



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETEFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA  
HASTANESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

**KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI  
OLANLARDA FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23  
(FGF-23) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kamer Yurdakul**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Erdiç Serin**

**Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Kudret Keskin**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2019**

## TEŞEKKÜR

Bilgisi, tecrübesi, insanlığı ve asaleti ile bize ışık tutan, onu tanımaktan ve asistanı olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Uzm. Dr. Nezaket EREN'e,

Akademik bilgisi ve tecrübesi ile asistanlık, tez ve sınav sürecimde bana destek olan; araştırmamın, bilginin, doğru bildiğini söylemekten geri durmamanın önemini bizlere hatırlatan değerli Eğitim Sorumlumuz, Doç. Dr. Erdiç SERİN'e,

Tez sürecimde bana yardımlarını esirgemeyen yardımcı tez danışmanım Uzm. Dr. Kudret KESKİN'e

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her konuda bizlere destek olan değerli eğitim görevlilerimiz Fatma TURGAY ve Fatma Şule ELBİRLİK'e,

Gerek eğitim konusunda gerekse hayata dair her konuda bana yol gösteren, ilgisini esirgemeyen uzmanlarımız Zeynep Mine YALÇINKAYA, Gökçe Aktaş OĞUZ, Berrin ÖZTAŞ ve Sena DURMAZPINAR'a,

Eşkıdemi olduğum için kendimi şanslı hissettiğim, hep yanımda olduğunu bildiğim dostum Durmuş AYAN'a,

Sadece kahve saatini değil hayatı paylaştığım, her zaman yüzümü güldüren, bana destek olan, dostluklarından asla vazgeçemeyeceğim Derya EKİCİ, Nurcihan ÇALIŞKAN DOLU ve Şerife KARA'ya,

Asistanlık sürecimi birlikte yaşamaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Başak Güneş AYDEMİR, Sema YAĞCI, Burak Yasin AVCI, Ecem BALTAN, Pınar SUCU, Anıl AKKUŞ, tüm uzman olup giden arkadaşlarıma ve Mesut YAĞCI'ya,

Birlikte çalışmaktan, tanımaktan mutluluk duyduğum tüm laboratuvar çalışanlarına,

Dokunduğu herşeyi güzelleştiren, bana kattıkları, öğrettikleri ile iz bırakan, meslek hayatımda ve güzel insan olmakta kendime her zaman örnek alacağım değerli ablam, İdari Sorumlumuz Şebnem CİĞERLİ'ye,

Her zaman yanımda olan, mutlu eden, onsuz başaramayacağım biricik hayat arkadaşım Ozan Volkan YURDAKUL'a

Varlığı ile güç veren canım kızım Ece YURDAKUL'a ve bugünlere gelmemde emeği çok olan değerli aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	2
İÇİNDEKİLER .....	3
KISALTMALAR .....	4
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	6
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ .....	7
ÖZET .....	8
ABSTRACT .....	10
GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
<b>1. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>13</b>
1.1. <i>KORONER ARTER HASTALIĞI</i> .....	13
1.1.1.    Tanım.....	13
1.1.2.    Epidemiyoloji.....	14
1.1.3.    Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri .....	14
1.1.4.    Patofizyoloji.....	15
1.1.5.    Tanı ve Değerlendirme .....	15
1.1.5.1.    Semptom Ve Bulgular .....	15
1.1.5.2.    Tanı .....	16
1.1.5.3.    SYNTAX Skorlaması .....	18
1.2. <i>FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 (FGF-23)</i> .....	19
1.2.1.    Tanım.....	19
1.2.2.    FGF-23 Etki Mekanizması .....	21
1.2.3.    FGF-23 ve Koroner Arter Hastalığı.....	22
1.2.4.    Alfa Klotho .....	23
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>24</b>
2.1 <i>BİYOKİMYASAL ANALİZLER</i> .....	25
2.1.1.    Rutin Biyokimyasal Analizler.....	25
2.1.2.    FGF-23 Analizi.....	26
2.1.2.1.    Örnek Toplanması.....	26
2.1.2.2.    FGF-23 Elisa Çalışma Basamakları.....	26
2.2. <i>SYNTAX SKORU</i> .....	29
2.3. <i>İSTATİSTİKSEL ANALİZLER</i> .....	29
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>29</b>
<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>5. SONUÇ .....</b>	<b>40</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>42</b>

## KISALTMALAR

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

KAH: Koroner arter hastalığı

KKAH: Kararlı koroner arter hastalığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

HbA1c: Glikolize hemoglobin

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

FGFR: Fibroblast büyüme faktör reseptörü

PTH: Parathormon

TRPV: Transient receptor potential vanilloid

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

ELİSA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

HRP: Horseradish peroksidaz

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

VKİ: Vücut kitle indeksi

DM: Diyabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

NO: Nitrik oksit

NADPH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

AMİ: Akut miyokard infarktüsü

CCTA: Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: FGF-23'ün yapısı [41].	19
Şekil-2: FGF-23'ün $\alpha$ -KLOTHO aracılığıyla FGFR'ye bağlanması [44].	20
Şekil-3: FGF-23'ün etki mekanizması [50].	22
Şekil-4: $\alpha$ -KLOTHO'nun vücuttaki fonksiyonları [59].	24
Şekil-5: Standart çalışma solüsyonu dilüsyon metodu [60].	28

## TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun demografik bilgileri .....	30
Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları .....	31
Grafik-1: FGF-23 seviyeleri kutu grafiği .....	31
Tablo 3: Hasta grubunun Syntax skorlarının değerlendirilmesi .....	32
Tablo 4: Hasta grubunda FGF-23 düzeyleri ile Syntax skorlarının ilişkisi .....	32
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda FGF-23 düzeyleri ve SYNTAX skorlarının demografik bilgiler ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi .....	33
Tablo 6: Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması .....	34
Tablo 7: Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması .....	34
Tablo 8: DM olan ve olmayan hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması .....	35
Tablo 9: HT olan ve olmayan hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması .....	35

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** FGF-23 vücutta fosfat seviyesi yükseldiğinde renal fosfat atılımını artıran endokrin bir hormondur. Literatürde daha önce kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda FGF-23 düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim amacımız kararlı koroner arter hastalığı olan normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde FGF-23 düzeyi ile hastalık ve şiddeti arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran 52 hasta ve 26 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik bilgileri kayıt altına alındı. Hastalara elektif şartlarda yapılan anjiyografi sonrası hastalığın şiddeti SYNTAX skorlaması ile hesaplandı. Alınan serum örneklerinden üre, kreatinin, Ca, P, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, PTH ve D vitamini düzeylerine bakıldı. FGF-23 düzeyleri ELISA yöntemiyle bakıldı.

**BULGULAR:** Çalışma için hasta grubu 52 hasta (13 kadın, 39 erkek); kontrol grubu 26 hasta (19 kadın, 7 erkek) ile oluşturulmuştur. Demografik veriler incelendiğinde hasta grubun yaş ortalaması, erkek cinsiyet oranı, kilo, VKİ ortalaması, DM oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. GFR ve HDL hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken (sırasıyla  $p \leq 0,001$ ,  $0,004$ ); üre, kreatinin ve trigliserid düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $p = 0,003$ ,  $0,001$ ,  $0,025$ ). Serum FGF-23 düzeylerinin ortalaması hasta grubunda  $129,5 \pm 77,0$  pg/mL, kontrol grubunda ise  $70,4 \pm 46,6$  pg/mL bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). SYNTAX skoru 23 üstü olan ( $159,6 \pm 90,2$ ) ve 23 veya altında olan ( $124,0 \pm 74,3$ ) hastaların FGF-23 seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p = 0,287$ ). SYNTAX skorları ile kilo ve VKİ arasında

negatif yönde, trigliserid düzeyi ile pozitif yönde korelasyon istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (sırasıyla  $p=0,025$   $p=0,044$   $p=0,016$ ). Kontrol grubunda FGF-23 düzeyi biyokimyasal parametrelerden GFR ve PTH ile negatif yönde, kreatinin ve trigliserid ile pozitif yönde korelasyon istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır (sırasıyla  $p=0,018$   $p=0,019$   $p=0,048$   $p=0,031$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamıza göre normal böbrek fonksiyonlu kararlı koroner arter hastalarında FGF-23 seviyeleri yüksektir. Fakat hastalığın şiddeti ile FGF-23 düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. FGF-23, koroner arter hastalığında bir sebep mi yoksa bir sonuç mu tartışmalı bir konudur. Buna rağmen koroner arter hastalığında FGF-23 seviyelerinin yüksekliği bize ileride FGF-23'ün bu hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND AIM:** FGF-23 is a hormone of the endocrine system which increases renal phosphate excretion when phosphate levels rise in the body. In the literature, there are studies revealing the association between FGF-23 levels and cardiovascular diseases in patients with chronic renal failure. Our aim is to determine the association between FGF-23 levels and disease severity in patients with stable coronary artery disease and normal renal function.

**MATERIAL AND METHOD:** The study consisted of 52 patients and 26 healthy volunteers who applied to the Cardiology Clinic of Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital. Demographic data of the patients and volunteers, such as age, gender, height and weight were recorded. The severity of the disease was measured using SYNTAX score after the patients undergoing elective angiography. The serum samples obtained from the participants were examined for the levels of urea, creatinine, Ca, P, LDL, HDL, total cholesterol, triglyceride, PTH and vitamin D. FGF23 levels were measured using an ELISA method.

**RESULTS:** In the study, the patient group consisted of 52 patients (13 female, 39 male) and the control group consisted of 26 patients (19 female, 7 male). The analysis of demographic data showed that the mean age, male ratio, weight, BMI and DM ratio of the patient group were statistically higher than the control group. GFR and HDL were significantly lower in the patient group compared to the control group ( $p \leq 0,001, 0.004$ , respectively); the levels of urea, creatinine and triglyceride were significantly higher in the patient group ( $p = 0.003, 0.001, 0.025$ , respectively). The mean serum FGF23 levels were  $129.5 \pm 77.0$  pg/mL in the patient group while it was  $70.4 \pm 46.6$  pg/mL in the control group, which was found to be statistically significant ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference between the FGF23 levels among patients with SYNTAX score of 23 and above ( $159,6 \pm 90,2$ ) or

23 and below ( $124,0 \pm 74,3$ ) ( $p = 0,287$ ). There was a negative correlation between SYNTAX scores and BMI/weight, and a positive correlation with triglyceride levels ( $p = 0.025$   $p = 0.044$   $p = 0.016$ , respectively). In the control group, there was a negative correlation between FGF23 levels and biochemical parameters such as GFR and PTH, and a positive correlation with creatinine and triglyceride ( $p = 0.018$   $p = 0.019$   $p = 0.048$   $p = 0.031$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** According to our study, FGF-23 levels were significantly high among patients with coronary artery disease and stable renal function. However, there was no correlation between the severity of the disease and the levels of FGF-23. It is still controversial whether FGF-23 is the cause or the result of coronary artery disease. However, the elevated levels of FGF-23 in coronary artery disease indicate that FGF-23 may be used as a biomarker of this disease in the future. It is necessary that more comprehensive studies are carried out on this topic.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalar kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske sahiptir[1]. KBY’de fosfatürük bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) seviyesinde artış ve FGF-23’ün koreseptörü olan Klotho’daki eksiklik tipiktir[2]. KBY’li hastalar son dönem böbrek yetmezliği aşamasına gelmeden çoğunlukla kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle erken dönemde ölmektedir [1]. FGF-23’ün yüksekliğinin KBY’li hastalarda fosfat hemostazındaki önemli rolü dışında, mortalite ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bunu kanıtlayacak şekilde KBY’li hastalarda FGF-23 düzeyi ile arteryel sertlik, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi (LVH) arasında ilişki tespit edilmiştir [3].

Birçok prospektif çalışmada artmış FGF-23 seviyesinin, KBY’den bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olduğu tespit edilmiştir [4-6]. Böbrek transplantlı hastalarda serum FGF-23 seviyeleri ile tüm nedenlere bağlı mortalitenin artışı, kardiyovasküler riskin bu ilişkiye bağlı olabileceğini düşündürmüştür [4]. Daha sonraki çalışmalarda normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda da FGF-23 seviyeleri ile endotel bağımlı ve endotel bağımsız vazodilatasyon, vasküler disfonksiyon ve ateroskleroz artışı arasında ilişki bulunması, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda da kardiyovasküler riskte artış olabileceğini düşündürmüştür [7, 8].

Literatürde KBY hastalarında FGF-23 seviyeleri ile artmış koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler problemler arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar olsa da KBY’si olmayan hastalarla yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda amacımız, kararlı koroner arter hastalığı olan normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda serum FGF-23 seviyeleri ile koroner arter hastalığı ve hastalığın şiddeti arasında ilişki olup olmadığını saptamaktır.

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. KORONER ARTER HASTALIĞI

### 1.1.1. Tanım

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner arterlerdeki anatomik ve fizyopatolojik lezyonların özelliklerine bağlı olarak koroner kan akımının azalmasıyla, anjina pektoristen ani ölüme kadar değişen çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan bir hastalıktır. En sık nedeni ateroskleroz olup KAH görülme sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır [9, 10].

Kararlı koroner arter hastalığı ise genellikle egzersiz ve stres ile tetiklenebilen, iskemi ve hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokard ihtiyaç/sunum dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır [11]. Anjinal semptomlar haftalar içerisinde ilerleme göstermiyorsa kararlı olarak tanımlanır. Bir KAH'nin kararlı olarak nitelenmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Genelde kararlı anjina pektoris aterosklerotik plağın stabilitesi ile ilgilidir. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır [12, 13]:

1. Fibröz başlığın kalınlığı
2. Fibröz başlığın düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengin olması
3. Lipit çekirdeğin plak hacminin %50'sinden az olması
4. Lezyondaki inflamatuvar hücrelerin az olması.

Bu özellikleri taşıyan bir plak lümende kritik düzeyde darlık yaparsa oluşturacağı klinik tablo kararlı anjina pektoristir.

### 1.1.2. Epidemiyoloji

Kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) çok çeşitli hasta gruplarını içerdiği için prevalans ve insidansını belirlemek güçtür. Toplum temelli çalışmalarda anjina prevalansı her iki cinsiyette yaşla birlikte artış göstererek, kadınlarda 45-64 yaşları arasında %5-7 iken 65-84 yaşları arasında %10-12; erkeklerde 45-64 yaşları arasında %4-7 iken 65-84 yaşları arasında %12-14'e çıkar[14].

Mevcut verilere göre batı toplumlarında 45-65 yaş arası erkeklerde komplikasyonsuz anjina yıllık insidansı %1 civarında, 65 yaş altı bayanlarda ise %1'in biraz üzerindedir[15]. Yaşla birlikte artışla insidans 75 yaş üstü kişilerde %4'e çıkmaktadır [15].

### 1.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığı için başlıca risk faktörleri[16]:

- 1) Lipidlere bağlı faktörler (düşük dansiteli lipoprotein [LDL] yüksekliği, trigliserid yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein [HDL] düşüklüğü,
- 2) Lipidlerden bağımsız risk faktörleri
  - a) Modifiye edilebilenler
    - Hipertansiyon
    - Sigara kullanımı
    - Diyabetes mellitus
    - Obezite
    - İmmobilite
    - Aterojen beslenme
    - Tromboza yatkınlık
  - b) Modifiye edilemeyenler
    - Yaş

- Erkek cinsiyet
- Aile öyküsü

#### **1.1.4. Patofizyoloji**

Stabil anjinası olanlarda, miyokard iskemisi bir veya birden fazla koroner arterde aterosklerotik lezyon oluşması sonucunda koroner kan akımındaki artışla karşılanamayan miyokard oksijen gereksinimi sonucu oluşur [17]. Miyokardın oksijen ihtiyacı sabit veya kısıtlı koroner kan akımı varlığında artmıştır. Hareketlerde artış, mental stres sonucu oluşan adrenerjik deşarj ile vagal aktivitede azalma; sempatik aktivasyon, taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktileteye neden olarak miyokard oksijen ihtiyacında artışa neden olur[18].

Koroner arterlerde organik darlık varlığında oluşan vazokonstrüksiyon için iki önemli mekanizma öne sürülmektedir. Birincisi, trombositten zengin trombüs tarafından salgılanan tromboksan-A2 ve serotonin benzeri vazokonstrüktör mediyatörlerin etkisi; ikincisi, aterosklerotik koroner arterlerde endotel hasarı sonrası vasodilatatör mediyatörlerin yapımında azalma ile uyarılara anormal vazokonstrüktör yanıt gözlenmesidir [19].

Anjina oluşma mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. İskemik miyokard gerimi, ağrı yapıcı metabolitlerin birikmesi, pH değişikliklerine bağlı nöronal sonlanmaların uyarılması öne sürülen mekanizmalardır [20].

#### **1.1.5. Tanı ve Değerlendirme**

##### **1.1.5.1. Semptom Ve Bulgular**

Anjina pektoris KAH tanısında en önemli bulgudur ve anjina tanısında öykü çok önemlidir. Anjina pektorisin özellikleri; yerleşimi, süresi, karakteri ve tetikleyen faktörlere göre tanımlanabilir. Miyokard iskemisi ile ilişkili sıkıntı veya ağrı hissi, göğüste sternum yanında yerleşir ama epigastrium, çene altı, dişler, her iki skapula ve üst ekstremitelere yansıyabilir. Sıkıntı hissi genellikle baskı, daralma ve ağırlık hissi olarak tanımlanır. Anjinaya nefes darlığı, yorgunluk, baygınlık, bulantı, huzursuzluk ve anksiyete eşlik edebilir. Nefes darlığı tek başına KKAH bulgusu olabilir ve akciğer patolojilerinden ayırımı önemlidir. Sıkıntının süresi kısadır ve 10 dakikadan uzun sürmez. Ancak saniyeler süren göğüs ağrısının anjina olma olasılığı düşüktür. Ağır yemek sonrası semptomlar alevlenebilir. Anjina yürümeye devam etmek veya tekrar egzersiz yapmakla hafifleyebilir. Buccal ve dilaltı nitratlar anjinayı geçirir [21, 22].

Anjina pektoris, Kanada Kardiyovasküler Derneği tarafından 4 gruba ayrılmıştır. Sınıf I'de sadece ağır egzersiz sonrası anjina oluşur. Sınıf II hastalarda yokuş yukarı çıkmak, merdiven çıkmak gibi günlük aktivitelerin anjinayla hafif derecede sınırlanması görülürken; sınıf III hastalarda günlük aktivitelerde oluşan anjina ile belirgin kısıtlanma vardır. Sınıf IV hastalarda dinlenme sırasında da anjina vardır [23].

#### **1.1.5.2. Tanı**

KKAH'den şüphelenilen hastalarda; standart biyokimyasal testler, istirahat elektrokardiyografi (EKG), gereklilik halinde ambulatuvar EKG izlemi, istirahat ekokardiyografisi (EKO) ve bazı hastalarda göğüs röntgeni temel invaziv olmayan testlerdir.

Laboratuvar incelemeleri; iskeminin olası nedenleri, risk faktörleri ve eşlik eden durumları saptamak için kullanılabildiği gibi prognozu belirlemede de kullanılabilir. Tam kan sayımı ve klinik şüphe varsa tiroid hormon düzeyleri iskemi

etiyojisi açısından bilgi verebilir [24]. Açlık glikozu ve glikolize hemoglobin (HbA1c) KAH şüphesi olanlarda ölçülmelidir [25]. Açlık lipid profili (Total kolesterol, LDL, HDL, Trigliserid) kanıtlanmış ve şüpheli hastalarda risk analizi ve tedavi ihtiyacının tespiti açısından istenmelidir. Ölçümlerin yılda bir yenilenmesi konusunda görüş birliği vardır [26]. Böbrek fonksiyon bozukluğu kararlı anjina pektoris hastalarının prognozunu olumsuz etkiler. Bu nedenle başlangıç böbrek fonksiyonları kreatinin veya sistatin-C temelli bir yöntem kullanılarak ve glomerüler filtrasyon hızı(GFR) hesaplanarak değerlendirilmelidir [27]. Troponinler kararsız KAH hastalarını belirlemede temel rol oynadığından, semptomatik KKAH hastalarının hepsinde troponin ölçülmelidir [28].

Koroner arter hastalığı şüphesi olan her hastadan 12 derivasyonlu istirahat EKG kaydedilmelidir. EKG ağrı sırasında çekilirse iskemi varlığında dinamik ST-T değişiklikleri saptanabilir.

İstirahat EKO ile bölgesel duvar hareket bozukluklarının tespiti hastada KAH olasılığını artırır. EKO ile KKAH'da önemli bir prognostik gösterge olan global ventrikül işlevleri ölçülebilir [29]. İstirahat EKO sonrası karotis intima media kalınlığı ile plakların tespiti aterosklerotik hastalık varlığını gösterir, önleyici tedbirler açısından faydalı olabilir [30].

Ambulatuvar EKG (Holter) izlemi, iskemiye bağlı bulguları gösterebilir. Stres test üzerine önemli tanısal bilgi eklemeyebilir. Ambulatuvar izlem aritmi veya vazospastik anjina düşünülen hastalarda faydalı olabilse de rutin kullanımını destekleyecek bulgu yoktur [31].

Koroner anjiyografi ile kontrast madde enjeksiyonu ve görüntüleme ile koroner arterdeki darlıkların yeri, ciddiyeti ve şekli anatomik olarak belirlenmektedir. Ayrıca distal damar özellikleri, koroner kan akım indeksi ve oluşmuş kollateraller gösterilebilmektedir [32, 33]. Koroner ateroskleroz görüntülenmesinde yaygınlık, ağırlık, lezyon oluşumu ve komplikasyon olmak üzere 4 parametre değerlendirilir.

Lezyonu uygun bir şekilde değerlendirmek için çap daralması, mutlak minimal kesit ve minimal lüminal darlık gibi tüm boyutlar göz önüne alınmalıdır [34]. Koroner arter anjiyografik olarak değerlendirilirken hemodinamik olarak anlamlı darlığı belirlemek esastır. Darlık derecesi komşu normal segmente göre çap azalması gözle değerlendirilerek darlık yüzdesi olarak verilir. Stenoz sert, yoğun, kalsifik, yumuşak veya yarı sert olabilir[33].

### 1.1.5.3. SYNTAX Skoruması

Leaman ve ark. [35] 1981 yılındaki çalışmalarında KAH'nin şiddet ve derecesini değerlendiren bir skorlama sistemi geliştirdiler. Bu sistemde her bir koroner arterdeki lezyonun ciddiyeti ve yaygınlığına göre skorlama yapılmaktadır. Bu alışma sonucunda risk sıralaması olarak sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sirkumfleks arter ve sağ koroner arter olmak üzere puanlandırma yapılarak SYNTAX skorunun temelleri oluşturulmuştur.

Bu skorlama sistemi anatomik risk temelli bir skor olup lezyonun bifurkasyonda olması, tam tıkanıklıklar, trombüs veya kalsifikasyon içermesi ve lezyonun uzunluğu gibi özellikler dikkate alınır. Koroner arterlerden lümen çapı >1,5 mm olanlar ve >50 lüminal darlık tespit edilenler hesaplamaya dahil edilir. Hastalar risk puanına göre  $\leq 22$  düşük risk, 23-32 orta risk,  $\geq 33$  yüksek risk olarak belirlenir [36].

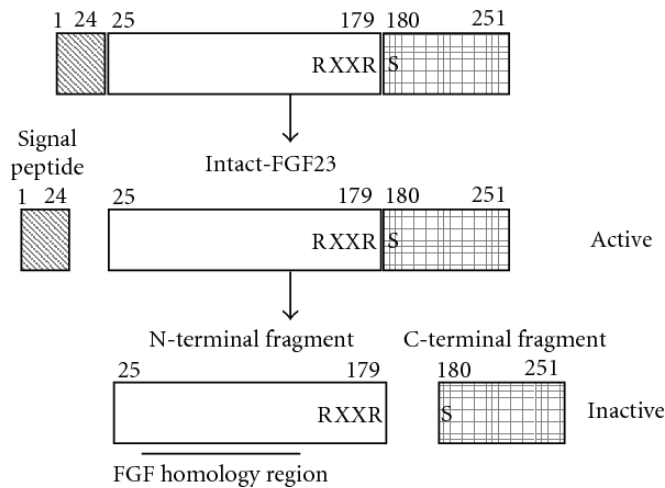
Üç yıllık erken dönem SYNTAX alışma verileriyle yapılan çalışmada, SYNTAX skorunun üç damar hastalığı hastaları hakkında tek başına klinik gidişat ve risk profiliyle ilgili bilgiler verebileceği; Framingham risk skorları ve koroner kalsiyum skoru bakılarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [37]. Orta-yüksek SYNTAX skoruna sahip üç damar hastalarının yüksek kardiyovasküler riske sahip olmasından dolayı bu hastalarda perkutan koroner greftleme veya koroner arter bypass greftleme önerilmiştir. SYNTAX skoru düşük-orta olup sol ana koroner arter

lezyonu olanlar içinse greftleme işlemi için hastanın kliniğine göre karar verilmesi önerilmiştir[38].

## 1.2. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ-23 (FGF-23)

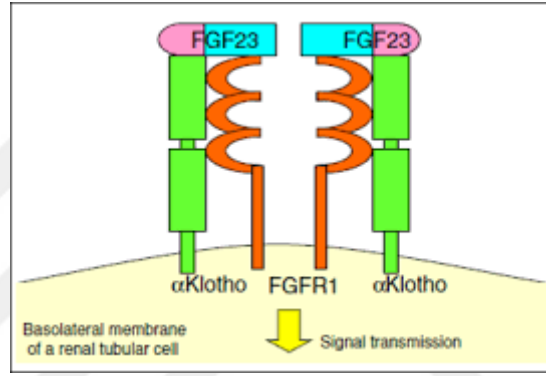
### 1.2.1. Tanım

FGF-23 kemikten köken alan, böbrekte  $1,25(OH)_2D_3$  üretimini inhibe eden, fosfor reabsorbsiyonunu inhibe eden bir fosfatondur. İlk kez, fare beyninin ventrolateral talamik nukleusunda tespit edilmiştir. FGF-23, FGF-19 ve FGF-21 ile birlikte FGF ailesinin FGF-19 subgrubunda yer alır. FGF-23 geni 12p13.3 lokusunda yer alıp, FGF-23 translasyon sonrası glikolize edilmiş 24 aminoasit sinyal serisi ile birlikte 251 aminoasitten oluşur. Yaklaşık 32 kDA olan bu protein sinyal peptit parçası (2 kDa) , N-terminal parçası (18 kDa) ve C-terminal parçasından (12 kDa) oluşmaktadır. Başlıca osteoblast ve osteositler olmak üzere; kas, tükürük bezi, beyin, meme, karaciğer ve kalp gibi çeşitli dokularda üretilir[39, 40]. FGF-23 ün reseptörleri FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4 olmak üzere 4 tanedir. FGFR-1 distal tübülden, FGFR-3 proksimal tübülden sekrete edilir[40].



Şekil-1: FGF-23'ün yapısı [41]

FGF-23 ile birlikte FGF-19 subgrubu, otokrin ve parakrin etkilere sahip klasik FGF ailesinden farklı olarak endokrin etkilere sahip özel bir gruptur. Bu grup üyeleri aktif heparan sülfat bağlama bölgesi olmadığı için heparan sülfattan zengin ekstrasellüler matriks ile hidrojen bağları yapamamakta, bu nedenle kan dolaşımına katılarak salgılandıkları dokudan uzakta etki gösterebilmektedirler. Endokrin FGF'lerin bu özelliği, fibroblast büyüme faktör reseptörlerine (FGFR) afinitelerinin düşük olmasına neden olmakta ve reseptörlere bağlanmak için bir kofaktörü zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle FGF-23'ün FGFR'lerine bağlanmak ve reseptörleri aktive edebilmek için kofaktör olarak  $\alpha$ -KLOTHO proteinine ihtiyacı vardır [42, 43].



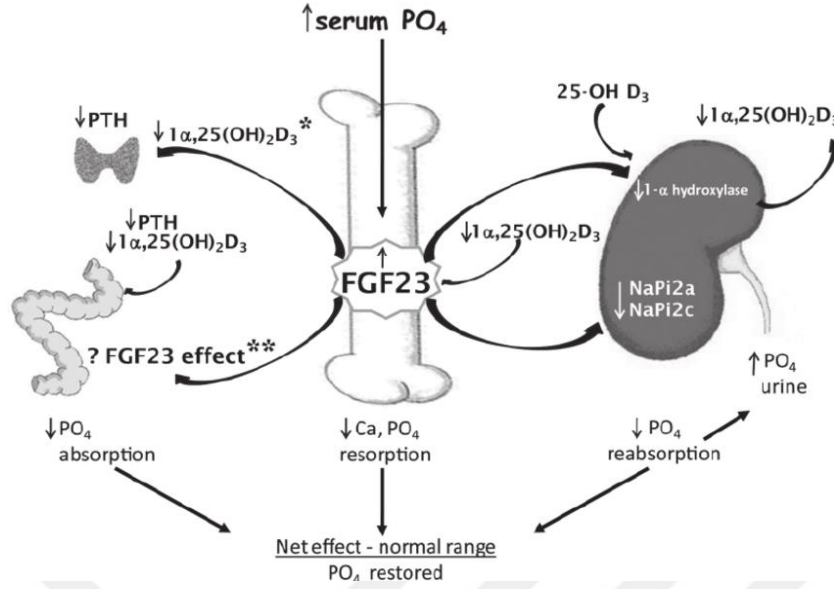
Şekil-2: FGF-23'ün  $\alpha$ -KLOTHO aracılığıyla FGFR'ye bağlanması [44].

Fibroblast Büyüme Faktörü-23, kemik tarafından ilk olarak 24 aminoasitlik bir sinyal peptidi ve 227 aminoasitlik FGF-23 proteininden oluşan bir propeptit olarak sentezlenmektedir. Sinyal peptidi dolaşıma salınmadan uzaklaştırılmaktadır [45]. FGF-23 proteini ise uğradığı glikolizasyon sonucu parçalanmaya karşı korunmaktadır. Aktif FGF-23 proteininde üç adet O-glikolizasyon bölgesi bulunmaktadır. O-glikanların bir ya da iki tane olması proteini proteolitik enzim etkisine açık hale getirmekte olup inaktif parçaların oluşmasına yol açmaktadır. O-glikolizasyonun engellenmesi sonucunda intakt FGF-23 sekresyonunda azalma gözlenirken, C-terminal FGF-23 düzeyleri normal seyretmektedir [46, 47]. C-terminal uç bölgesi kendine özgü olup FGF-23'ün sistemik etkilerinden sorumludur. FGF-23'ün amino parçası FGFR-1c ile etkileşime girerken, karboksil parçası  $\alpha$ -

KLOTHO ile bağlanmaktadır. Bu iki etkileşim olmadan FGF-23 aktivitesi gelişmez [47].

### 1.2.2. FGF-23 Etki Mekanizması

Fibroblast büyüme faktörü-23, D vitamini ve fosfor homeostazında önemli rol oynamaktadır. Serum fosfat düzeylerinin artması ile FGF-23 ve parathormon (PTH) sekresyonu artar. FGF-23 artışıyla, proksimal böbrek tübül hücrelerinin apikal membranından fosfor reabsorpsiyonundan sorumlu NaPi-2a ve NaPi-2c kotransporter ekspresyonu azalır, böylece fosfat reabsorpsiyonu azalarak fosfatın üriner atılımı artar. PTH, 1-alfa-hidroksilazı indükleyerek  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  üretimini artırır, FGF-23 üretim ve salınımını indükler. FGF-23, D vitamini üzerine etkilerini; 1-alfa hidroksilazı kodlayan Cyp27b1 gen ekspresyonunu baskılayıp,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ü inaktive eden 24-hidroksilaz enzimini kodlayan Cyp24 geninin ekspresyonunu arttırarak gösterir [48]. FGF-23, paratiroid bezlerden PTH üretimini de baskılar. Bunun sonucunda PTH ve D vitamini azaldığından fosforun barsaktan Emilimi ve kemikten rezorbe olması azalır[40]. Paratiroidektomili farelerde yapılmış bir çalışmada artmış fosfor düzeyleri ile FGF-23 ve  $\alpha$ -KLOTHO ekspresyonunda önemli ölçüde azalma gösterilmiş olup, PTH replasmanı sonrası düzeylerin yeniden yükseldiği görülmüştür. Bu çalışmayla FGF-23 sekresyonunda PTH'ın önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [49].



Şekil-3: FGF-23'ün etki mekanizması [50].

### 1.2.3. FGF-23 ve Koroner Arter Hastalığı

Normal böbrek fonksiyonlarına sahip kişilerde ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda yüksek FGF-23 düzeyleri ile ilgili olarak vasküler kalsifikasyon, ateroskleroz, artmış sol ventrikül kitle indeksi, serebrovasküler olay ve mortalitenin arttığı belirlenmiştir. Bu ilişki vitamin D süpresyonu, azalmış fetuin-A düzeyleri, asimetrik dimetilarginin aracılı endotelial disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır [7, 51].

Diyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonun KAH ana nedeni olduğu ortaya konmuştur. Buradan hareketle yapılan çalışmalarda FGF-23/ $\alpha$ -KLOTHO aktivitesi ile vasküler kalsifikasyon arasında ilişki olduğu saptanmıştır. FGF-23/ $\alpha$ -KLOTHO aksındaki düzensizlikler muhtemelen mineral metabolizmasını etkileyerek vasküler kalsifikasyona neden olmaktadır[52]. GFR  $<60$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan bireylerde yüksek FGF-23 düzeyleri ile endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik ve ateroskleroz arasında ilişki tespit edilmiştir [8].

Sonuçta FGF-23 kardiyovasküler hastalıklar ve vasküler kalsifikasyonun öngörülmesi açısından yararlı bir biyomarker olarak görülmekte olup fosfor ilişkili toksisitede önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir [53].

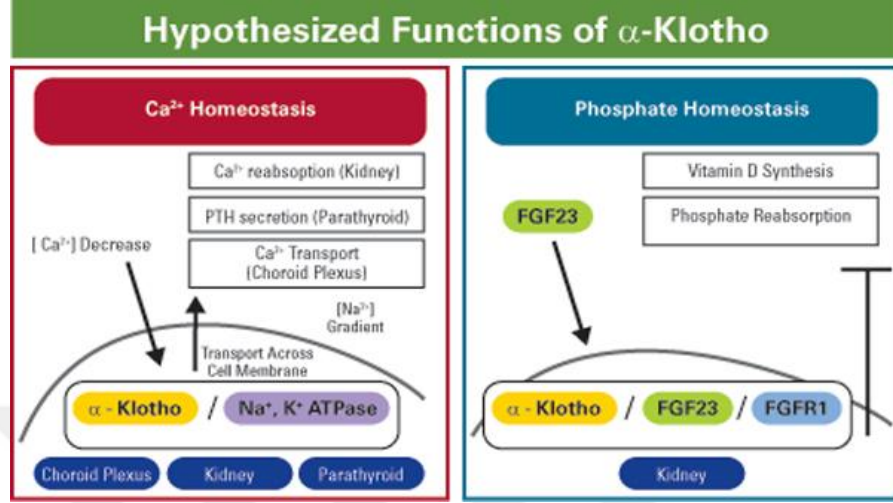
#### 1.2.4. Alfa Klotho

Klotho geni ilk kez 1997 yılında, farelerde yaşlanmayı baskılayan bir gen olarak keşfedilmiştir [54]. Klotho geni böbrek distal tübül epiteli ve beynin koroid pleksusları başta olmak üzere osteositler, böbrekler, paratiroid bezler, endotel hücreler, timüs, lenf bezleri, ventrolateral talamik çekirdeklerden salgılanır [40]. Bu genin bir ürünü olan  $\alpha$ -KLOTHO 1014 aminoasitten oluşan, 130 kD ağırlığında bir transmembran proteindir. Membrana bağlı ve çözünür form olmak üzere iki formu vardır. Membrana bağlı  $\alpha$ -KLOTHO, FGFR ile kompleks oluşturarak FGF-23 için koreseptör ve kofaktör görevi yapar.  $\alpha$ -KLOTHO'nun membran yüzeyindeki parçası proteazlar tarafından dolaşıma salınmakta ve bu yolla  $\alpha$ -KLOTHO'nun vücut sıvılarında saptanabilen çözünür formu oluşmaktadır[55]. FGF-23/ $\alpha$ -KLOTHO aksı böbrek proksimal tübüllerinden fosfor reabsorpsiyonunu sağlayan ko-transporter sistem (NaPi-2a, NaPi-2c) yoluyla serum fosfor seviyelerini düzenler.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  böbrekteki  $\alpha$ -KLOTHO ekspresyonunu arttırır.  $\alpha$ -KLOTHO ise FGF-23 ile birlikte alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu baskılayarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezini azaltır[56].

Membran bağımlı  $\alpha$ -KLOTHO ekstraselüler kalsiyum düzeylerindeki azalmaya yanıt olarak Na-K ATPaz alfa-1 alt birimine bağlanır ve hücre yüzeyindeki miktarını arttırır. Paratiroid hücrelerde hücre içi kalsiyum azaldığında  $\alpha$ -KLOTHO lokal ekspresyonu artar böylece Na-K ATPaz enzim aktivitesi uyarılarak PTH sentezi artar [57].

Çözünür  $\alpha$ -KLOTHO FGF-23'ten bağımsız olarak da fosfatürik etki gösterebilmektedir. Bunu iki mekanizma ile gerçekleştirir: 1)Proksimal tübüldeki NaPi-2a proteininin deglikolizasyonu ile aktivitesinde azalmaya yol açarak.

2)Böbrek tübül hücreleri ile duodenum epitelinde eksprese edilen ‘transient receptor potential vanilloid’ (TRPV)5 ve TRPV6 kalsiyum kanallarının oligosakkarit zincirlerini enzimatik yolla modifiye ederek[57, 58].



Şekil-4:  $\alpha$ -KLOTHO'nun vücuttaki fonksiyonları [59].

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2018 – Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğinde noninvaziv testlerle KAH şüphesi olup Kardiyoloji Kliniğinde elektif olarak anjiyografi yapılan ve aşağıdaki kriterleri karşılayan 52 kişilik hasta ve Kardiyoloji Polikliniğine başvuran sağlıklı gönüllülerden oluşan 26 kişilik kontrol grubuyla yapılmıştır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır. (No: 2124)

### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. GFR  $\geq 90$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan normal böbrek fonksiyonuna sahip kişiler

2. Noninvaziv testlerle KAH şüphesi oluşan, stabil anjina semptomları olan, elektif anjiyografi yapılan hastalar
3. 18-80 yaş aralığında olan kadın ve erkek hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Onam veremeyecek hastalar
2. Malignitesi olanlar
3. GFR <90 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan kişiler
4. Koroner arter bypass greft öyküsü olanlar

Sağlıklı gönüllülerin ve hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı) kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksi, ağırlık (kg) / boy×boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.

## **2.1 BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

### **2.1.1. Rutin Biyokimyasal Analizler**

Çalışmaya katılan hastalardan venöz kan örnekleri 12 saat açlık sonrası sabah 08:00-09.00 saatleri arasında jelli vakumlu tüplere (BD, Plymouth, İngiltere) alınmıştır. Alınan venöz kan örnekleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 3220×g'de 10 dakika boyunca santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır.

Örneğin alındığı gün serumdan üre (ürez ile kinetik metod) , kreatinin [kinetik renk testi (kompanse JAFFE)] , HDL [enzimatik renk testi (CHO/POD) + immuninhibisyon] , LDL [enzimatik renk testi (CHO/POD) + immuninhibisyon] , total kolesterol [enzimatik renk testi (CHOD/POD)] , trigliserid [enzimatik renk testi

(CHOD/POD)] , kalsiyum ( renk testi (arsenezoIII)] , fosfor [fosfomolibdat ultraviyole (UV)] testleri Beckman Coulter AU5800 cihazında, parathormon (immunenzimatik metod) ve D vitamini (immunenzimatik metod) testleri Beckman Coulter DXI680 cihazında çalışılmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü ile hesaplandı.  $eGFR (mL/dk/1.73m^2) = 186 \times \text{Serum kreatinin (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{Yaş (yıl)}^{-0.203} \times [1.210 \text{ siyahi ise}] \times [0.742 \text{ kadın ise}]$

### **2.1.2. FGF-23 Analizi**

FGF-23 analizi enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Elabscience Biotechnology Incorporated marka Human FGF-23 ELISA kit kullanılarak yapılmıştır (Katalog no: E-EL-H1116). Kit ölçüm aralığı 15,63-1000 pg/ml, sensitivitesi 9,38 pg/ml'dir. Yöntem içi varyasyon katsayısı %5,46 ve yöntemler arası varyasyon katsayısı %4,89'dur.

#### **2.1.2.1. Örnek Toplanması**

Sağlıklı gönüllü ve hastalardan 12 saat açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında venöz kan örnekleri jelli vakumlu tüplere (BD, Plymouth, İngiltere) alınmıştır. Örnekler 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4°C'de 1000xg'de 15 dakika süresince santrifüj edilerek serumlarına ayrılmıştır. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak çalışılacak güne kadar -80°C'de saklanmıştır.

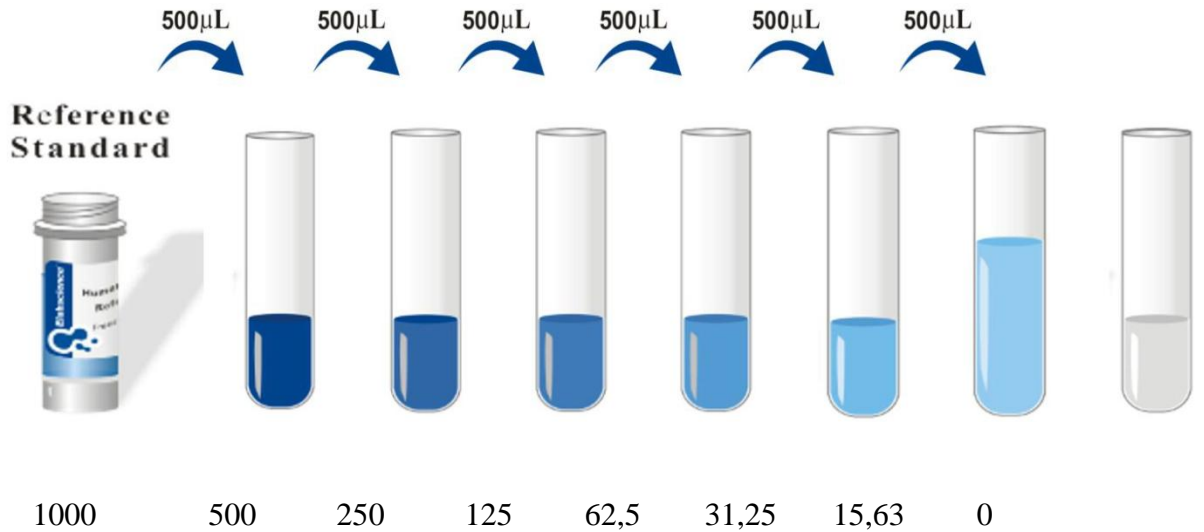
#### **2.1.2.2. FGF-23 Elisa Çalışma Basamakları**

Tüm reaktifler çalışma öncesi oda ısısına (18-25°C) getirilmiştir.

**YIKAMA SOLÜSYONUNUN HAZIRLANMASI:** Konsantre yıkama solüsyonundan 30 ml alınıp 720 ml distile su ile 750 ml'ye tamamlanarak yıkama solüsyonu hazırlanır.

**STANDART ÇALIŞMA SOLÜSYONUNUN HAZIRLANMASI:** Standart materyal kuru olduğundan kapağı açmadan önce materyalin dibe çökmesi için 10000×g'de 1 dakika boyunca santrifüj edilir. Böylece saçılma önlenmiş olur. Referans standartı dilüentinden 1 ml eklenerek 10 dakika bekletilir ve bu sürede birkaç kez nazikçe altüst edilir. Tamamen çözüldükten sonra pipet ile tamamen karışması sağlanır. Bu sulandırma ile 1000 pg/ml'lik çalışma solüsyonu oluşturulmuştur. Daha sonra seri dilüsyonlar gerekir.

**DİLÜSYON METODU:** 7 eppendorf tüpü alınır ve her birine 500 µL referans standartı dilüenti eklenir. 1000 pg/ml çalışma solüsyonundan 500 µL pipetlenip ilk tüpe aktarılır. Pipetle karıştırarak 500 pg/ml çalışma solüsyonu oluşturulur. Önceki tüpten 500 µL alınıp sonraki tüpe aktararak dilüsyon basamakları tamamlanır. Son tüp kör olarak kullanılacağı için ona çalışma solüsyonu pipetlenmez.



Şekil-5: Standart çalışma solüsyonu dilüsyon metodu [60].

BİYOTİNLENMİŞ ANTİKOR ÇALIŞMA SOLÜSYONU HAZIRLANMASI:

Konsantre biyotinlenmiş antikor, biyotinlenmiş antikor dilüenti ile 1/100 oranında dilüe edilir.

HORSERADISH PEROKSİDAZ KONJUGAT ÇALIŞMA SOLÜSYONU

HAZIRLANMASI: Konsantre Horseradish peroksidaz (HRP) konjugat, konsantre HRP konjugat dilüenti ile 1/100 oranında dilüe edilir.

ÇALIŞMA PROSEDÜRÜ:

- a) Standart çalışma solüsyonunun her konsantrasyonundan 100 µL çift örnek olarak kuyucuklara sırasıyla pipetlenir. Sonraki kuyucuklara her hasta numunesinden 100 µL sırasıyla pipetlenir.
- b) Plağın üzeri kapatılarak 37°C’de 90 dakika inkübe edilir.
- c) Kuyucuklardaki sıvı kısım aspire ettirilerek her kuyucuğa 100 µL biyotinlenmiş antikor çalışma solüsyonu eklenir.
- d) Plağın üzeri kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edilir.
- e) Sıvı kısım aspire edildikten sonra her örnek 350 µL yıkama solüsyonu ile yıkanır. Bu yıkama işlemi ardarda 3 kez tekrarlanır.
- f) Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solüsyonu eklenir. Plağın üzeri kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edilir.
- g) Sıvı kısım aspire edildikten sonra her örnek 350 µL yıkama solüsyonu ile yıkanır. Bu yıkama işlemi ardarda 5 kez tekrarlanır.
- h) Substrat reaktifinden 90 µL her kuyucuğa pipetlenir. Plak ışıktan korunarak, üzeri kapatılıp 37°C’de 15 dakika inkübe edilir. Reaksiyon süresi mevcut renk değişimine göre daha kısa olabilir fakat 30 dakikayı geçmez.
- i) Stop solüsyonundan 50 uL her kuyucuğa pipetlenir.
- j) Optik dansiteyi belirlemek için plak 450 nm’de okutulur.

## 2.2. SYNTAX SKORU

Koroner arter hastalığının yaygınlığını ve şiddetini belirlemek için SYNTAX skorlama sistemi kullanıldı. SYNTAX skoru değerlendirilirken birbirinden bağımsız iki ayrı girişimsel kardiyolog <http://www.syntaxscore.com> adlı internet sitesini kullanarak hesaplamaları yaptı. Hesaplama yapılırken sadece çapı 1,5 mm'nin üzerindeki koroner arterler ve yine en az %50 ve üzeri darlıklar hesaplamaya katıldı.

## 2.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t-testi, normal dağılım koşulunu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 3. BULGULAR

Çalışma için hasta grubu 52 hastadan (13 kadın, 39 erkek); kontrol grubu 26 sağlıklı gönüllüden (19 kadın, 7 erkek) oluşturulmuştur. Hasta grubundaki olguların yaşları 36 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $58,4 \pm 10,6$  yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun yaşları 25-61 arasında değişmekte olup ortalama  $37,5 \pm 9,9$  yıl olarak saptanmıştır. Olguların boyları hasta grubunda ortalama  $1,70 \pm 0,09$  m iken, kontrol grubunda ortalama  $1,68 \pm 0,08$  m olarak tespit edilmiştir.

Hasta grubunun kilosu ortalama 77,3±14,1 kg ve kontrol grubunun ortalama 69,8±17,8 kg'dir. Vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde hasta grubunda ortalama 26,8±4,9 kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda 24,7±5,5 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı hasta grubunda 23 hastada (%44,2), kontrol grubunda 4 gönüllüde (%15,4) tespit edilmiştir. 20 hasta (%38,5) ve 3 sağlıklı gönüllüde (%11,5) diyabetes mellitus (DM) tanısı bulunurken; esansiyel hipertansiyon (HT) 19 hastada (%36,5) ve 5 sağlıklı gönüllüde (%19,2) tespit edilmiştir. Demografik ve klinik tanımlayıcı veriler incelendiğinde hasta grubun yaş ortalaması, erkek cinsiyet oranı, kilo, VKİ ortalaması, DM oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun demografik bilgileri

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ortalama±SS	Min-Maks	Ortalama±SS	Min-Maks	
<b>Yaş (yıl)</b>	58,4±10,6	36-85	37,5±9,9	25-61	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet n (%)</b>	Erkek	39 (75,0)	7 (26,9)		<b>&lt;0,001</b>
	Kadın	13 (25,0)	19 (73,1)		
<b>Boy (m)</b>	1,70±0,09	1,52-1,90	1,68±0,08	1,59-1,88	0,260
<b>Kilo (kg)</b>	77,3±14,1	53-140	69,8±17,8	47-120	<b>0,017</b>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,8±4,9	19,5-47,9	24,7±5,5	17,7-41,0	<b>0,009</b>
<b>Sigara n (%)</b>		23 (44,2)		4 (15,4)	<b>0,012</b>
<b>DM n (%)</b>		20 (38,5)		3 (11,5)	<b>0,014</b>
<b>HT n (%)</b>		19 (36,5)		5 (19,2)	0,118

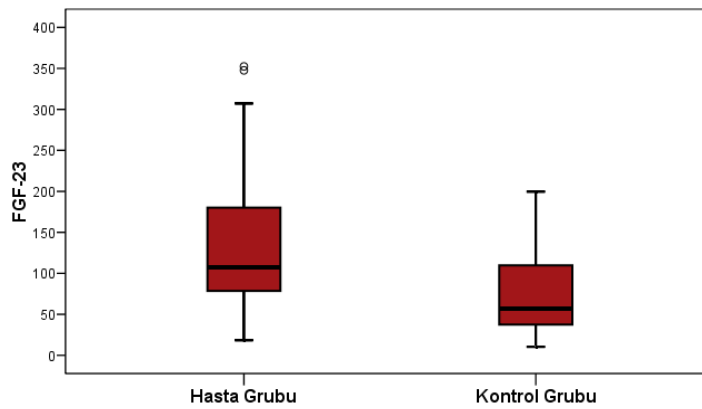
Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri tablo 2'de sunulmuştur. GFR ve HDL hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken (sırasıyla p≤0,001, 0,004); üre, kreatinin ve trigliserid düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0,003, 0,001, 0,025). Serum fosfor (P), kalsiyum (Ca), LDL, total kolesterol, PTH ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Serum FGF-23 düzeyleri hasta grubunda ortalama 129,5±77,0 pg/mL, kontrol grubunda 70,4±46,6 pg/mL olarak bulunmuştur. Buna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

tespit edilmiştir ( $p < 0,001$ ). FGF-23 seviyelerinin hasta ve kontrol gruplarındaki kutu grafiği grafik 1’de sunulmuştur.

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu			P
	Ortalama a±SS	Min- Maks	Med ian	Ortalama ±SS	Min- Maks	Med ian	
GFR (mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	100,6±1 5,0	90,0-162	93	113,4±16, 4	91,0-157	111	<0,00 1
P (mg/dL)	3,54±0,4 9	2,55- 4,93	3,52	3,68±0,48	2,59- 4,59	3,62	0,238 *
Ca (mg/dL)	9,64±0,4 9	8,1-10,9	9,7	9,50±0,42	8,1-10,2	9,55	0,217
ÜRE (mg/dL)	35,1±9,4	20-62	33	28,8±6,3	20-43	28	<b>0,003</b>
KREATİNİN (mg/dL)	0,80±0,1 2	0,44- 0,94	0,83 5	0,69±0,13	0,5-1,01	0,66	<b>0,001</b>
LDL (mg/dL)	119,9±4 1,5	40-236	119	130,3±41, 7	53-236	133, 5	0,301 *
T.KOL (mg/dL)	188,2±5 2,8	84-352	183	201,1±46, 1	111-331	185, 5	0,292 *
HDL (mg/dL)	42,8±11, 3	21-75	40,5	50,6±13,7	23-94	49,5	<b>0,004</b>
TRİG (mg/dL)	142,8±9 9,6	36-705	119, 5	112,2±87, 0	37-489	83,5	<b>0,025</b>
PTH (ng/L)	38,2±17, 1	12,1- 84,6	35,8	36,8±17,6	9,7-85	31,7	0,622
D VİT (ug/L)	21,1±10, 2	3,6-57,7	19,1	22,8±7,4	11,5- 46,2	22,6	0,182
FGF-23 (pg/mL)	129,5±7 7,0	18,3- 352,3	107, 3	70,4±46,6	10,4- 199,7	56,9	<0,00 1

\*Student-t testi, diğer karşılaştırmalar Mann-Whitney U Test



Grafik-1: FGF-23 seviyeleri kutu grafiği

Hasta grubunda SYNTAX skorları incelendiğinde ortalama  $13,7\pm 11,6$  olup, 44 (%84,6) hastada 23 ve altı skor tespit edilirken; 8 hastada (%15,4) 23 üzeri skor tespit edilmiştir (Tablo 3). Tablo 4'te sunulduğu şekilde, SYNTAX skoru 23 üstü olan ( $159,6\pm 90,2$ ) ve 23 veya altında olan ( $124,0\pm 74,3$ ) hastaların FGF-23 seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0,287$ ).

Tablo 3: Hasta grubunun Syntax skorlarının değerlendirilmesi

SYNTAX SCORE	Hasta Grup	
	Ortalama $\pm$ SS	Min-Maks (Median)
	13,7 $\pm$ 11,6	1-57 (10)
	n	%
<b>23 ve altı</b>	44	84,6
<b>&gt;23</b>	8	15,4

Tablo 4: Hasta grubunda FGF-23 düzeyleri ile Syntax skorlarının ilişkisi

SYNTAX SCORE		FGF-23		
		Ortalama $\pm$ SS	Min-Maks (Median)	p
<b>23 ve altı</b>		124,0 $\pm$ 74,3	18,3-347,6 (105,2)	0,287
<b>&gt;23</b>		159,6 $\pm$ 90,2	73,6-352,3 (146,8)	

Hasta grupta FGF-23 düzeyinin biyokimyasal parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı. Hasta grupta FGF-23 düzeyinin SYNTAX skorları ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. SYNTAX skorları ile kilo ve VKİ arasında negatif yönde, trigliserid düzeyi ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,025$   $p=0,044$   $p=0,016$ ). Kontrol grubunda FGF-23 düzeyi biyokimyasal parametrelerden GFR ve PTH ile negatif yönde, kreatinin ve trigliserid ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0,018$   $p=0,019$   $p=0,048$   $p=0,031$ ) (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda FGF-23 düzeyleri ve SYNTAX skorlarının demografik bilgiler ve biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesi

		FGF-23		SYNTAX SCORE	
		rho	p	rho	p
<b>Hasta Grubu</b>	<b>SYNTAX SCORE</b>	0,189	0,181		
	<b>YAŞ (yıl)</b>	0,005	0,974	0,147	0,300
	<b>BOY (m)</b>	-0,114	0,420	-0,062	0,663
	<b>KİLO (kg)</b>	-0,021	0,882	-0,310	<b>0,025</b>
	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,006	0,967	-0,280	<b>0,044</b>
	<b>GFR (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	0,054	0,703	-0,149	0,292
	<b>P (mg/dL)</b>	-0,086	0,545	-0,134	0,345
	<b>CA (mg/dL)</b>	-0,210	0,136	0,095	0,505
	<b>ÜRE (mg/dL)</b>	-0,090	0,527	0,127	0,371
	<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	-0,126	0,373	0,117	0,409
	<b>LDL (mg/dL)</b>	-0,082	0,562	0,225	0,109
	<b>T.KOL (mg/dL)</b>	-0,112	0,428	0,270	0,053
	<b>HDL (mg/dL)</b>	-0,069	0,629	0,129	0,361
	<b>TRİG (mg/dL)</b>	-0,059	0,678	0,331	<b>0,016</b>
	<b>PTH (ng/L)</b>	0,144	0,309	-0,125	0,376
<b>D VİT (µg/L)</b>	-0,133	0,347	0,112	0,429	
<b>Kontrol Grubu</b>	<b>YAŞ (yıl)</b>	0,154	0,454		
	<b>BOY (m)</b>	0,246	0,226		
	<b>KİLO (kg)</b>	0,295	0,144		
	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0,229	0,260		
	<b>GFR (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	-0,459	<b>0,018</b>		
	<b>P (mg/dL)</b>	-0,049	0,811		
	<b>Ca (mg/dL)</b>	-0,039	0,852		
	<b>ÜRE (mg/dL)</b>	0,271	0,181		
	<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,392	<b>0,048</b>		
	<b>LDL (mg/dL)</b>	-0,004	0,985		
	<b>T.KOL (mg/dL)</b>	0,102	0,620		
	<b>HDL (mg/dL)</b>	-0,252	0,214		
	<b>TRİG (mg/dL)</b>	0,424	<b>0,031</b>		
	<b>PTH (ng/L)</b>	-0,458	<b>0,019</b>		
	<b>D VİT (µg/L)</b>	-0,047	0,822		

Erkek ve kadın cinsiyetleri arasında hasta ve kontrol gruplarında FGF-23 ortalamalarında, hasta grupta SYNTAX skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması

	Cinsiyet						p
	Erkek			Kadın			
	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	
<b>Hasta Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	128,0±77,8	18,3-347,6	109,1	133,9±77,6	58,5-352,3	105,5	0,775
SYNTAX SCORE	15,1±12,2	1-57	12	9,6±9,0	1-28	5	0,090
<b>Kontrol Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	89,7±53,6	17,9-156,1	116,6	63,3±43,1	10,4-199,7	56,5	0,231

Hasta ve kontrol grupları sigara içen ve içmeyen olarak değerlendirildiğinde her iki grupta FGF-23 ortalamalarında, hasta grupta SYNTAX skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Sigara içen ve içmeyen hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması

	Sigara						p
	Evet			Hayır			
	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	
<b>Hasta Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	136,9±67,6	18,3-347,6	138,9	123,6±84,5	20,5-352,3	102,3	0,242
SYNTAX SCORE	17,2±13,4	3-57	14	10,9±9,3	1-40	9	0,062
<b>Kontrol Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	51,0±44,2	10,4-109,8	42,0	73,9±47,1	17,9-199,7	56,9	0,286

DM olan ve olmayan hastalarda hasta grupta FGF-23 ve SYNTAX skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda DM olan hastaların FGF-23 ortalaması DM olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,009$ ) (Tablo 8)

Tablo 8: DM olan ve olmayan hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması

	DM						
	Var			Yok			
	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	p
<b>Hasta Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	122,9±72,2	20,5-352,3	107,0	133,6±80,8	18,3-347,6	109,3	0,638
SYNTAX SCORE	15,5±11,5	1-40	15,5	12,6±11,8	2-57	9,5	0,327
<b>Kontrol Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	150,2±42,9	123,8-199,7	127,2	60,0±36,2	10,4-156,1	55,6	<b>0,009</b>

HT olan ve olmayan hastalarda hasta grupta FGF-23 ve SYNTAX skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubunda HT olan hastaların FGF-23 ortalaması HT olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,001) (Tablo 9).

Tablo 9: HT olan ve olmayan hastalar arasında FGF-23 değerleri ve SYNTAX skorlarının karşılaştırılması

	HT						
	Var			Yok			
	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	Ortalama±SS	Min-Maks	Median	p
<b>Hasta Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	126,0±87,0	18,3-347,6	102,3	131,5±72,0	32,2-352,3	113,1	0,601
SYNTAX SCORE	9,9±7,0	1-20	9	15,9±13,2	2-57	13	0,119
<b>Kontrol Grubu</b>							
FGF-23 (pg/mL)	144,5±34,4	115,9-199,7	127,2	52,7±27,8	10,4-116,6	45,4	<b>0,001</b>

#### 4. TARTIşMA

Bu çalışmada amacımız KKAH olanlarda serum FGF-23 düzeylerinde, KAH olmayan popülasyona göre fark olup olmadığını saptamak ve KAH'nin şiddeti ile FGF-23 seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını saptamaktı. Ayrıca ikincil olarak

cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı, DM ve HT ile FGF-23 düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını saptamaya çalıştık. Bulgularımıza göre FGF-23 seviyesi KKAH olanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiş fakat KAH'nin şiddeti ile FGF-23 seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır. Ayrıca kontrol grubu ve KKAH grubunda cinsiyet ve sigara kullanımı ile FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulunmazken; HT ve DM varlığı ile KKAH grubu hastalardaki FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulunamamış, kontrol grubunda ise FGF-23 seviyesi HT olanlarda, olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Böbrek transplantlı hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ile artmış serum FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulunması, bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümün FGF-23'ün artmış seviyelerine bağlı olabileceğini düşündürmüştür [4, 61]. Bu bağlantı düşüncesi araştırmacıları bu ilişkiyi irdelemeye sevk etmiştir. Bu duruma neden olabilecek durumlardan birisi olan endotelial disfonksiyon, KBY'si olan çocuklarda ilk saptanan bulgu olup bu duruma nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ile redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve reaktif oksijen türleri arasındaki dengesizliğin neden olduğu düşünülmektedir [62]. Yılmaz ve ark. [63] evre 3-4 böbrek yetmezliği olan DM ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 183 hasta ile yaptıkları çalışmalarında akım ilişkili vazodilatasyon aracılığıyla FGF-23 ile endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve yükselmiş serum FGF-23 seviyelerinin azalmış akım ilişkili vazodilatasyonla dolayısı ile endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Yine Yılmaz ve ark. [64] daha sonra yaptıkları bir başka çalışmalarında renal transplantasyon sonrası FGF-23 seviyelerinin hızla normale gelmesiyle birlikte endotelial disfonksiyonun düzeldiğini belirlemişlerdir. Benzer şekilde Mirza ve ark. da [8] normal böbrek fonksiyonlu hastalarda düşük FGF-23 düzeylerinin daha yüksek endotel bağımlı ve bağımsız vazodilatasyonla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Llaurodo ve ark.[65], tip 1 DM hastalarında FGF-23'ün arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırmışlar ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri, GFR, mineral metabolizma parametreleri düzeltildiğinde; FGF-23 seviyelerindeki

yüksekliğin arteriyel sertliğin bir göstergesi olan aortik atım dalga hızı ile ilişkili olduğunu ve dolayısı ile arteriyel sertliği arttırdığını tespit etmişlerdir.

Birçok küçük çaplı, gözlemsel çalışma pediatrik ve erişkin popülasyonda arteriyel tromboza neden olabilecek vasküler kalsifikasyonun artmış FGF-23 seviyesi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir [66-69]. Aynı zamanda kalp transplantasyonu gerektiren hastaların koroner arterlerinde ve kalsifiye karotis aterom plaklarında FGF-23 eksprese edildiği ve bu ekspresyonun seviyesinin kalsiyum depozisyonu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [70, 71]. Bazı in vitro çalışmalarda normal veya yüksek serum P konsantrasyonlarında FGF-23'ün damar düz kas hücrelerinde kalsifikasyona neden olmadığı, ayrıca FGF-23'ün çözünür KLOTHO ile inkübe damar düz kas hücrelerinde hücre içine P girişine neden olmadığı öne sürülmüştür [72]. Fakat bu önermenin aksine daha sonraki bir çalışmada Jimbo ve ark. [73] KLOTHO yoksunluğu olmaksızın FGF-23 seviyelerinin fare aortik arkında P ile uyarılan kalsifikasyona neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle vasküler kalsifikasyon ile FGF-23 seviyeleri arasındaki ilişki güncel literatürde halen netliğe kavuşmuş değildir. Yukarıda bahsedilen ve KAH metabolizmasında önemli olacak iki mekanizmanın FGF-23 ile ilişkisi, FGF-23 ile KAH arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda dikkat çeken bir husus ise FGF-23 seviyeleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkinin FGF-23'ün metabolizmasıyla ilişkili olduğu serum P seviyelerinden bağımsız olduğunun tespit edilmesidir [4, 5, 74].

Verkaik ve ark.[75] in vitro çalışmalarında bir grup farede KBY oluşturmak üzere 5/6 oranında nefrektomi uygulayıp, bir diğer grup faredeyse kontrol grubunu oluşturmak üzere nefrektominin uygulanmadığı sadece kapsülektomi yapılan sham operasyonu uygulamıştır. FGF-23 seviyelerinin nefrektomi yapılan farelerde sham grubuna göre hızlı ve anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca bir başka grup farede 7 ardışık gün boyunca peritoneal FGF-23 enjeksiyonu yapılmıştır. Farelerin eksize edilen kalp dokusundaki kardiyomiyositlerle yapılan analizde FGF-23 enjekte edilen ve nefrektomize farelerde sistoldeki sitozolik Ca düzeylerindeki artışın ve diyastoldeki sitozolik Ca azalmasının yavaşladığını tespit etmişler. Fakat

enteresan bir şekilde Ca düzeyindeki bu değişiminin kardiyomiyosit hücre kontraktilitesine etkisi olmadığını, Ca bağlayıcı proteinlerin ekspresyonunun değişmediğini ve troponin-I fosforilasyonunun değişmediğini saptamışlar. Sonuçta FGF-23'ün KBY'li hastalarda kardiyomiyositlerde Ca tutulmasında mediyatör görevi aldığı sonucuna varmışlardır.

Takahashi ve ark.[76] akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren ve perkutan koroner girişim geçiren hastalarda serum FGF-23 seviyesini araştırdıkları çalışmada FGF-23 seviyesinin koroner girişim sonrası 1. ve 3. günlerde hafif bir azalma gösterdiği; 5. ve 7. günlerde sırasıyla 1,5 ve 2 kat civarında arttığını göstermişlerdir. Ayrıca AMİ olmayan kişilerle karşılaştırıldığında AMİ hastalarında FGF-23 seviyelerinin anlamlı düşük olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmalarıyla hasarlı kardiyomiyositlerden nedeni bilinmeyen bir mekanizma ile FGF-23 salınıyor olabileceğini öne sürmüşler, fakat AMİ sırasında gelişen aktif inflamasyonun bu artıştaki rolünü net olarak dışlayamamışlardır. Sonuç olarak FGF-23 serum seviyesindeki artışın AMİ'nin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tartışmalıdır.

He ve ark. [77] yaptıkları çalışmada Tip 2 DM tanılı 401 hastadan alt ekstremitte aterosklerotik hastalığı olan 201 hastada (FGF-23= 44,00 [37,54-51,30] pg/ml), aterosklerotik hastalığı bulunmayan 200 hastaya göre (FGF-23=40,42 [32,61-48,23]pg/ml) FGF-23 seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve DM'li hastalarda alt ekstremitte damar trombozunun FGF-23 ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Biz çalışmamızda DM ile FGF-23 seviyeleri arasında bağlantı olmadığını tespit ettik. He ve ark'ın çalışmasında DM olmayan kontrol grubunun olmayışı FGF-23 seviyesinin yüksekliğinin DM olmayan alt ekstremitte trombozlu hastalarda yüksek olup olmadığını net olmamasına ve bu ilişkinin DM ile bağlantısının belirsiz olmasına yol açmaktadır.

Akın ve ark.[78] yaptığı bir çalışmada bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografisi (CCTA) ile KAH saptadıkları 208 hasta ve CCTA'da problem saptanmayan 175 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada KAH olan bireylerde FGF-23 seviyesini (ort= 26,6 [22-31]pg/ml) kontrol grubuna göre (ort=17,9 [15-

20]pg/ml) yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyen bu çalışmada çalışmamızın aksine invaziv bir metod kullanılmamış, ayrıca KAH şiddeti dikkate alınmamıştır. Ayrıca bu çalışmanın bir kısıtlılığı olarak hastaların dahil edilmesinde KBY olup olmaması ve GFR düzeyleri dikkate alınmamıştır. Biz çalışmamızda KBY nedenli FGF-23 seviye değişikliklerini ekarte edebilmek için GFR seviyesi normal olan hastaları çalışmamıza dahil ettik. Ayrıca hastaların KAH şiddetini anjiyografi ile tespit edilen SYNTAX skoru ile derecelendirdik. Şiddetli KAH olanlarda FGF-23 seviyelerinin düşük şiddetli olan hastalara göre daha yüksek olacağını ve SYNTAX skoru ile FGF-23 seviyelerinin pozitif korele olacağını düşündük, fakat bulgularımız bu hipotezimizi kanıtlamadı.

Masai ve ark. 148 KAH şüphesi olan hastayı içeren kesitsel çalışmalarında CCTA ile yapılan değerlendirmeyle elde edilen ve koroner kalsifikasyon yaygınlığını ölçen Agatston skoru ile düşük fakat anlamlı bir korelasyon elde etmişlerdir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde GFR seviyesi  $<60$  mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Fakat bu çalışmada plak morfolojisi, koroner darlık derecesi gibi özelliklerden ziyade sadece koroner arter kalsifikasyon derecesi gibi genel geçer bir göstergeye bakılmıştır. Kalsifikasyon olup koroner arter darlığı olmaması durumu göz ardı edilmiştir[66]. Biz çalışmamızda SYNTAX skorlaması gibi daha geniş kapsamlı bir skor kullanarak sadece kalsifikasyon değil, koroner arter yaygınlığının objektif bir göstergesini kullanmayı tercih ettik.

Literatürde bizim çalışmamızın aksini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Pastor-Arroyo ve ark. [79] farelerde yaptıkları çalışmalarında böbrek yetmezliği olmayan farelerde FGF-23 yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışma aynı zamanda FGF-23 yüksekliğinin kardiyovasküler hastalığın nedeni mi sonucu mu olduğu sorusunu akla getirmektedir. Fakat çalışmaları 27 haftalık bir süreyi kapsamaktadır ve uzun vadeli FGF-23 maruziyetinin etkisini araştırmamaları çalışmalarını kısıtlamaktadır [79]. Ayrıca Marthi ve ark.[80] FGF-23 ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi araştırdıkları meta-analizlerinde; 17 genel popülasyon kohortu, 9 diyaliz gerektirmeyen KBY'li

olan hasta kohortu ve 8 diyaliz gerektiren KBY'li hasta kohortunu incelemişler; maruziyet-yanıt ilişkisi olmaksızın FGF-23 ile kardiyovasküler hastalık arasında neden sonuç ilişkisi tespit edememişlerdir. Fakat çalışmalardaki metodolojik farklılıklar, kohortlardaki hastaların birbirinden farklı özelliklerde olması ve üç grubun homojen bir kohort oluşturmaması meta-analizin sonuçlarını etkilemektedir.

Çalışmamızın birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle nispeten küçük örneklem büyüklüğü SYNTAX skoru ile FGF-23 arasındaki korelasyonun istatistiksel olarak anlamsız çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda serum fosfat seviyesindeki değişikliklerin, FGF-23 seviyesindeki yükselmeye birlikteliğinin KKAH arttırıp arttırmadığı ve SYNTAX skorlarına etkisi araştırılmamıştır.

## 5. SONUÇ

Çalışmamızda FGF-23 seviyesinin KKAH'da yükseldiği tespit edilmiş fakat KAH'nin şiddetini belirleyen SYNTAX skorlaması ile FGF-23 seviyeleri arasında ilişki saptanamamıştır. Hiçbir grupta cinsiyet, VKİ ve sigara kullanımı ile FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulunmamıştır. HT varlığı ile KKAH grubu hastalardaki FGF-23 seviyeleri arasında ilişki bulunamamış, kontrol grubunda ise HT olanlarda FGF-23 seviyesi HT olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubunda FGF-23 seviyelerinin DM (+) olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; her ne kadar serum FGF-23 seviyesinin KAH'nin nedeni mi sonucu mu olduğu tartışmalı olsa da serum FGF-23 seviyelerinin KAH'da yüksek olması bu hormonun KAH'da bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği konusunda ümit vadetmektedir. Ayrıca HT hastası olan normal popülasyonda FGF-23 seviyelerinin yüksek bulunması kardiyovasküler risk ile bu hormonun yakın ilişkisini

kanıtlar niteliktedir. Literatürde bu konuda net bir görüş bulunmamakla beraber bu konuda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. KAYNAKLAR

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
2. Olauson H, Larsson TE. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 397-404.
3. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 268-78.
4. Arnlov J, Carlsson AC, Sundstrom J, Ingelsson E, Larsson A, Lind L, et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int* 2013; 83: 160-6.
5. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1913-22.
6. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640-8.
7. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3125-31.
8. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385-90.
9. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I, Achutti A, de Luna AB, Chalmers J, Farinano E, et al. The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol* 2000; 16: 227-9.
10. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-41.
11. Crea F, Camici PG, De Caterina R, et al. Chronic ischaemic heart disease. In: John Camm, Thomas F. Lüscher, Serruys PW editors. *ESC textbook of cardiovascular medicine* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
12. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med* 1972; 136: 769-89.
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.

14. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. February 2012.
15. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006; 295: 1404-11.
16. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views* 2017; 18: 109-14.
17. Thadani UJCoic. Treatment of stable angina. 1999; 14: 349-58.
18. Deanfield J, Selwyn A, Chierchia S, Maseri A, Ribeiro P, Krikler S, et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. 1983; 322: 753-58.
19. Maseri A, Crea F, Lanza GJC. Coronary vasoconstriction: where do we stand in 1999. An important, multifaceted but elusive role. 1999; 44: 115-18.
20. Thadani U, Olson E, Hamilton S. Pathophysiology of myocardial ischemia. In: Abrams J, Pepine J, Thadani U editors. *Medical therapy of ischemic heart disease* Boston: Little Brown; 1992. p.1-36.
21. Edmondstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 1995; 311: 1660-1.
22. Bogaty P, Poirier P, Boyer L, Jobin J, Dagenais GR. What induces the warm-up ischemia/angina phenomenon: exercise or myocardial ischemia? *Circulation* 2003; 107: 1858-63.
23. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992; 117: 677-83.
24. Madjid M, Fatemi OJTHIJ. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. 2013; 40: 17.
25. Members ATF, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2013; 34: 3035-87.
26. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 2011; 32: 1769-818.
27. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason VJB. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. 2010; 341: c4986.

28. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, et al. Third universal definition of myocardial infarction. 2012; 60: 1581-98.
29. Daly C, Norrie J, Murdoch D, Ford I, Dargie H, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. 2003; 24: 532-40.
30. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren W, et al. and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)\* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). 2012; 33: 1635.
31. Cohn PF, Fox KM, of WtA, Daly CJC. Silent myocardial ischemia. 2003; 108: 1263-77.
32. Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC, Aronow M, Proudfit WLJC. Progression of coronary atherosclerosis. 1981; 63: 519-26.
33. Moise A, Lespérance J, Thérioux P, Taeymans Y, Goulet C, Bourassa MGJAJoC. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. 1984; 54: 1176-81.
34. Loop FD. Progression of coronary atherosclerosis. In: Mass Medical Soc; 1984.
35. Leaman DM, Crawshaw SL, Zelis RF. Assessing the value of mass screening for coronary risks. Pa Med 1981; 84: 29-31.
36. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-72.
37. Okwuosa TM, Greenland P, Ning H, Liu K, Bild DE, Burke GL, et al. Distribution of coronary artery calcium scores by Framingham 10-year risk strata in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) potential implications for coronary risk assessment. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1838-45.
38. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J 2011; 32: 2125-34.
39. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. Biochem Biophys Res Commun 2000; 277: 494-8.
40. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev 2012; 92: 131-55.
41. Saito T, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Disorders of Phosphate Metabolism. Int J Pediatr Endocrinol 2009; 2009: 496514.
42. Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernandez C, Navarro-Gonzalez JF. FGF23/Klotho axis: phosphorus, mineral metabolism and beyond. Cytokine Growth Factor Rev 2012; 23: 37-46.

43. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 583-90.
44. Ito N, Findlay DM, Atkins GJ. Osteocyte communication with the kidney via the production of FGF23: remote control of phosphate homeostasis. *Clinical Reviews in Bone Mineral Metabolism* 2014; 12: 44-58.
45. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6500-5.
46. Frishberg Y, Ito N, Rinat C, Yamazaki Y, Feinstein S, Urakawa I, et al. Hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome: a congenital disorder of O-glycosylation associated with augmented processing of fibroblast growth factor 23. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 235-42.
47. Bergwitz C, Banerjee S, Abu-Zahra H, Kaji H, Miyauchi A, Sugimoto T, et al. Defective O-glycosylation due to a novel homozygous S129P mutation is associated with lack of fibroblast growth factor 23 secretion and tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4267-74.
48. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med* 2010; 61: 91-104.
49. Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011; 80: 475-82.
50. Crenshaw TD, Rortvedt LA, Hassen Z. Triennial Growth Symposium: a novel pathway for vitamin D-mediated phosphate homeostasis: implications for skeleton growth and mineralization. *J Anim Sci* 2011; 89: 1957-64.
51. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1603-9.
52. Nitta K. Relationship between Fibroblast Growth Factor-23 and Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2010; 2010: 167984.
53. Juppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2091-7.
54. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
55. Imura A, Iwano A, Tohyama O, Tsuji Y, Nozaki K, Hashimoto N, et al. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 2004; 565: 143-7.
56. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2393-403.
57. Kuro-o M. Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 1049-58.

58. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 127-34.
59. Available from: <https://www.takarabio.com/learning-centers/antibodies-and-elisa/alpha-klotho-focus>.
60. Available from: [www.sceti.co.jp](http://www.sceti.co.jp).
61. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJ, de Borst MH. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1968-78.
62. Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 76-82.
63. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 679-85.
64. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Turker T, et al. Longitudinal analysis of vascular function and biomarkers of metabolic bone disorders before and after renal transplantation. *Am J Nephrol* 2013; 37: 126-34.
65. Llauro G, Megia A, Cano A, Gimenez-Palop O, Simon I, Gonzalez-Sastre M, et al. FGF-23/Vitamin D Axis in Type 1 Diabetes: The Potential Role of Mineral Metabolism in Arterial Stiffness. *PLoS One* 2015; 10: e0140222.
66. Masai H, Joki N, Sugi K, Moroi M. A preliminary study of the potential role of FGF-23 in coronary calcification in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 226: 228-33.
67. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679-85.
68. Srivaths PR, Goldstein SL, Krishnamurthy R, Silverstein DM. High serum phosphorus and FGF 23 levels are associated with progression of coronary calcifications. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 103-9.
69. Nakayama M, Kaizu Y, Nagata M, Ura Y, Ikeda H, Shimamoto S, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 22.
70. Voigt M, Fischer DC, Rimpau M, Schareck W, Haffner D. Fibroblast growth factor (FGF)-23 and fetuin-A in calcified carotid atheroma. *Histopathology* 2010; 56: 775-88.
71. van Venrooij NA, Pereira RC, Tintut Y, Fishbein MC, Tumber N, Demer LL, et al. FGF23 protein expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1525-32.

72. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013; 83: 1159-68.
73. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int* 2014; 85: 1103-11.
74. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.
75. Verkaik M, Oranje M, Abdurrachim D, Goebel M, Gam Z, Prompers JJ, et al. High Fibroblast Growth Factor 23 concentrations in experimental renal failure impair calcium handling in cardiomyocytes. *Physiol Rep* 2018; 6: e13591.
76. Takahashi H, Ozeki M, Fujisaka T, Morita H, Fujita SI, Takeda Y, et al. Changes in Serum Fibroblast Growth Factor 23 in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2018; 82: 767-74.
77. He X, Hu X, Ma X, Su H, Ying L, Peng J, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 77.
78. Akin F, Celik O, Altun I, Ayca B, Diker VO, Satilmis S, et al. Relationship of fibroblast growth factor 23 and fetuin--A to coronary atherosclerosis. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 550-5.
79. Pastor-Arroyo EM, Gehring N, Krudewig C, Costantino S, Bettoni C, Knopfel T, et al. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk. *Kidney Int* 2018; 94: 49-59.
80. Marthi A, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC, Baigent C, Rooney CM, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29: 2015-27.