önce meydana gelmektedir. Gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalıkları önleme, risk tayini ve tedavilere rehberlik edebilmesi açısından ateroskelrozun erken tespit edilmesi önem kazanmıştır. Bu nedenle ateroskleroz tespiti için çeşitli görüntüleme yöntemleri bulunmuştur.

2.3.1. İnvaziv Tetkikler

Koroner anjiyografi, koroner aterosklerozun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.

İntravasküler ultrason (IVUS) ise kateter ucuna yerleştirilmiş yüksek frekanslı ultrason sayesinde lümen, lümendeki plakların genişlikleri, arter duvarlarının yapısı, duvarda oluşabilecek darlıklar ve arteriyel kan akım hızları hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografiyi tamamlayıcı bir tetkik olarak değerlendirilmektedir (60).

2.3.2. Non-İnvaziv Tetkikler

Karotis arter intima ve media tabaka kalınlığı ölçümünde B-mode USG kullanılmaktadır. Bu yöntemle subklinik aterosklerozu göstermede intima kalınlığı ile erken dönem tanı sağlanabilmektedir (61).

Kardiyak yüksek çözünürlüklü, çoklu kontrastlı manyetik rezonans (MR), hassas plakları invaziv olmayan bir şekilde görüntüleme sağlamaktadır. Plak içi lipit ve lif içeriği açısından karakterize edebilmeyi sağlamaktadır. Ayrıca trombüs veya kalsiyum varlığını belirleyebilmektedir (62).

2.4. KORONER BT ANJİOGRAFİ

Koroner BT Anjiografi, yetişkin kullanımlarında koroner arter anomalilerini göstermede mükemmel yakın bir non-invaziv yöntemdir ve pozitif ön görü %64-91, negatif öngörü %99'a yakındır (63). Koroner BT Anjiografi de en kısıtlayıcı durum, özellikle yaşlı hastalarda artmış kalsifiye damarlarda daha düşük özgüllüğe sahip olması yer almaktadır. Bypass greft darlık tespitlerinde de kullanılabilir. Ancak yine bu hastalarda doğal damar duvarlarının değerlendirilebilmesinde yaygın kalsifikasyon ve küçük damar varlıkları sorun teşkil edebilmektedir. Aynı zamanda yüksek kalp hızı ve buna neden olabilecek aritmiler, hasta ve/veya koroner arterlerin hareketinden kaynaklı görüntüleme parazit oluşturabilecek obezite gibi nedenler koroner BT Anjiografi tanısal görüntü kesitini bozacağından dolayı etkinliğini kısıtlamaktadır.

Koroner BT Anjiografi kullanım yerleri başlıca; daha önce KAH tanısı olmayan ancak iskemik kalp hastalığı semptomları olan hastalarda başlangıç olarak yapılması önerilen stres testlerine alternatif olarak veya yapılan stres testlerinde şüpheli sonucu olan hastalarda invaziv koroner anjiografiye alternatif olarak kullanılabilir. Yine stabil anjinası olan hastalarda ciddi arter stenozu dışlama amacıyla kullanılabilmesine dair çalışmalar bulunmaktadır (64). Bunların yanı sıra acil servise göğüs ağrısı ile başvuran, EKG anlamlı değişiklik ve kardiyak belirteçlerinde yükseklik tespit edilmemiş hasta gruplarında düşük ve düşük orta riskli hastalarda tedavi planlanması açısından yararlı olabilmektedir (65).

Diyabeti olan hastalar dahil olmak üzere, asemptomatik hastalarda tarayıcı test olarak koroner BT anjiografi önerilmemektedir. Asemptomatik hastalarda önleyici tedbirlerin etkinliği belirsiz olması ve yaygın tarama maliyeti ile olası yan etkiler nedeni ile tarama amaçlı BT anjiografi çekilmesi önerilmemektedir (66).

Tablo 2: Kalsiyum skorlamada Agatston skoruna göre önerilen risk skorlaması

KAK* Skor	Plak yükü	Kardiyovasküler risk	Tıkalıcı hastalık olasılığı
0	Tespit edilebilen plak yok	Çok düşük	Çok düşük, <%5
1-10	Minimal plak mevcut	Düşük	Düşük, <%10
11-100	Hafif plak yükü	Orta	Hafif düzeyde stenoz olabilir
101-400	Orta düzeyli plak yükü	Orta derecede yüksek	Hastalığın tıkalıcı olmama olasılığı yüksek ancak tıkalıcı hastalık da olası
>400	Yaygın aterosklerotik plak yükü	Yüksek	En azından bir adet anlamlı stenoz oldukça ihtimal dahilinde (\geq %90)

KAK*: Koroner Arter Kalsifikasyonu

2.5. ENDOKAN

Endokan, 165 amino asitten oluşan olgun bir polipeptit ve dermatan sülfat zincirinden oluşan bir proteoglikandır. Vasküler endotel olarak da ifade edilir, sağlıklı kişilerde serbest dolaşımında olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda hücre yapışmasında, tümör hücrelerin ilerlemesinde ve inflamatuvar bozukluklarda anahtar rol olduğunu göstermiştir (67,68). Pro-inflamatuvar sitokinlerle birlikte proanjiojenik moleküller tarafından düzeyleri kanda arttığı gösterilmiş ve endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu açısından yeni bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Malignitelere, inflamatuvar ve obstrüktif bozukluklarda prognostik belirteç olarak kullanmada değerli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (69,70).

2.6. MONOSİT/ HDL ORANI

Monositler reaktif oksijen türleri üretebilir ve proinflamatuvar sitokinleri serbestleştirme özelliğine sahiptir. Hassas aterosklerotik plaklara yol açabilir ve tromboz ve olumsuz klinik sonuçlara neden olabilen köpük makrofaj hücrelerine farklılaşabilirler (54). Yapılan diğer çalışmalarda ise HDL kolesterolün; aterosklerotik plak oluşumunu baskılayabildiğini ve KVH tanılı hastalarda anti-inflamatuvar, anti-trombotik ve antioksidan özellikler gösterebildiğini göstermiştir. Ayrıca CD11b ve apoA-I inhibisyonu yaparak monosit aktivasyonunu azaltabildiği gösterilmiştir (71).

Monosit/HDL-C oranı ile monositlerde görülen inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres ile nHDL-kolesterol arasındaki dengeyi öngören yeni bir belirteç olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır (72).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Yapılan bu tez çalışması Ankara Şehir Hastanesi'nde 09/08/2023 tarihinde, E.KURUL -E2-23-4619 nolu belge ile, 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından ile etik kurul onayı ile yapılmıştır. 10.01.2024 tarihli E.Kurul-E2-24-6090 Nolu belge ile revizyon onayı alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Araştırmamız prospektif gözlemsel olarak tek merkezli olarak planlanmıştır. Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, koroner BT anjiyografi çekilmiş Agatston Kalsiyum Skoru 1-400 arasında tespit edilmiş hastalar ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, koroner BT anjiyografi çekilmiş Agatston Kalsiyum Skoru 0 tespit edilmiş kontrol hasta grubu çalışmamıza dahil edilmiştir. Cinsiyet ayırımı yapılamamıştır. Belirtilen kriterleri sağlayan hastaların başvuru anındaki kan örneklerinde endokan düzeyi çalışılmıştır. Aynı şekilde daha önce çekilmiş koroner BT anjiyografide ölçülen kalp kalsiyum Agatston skoru ile ateroskleroz değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza 1 Haziran 2023-1 Mart 2024 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi iç hastalıkları polikliniğe başvurmuş olan hastaların dahil edilmiştir. Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

G power analizi ile yapılan sample size analizinde önceki çalışmalar referans alındığında %90 ve üzeri ve anlamlılık grup başı $40 \pm \% 10$ vakanın alınması hesaplanmıştır.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi iç hastalıkları polikliniğine başvuran daha önce endikasyon dahilinde koroner BT anjiyografi çekilmiş olan ve belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hastalardan aydınlatılmış BGOF onam formu alındıktan sonra 47 hasta ve 39 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; bilinen Diyabet tanılı hastalar, 18 yaşından küçük hastalar, romatolojik hastalık tanıları olan hastalar, malignite tanıları olan hastalar, gebeler ve araştırmaya onay vermeyen hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. ÇALIŞMADA DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELER

Hastaların yaşı, cinsiyeti, kilo, boy, VKİ (vücut kitle indeksi), total kolesterol düzeyi, LDL (low density lipoprotein) düzeyi, HDL-K (high density lipoprotein) düzeyi, trigliserit düzeyi, Monosit/HDL oranı, ALT düzeyi, AST düzeyi, ALP düzeyi, GGT düzeyi, Tam Kan Sayımı parametreleri, albümin düzeyi, CRP düzeyi, üre değeri, kreatinin değeri, ürik asit düzeyi, albümin düzeyi, elektrolit değerleri, HBA1C değeri, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilaç kullanımı., kayıt altına alınmıştır. Hastalardan ilave olarak serum endokan düzeyi için kan örneği alınmıştır. Hastalarda başvuru öncesi çekilmiş çok kesitli bilgisayar tomografide belirtilen kalp kalsiyum agatston düzeyi kayıt altına alınmıştır.

3.4.1. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

Çok kesitli bilgisayarlı tomografi incelemesi, EKG monitörizasyonu eşliğinde, 512 kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı kullanılarak yapıldı. (Ge Revolution CT 512 Multislice, 16 cm dedektör, 100 Kv, 350MA-720 MA otomatik dose modolition, kesit kalınlığı: 0.625, rotation time: 0.28 sn, W:550, L:100). Kalp hızı 75 atım/dakika üzerinde olan hastalara, kantaendikasyonun olmadığı durumlarda, kalp hızını düşürmek amacıyla tetkik öncesi metoprolol verildi. Karina açısından kalp apeksine kadar 512 kesit BT ile 0,6 mm kolimasyonda, retrospektif EKG gating ile nefes tutmalı axial planda görüntüler elde edildi. Toplam koroner arter kalsiyum skoru, agatston skorlamasına göre, tüm tomografik kesitler üzerindeki dört ana koroner arterdeki kalsifiye plakların toplam alanı ve skoru olarak hesaplama yapıldı.

3.4.2. Endokan

Ayrıca çalışma ve kontrol grubunda yer alan katılımcılardan serum tüplerine venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 4000xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serumlar ayrılarak -80C' de saklandı. Serum endokan düzeyleri ölçümü için USCN, China markalı kit kullanılarak enzim bağlı immunassay yöntemi ile ölçüldü.

Ölçümler iki kez tekrarlandı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak belirlendi.

3.5. ÇALIŞMA VERİLERİNİN İSTATİKSEL ANALİZİ

SPSS 24.0 kullanılarak analizler yapıldı. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile denetlenmiştir. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (SS) veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Bağımlı devamlı değişkenlerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin korelasyon analizinde normal dağılım durumuna göre Pearson ya da Spearman-rho testleri kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 3: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri (N=86)

	N (%)
Yaş* (yıl)	57.1 (7.9)
Cinsiyet (kadın)	44 (51.2)
Vücut Kütle İndeksi** (kilogram/metrekare)	27.0 (24.9-28.9)
Çalışma Grubu	
Kontrol	39 (45.3)
Hasta	47 (54.7)
Komorbidite	58 (67.4)
Diyabet	-
Hipertansiyon	35 (40.7)
KOAH/Astım	5 (5.8)
Hiperlipidemi	18 (20.9)
Serebrovasküler Olay	-
Koroner Arter Hastalığı	2 (2.3)
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (1.2)
Sigara	53 (61.6)
Alkol	24 (27.9)
Düzenli İlaç Kullanımı	59 (68.6)
Statin	17 (19.8)
Statin Süresi (yıl)	3.0 (2.0-9.0)
ACEI/ARB	21 (24.4)
Beta-bloker	24 (27.9)
AGATSTON Skoru**	5.5 (0.0-69.0)
Yok	39 (45.3)
En Az	7 (8.1)
Hafif	27 (31.4)
İlman	13 (15.1)
Yüksek	-

*ortalama (standart sapma), **ortanca (25-75 persentil), KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, ACEI/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim/anjiyotensin reseptör blokeri

Çalışmaya dahil edilen 86 katılımcının ortalama (SS) yaşı 57.1 (7.9) iken %51.2'si (n=44) kadındı. Ortanca (25p-75p) VKİ 27.0 (24.9-28.9) kg/m² idi. Komorbiditesi olan hasta sayısı 58'ti (%67.4). Diyabete sahip katılımcı yoktu. En sık olan kronik hastalık hipertansiyon (n=35, %40.7) iken onu hiperlipidemi (n=18, %20.9) izlemekteydi. Katılımcıların %61.6'sı (n=53) sigara, %27.9 (n=24) alkol kullanmaktaydı. Düzenli ilaç kullanan 59 (%68.6) katılımcı bulunmaktaydı. On yedi (%19.8) katılımcı statin kullanmaktayken ortalama (25p-75p) statin kullanım süresi 3.0 (2.0-9.0) yıldır. Ortanca (25p-75p) AGATSTON skoru 5.5'ti (0.0-69.0). AGATSTON skoruna göre risk grupları oluşturulduğunda “risk yok” kategorisinde 39 (%45.3), “en az” kategorisinde 7 (%8.1), “hafif” kategorisinde 27 (%31.4) ve “ılıman” kategorisinde 13 (%15.1) katılımcı yer almaktaydı.

Tablo 4: Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

	Değerler
Endokan*	78.7 (75.3-84.0)
Total Kolesterol**	190.8 (40.9)
LDL**	117.4 (38.2)
HDL*	47.0 (42.0-55.0)
VLDL*	23.0 (18.0-32.0)
Trigliserid*	115.0 (92.0-159.0)
Statin Öncesi Değerler	
Total Kolesterol* (n=17)	201.0 (187.0-242.0)
LDL* (n=17)	127.0 (100.0-158.0)
HDL* (n=17)	46.0 (38.0-53.0)
VLDL* (n=17)	36.0 (23.0-39.0)
Trigliserid* (n=14)	179.0 (116.0-203.0)
Monosit* (n=17)	0.40 (0.37-0.49)
Monosit/HDL* (n=17)	0.010 (0.008-0.011)
Üre*	31.5 (28.0-36.0)
Kreatinin**	0.84 (0.16)
Glomeruler Filtrasyon Hızı*	93.0 (80.0-99.0)
Ürik Asit** (n=81)	5.6 (1.2)
Sodyum*	141.0 (140.0-143.0)

Tablo 4: (Devamı) Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

	Değerler
Potasyum*	4.5 (4.2-4.7)
Albumin*	45.0 (44.0-48.0)
AST*	19.0 (15.0-24.0)
ALT*	24.0 (19.0-31.0)
Beyaz Küre*	6.60 (5.63-8.24)
Nötrofil*	3.56 (2.93-4.87)
Lenfosit*	2.14 (1.79-2.58)
Hemoglobin**	14.1 (1.7)
MPV*	7.9 (7.5-8.3)
Trombosit**	258.1 (71.2)
HbA1c* (n=81)	5.5 (5.3-5.8)
CRP* (n=72)	2.2 (1.1-5.1)
Monosit/HDL*	0.008 (0.006-0.011)
MPV/Albumin*	0.173 (0.163-0.189)
CRP/Albumin* (N=72)	0.05 (0.03-0.11)
Nötrofil/Lenfosit*	1.72 (1.36-2.23)

*ortanca (25-75 persentil), **ortalama (standart sapma), LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MPV: Ortalama trombosit hacmi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein

Katılımcıların laboratuvar değerleri Tablo 4'te incelendi. Ortanca endokan (25p-75p) 78.7 (75.3-84.0), ortalama (SS) total kolesterol 190.8 (40.9), ortalama (SS) LDL 117.4 (38.2), ortanca (25p-75p) HDL 47.0 (42.0-55.0), ortanca (25p-75p) VLDL 23.0 (18.0-32.0), ortanca (25p-75p) trigliserid 115.0 (92.0-159.0), ortanca (25p-75p) üre 31.5 (28.0-36.0), ortalama (SS) kreatinin 0.84 (0.16), ortanca (25p-75p) GFR 93.0 (80.0-99.0), ortalama (SS) ürik asit 5.6 (1.2), ortanca (25p-75p) sodyum 141.0 (140.0-143.0), ortanca (25p-75p) potasyum 4.5 (4.2-4.7), ortanca (25p-75p) albümin 45.0 (44.0-48.0), ortanca (25p-75p) AST 19.0 (15.0-24.0), ortanca (25p-75p) ALT 24.0 (19.0-31.0), ortanca (25p-75p) beyaz küre 6.60 (5.63-8.24), ortalama (SS) hemoglobin 14.1 (1.7), ortanca (25p-75p) MPV 7.9 (7.5-8.3), ortalama (SS) trombosit 258.1 (71.2), ortanca (25p-75p) CRP 2.2 (1.1-5.1), ortanca (25p-75p) monosit/HDL 0.008 (0.006-

0.011), ortanca (25p-75p) MPV/albumin 0.173 (0.163-0.189), ortanca (25p-75p) CRP/albumin 0.05 (0.03-0.11) ve ortanca (25p-75p) NLR 1.72 (1.36-2.23) idi.

Tablo 5: Katılımcı Gruplarına Göre Değişkenlerin Analizi

	Kontrol (n=39, %45.3)	Hasta (n=47, %54.7)	p
Yaş* (yıl)	53.0 (49.0-58.5)	61.0 (56.0-65.0)	<0.001
Cinsiyet (kadın)	22 (56.4)	22 (46.8)	0.38
Vücut Kütle İndeksi* (kilogram/metrekaare)	26.6 (25.0-28.8)	27.1 (24.7-29.3)	0.67
Komorbidite	25 (64.1)	33 (70.2)	0.55
Sigara	23 (59.0)	30 (63.8)	0.65
Alkol	10 (25.6)	14 (29.8)	0.67
Düzenli İlaç Kullanımı	26 (66.7)	33 (70.2)	0.72
Statin	1 (2.6)	16 (34.0)	<0.001
Statin Süresi* (yıl) (n=17)	3.0	4.5 (2.0-9.5)	0.94
ACEI/ARB	8 (20.5)	13 (27.7)	0.44
Beta-bloker	12 (30.8)	12 (25.5)	0.59
AGATSTON Skoru*	0.0	65.0 (21.0-119.0)	<0.001
			<0.001
Yok	39 (100.0)	-	
En Az	-	7 (14.9)	
Hafif	-	27 (57.4)	
İlman	-	13 (27.7)	
Statin Öncesi Değerler			
Total Kolesterol* (n=17)	343.0	200.0 (175.0-238.5)	0.12
LDL* (n=17)	249.0	124.5 (97.5-148.5)	0.12
HDL* (n=17)	58.0	43.0 (38.0-51.5)	0.12
VLDL* (n=17)	36.0	35.0 (22.5-40.0)	0.94
Trigliserid* (n=14)	180.0	178.0 (116.0-203.0)	1.0
Monosit* (n=17)	0.30	0.40 (0.37-0.52)	0.12
Monosit/HDL* (n=17)	0.0052	0.0098 (0.0084-0.0122)	0.12
Endokan*	78.70 (75.21-83.57)	78.99 (75.62-84.05)	0.99
Total Kolesterol*	200.0 (182.0-223.0)	180.0 (146.5-217.5)	0.08

Tablo 5: (Devamı) Katılımcı Gruplarına Göre Değişkenlerin Analizi

	Kontrol (n=39, %45.3)	Hasta (n=47, %54.7)	p
LDL*	122.0 (108.0-149.5)	109.0 (75.0-142.0)	0.04
HDL*	46.0 (42.0-54.0)	47.0 (42.0-55.5)	0.97
VLDL*	22.0 (18.5-33.0)	24.0 (18.5-30.5)	0.95
Trigliserid*	111.0 (93.0-164.0)	119.0 (92.0-152.5)	0.97
Üre*	30.0 (26.0-33.5)	32.0 (29.0-36.0)	0.06
Kreatinin*	0.82 (0.68-0.88)	0.85 (0.75-0.97)	0.11
Glomeruler Filtrasyon Hızı*	97.0 (90.0-101.5)	86.0 (76.0-96.0)	0.004
Ürik Asit*	5.4 (4.5-6.0)	5.8 (5.0-6.7)	0.06
Sodyum*	141.0 (141.0-142.5)	141.0 (140.0-142.5)	0.67
Potasyum*	4.5 (4.2-4.7)	4.5 (4.3-4.8)	0.28
Albumin*	44.0 (43.5-47.0)	46.0 (44.0-48.0)	0.15
AST*	18.0 (15.0-23.5)	20.0 (14.5-23.0)	0.75
ALT*	21.0 (17.5-29.5)	25.0 (19.0-31.5)	0.33
Beyaz Küre*	6.61 (5.58-8.01)	6.58 (5.73-8.27)	0.84
Nötrofil*	3.56 (2.87-4.25)	3.53 (3.03-4.96)	0.83
Lenfosit*	2.15 (1.68-2.76)	2.12 (1.84-2.39)	0.90
Monosit*	0.41 (0.31-0.48)	0.41 (0.34-0.49)	0.44
Hemoglobin*	14.1 (12.6-15.3)	14.3 (13.8-15.2)	0.12
MPV*	7.90 (7.60-8.25)	8.00 (7.50-8.55)	0.93
Trombosit*	269.0 (209.0-315.0)	241.0 (212.0-285.5)	0.24
HbA1c* (n=81)	5.4 (5.2-5.7)	5.6 (5.4-5.9)	0.06
CRP* (n=72)	2.20 (0.90-6.60)	2.10 (1.50-4.39)	0.64
Monosit/HDL*	0.0080 (0.0065-0.0104)	0.0077 (0.0064-0.0110)	0.67
MPV/Albumin*	0.173 (0.164-0.191)	0.169 (0.161-0.188)	0.51
CRP/Albumin* (N=72)	0.052 (0.021-0.140)	0.048 (0.034-0.102)	0.50
Nötrofil/Lenfosit*	1.73 (1.33-2.15)	1.68 (1.36-2.17)	1.0

*ortanca (25-75 persentil), ACEI/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim/anjiotensin reseptör blokleri, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MPV: Ortalama trombosit hacmi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein

Kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda yaş ($p<0.001$), statin kullanımı ($p<0.001$) ve AGATSTON skoru ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken LDL ($P=0.04$) ve GFR ($p=0.004$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Diğer değişkenler katılımcı grupları arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 5).

Tablo 6: Katılımcı Gruplarında AGATSTON Skoru Grubuna Endokan Seviyelerinin Analizi

	Kontrol	P
AGATSTON Skoru Grubu		
Yok (n=39)	78.70 (75.21-83.57)	
	Hasta	
AGATSTON Skoru Grubu		0.49
En Az (n=7)	76.99 (73.91-79.62)	
Hafif (n=27)	78.99 (75.89-83.89)	
İlman (n=13)	80.47 (75.08-84.54)	

Kontrol grubundaki katılımcılar risk analizi gruplamasına göre “risk yok” grubunda yer almaktaydı. Hasta grubunda yer alan katılımcılar risk analizine göre gruplandırıldığında risk grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı (Tablo 6).

Tablo 7: Kontrol Grubu ile Hasta Grubu AGATSTON Skoruna Göre Kategoriler Arasında Endokan Seviyelerinin Analizi

	P
Kontrol vs En az	0.29
Kontrol vs Hafif	0.69
Kontrol vs İlman	0.90

Hasta grubundaki katılımcılar AGATSTON skoruna göre “en az”, “hafif” ve “ılıman” risk gruplarına ayrıldığında kontrol grubu ile risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.29$ & $p=0.69$ & $p=0.90$) (Tablo 7).

Tablo 8: Hasta Grubunun ASATSTON Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması (N=47)

	En Az (n=7, %14.9)	Hafif (n=27, %57.4)	İlman (n=13, %27.7)	P
Yaş* (yıl)	55.0 (54.5)	61.0 (57.5-64.5)	64.0 (61.0-68.0)	0.04
Cinsiyet (kadın)	2 (28.6)	15 (55.6)	5 (38.5)	0.43
Vücut Kütle İndeksi* (kilogram/metrekare)	27.6 (26.2-29.8)	26.4 (24.7-29.4)	27.6 (24.0-28.7)	0.55
Komorbidite	5 (71.4)	19 (70.4)	9 (69.2)	1.0
Sigara	4 (57.1)	19 (70.4)	7 (53.8)	0.63
Alkol	3 (42.9)	9 (33.3)	2 (15.4)	0.36
Düzenli İlaç Kullanımı	5 (71.4)	19 (70.4)	9 (69.2)	1.0
Statin	-	11 (40.7)	5 (38.5)	0.12
Statin Süresi* (yıl) (n=17)	-	8.0 (4.5-10.5)	2.0 (1.0-2.0)	0.03
ACEI/ARB	2 (28.6)	7 (25.9)	4 (30.8)	1.0
Beta-bloker	2 (28.6)	7 (25.9)	3 (23.1)	1.0
Statin Öncesi Değerler				
Total Kolesterol* (n=16)	-	210.0 (192.0-242.5)	187.0 (157.0-201.0)	0.16
LDL* (n=16)	-	127.0 (99.0-148.5)	101.0 (100.0-132.0)	0.61
HDL* (n=16)	-	39.0 (37.0-48.5)	47.0 (40.0-53.0)	0.31
VLDL* (n=16)	-	36.0 (29.0-43.0)	23.0 (17.0-23.0)	0.06
Trigliserid* (n=13)	-	182.0 (145.5-214.0)	89.0 (62.0-116.0)	0.08
Monosit* (n=16)		0.40 (0.38-0.50)	0.40 (0.37-0.45)	0.91
Monosit/HDL* (n=16)	-	0.0098 (0.0084-0.0)	0.0097 (0.0092-0.100)	0.61
Endokan*	76.99 (73.91-79.62)	78.99 (75.62-82.95)	77.27 (74.29-82.18)	0.49
Total Kolesterol*	198.0 (168.5-228.0)	192.0 (161.5-218.0)	150.0 (121.0-209.0)	0.11
LDL*	129.0 (94.0-149.0)	112.0 (88.5-143.5)	77.0 (64.0-126.0)	0.13
HDL*	45.0 (41.5-56.5)	47.0 (42.5-55.0)	45.0 (42.0-56.0)	0.97
VLDL*	28.0 (18.0-37.0)	24.0 (20.5-30.0)	21.0 (14.0-29.0)	0.32

Tablo 8: (Devamı) Hasta Grubunun ASATSTON Risk Gruplarına Göre Karşılaştırılması
(N=47)

	En Az (n=7, %14.9)	Hafif (n=27, %57.4)	İlman (n=13, %27.7)	P
Trigliserid*	142.0 (89.5-186.0)	122.0 (102.0-149.0)	105.0 (72.0-143.0)	0.31
Üre*	34.0 (33.0-37.5)	32.0 (30.0-36.0)	30.0 (28.0-36.0)	0.24
Kreatinin*	0.96 (0.83-1.08)	0.86 (0.72-0.92)	0.85 (0.76-0.97)	0.24
Glomeruler Filtrasyon Hızı*	82.0 (74.0-88.0)	89.0 (79.0-97.0)	85.0 (79.0-91.0)	0.65
Ürik Asit*	6.6 (5.7-6.9)	5.9 (5.2-6.7)	5.3 (4.8-6.2)	0.64
Sodyum*	142.0 (141.0-142.0)	141.0 (140.0-143.0)	141.0 (140.0-142.0)	0.83
Potasyum*	4.5 (4.0-4.9)	4.5 (4.4-4.8)	4.5 (4.4-4.8)	0.49
Albumin*	48.0 (45.0-48.0)	47.5 (45.0-48.5)	44.0 (43.0-46.0)	0.12
AST*	21.0 (18.5-32.5)	18.0 (14.0-24.0)	20.0 (14.0-21.0)	0.28
ALT*	35.0 (22.5-55.5)	25.0 (19.0-31.0)	23.0 (19.0-31.0)	0.30
Beyaz Küre*	7.05 (5.99-8.51)	6.23 (5.35-7.52)	7.95 (6.36-9.33)	0.31
Nötrofil*	3.91 (3.54-5.90)	3.15 (2.70-4.10)	4.34 (3.34-5.16)	0.08
Lenfosit*	1.82 (1.69-2.11)	2.22 (1.88-2.49)	2.16 (1.92-2.54)	0.21
Monosit*	0.44 (0.39-0.57)	0.37 (0.32-0.46)	0.43 (0.41-0.50)	0.06
Hemoglobin*	14.7 (14.0-14.8)	14.2 (13.8-15.7)	14.3 (14.0-15.1)	0.97
MPV*	8.10 (7.50-8.55)	7.90 (7.55-8.55)	8.00 (7.30-8.20)	0.86
Trombosit*	254.0 (235.5-316.5)	241.0 (217.5-281.5)	221.0 (197.0-274.0)	0.43
HbA1c* (n=44)	5.7 (5.4-5.9)	5.6 (5.2-5.8)	5.9 (5.7-6.1)	0.04
CRP* (n=41)	3.90 (2.60-5.00)	2.10 (1.40-4.50)	1.90 (1.4-3.60)	0.38
Monosit/HDL*	0.106 (0.0085-0.0117)	0.0072 (0.0059-0.0103)	0.0082 (0.0070-0.0129)	0.22
MPV/Albumin*	0.161 (0.159-0.194)	0.169 (0.161-0.185)	0.170 (0.164-0.193)	0.48
CRP/Albumin* (N=41)	0.0765 (0.0565-0.1082)	0.0447 (0.0305-0.1022)	0.0432 (0.0278-0.0828)	0.44
Nötrofil/Lenfosit*	2.00 (1.92-2.69)	1.55 (1.29-1.84)	1.81 (1.45-2.40)	0.03

Hasta grubunda yer alan katılımcıların AGATSTON risk kategorilerine göre analizinde Bonferroni düzeltmesi sonrasında p değeri anlamlılık değeri <0.017 olarak kabul edildi. AGATSTON risk kategorilerine göre değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 9: Hasta Grubunda AGATSTON Skoru ile Diğer Devamlı Değişkenlerin Korelasyonları

	Korelasyon Katsayısı	p
Yaş (yıl)	0.33	0.02
Vücut Kütle İndeksi	-0.09	0.56
Statin Süresi	-0.66	0.005
Statin Öncesi		
Monosit	0.06	0.82
HDL	0.16	0.57
Monosit/HDL	0.01	0.97
LDL	0.10	0.72
Total Kolesterol	-0.13	0.63
VLDL	-0.37	0.16
Trigliserid	-0.24	0.44
Endokan	0.07	0.67
Total Kolesterol	-0.29	0.05
LDL	-0.25	0.09
HDL	-0.07	0.62
VLDL	-0.17	0.25
Trigliserid	-0.17	0.26
Üre	-0.21	0.16
Kreatinin	0.03	0.85
Glomeruler Filtrasyon Hızı	-0.06	0.71
Ürik Asit	-0.15	0.32
Sodyum	-0.10	0.50
Potasyum	0.01	0.93
Albumin	-0.25	0.09
AST	-0.16	0.30
ALT	-0.17	0.24

Tablo 9: (Devamı) Hasta Grubunda AGATSTON Skoru ile Diğer Devamlı Değişkenlerin Korelasyonları

	Korelasyon Katsayısı	p
Beyaz Küre	0.20	0.17
Nötrofil	0.11	0.48
Lenfosit	0.26	0.07
Monosit	0.16	0.29
Hemoglobin	0.05	0.76
MPV	-0.04	0.80
Trombosit	-0.11	0.48
HbA1c	0.34	0.02
CRP	-0.23	0.15
Monosit/HDL	0.14	0.36
MPV/Albumin	0.20	0.19
CRP/Albumin	-0.20	0.21
Nötrofil/Lenfosit	-0.13	0.39

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MPV: Ortalama trombosit hacmi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein

Hasta grubunda yer alan katılımcıların AGATSTON skorları ile diğer sayısal değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde AGATSTON skoru ile yaş (KK: 0.33, p=0.02) ve hba1c (KK:0.34, p=0.02) pozitif yönde zayıf kuvvette, statin süresi (KK: -0.66, p=0.005) negatif yönde orta kuvvette istatistiksel olarak anlamlı şekilde koreledi (Tablo 9). Kontrol grubunda yer alan katılımcıların tamamı risk skoru “0” olduğundan korelasyon analizi yapılamadı.

Tablo 10: Endokan Düzeyi ile Bazı Devamlı Değişkenlerin Korelasyonu

	Total	p	Kontrol	p	Hasta	p
Yaş	0.08	0.47	0.04	0.81	0.08	0.60
Vücut Kütle İndeksi	-0.12	0.28	-0.05	0.75	-0.16	0.30
Total Kolesterol	-0.07	0.55	-0.06	0.72	-0.06	0.71
LDL	-0.10	0.35	-0.17	0.30	-0.02	0.91
HDL	0.03	0.80	0.06	0.70	0.002	0.99
VLDL	-0.05	0.62	0.08	0.65	-0.13	0.38
Trigliserid	-0.06	0.59	0.07	0.66	-0.14	0.36
Albumin	-0.05	0.64	-0.09	0.60	0.01	0.94
Beyaz Küre	0.10	0.35	0.17	0.30	0.04	0.78
Nötrofil	0.16	0.13	0.21	0.19	0.13	0.39
Lenfosit	-0.08	0.44	-0.04	0.80	-0.15	0.31
Monosit	0.05	0.66	0.21	0.21	-0.13	0.39
CRP	-0.08	0.48	-0.03	0.87	-0.20	0.22
Monosit/HDL	0.05	0.68	0.16	0.34	-0.10	0.51
MPV/Albumin	0.05	0.65	-0.07	0.67	0.14	0.34
CRP/Albumin	-0.09	0.47	0.001	0.99	-0.21	0.18
Nötrofil/Lenfosit	0.17	0.11	0.11	0.50	0.22	0.14

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein

Endokan düzeyi ile bazı sayısal değişkenlerin korelasyonu tüm katılımcılarda, kontrol grubunda ve hasta grubunda ayrı ayrı Tablo 10 da incelendi. Endokan seviyesi ile hiçbir değişken arasında hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde korelasyon saptanmadı.

Tablo 11: Statin Kullanan Hastalarda Öncesindeki ve Sonrasındaki Bazı Değerlerin Karşılaştırılması

	Statin Öncesi	Statin Sonrası	P
Total Kolesterol (n=16)	200.0 (175.0-238.5)	158.0 (138.5-195.0)	0.004
LDL (n=16)	124.5 (97.5-148.5)	92.0 (72.5-108.5)	0.003
HDL (n=16)	43.0 (38.0-51.5)	44.5 (40.0-55.5)	0.02
VLDL (n=16)	35.0 (22.5-40.0)	23.5 (18.0-28.0)	0.04
Trigliserid (n=13)	178.0 (116.0-203.0)	118.0 (89.0-139.5)	0.03
Monosit (n=16)	0.40 (0.37-0.52)	0.45 (0.41-0.50)	0.98
Monosit/HDL (n=16)	0.0098 (0.0084-0.0122)	0.0099 (0.0072-0.0121)	0.43

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein

Hasta grubunda 16 katılımcı statin kullanmaktaydı. Bu katılımcıların statin sonrası HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken (p=.002)), total kolesterol (p=0.004), LDL (p=0.003), VLDL (p=0.04) ve trigliserid (p=0.03) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo 11).

Tablo 12: Statin Kullanmayan Katılımcıların Karşılaştırılması (N=68)

	Kontrol (n=38, %55.1)	Hasta (n=31, %44.9)	p
Yaş* (yıl)	53.0 (49.0-59.0)	61.0 (57.5-66.0)	<0.001
Cinsiyet (kadın)	21 (55.3)	15 (48.4)	0.57
Vücut Kütle İndeksi* (kilogram/metrekaare)	26.7 (25.0-28.8)	27.0 (24.8-29.0)	0.85
Komorbidite	24 (63.2)	17 (54.8)	0.48
Sigara	22 (57.9)	19 (61.3)	0.78
Alkol	10 (26.3)	9 (29.0)	0.80
Düzenli İlaç Kullanımı	25 (65.8)	17 (54.8)	0.35
ACEI/ARB	8 (21.1)	7 (22.6)	0.88
Beta-bloker	12 (31.6)	3 (9.7)	0.03
AGATSTON Skoru*	0.0	44.0 (16.0-105.5)	<0.001
			<0.001
Yok	38 (100.0)	-	
En Az	-	7 (22.6)	
Hafif	-	16 (51.6)	
İlman	-	8 (25.8)	

Tablo 12: (Devamı) Statin Kullanmayan Katılımcıların Karşılaştırılması (N=68)

	Kontrol (n=38, %55.1)	Hasta (n=31, %44.9)	p
Endokan*	78.55 (75.08-83.89)	78.99 (75.35-82.79)	0.89
Total Kolesterol*	200.0 (184.0-225.0)	209.0 (160.5-225.0)	0.61
LDL*	124.5 (111.0-150.0)	126.0 (83.5-147.5)	0.42
HDL*	46.0 (42.0-53.0)	47.0 (43.0-56.0)	0.60
VLDL*	22.0 (19.0-33.0)	25.0 (19.0-32.5)	0.95
Trigliserid*	11.5 (94.0-165.0)	126.0 (95.5-163.5)	0.99
Üre*	30.0 (26.0-34.0)	32.0 (30.0-38.0)	0.05
Kreatinin*	0.83 (0.68-0.88)	0.89 (0.75-0.98)	0.06
Glomeruler Filtrasyon Hızı*	96.5 (90.0-101.0)	82.0 (71.5-93.0)	0.002
Ürik Asit*	5.4 (4.5-6.1)	5.6 (5.0-7.1)	0.17
Sodyum*	141.5 (141.0-143.0)	142.0 (140.0-142.0)	0.62
Potasyum*	4.5 (4.2-4.7)	4.4 (4.2-5.0)	0.47
Albumin*	44.0 (43.0-47.0)	46.0 (44.0-48.0)	0.14
AST*	18.0 (15.0-23.0)	20.0 (14.5-22.0)	0.77
ALT*	21.0 (17.0-29.0)	24.0 (19.0-33.0)	0.33
Beyaz Küre*	6.70 (5.63-8.24)	6.21 (5.46-7.03)	0.34
Nötrofil*	3.59 (2.91-4.36)	3.39 (2.96-4.10)	0.55
Lenfosit*	2.25 (1.69-2.79)	1.97 (1.76-2.31)	0.26
Monosit*	0.41 (0.31-0.48)	0.37 (0.32-0.48)	0.93
Hemoglobin*	14.2 (12.6-15.3)	14.2 (13.7-14.9)	0.54
MPV*	7.85 (7.60-8.30)	8.00 (7.45-8.20)	0.95
Trombosit*	273.0 (214.0-320.0)	240.0 (212.0-281.5)	0.20
HbA1c* (n=66)	5.4 (5.2-5.7)	5.7 (5.4-5.9)	0.02
CRP* (n=68)	2.55 (1.10-6.60)	2.10 (1.25-4.30)	0.50
Monosit/HDL*	0.0081 (0.0065-0.0105)	0.0072 (0.0061-0.0106)	0.67
MPV/Albumin*	0.175 (0.164-0.193)	0.167 (0.161-0.188)	0.40
CRP/Albumin* (N=68)	0.0584 (0.0273-0.1432)	0.0462 (0.0296-0.0969)	0.36
Nötrofil/Lenfosit*	1.73 (1.33-2.25)	1.72 (1.40-2.02)	0.95

*ortanca (25-75 persentil), ACEI/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim/anjiotensin reseptör blokeri, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük ağırlıklı lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, MPV: Ortalama trombosit hacmi, HbA1c: Glikolize hemoglobin, CRP: C-reaktif protein

Statin kullanmayan katılımcılar kontrol ve hasta gruplarına ayrılarak karşılaştırıldığında yaşın ($p<0.001$) ve AGATSTON skorunun ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta grubunda; beta-bloker ($p=0.03$) kullanım oranının ve

GFR'nin ($p=0.002$) ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubunda daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 13: Tüm Katılımcılarda Hipertansiyon Tanısına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması

	Hipertansiyon		P
	Yok (n=51, %53.1)	Var (n=35, %46.9)	
Endokan*	78.41 (75.62-82.78)	79.87 (75.35-84.38)	0.45
Monosit/HDL*	0.0080 (0.0063-0.0110)	0.0081 (0.0068-0.0107)	0.61

*ortanca (25-75 persentil), HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hipertansiyon tanısı varlığına göre endokan ve monosit/HDL değerleri karşılaştırıldığında iki laboratuvar parametresi için istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark saptanmadı ($p=0.45$ & $p=0.61$, sırasıyla) (Tablo 13).

Tablo 14: Hipertansiyon Tanısı Olmayan Katılımcılarda Katılımcı Gruplarına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması

	Kontrol (n=23, %45.1)	Hasta (n=28, %54.9)	
	Endokan*	78.70 (76.30-84.54)	
Monosit/HDL*	0.0080 (0.0056-0.0116)	0.0079 (0.0064-0.0110)	0.46

*ortanca (25-75 persentil), HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hipertansiyon tanısı olmayan katılımcılarda kontrol ve hasta grupları arasında endokan ve monosit/HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark yoktu ($p=0.22$ & $p=0.46$, sırasıyla) (Tablo 14).

Tablo 15: Hipertansiyon Tanısı Olan Katılımcılarda Katılımcı Gruplarına Göre Endokan ve Monosit/HDL Karşılaştırılması

	Kontrol (n=16, %45.7)	Hasta (n=19, %54.3)	
	Endokan*	77.84 (74.68-82.47)	
Monosit/HDL*	0.0081 (0.0068-0.0104)	0.0077 (0.0064-0.0112)	0.83

*ortanca (25-75 persentil), HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hipertansiyon tanısı olan katılımcılarda kontrol ve hasta grupları arasında endokan ve monosit/HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı Şekilde fark yoktu ($p=0.12$ & $p=0.83$, sırasıyla) (Tablo 15).



5. TARTIŞMA

Bizim yaptığımız prospektif kesitsel gözlemsel çalışmada kalp kalsiyum skoru ile endokan düzeyi birlikte MHO oranı değerlendirilmiştir. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında monosit/HDL kolesterol oranının subklinik ateroskleroza göstermede bir belirteç olarak kullanımını değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grupları birlikte değerlendirildiğinde her iki grupta da MHO arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik. Statin kullanan katılımcıları statin öncesi ve sonrası değerlendirdiğimizde MHO anlamlı bir değişiklik olmadığını bunun yanında serum HDL oranında anlamlı yükseklik olup; LDL, VLDL ve Total kolesterol değerlerinde anlamlı düşüş istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Monosit ile yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı hakkında çeşitli hastalık ve durumların ilişkilerinin incelendiğinde birçok çalışma bulunmaktadır.

Ömer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma MHO'nun akut iskemik inmede KAH varlığı açısından bağımsız bir belirteç olduğu tespit etmişlerdir (8). MHO yine çeşitli spesifik hastalık gruplarında örneğin hepatit b ile ilişkili siroz hasalarında belirteç olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (73).

MHO oranı ile ilgili yapılan çalışmalar çoğunlukla kardiyovasküler hastalıkların mortalitesi veya prognozu açısından değerlendirmeler yapılmıştır.

Choi.S. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; Kore de yaşayan 65 yaş üstü hastaları kardiyovasküler mortalitenin gösterilmesinde monosit sayısının anlamlı risk faktörü olarak tespit etmişlerdir. Ancak kardiyovasküler dışı tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada monosit sayısı ile koroner arter plak oluşumunu da destekler nitelikte olduğu gösterilmiş (43). Kanbay ve arkadaşları da prediyabetik ve KBH'lı hastalarda monosit/HDL oranının kötü kardiyovasküler prognoz ile ilişkili olduğunu ve majör kardiyovasküler olayların bir belirteci olabileceğini göstermişlerdir (74). Amerika Birleşik Devletleri'nde ülke çapında Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmada gösterilmiş ki; MHO'nun belirtilen tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak tüm popülasyonda ve tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (72). Yapılan tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızdan farklı olarak MHO 'nun kardiyovasküler

hastalıkların mortalite ve prognoz üzerine etkinliklerini araştırmışlardır. Literatürde spesifik hastalık grupları seçilmeden, ateroskleroz ile MHO ilişkisini araştıran çalışmalar yeterli değildir. Biz de bu çalışmamız ile subklinik aterosklerozu erken dönemde tespit edebilmeyi ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subklinik ateroskleroz olan düşük riskli hasta gruplarında da sıkı LDL kontrolü ve birincil koruma uygulanmasının KAH varlığını kontrol altına almada anlamlı olduğunu göstermiştir (75). Bizim çalışmamızda subklinik aterosklerozu olan grupta yer alan ve statin kullanan hastaların statin kullanımı öncesi ve sonrası MHO oranları değerlendirildiğinde statin öncesi ve sonrası MHO oranında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamadık. ($p=0.43$) Ancak statin kullanım süresi ile AGATSON skoru arasında negatif korelasyon yönünden anlamlı olduğunu tespit ettik. Bu sonuçla da KAH varlığını korumada birincil korumanın anlamlı olduğu literatürde yer alan diğer çalışmaları destekler nitelikte idi.

Johnsen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada monosit sayısının karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçülerek daha önce karotis plağı olmayan kişilerde plak oluşumunu göstermede bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (76). Yine bir başka çalışmada Chapman ve arkadaşları; karotis plak oluşumunu göstermede monosit sayısının, IL-6, hs-CRP, fibrinojen ve WBC den bağımsız daha kuvvetli bir belirteç olduğunu göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda CRP ve WBC düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. (CRP için $p=0.64$, monosit için $p=0.84$)

Ancak her iki çalışmanın ortak özelliği plak oluşumu sonrası monosit sayısının kuvvetli bir belirteç olarak gösterilmiş olmasıdır. Plak oluşumu da patofizioloji bölümünde ayrıntılı olarak bahsedildiği üzere aterosklerozun enflamasyonundan sonra gelişen bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda ise subklinik ateroskleroz olan hastaların çoğu, kalp kalsiyum skorlamaya göre hafif ve ılıman hasta gruplarından seçilmiş olması literatürde yer alan diğer çalışmalardan farklı olarak monosit sayısının istatistiksel olarak anlamlı görülmemesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Canpolat ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; MHO ve hsCRP düzeyleri ile yavaş koroner akış arasında anlamlı ve bağımsız şekilde ilişkilendirildiği gösterilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda ise ateroskleroz tanılı hasta ve kontrol grubu arasında MHO arasında anlamlı istatistiksel bir korelasyon sağlayamadık. Yine diğer çalışmalardan farklı olarak hasta grubumuzda agatson kalsiyum skoru 1-400 arası olan (hafif-orta ve ılıman hastalık) hastaları dahil ettiğimiz için bu sonuçları elde ettiğimizi düşünmekteyiz.

Bütün bu nedenlerle KVH'lar açısından bir belirteç olarak değerlendirilen MHO'nun, aterosklerozun erken dönemlerinde anlamlı bir belirteç olarak kullanılması açısından daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Monosit/HDL oranı ile hipertansiyon arasında doğrusal ilişki tespit edilmiştir (78). Bizim yaptığımız çalışmada hipertansiyon tanılı hastalar arasında ayrıca bir değerlendirilme yaptığımızda hasta ve kontrol grubunda benzer sayıda HT tanılı katılımcı bulunmakta id (kontrol %45,7, hasta grubu %54,3) Hipertansiyon tanısı varlığına göre endokan ve monosit/HDL değerleri karşılaştırıldığında MHO ve endokan düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu da çalışmamızda hipertansiyon tanılı hastaların sonuçlar üzerine etkisi olmadığını kanıtlamaktadır.

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda da bizim çalışmamızı destekler nitelikte subklinik ateroskleroz ile MHO arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Erden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ek hastalığı olmayan postmenopozal kadınlar arasında osteoporotik grup ile kontrol grubu arası KİMK ile MHO arasında ilişki tespit edilememiştir (79). Bizim çalışmamızda subklinik aterosklerozu değerlendirme için koroner BT anjiyografi ile değerlendirilme yapılmıştır ve MHO nun kontrol grubu ile anlamlı ilişkisi bulunamamıştır (p=0.36).

Özlü ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; liken planuslu hastalarda KVH risk faktörleri ve endokan düzeyi karşılaştırması yapılmış, endokan düzeyi ile anlamlı sonuç elde edilememiş, MHO ile anlamlı derecede yükseklik tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da MHO ve endokan düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p=0.51) MHO yapılan bir çok çalışmada yeni bir inflamatuvar

belirteç olarak kabul edilmiştir. Enflamasyon ile yüksek ilişkili hastalıklarda, MHO oranının artması literatürü desteklemektedir. Çalışmamızda spesifik hastalık üzerine çalışmamış olması MHO oranı ile endokan ilişkisini anlamlı çıkmamış olmasına neden olabilir.

Endotel disfonksiyonu belirteci olarak görülen endokan düzeyleri özellikle inflamatuvar hastalıkların bir belirteci ve prognoz göstergesi olması açısından birçok çalışmaya konu olmuştur. Balta ve arkadaşlarının yaptığı; 33 behçet hastası ve 35 sağlıklı gönüllü grubu ile yaptıkları çalışmada; Behçet hastalarında serum endokan düzeyinin anlamlı yüksek olduğunu göstermişler. Ayrıca endokan düzeyleri ile inflamatuvar süreç parametresi olan C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalık aktivitesi ile orta düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiş (81). Balta ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada psöriasis vulgaris hastalığında endokan düzeyi ile hastalık şiddeti ve kardiyovasküler riskle ilişkili sonuçlar elde etmişlerdir (82). Leroy ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 44 RCC ve 25 papiller hücreli karsinomu olan böbrek kanserli hastalarda kontrol grubuna oranla endokanın yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir. Endokanın takipte kullanımı ve anti-anjiyogenik teropetiklere tümör yanıtı izlemek için potansiyel bir belirteç olarak değerlendirilmiş (83). Grigoriu ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da küçük hücre dışı akciğer tümörlerinde endokanın aşırı ekspresyonu olduğu gözlemlenmiş bu da endotelin proanjiyogenik büyüme faktörü sitimilasyonuna yansıtılabilir şekilde değerlendirilmişlerdir (84). Wayne ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, daha çok maligniteler ile ilişkilendirilen endokanın, hipertansiyon ve diğer KVH açısından klinik bir belirteç olabileceği değerlendirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda endokan düzeyi kalp kalsiyum skorunu destekleyici bir belirteç olarak çalışılmıştır. Hipertansiyon ve endokan düzeyinin ilişkisini inceleyen çalışmalar hipertansiyon ve sonrasında gelişebilecek KAH lar açısından anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda endokan düzeyi ile KAH gelişimi ve agatson skoru arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bunun nedeni kuvvetli bir kanıt olmamasına karşın valsartan ve amlodipin gibi antihipertansif ilaçların endokan seviyelerini etkilediği düşünülmektedir (86). Çalışmamızda endokanı destekleyici olarak çalıştığımız için hipertansiyon tanılı hastaları çalışmamızdan çıkarmadık. Endokan seviyesi ile agatson kalsiyum skoru

arasında anlamlı korelasyon bulunmamasının nedeni bu ilişkiden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız ile ilgili bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Öncelikle hasta sayısının kısıtlı olması bunların başında gelmektedir. Daha çok katılımcı ile daha büyük örnekler ile çalışmaların doğrulanma gerekliliği bulunmaktadır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda aterosklerotik hastalık eşdeğeri kabul edilen diyabetus mellitus ile endokan seviyelerini ciddi ölçüde etkilediği gösterilen maligniteleri ve romatolojik hastalıkları dışladık buna karşın diğer risk faktörlerini (sigara kullanımı, HT varlığı gibi) dışlamamış olmamız spesifik hastalıklarda anlamlı sonuçlar elde edilen MHO ve endokan seviyelerine genel perspektif ile bakma açısından çalışmamızı değerli kılmaktadır. Ancak ek hastalıklar ve sigara kullanımını her iki grupta tam eşleştirememiş ve sigara kullanımı ile statin gibi antihiperlipidemik etkinliği ile birlikte yoğun antiinflamatuvar etkinliği bulunan ilaçların kullanımı hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olması kısıtlılıklarımız arasına girmektedir. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda beta bloker kullanımı ve GFR düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmesi de endokan düzeyi ile kalp kalsiyum agatston düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Bunu destekleyici kuvvetli çalışmalar literatürde bulunamamıştır. Endokan düzeyini etkileyen tedaviler açısından daha geniş çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Bunların yanında ateroskleroz başlangıcı sayılan dönemdeki hasta gruplarını çalışmaya dahil etmiş olmamız, literatürde yer alan diğer çalışmalar ile farklı sonuçlar elde etmiş olmamıza neden olduğunu düşünmekteyiz. Bunun yanında hasta grubunun kalsiyum agatston alt gruplarını incelediğimizde en az, hafif ve ılıman hastalık gruplarının sayıca eşit olmaması da çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak karşımıza çıkmaktadır.

Subklinik ateroskleroza göstermek için çeşitli belirteçler ve yöntemler kullanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiş olmasının temel nedeni ateroskleroz gelişiminin birçok faktörle açıklanabiliyor olması ve risk gruplarında patofizyolojilerin iç içe geçiyor olması yer almaktadır. Ayrıca çalışmalar arasında etnik kökenler arasında farklar bulunması, spesifik hasta grupları

ile çalışmalar yapılmış olması da sonuçlar arasındaki çelişkileri açıklayabilir. Bu alışmalar ışığında henüz aterosklerozun erken dönem tespitinde kan parametreleri kullanımında belli bir yöntemin diğerinden daha üstün olduğu kuvvetli çalışmalarla tespit edilemediğini görmekteyiz. Hangi yöntemin hangi popülasyon ve hangi hastalık gruplarında seçilmesinin daha doğru olacağını göstermek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamız ile KVH için risk faktörleri ışığında kalsiyum agatston skoru ile subklinik aterosklerozu tespit edilmiş erken hastalık evresindeki hastaların; MHO endokan ilişkisinin anlamlı olmadığını tespit ettik. MHO nin subklinik aterosklerozda öngörücü bir parametre olabileceğinin gösterilmesi amacıyla daha geniş kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

KAH'lar dünyada önlenebilen en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. KAH temeli ateroskleroza dayanmaktadır ve aterosklozun erken dönemde tespit edilmesi, ölümlerin ve üretken yaşam dönemi morbiditelerinin önüne geçilmesini sağlayacaktır. Risk grubundaki hastalarda basit kan tetkikleri ile aterosklozun erken dönemde tespit edilmesi birçok çalışmaya konu olmuştur. Çalışmamızda kontrol grubu ile subklinik ateroskleroz tespit edilen hasta grubu arasında MHO ile endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik. Aterosklozun erken dönem tespitinde MHO kullanımı ile ilgili daha geniş hasta grubu ve ileri dönem hastalık grupları ile daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jan M, Meng S, Chen NC, Mai J, Wang H, Yang XF. Inflammatory and Autoimmune Reactions in Atherosclerosis and Vaccine Design Informatics. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:1–16.
2. McCullough PA. Coronary Artery Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2007 May;2 (3):611–6.
3. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000 Sep;407 (6801):233–41.
4. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Celik T, Ozturk C, Iyisoy A. Endocan and Atherosclerosis. *Angiology.* 2015 May 4;66 (5):490–490.
5. Kolossváry M, Szilveszter B, Merkely B, Maurovich-Horvat P. Plaque imaging with CT—a comprehensive review on coronary CT angiography based risk assessment. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Oct;7 (5):489–506.
6. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *The Lancet.* 2012 Aug;380 (9841):572–80.
7. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S, Aydin S, Akboga MK, Yayla C, et al. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is Linked to Systemic Inflammation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2016 Jul 1;22 (5):476–82.
8. Omar T, Karakayalı M, Yesin M, Alaydın HC, Karabağ Y, Gümüşdağ A. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with the presence of carotid artery disease in acute ischemic stroke. *Biomark Med.* 2021 May;15 (7):489–95.
9. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105 (9):1135–43.
10. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011 May 18;473 (7347):317–25.
11. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of Sex on Cardiovascular Outcome in Patients at High Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2012 Aug 21;126 (8):934–41.
12. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation.* 2008 Feb 12;117 (6):743–53.
13. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2018 Sep;93 (9):1213–23.

14. Murabito JM, Nam BH, D'Agostino RB, Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, Wilson PWF. Accuracy of Offspring Reports of Parental Cardiovascular Disease History: The Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 16;140 (6):434.
15. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1;163 (5):329–38.
16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine.* 1995 Nov 16;333 (20):1301–8.
17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106 (25):3143–421.
18. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Laboratory Investigation.* 2012 Aug;92 (8):1171–80.
19. Park YM, R Kashyap S, A Major J, Silverstein RL. Insulin promotes macrophage foam cell formation: potential implications in diabetes-related atherosclerosis. *Laboratory Investigation.* 2012 Aug;92 (8):1171–80.
20. Vaccaro O. Impact of Diabetes and Previous Myocardial Infarction on Long-term Survival_{title>>25-Year Mortality Follow-up of Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial} Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164 (13):1438.
21. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, et al. Relationship of Blood Pressure to 25-Year Mortality Due to Coronary Heart Disease, Cardiovascular Diseases, and All Causes in Young Adult Men. *Arch Intern Med.* 2001 Jun 25;161 (12):1501.
22. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette Smoking Increases Sympathetic Outflow in Humans. *Circulation.* 1998 Aug 11;98 (6):528–34.
23. Kerksick C, Thomas A, Campbell B, Taylor L, Wilborn C, Marcello B, et al. Effects of a popular exercise and weight loss program on weight loss, body composition, energy expenditure and health in obese women. *Nutr Metab (Lond).* 2009 Dec 14;6 (1):23.
24. Berry JD, Willis B, Gupta S, Barlow CE, Lakoski SG, Khera A, et al. Lifetime Risks for Cardiovascular Disease Mortality by Cardiorespiratory Fitness Levels Measured at Ages 45, 55, and 65 Years in Men. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Apr;57 (15):1604–10.

25. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference. *Circulation*. 2004 Jun;109 (21):2617–25.
26. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec;420 (6917):868–74.
27. Pasternak RC, Baughman KL, Fallon JT, Block PC. Scanning electron microscopy after coronary transluminal angioplasty of normal canine coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1980 Mar;45 (3):591–8.
28. O'Brien KD, Olin KL, Alpers CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, et al. Comparison of Apolipoprotein and Proteoglycan Deposits in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 1998 Aug 11;98 (6):519–27.
29. Kockx MM, De Meyer GRY, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and Related Proteins in Different Stages of Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*. 1998 Jun 16;97 (23):2307–15.
30. RITMAN E, LERMAN A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res*. 2007 Sep 1;75 (4):649–58.
31. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38 (2):297–306.
32. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and Direction of Arterial Remodeling in Stable Versus Unstable Coronary Syndromes. *Circulation*. 2000 Feb 15;101 (6):598–603.
33. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Piers SRD, van Setten J, Van der Spek PJ, et al. Composition of Carotid Atherosclerotic Plaque Is Associated With Cardiovascular Outcome. *Circulation*. 2010 May 4;121 (17):1941–50.
34. Kitta Y, Obata J ei, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent Impairment of Endothelial Vasomotor Function Has a Negative Impact on Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan;53 (4):323–30.
35. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, et al. Increased Bioavailability of Nitric Oxide After Lipid-Lowering Therapy in Hypercholesterolemic Patients. *Circulation*. 1998 Jul 21;98 (3):211–6.
36. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1996 Aug;94 (3):258–65.
37. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec;54 (23):2129–38.

38. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994 Jan;89 (1):36–44.
39. van Dijk RA, Duiniveld AJF, Schaapherder AF, Mulder-Stapel A, Hamming JF, Kuiper J, et al. A Change in Inflammatory Footprint Precedes Plaque Instability: A Systematic Evaluation of Cellular Aspects of the Adaptive Immune Response in Human Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Apr 22;4 (4).
40. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001 Oct 4;345 (14):1022–9.
41. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, Matsuki T, Miyazaki K, Kusuhara M, et al. Lack of Interleukin-1 Receptor Antagonist Modulates Plaque Composition in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jun;24 (6):1068–73.
42. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al. Consensus Panel Recommendation for Incorporating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Testing into Cardiovascular Disease Risk Assessment Guidelines. *Am J Cardiol*. 2008 Jun;101 (12):S51–7.
43. Choi SH, Kim JH, Lim S, Lim JY, Kim KW, Park KS, et al. Monocyte count as a predictor of cardiovascular mortality in older Korean people. *Age Ageing*. 2017 May;46 (3):433–8.
44. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW. Tissue Factor Overexpression in Rat Arterial Neointima Models Thrombosis and Progression of Advanced Atherosclerosis. *Circulation*. 2000 Jun 6;101 (22):2651–7.
45. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence That Macrophages in Atherosclerotic Lesions Contain Angiotensin II. *Circulation*. 1998 Aug 25;98 (8):800–7.
46. Hasdai D, Holmes DR, Garratt KN, Edwards WD, Lerman A. Mechanical Pressure and Stretch Release Endothelin-1 From Human Atherosclerotic Coronary Arteries In Vivo. *Circulation*. 1997 Jan 21;95 (2):357–62.
47. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2001 May 15;107 (10):1255–62.
48. Johnson RC, Chapman SM, Dong ZM, Ordovas JM, Mayadas TN, Herz J, et al. Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 1997 Mar 1;99 (5):1037–43.
49. Yu B lian, Zhao S ping, Huang X sheng. Oxidized low-density lipoprotein: A double-edged sword on atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2007 Jan;69 (3):553–6.

50. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clinica Chimica Acta*. 2006 May;367 (1–2):36–47.
51. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 2001 Sep 15;108 (6):785–91.
52. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *Journal of Clinical Investigation*. 2002 Oct 1;110 (7):905–11.
53. Khine HW, Teiber JF, Haley RW, Khera A, Ayers CR, Rohatgi A. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:156–62.
54. Groh L, Keating ST, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2018 Feb 2;40 (2):203–14.
55. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010 Nov;376 (9753):1670–81.
56. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 May 16;285 (19):2486–97.
57. Khera A V., Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 13;364 (2):127–35.
58. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol*. 2000 Nov;86 (9):943–9.
59. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The Complex Role of Triglycerides in Cardiovascular Disease. *Semin Vasc Med*. 2002;02 (3):325–34.
60. BAJAJ R, GARCIA-GARCIA HM, COURTNEY BK, RAMASAMY A, TUFARO V, ERDOGAN E, et al. Multi-modality intravascular imaging for guiding coronary intervention and assessing coronary atheroma: the Novasight Hybrid IVUS-OCT system. *Minerva Cardiology and Angiology*. 2021 Dec;69 (6).
61. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid Atherosclerosis Measured by B-Mode Ultrasound in Populations: Associations with Cardiovascular Risk Factors in the ARIC Study. *Am J Epidemiol*. 1991 Aug 1;134 (3):250–6.

62. FAYAD Z, FUSTER V. Characterization of Atherosclerotic Plaques by Magnetic Resonance Imaging. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 May 25;902 (1):173–86.
63. Meng L, Cui L, Cheng Y, Wu X, Tang Y, Wang Y, et al. Effect of Heart Rate and Coronary Calcification on the Diagnostic Accuracy of the Dual-Source CT Coronary Angiography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *Korean J Radiol.* 2009;10 (4):347.
64. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018 Sep 14;39 (35):3322–30.
65. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT Angiography versus Standard Evaluation in Acute Chest Pain. *New England Journal of Medicine.* 2012 Jul 26;367 (4):299–308.
66. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JAC, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients With Diabetes. *JAMA.* 2014 Dec 3;312 (21):2234.
67. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 2006 Jan;1765 (1):25–37.
68. Bécharard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan Is a Novel Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Proteoglycan That Promotes Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Mitogenic Activity. *Journal of Biological Chemistry.* 2001 Dec;276 (51):48341–9.
69. Cox LA, van Eijk LT, Ramakers BP, Dorresteyn MJ, Gerretsen J, Kox M, et al. Inflammation-Induced Increases in Plasma Endocan Levels are Associated With Endothelial Dysfunction in Humans in vivo. *Shock.* 2015 Apr;43 (4):322–6.
70. Li J, Yang D, Zhang C, Wei S, Zhao R, Dai S, et al. ESM1 Is a Promising Therapeutic Target and Prognostic Indicator for Esophageal Carcinogenesis/Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2022 Jul 27;2022:1–15.
71. Umemoto T, Han CY, Mitra P, Averill MM, Tang C, Goodspeed L, et al. Apolipoprotein AI and High-Density Lipoprotein Have Anti-Inflammatory Effects on Adipocytes via Cholesterol Transporters. *Circ Res.* 2013 May 10;112 (10):1345–54.
72. Jiang M, Yang J, Zou H, Li M, Sun W, Kong X. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis.* 2022 Dec 18;21 (1):30.

73. Wu Q, Mao W. New prognostic factor for hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis: Ratio of monocytes to HDL-cholesterol. *J Clin Lab Anal.* 2021 Nov 21;35 (11).
74. Kanbay M, Solak Y, Unal HU, Kurt YG, Gok M, Cetinkaya H, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014 Aug 23;46 (8):1619–25.
75. Park HW, Kim YG, Park GM, Park S, Cho YR, Suh J, et al. Cholesterol Control for Subclinical Coronary Atherosclerosis in Subjects Without Indication for Statin Therapy. *Am J Cardiol.* 2021 Aug;153:51–7.
76. Johnsen SH, Fosse E, Joakimsen O, Mathiesen EB, Stensland-Bugge E, Njølstad I, et al. Monocyte Count Is a Predictor of Novel Plaque Formation. *Stroke.* 2005 Apr;36 (4):715–9.
77. Chapman CML, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte Count, But Not C-Reactive Protein or Interleukin-6, Is an Independent Risk Marker for Subclinical Carotid Atherosclerosis. *Stroke.* 2004 Jul;35 (7):1619–24.
78. Zhou Y, Dan H, Bai L, Jia L, Lu B, Gu G, et al. Continuous Positive Linear Association between the Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Hypertension: A Cross-Sectional Study. *Int J Hypertens.* 2022 Dec 8;2022:1–9.
79. Erden E, Turk AC, Fidan N, Erden E. Relationship Between Blood Monocyte-HDL Ratio and Carotid Intima Media Thickness in with Postmenopausal Women. *Journal of Clinical Densitometry.* 2023 Oct;26 (4):101428.
80. Ozlu E, Karadag AS, Toprak AE, Uzuncakmak TK, Gerin F, Aksu F, et al. Evaluation of Cardiovascular Risk Factors, Haematological and Biochemical Parameters, and Serum Endocan Levels in Patients with Lichen Planus. *Dermatology.* 2016;232 (4):438–43.
81. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70 (2):291–6.
82. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M, et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *British Journal of Dermatology.* 2013 Nov;169 (5):1066–70.
83. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A, et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology.* 2010 Jan 23;56 (2):180–7.
84. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan Expression and Relationship with Survival in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2006 Aug 1;12 (15):4575–82.

85. Wayne TF. Endocan in Hypertension and Cardiovascular Disease. *Angiology*. 2014 Oct 9;65 (9):757–9.
86. Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, Demitkol S, et al. Comparative Effects of Nebivolol and Metoprolol on Red Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Oct;62 (4):388–93.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Elif Kübra GÜRLER

Doğum Yeri ve Tarihi

Uyruğu

İletişim Bilgileri

Yabancı Dili

II- Eğitimi

2020-2024 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitimi

2012-2018 Uludağa Üniversitesi-Tıp Fakültesi

III- Mesleki Deneyimi

2020-2024 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi-Asistan Doktor

IV- Bilimsel İlgi Alanları

.....

9. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4619 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Aterosklerozu Göstermede Serum Monosit/IDL Oranının Rolü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

09/08/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197–721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Ateroskleroza Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Elif Kübra GÜRLER'in tezi)						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Aterosklerozu Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-4619	Tarih: 09/08/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmann gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmann başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Aterosklerozu Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-24-6090 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan; Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Aterosklerozu Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

10/01/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan

K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Ateroskleroza Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Elif Kübra GÜRLER'in tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Ateroskleroza Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENİLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	- Gönüllü alın-bitiş tarihinin uzatılması talebi -Gönüllü sayısı değişikliği talebi -Çalışma süresinin 6 aydan 9 aya uzatılması talebi				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-24-6090	Tarih: 10/01/2024				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
 İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Serum Endokan Düzeyi İle Subklinik Ateroskleroza Göstermede Serum Monosit/HDL Oranının Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bediâ DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELİKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mühendis Erhan BAYSAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2: TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	Elif Kübra GÜRLER
Uzmanlık Dalı:	İç Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	Ankara Şehir Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	04.05.2020
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	09.05.2024
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç.Dr.Enes Seyda ŞAHİNER
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) <i>Serum Endokan Düzeyi ile Subklinik Ateroskleroza Göstermede Serum Monosit/HDL oranının rolü</i>
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Monosit/HDL oranı subklinik ateroskleroza göstermede bir belirteç olabilir mi?
<p>Ateroskleroz, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıkların altında yatan en yaygın patolojidir. Büyük ve orta ölçekli arterlerin subendotelial intimal tabakasında damar tıkaçıcı plakların kronik olarak birikmesi, sonunda kan akışını kısıtlayan ve kritik doku hipoksisine neden olan önemli darklarla sonuçlanır. En yaygın komplikasyonlar olan miyokard enfarktüsü ve inme, spontan trombotik damar tıkanıklığından kaynaklanır ve dünya çapında en yaygın ölüm nedenini oluşturur. Ateroskleroz, pro-inflamatuar ve inflamasyon çözücü mekanizmaların dengesinin nihai klinik sonucu belirlediği, arteriyel intimanın lipid güdümlü inflamatuvar bir hastalığıdır.. Plazma kaynaklı lipoproteinlerin intimal infiltrasyonu ve modifikasyonu ve bunların esas olarak makrofajlar tarafından alınması ve ardından lipid dolu köpük hücrelerinin oluşumu, aterosklerotik lezyon oluşumunu başlatır ve apoptotik hücrelerin ve</p>

köpük hücrelerinin yetersiz efferositotik uzaklastirilmesi lezyon ilerlemesini sürdürür. Yetersiz enflamasyon çözünürlüğünün bir işareti olarak kusurlu efferositoz, ikincil olarak nekrotik makrofajların ve köpük hücrelerinin birikmesine ve plak kırılabilirliğinin göstergesi olan nekrotik lipid çekirdekli ileri bir lezyon oluşumuna yol açar. Enflamasyonun çözülmesine omega-3 yağ asitleri veya arasıdonik asitten türetilen özel çözülme yanlısı lipid aracileri ve ilgili proteinler ve sinyal veren gaz molekülleri aracık eder. Ateroskleroz ile ilgili ilk etkilenen damar yapısı endoteldir. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir

Endokan, endotel spesifik molekül-1(ESM-1) olarak da bilinmektedir. ve esas olarak endotel hücrelerinden salınan bir proteoglikandır. Artmış serum endokan düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğine dair çok sayıda çalışma vardır

İnflamasyon ve lipid birikimi, kronik bir hastalık olarak aterosklerozun iki temel özelliğidir. Enflamasyon sadece lokal bir yanıt değildir, aynı zamanda inflamatuvar mediyatörlerin yükselmesinin izlediği sistemik bir süreç olarak da düşünülebilir. Monositler, ateroskleroz sırasında proinflamatuvar türlerin ana kaynağıdır. Aterosklerozda, modifiye edilmiş düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL'ler) makrofajlar tarafından uzaklaştırılır; bunlar damar duvarında toplanır ve iltihaplı dokuda inflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu nedenle, inflamatuvar kolesterol ester yüklü plak üretilir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (HDL-C), bu hücrelerden kolesterol çıkışına ek olarak makrofajların göçünü ve LDL oksidasyonunu inhibe ederek monositlerin proinflamatuvar ve prooksidan etkilerini nötralize ederek antiaterosklerotik etki gösterir. Ayrıca HDL, monositlerin aktivasyonunu ve monosit progenitor hücrelerin çoğalmasını-farklılaşmasını baskılamada rol oynar. Bu nedenle, monositlerin birikmesi ve HDL-C'nin az olması, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklara (CVD) katkıda bulunabilir.

Çoğu çalışmalardan yola çıkarak serum endokan düzeyinin ateroskleroz riskini tahmin etmede öncü bir molekül olabileceği düşünülmüş, monosit hdl oranının da kardiyovasküler olayları değerlendirmede değerli olabileceği belirtilmiş ancak subklinik aterosklerozu belirtmede monosit/hl oran ile ilgili ve serum endokan düzeyleri arasındaki ilişkiye dair çalışmalar yetersizdir.

Koroner arter hastalığı tanısında altın standart yöntem konvansiyonel koroner anjiyografidir.

Ancak bu yöntemin invaziv olması nedeni ile non invaziv ve daha kolay yöntemlere ihtiyaç doğmuştur. Bu sebeple koroner arter hastalığı ve aterosklerozun sapanmasında koroner BT anjiyografinin kullanımı yaygınlaşmıştır.

<p>Biz çalışmamızda belirtilen hariç tutulma kriterlerine sahip olmayan hastalarda serum endokan düzeyleri ile inflamasyon sürecini desteklediğimiz hastalarda monosit/hdl oranı ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.</p>
<p>3-Araştırma Amacı (Objectives)</p> <p>Subklinik aterosklerozu olan hastalarda serum endokan düzeyleri ile inflamasyon sürecini desteklediğimiz hastalarda monosit/hdl oranı ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi göstermek ve Subklinik aterosklerozu erken dönem saptamayı amaçladık</p>
<p>4-Hipotez (Hypothesis)</p> <p>Monosit/HDL oranı: Subklinik aterosklerozu göstermede bir belirteç olabilir.</p>
<p>5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)</p> <p>Tek merkezli, prospektif gözlemsel çalışma</p>
<p>6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)</p> <p>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi</p>
<p>7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)</p> <p>1. <i>Çalışmaya iç hastalıkları kliniğine başvuran 18 yaş üzeri Daha önce koroner Bt anjio çekilmiş aterosklerozu olan ve 18 yaş üstü iç hastalıkları kliniğine başvuran koroner bt anjio çekilmiş sağlıklı hastalar dahil edilecektir.</i></p> <p>Çalışmaya dahil edilme kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> -18 yaş ve üzerinde olmak -Çalışmaya katılmak için gönüllü onam vermek -Önceden Koroner BT Anjio çekilmiş olan hastalar <p>2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-Diyabetes mellitus tanısı olan hastalar 2-18 yaşından küçük hastalar 3-Romatolojik hastalıkları olan hastalar 4-Malignitesi olan hastalar 5-Gebeler 6-Araştırmaya onam vermeyen hastalar
<p>8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)</p> <p>Birincil sonlanım noktası: Koroner BT Anjio çekilmiş ve subklinik ateroskleroz gösterilmiş hastalarda Monosit/HDL oranı ile Koroner BT Anjio çekilmeden önce subklinik ateroskleroz tanısı koyabilmek ve Endokan düzeyi ile birlikte inflamasyon sürecini gösterebilmek</p> <p>İkincil sonlanım noktaları: Subklinik aterosklerozu olan hastalarda Endokan düzeyi ile inflasyonu göstermek, İnflamasyonu gösterilen hastalarda erken dönem Aterosklerozu gösterebilmek</p>

Hastalar demografik özellikleri(yaş, cinsiyet..) , var olan tıbbi hastalıkları , rutin laboratuvar tetkikleri , tam kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları,lipid profili, koroner bt anjiyografi sonuçları , serum endokan düzeyleri not alınarak değerlendirilmeye alınacaktır.

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Çalışmaya iç hastalıkları kliniğine başvuran 18 yaş üzeri Daha önce koroner Bt anjio çekilmiş ateroskleroza olan ve 18 yaş üstü iç hastalıkları kliniğine başvuran koroner bt anjio çekilmiş sağlıklı hastalar dahil edilecektir. Araştırmamış tek merkezli prospektif gözlemsel çalışmadır.

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, koroner BT anjiyografi çekilmiş Agatston Kalsiyum Skoru 1-400 arasında tespit edilmiş hastalar ve Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, koroner BT anjiyografi çekilmiş Agatston Kalsiyum Skoru 0 tespit edilmiş kontrol hasta grubu çalışmamıza dahil edilecektir. Belirtilen kriterleri sağlayan hastaların başvuru anındaki kan örneklerinde başvurudan itibaren ilk 24 saatte alınan kan örneği santrifüj edilip elde edilen serum -80 derecede muhafaza edilecektir. Bu numunelerden endokan düzeyi çalışılacak, aynı şekilde daha önce çekilmiş koroner BT anjiyografide ateroskleroz değerlendirilecektir.

Hastaların verilerine Ankara Şehir Hastanesi otomasyon sistemi(HICAMP) üzerinden ulaşılabacak olup verilerin değerlendirilmesi Dr.Elif Kübra Gürler tarafından yapılacaktır.

Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayından sonra başlanacak olup hedeflenen hasta sayısı elde edilene kadar devam edilecektir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

Çalışmanın etki büyüklüğü 0,5, tip 1 hatası (α) 0,05, tip 2 hatası (β , 1-güç) 0,20 ve gücü 0,8 olarak belirlenmiş ve G*Power software programı ile gereken en az örnek sayısı hesaplanmıştır. Literatürde akut kolanjitli hastaların yaklaşık %25' inin ciddi hastalık ve kötü prognoza sahip olduğu bildirildiğinden, en az gereken örnek sayısı ciddi hastalık/kötü prognostik grupta 40, iyi prognostik grupta 40 olmak üzere toplam 80 vaka olarak belirlenmiş olup, çalışmada toplam en az 80 vakaya ulaşılması hedeflenmiştir.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için istatistical Package for Social Sciences (SPSS), version 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler bölümünde kategorik değişkenler sayı, yüzde olarak, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ile sunulacaktır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilecektir. Normallik analizinin bir sonucu olarak sürekli değişkenlerin verileri normal dağılım gösteriyorsa, iki grup arasında karşılaştırmalı analiz için Bağımsız Örneklem T-testi kullanılacaktır. Normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanılacaktır. Bağımsız

gruplar arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, risk faktörlerinin tek değişkenli analiz yapılacaktır.
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.
13- Anahtar kelimeler (Key words) Ateroskleroz, Endokan, Koroner BT Anjiyografi

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneqli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss \geq 500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç

değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): Mesh (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimedenden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER

İmza

Klinik Eğitim Sorumlusu

Doç. Dr. Enes Seyda ŞAHİNER

İmza