



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

AORT SKLEROZU OLAN HASTALARDA SERUM YKL/40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman SARIGİL
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU**

GAZİANTEP-2020

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**AORT SKLEROZU OLAN HASTALARDA SERUM
YKL/40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Süleyman SARIGİL
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU**

GAZİANTEP-2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ...ANABİLİM DALI

TEZİN ADI
AORT SKLEROZUNDA SERUM YKL/40 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR SÜLEYMAN SARIGİL
TARİH
20/01/2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

PROF.DR Y.ZEKİ ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

PROF . DR.MURAT SUCU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

PROF . DR.MURAT SUCU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. PROF . DR.MURAT SUCU (imza)
2. ÖGR. DR .GÖKHAN ALTUNBAŞ (imza)
3. ÖGR. DR ALPER SERÇELİK (imza)

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlama sürecinin en başından itibaren yanımda olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU'ya,

Tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Ertan VURUŞKAN'a Doç. Dr. Gökhan ALTUNBAŞ'a, Doç. Dr. İrfan Veysel DÜZEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KAPLAN'a,

Tezim süresince bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte zaman geçirdiğim, mükemmel bir asistanlık süreci yaşamama vesile olan araştırma görevlisi arkadaşlarım, servis ve yoğun bakımda birlikte çalıştığımız tüm görevli hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her zaman beni destekleyen kıymetli aileme ve değerli hayat arkadaşım Hatice SARIGİL'e teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİ
TABLolar.....	İV
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	Vİİİ
ABSTRACT	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AORT KAPAK SKLEROZU (AOKS)	3
2.1.1 Aort kapak Sklerozunun Sınıflandırılması	4
2.1.2 Aort Kapak Sklerozunun İnsidansı	6
2.1.3 Aort kapak Sklerozunun Patofizyolojisi	6
2.1.4 Aort Kapak Sklerozu ve Aterosklerotik Sürecin Karşılaştırılması	10
2.1.5 Aort Kapak Sklerozu ile İlişkili Risk Faktörleri	12
2.1.6 Aort kapak Sklerozu Varlığının Klinik Önemi.....	13
2.1.7 Aort Kapak Sklerozu Varlığında Risk Azaltılmasına Yönelik Yaklaşımlar	14
2.2 KİTİN, KİTİNAZ VE KİTİNAZ BENZERİ PROTEİNLER	15
2.2.1 Doğada Kitin ve Kitinazlar	15
2.2.2 Kitin	17
2.2.3 Kitinazlar ve Kitinaz Benzeri Proteinler.....	18
2.3 YKL-40.....	22
2.3.1 YKL-40 ve Kardiyovasküler Sistem.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ.....	30

3.2	HASTA GRUPLARI	30
3.3	ARAŞTIRMANIN AMACI.....	32
3.4	ÇALIŞMADA KAYDEDİLEN PARAMETRELER.....	32
3.5	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
4.	BULGULAR.....	35
4.1	SOSYODEMOGRAFİK VERİLER.....	35
4.2	SİSTEMİK ARTERYEL TANSİYON VERİLERİ	39
4.3	YKL-40 VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	42
5.	TARTIŞMA	45
6.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	52
7.	KAYNAKLAR	53

TABLOLAR

Tablo No:Sayfa No:

Tablo 1 Aort kapak sklerozunun sınıflandırılması (4)	4
Tablo 2 Aort kapak sklerozunun transözofajiyal ekokardiyografik görüntüler ile yapılan sınıflandırması(6)	5
Tablo 3 YKL-40 ekspresyonunun bozulduğu hastalıklar(59)	25
Tablo 4 Sağlıklı bireylerde YKL-40 seviyeleri(153)	26
Tablo 5 Sosyodemografik Veriler.....	36
Tablo 6 Cinsiyet verileri	37
Tablo 7 Cinsiyete göre sosyodemografik veriler	38
Tablo 8 Vücut kitle indeksi verileri.....	38
Tablo 9 Tansiyon verileri	39
Tablo 10 Tansiyon verileri ile sosyodemografik verilerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 11 YKL-40 verileri	42
Tablo 12 Aort kapak sklerozu olan hastalarda korelasyon tablosu.....	43
Tablo 13 Aort kapak sklerozu olan hastaların YKL-40 verilerinin değerlendirilmesi.....	44

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil No:Sayfa No:

Şekil 1 Aort kapak sklerozu	4
Şekil 2 AoKS, TEE ekokardiyografi görüntüleri.....	5
Şekil 3 Aort kapak sklerozunun ilerleme şeması(11)	7
Şekil 4 Aort kapak kalsifikasyonu ve aterosklerozun karşılaştırılması(42)	11
Şekil 5 Selüloz ve Kitinin yapısı.....	16
Şekil 6 Kitinin immün cevap yolağı.....	18
Şekil 7 YKL-40'ın endotel hücresi üzerine etkileri(124)	23
Şekil 8 YKL-40 İnflamasyon patogenezi(59).....	24
Şekil 9 Kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler etkileri.....	27
Şekil 10Çalışma örnekleminde alınan görüntü örneği.....	32

Grafik No:Sayfa No:

Grafik 1 Sosyodemografik veriler	36
Grafik 2 Gruplara göre cinsiyet dağılımı	37
Grafik 3 Tansiyon verileri grafiği	40
Grafik 4 Sistemik kan basıncı verilerinin karşılaştırılması	40
Grafik 5 YKL-40 Konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılması.....	42

KISALTMALAR

AoKS: Aort kapak sklerozu

AVS: Aort kapak darlığı

VIC: Kapak interstisyel hücreleri

ECM: Ekstraselüler matriks

CAVD: Kalsifik aort kapak hastalığı

TEE: Transözofajiyal ekokardiyografi

SCM: Düz kas hücreleri

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

PRR: Patern tanıma reseptörü

TNF: Tümör nekrozis faktör

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

Ig: İmmünglobulin

NK: Natural killer

Th: T helper

CLP: Kitinaz benzeri protein

kDA: Kilodalton

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MMP: Matriks metalloproteinaz

VKİ: Vücut kitle indeksi

SKB:Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

OAB: Ortalama arter basıncı



ÖZET

AORT SKLEROZU OLAN HASTALARDA SERUM YKL/40 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Süleyman SARIGİL
Uzmanlık Tezi, Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU
Haziran 2020

Amaç:Aort kapak sklerozu, hastalarda semptom geliştirmeyen ve aort kapaklarında oluşan kalsifikasyon ile karakterize bir hastalıktır. Biz çalışmamızda, serum YKL-40 düzeyleri ile aort kapak sklerozu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve YKL-40'ın aort kapak sklerozu tanı ve takibinde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olarak klinik önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem:Çalışma kapsamında, ekokardiyografik olarak aort kapak sklerozu tanısı konmuş ve ek kardiyovasküler hastalığı olmayan 40 hastayı değerlendirdik. Kontrol grubuna ise benzer sosyodemografik özelliklerde 40 hasta dahil edildi. Tüm hastaların; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sistemik kan basınç değerleri kaydedildi ve serum YKL-40 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular:Çalışma sonucunda, aort kapak sklerozu tanısı koyulan hastaların ve kontrol grubunun ortalama serum YKL-40 düzeyleri sırasıyla $3,522\pm0,536$ ng/ml ve $3,132\pm0,642$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Aort kapak sklerozu tanısı koyulan hastaların serum YKL-40 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Aort kapak sklerozu olan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.01$). YKL-40 düzeyleri ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç:Aort kapak sklerozu hastalarında daha yüksek serum YKL-40 düzeylerini tespit etmiş bulunmaktayız. Bu nedenle, YKL-40'ın aort kapak sklerozunun tanı ve takibinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler:Aort, Kapak, Skleroz, Serum, YKL-40

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM YKL/40 LEVELS IN PATIENTS WITH AORTIC SCLEROSIS

Dr. Süleyman SARIGİL
Residency Thesis, Department of Cardiology
Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Murat SUCU
June 2020

Objective: Aortic valve sclerosis is a disease characterized by calcification in the aortic valves without developing symptoms in patients. In our study, we aimed to evaluate the relationship between serum YKL-40 levels and aortic valve sclerosis, and to investigate the clinical importance of YKL-40 as a potential biomarker that can be used in the diagnosis and follow-up of aortic valve sclerosis.

Material and method: In our study, we evaluated 40 patients with echocardiographic diagnosis of aortic valve sclerosis and no additional cardiovascular disease. 40 patients with similar sociodemographic characteristics were included in the control group. All patients: age, gender, body mass index, systemic blood pressure values were recorded and serum YKL-40 levels were measured.

Results: As a result of the study, serum YKL-40 serum levels of patients with aortic valve sclerosis and in the control group were measured respectively as $3,522 \pm 0,536$ ng/ml and $3,132 \pm 0,642$ ng/ml. Serum YKL-40 levels were significantly higher in patients with aortic valve sclerosis ($p < 0.01$). Systolic and diastolic blood pressures of patients with aortic valve sclerosis were significantly higher ($p < 0.01$). There was no significant correlation among YKL-40 levels and age, gender and body mass index ($p > 0.05$).

Conclusion: We have detected higher serum levels of YKL-40 in patients with aortic valve sclerosis. Therefore, we think that YKL-40 is a biomarker that can be used in the diagnosis and follow-up of aortic valve sclerosis.

Key Words: Aortic, Valve, Sclerosis, Serum, YKL-40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya nüfusu giderek yaşlanmaktadır. Bu yaşlanmanın başlıca nedeni, ülkelerin sağlık sistemlerine giderek daha fazla yatırım yapması ve bu nedenle tıbbın kendisini sürekli geliştirerek birçok hastalığın insidansının düşürülmesi ve koruyucu hekimliğin gelişmesidir. Ancak nüfusun yaşlanmasıyla birlikte bazı hastalıkların insidansı düşerken başka bazı hastalıkların insidansı artmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı gelişen morbiditeler giderek artan hastalıkların başında gelmektedir.

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite gelişmiş ülkelerde ölüm sebepleri arasında 1. Sırada yer almaktadır. 2030 yılında kalp ve damar hastalıklarına bağlı 22 milyondan fazla ölüm olacağı tahmin edilmektedir ve 2040 yılında ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranının aynı şekilde 1. Sırada yer alacağı tahmin edilmektedir.

Kalsifik aort kapak hastalıkları yaşla birlikte artan insidansa sahip bir hastalıktır. Bu hastalıkta aort kapağı kalsifikasyonu gelişmektedir ve bu süreç aktif olarak işlemektedir. Sürecin en başında yer alan aşama aort kapak sklerozudur. Bu aşamada hastanın klinik bir şikayeti olmamakla beraber ekokardiyografi bulgusu olarak aort kapak sklerozu saptanmaktadır. Ancak yaştan artması, inflamasyonun devam etmesi ile kalsifikasyon artmakta; böylelikle klinik tablo aort kapak stenozuna kadar ilerleyebilmektedir. Bu aşamada artık klinik semptomlar oluşmakta ve çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak şikayetler ortaya çıkmaktadır.

Günümüzde halen bu sürecin ilerlemesini engelleyebilecek veya durdurabilecek bir tedavi mevcut değildir. Ancak aort kapak stenozu geliştikten sonra aort kapak replasmanı ile cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Yapılan çalışmaların odak noktası bu sürecin progresyonunun nasıl engellenebileceği üzerinedir. Ancak tedaviyi oluşturmak için öncelikle sürecin tam olarak anlaşılabilmesi ve etkili faktörlerin ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Yapılan alışmalar aort kapak sklerozu oluşumuna neden olabilecek ve/veya aort kapak sklerozu geliştikten sonra kan düzeylerinin artış gösterdiği biyomarkerlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu biyomarkerlar sayesinde süreç aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

YKL-40, insan vücudunda inflamasyon durumunda artış gösteren kitinaz benzeri bir proteindir. Birçok sistemik hastalıkta kan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Özellikle inflamasyon ile ilişkili durumlarında bu artış daha belirgindir. Aort kapak sklerozu da yıllar boyunca süren kronik bir inflamasyon süreci sonucunda oluşmaktadır. Daha önceden yapılmış bazı çalışmalar ateroskleroz ile YKL-40 arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Ancak ateroskleroz ile benzer bir progresyona sahip olan aort kapak sklerozu hastalığının YKL-40 ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır.

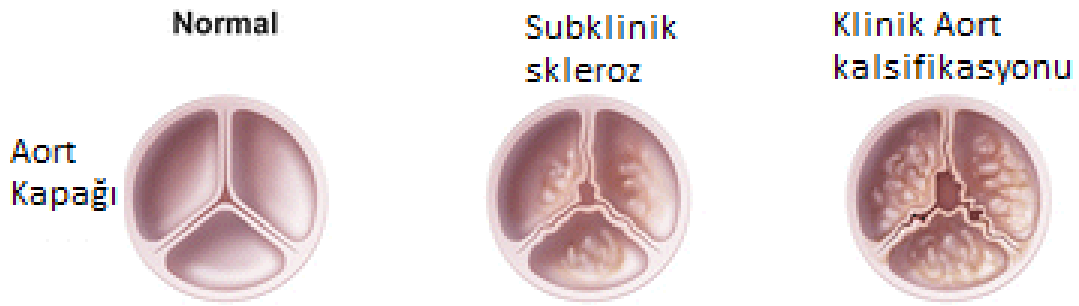
Biz alışmamızda artan yaşla beraber önemli bir problem haline gelen aort kapak sklerozu hastalığının erken tanınması için YKL-40 biyomarkerını kullanmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Aort Kapak Sklerozu (AoKS)

Sağlıklı insanlarda aort kapağı, üç ince (<1 mm) katmandan oluşmaktadır; aort tarafındaki fibrosa, spongiosa ve ventriküler taraftaki ventriküler tabaka. Kapağın interstisyel hücreleri (VIC) tabakalar boyunca dağılmıştır ve endotel hücreleri kapakçığın her iki tarafındaki yüzeyi kaplamaktadır. Katmanların, ekstraselüler matriks (ECM) bileşimi farklılık göstermektedir. Kanın aorta girmesini, vücuda oksijen açısından zengin kan verilmesini ve ventrikülün her kasılmasıyla açılıp kapanması için gereken stabilite ve esnekliği sağlarlar. Aort kapak sklerozunda veya kalsifik aort kapak hastalığında (CAVD), kapakçıkların esas olarak fibrosa tabakasında fibrozis gelişmesi ve kalsiyum birikimi ile aort kapak fonksiyonu bozulmaktadır. Bu nedenle kalpten aorta kan geçişi sırasında kapağın düzgün bir şekilde açma ve kapanma fonksiyonu azalmaktadır. Sonuç olarak, kapak daralır ve sol ventriküldeki basınç artar, bu da artan strese ve nihayetinde kalp yetmezliğine yol açar. Bugüne kadar, aort kapak sklerozunun gelişmesini önlemek veya aortik kapak stenozuna ilerlemesini durdurmak için herhangi bir kanıtlanmış tedavi yoktur.

Aort kapak sklerozu, kalsifik aort kapak hastalığının ilk aşamalarından bir tanesi olduğundan sol ventrikül çıkış yolunda obstrüksiyona yol açmamaktadır. Aort kapak sklerozunun genel kabul gören bir morfolojik sınıflaması mevcut değildir. Tanı ekokardiyografik olarak konmaktadır. Ekokardiyografik inceleme sırasında aort kapağı yaprakçıklarında hareketliliğin korunduğu, aynı zamanda bölgesel kalınlaşma ve/veya ekojenite artışı varlığında aortik akım hızının $2,5$ m/sn(1) veya 2 m/sn(2) altında olduğu durumlarda tanımlanmaktadır(3).



Şekil 1 Aort kapak sklerozu

2.1.1 Aort kapak Sklerozunun Sınıflandırılması

AoKS'nun standart bir sınıflandırması yapılmamıştır. Yaygın kullanılan bir sınıflamayı Shively ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada tanımlamışlardır. Bu sınıflamaya göre, sklerozun derecesi, dağılımı ve lokalizasyonunu içeren 3 özellik kullanılarak sklerotik kapağın durumu değerlendirilmiştir (Tablo 1)(4).

Tablo 1Aort kapak sklerozunun sınıflandırılması (4)

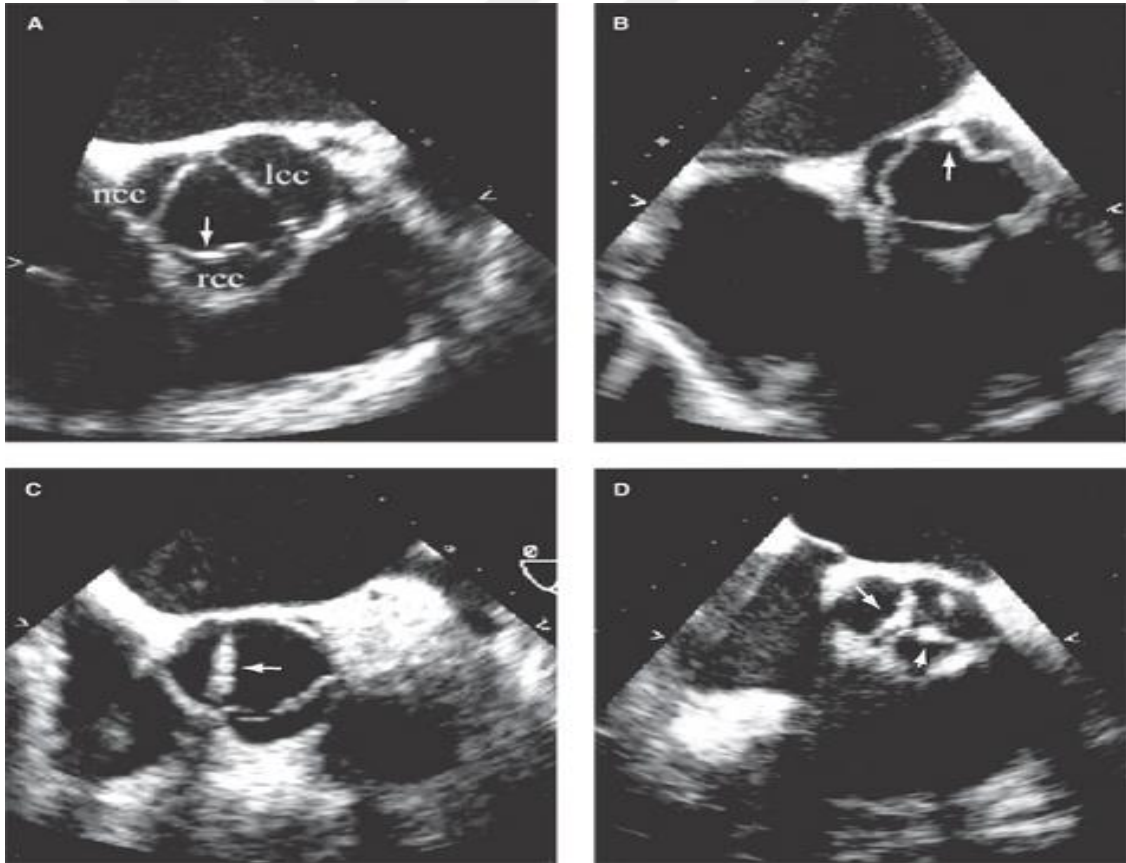
Derece	Ekokardiyografik değerlendirme
0	Normal kapak
1	Yansımada hafif artış
2	Yansımada orta derece artış
3	Yansımada yaygın, belirgin artış ve kapakçıklarda 2-4mm'lik kalınlık artışı
4	Yansımada yaygın belirgin artış ve kapakçıklarda 4 mm ve üzerinde kalınlık artışı

Aort kapağındaki sklerozun dağılımı ise yine ekokardiyografik olarak değerlendirilmektedir. Aort kapağındaki tüm yaprakçıklarda kalınlaşma ve yansıma artışı tespit edilirse yaygın; aynı yaprakçıkta ya da farklı yaprakçıkta 2 derece veya daha fazla fark tespit edilirse lokal olarak tanımlanmıştır. Yaprakçıkların gövdesi tutulmadan sınırların etkilenmesi ya da sınırlarla beraber gövdenin etkilenmesine göre lokalizasyon belirtilmiştir(4).

Tolstrup ve ark. Yaptıkları çalışmada farklı bir sınıflandırma tanımlamışlardır. Bu sınıflama transözofajiyal ekokardiyografi (TEE) görüntülemesine göre yapılmıştır(Tablo 2, Şekil 2)(5).

Tablo 2 Aort kapak sklerozunun transözofajiyal ekokardiyografik görüntüler ile yapılan sınıflandırması(6)

Tip	TEE görüntüsü
Tip I	Lokalize ve nodüler olmayan(Şekil 2.A)
Tip II	Lokalize ve nodüler(Şekil 2.B)
Tip III	Yaygın(Şekil 2.C)
Tip IV	Karışık(Şekil 2.D)



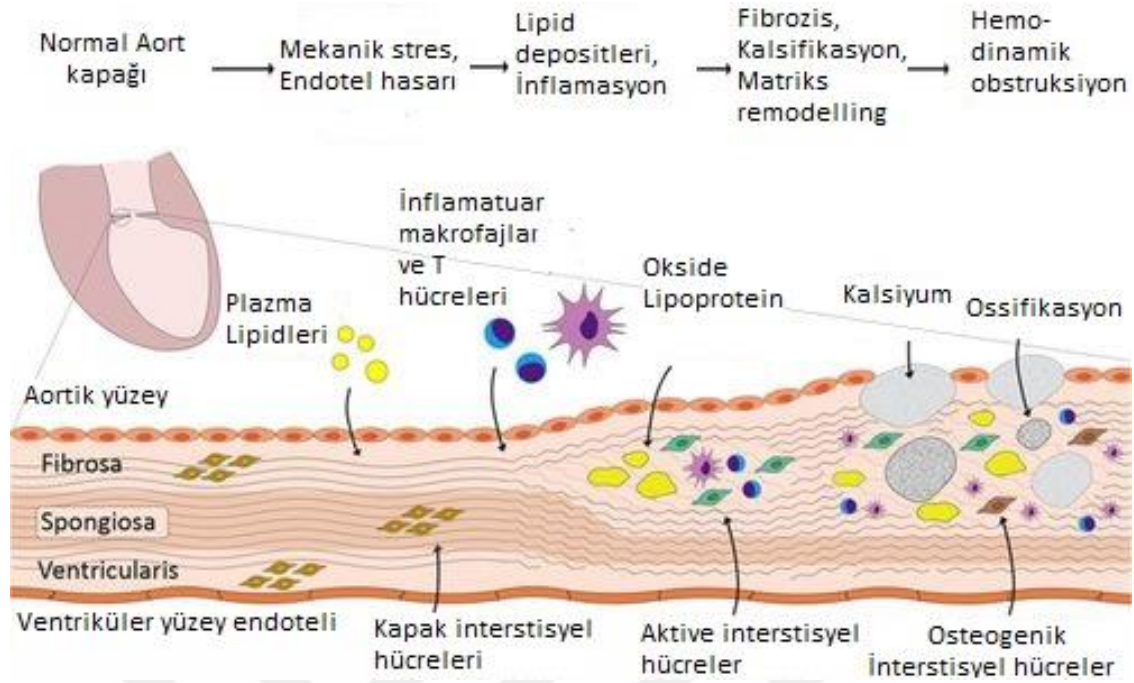
Şekil 2 AoKS, TEE ekokardiyografi görüntüleri

2.1.2 Aort Kapak Sklerozunun İnsidansı

Aort kapak darlığı (AVS), ateroskleroz kadar yaygın değildir ancak kalp kapak cerrahisi için en yaygın endikasyonlardan biridir. Aort kapak sklerozu veya kalsifik aort kapak hastalığı (CAVD), AVS'nun erken bir aşamasıdır ve kapak dokusunun kalınlaşması ve kalsifikasyonu ile kendisini göstermektedir. Aort kapak sklerozuna özellikle yaşlılarda oldukça sık rastlanmaktadır. 65 yaşın üzerindeki yetişkinlerde %21-29 oranında görülmektedir. Sürecin devamında kapağın kalınlaşması ve kalsifikasyonunda artış, toplumda %2-9 oranında görülen aort stenozu ile sonuçlanmaktadır(7,8). Yaşla birlikte aort kapak sklerozu ve stenozu görülme sıklığı artmaktadır. 74 yaşın üzerindeki yaşlı nüfusun yaklaşık %12'sini etkilemektedir(9). 85 yaşındaki bireylerde ise AoKS ve AVS görülme sıklığı sırasıyla %48 ve %4 oranındadır(7). Aort kapak sklerozu olan bireylerin 7 yıl süre ile takip edildikleri bir çalışmada orta-ciddi derece aort darlığının gelişme olasılığı yaklaşık %6 olarak bulunmuştur(10).

2.1.3 Aort kapak Sklerozunun Patofizyolojisi

Önceleri AoKS ve AVS'nun kalsiyumun pasif olarak aort kapağında birikmesi sonucu oluştuğu düşünülmekteydi ancak günümüzde bu hastalıkların oluşma sürecinin aktif ve değişken bir süreç olduğu bilinmektedir ve progresyonu önleyebilecek tedavi protokolleri üzerinde durulmaktadır. Ancak bunun için sürecin patofizyolojisini ve etkili faktörleri tam olarak çözümlmek gerekmektedir. Aort kapağı hastalıkları aort kapağı sklerozu ile ciddi aort stenozu arasında oldukça geniş bir spektruma yayılmaktadır.



Şekil 3 Aort kapak sklerozunun ilerleme şeması(11)

CAVD, dejeneratif bir yaşlanma sürecinden ziyade, AoKS olarak başlayan sonrasında ise lipid infiltrasyonu ve artan inflamasyon nedeniyle interstisyel hücrelerin osteogenik hücrelere dönüşerek fibrosa tabakasında kalsiyum birikmesiyle sonuçlanan bir süreçtir. Bu sürecin tamamı hücrelerin de katıldığı aktif bir süreç olarak ilerlemektedir. Ottove ark. yaptıkları çalışmada, otopsi sonucunda elde edilen 27 adet normal, sklerotik ve klinik olarak bulgu veren stenotik aort kapaklarını incelemişlerdir. Başlangıç aşamasında endotel ile birlikte bazal membranın hasarlandığını ve bu bölgelerde subendotelyal kalınlaşmanın başladığını gözlemlemişlerdir. Subendotelyal elastik laminanın bulunması gereken yerlerde çoğunlukla; lipid-protein birikiminin, mineralizasyonun ve hücre infiltrasyonu içeren lezyonların bulunduğunu tespit etmişlerdir. Lezyonların, endotelden başlamasıyla birlikte fibroza tabakası bütünlüğünü koruyamadığı ve protein, nötral lipid ve kalsiyum birikiminin başladığı görülmüştür. Bu lezyonlarda gözlenen infiltratif hücreler, ön planda lipid yüklü köpük hücreleri olan makrofajlar ve T lenfositler iken kontraktıl proteinler içeren miyofibroblastlar ve düz kas hücreleri en az görülen hücrelerdir. İnflamasyon lezyonların yüzeysel kısmında yer alırken, mineralizasyon ise daha derinde bulunan tabakalarda gözlenmiştir(12). Lezyonlar; subendotelyal elastik laminanın makrofaj ve T-lenfositler içeren hücreler ile

protein, lipid ve kalsiyum içeren infiltratif doku ile yer değiştirmesi ile karakterizedir. Aktin pozitif hücreler izlenmez. Komşu fibroza dokusunda da fibröz proteinler, lipid ve kalsiyum depolanması izlenmektedir(12).

Endotel Hücreleri: Endotel hücreleri aortun lümen yüzeyinde ve aort kapakçıklarının her iki tarafında sıralanmaktadır. Endotel, altta yatan doku için koruyucu bir bariyer oluşturur ve ilişkili doku katmanlarının bileşimini düzenlemenin yanı sıra enflamatuvar hücrelerin yapışması ve invazyonunda önemli işlevlere sahiptir. Ayrıca vasküler endotelyum, nitrik oksit ve diğer vazomodülatörlerin üretilmesiyle vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynar. Sağlıklı endotel, lokal kan basıncını kontrol ederek; inflamasyon ve trombozu inhibe ederek ateroprotektif olarak etki etmektedir. Endotelyum hasar gördüğünde (örneğin yüksek tansiyon nedeniyle), kan içerisinde bulunan materyalin dokuya girmesine izin vermektedir. Sonuç olarak, endotel hücreleri hasarlı dokunun onarımını başlatmak ve izinsiz giren hücrelerin ve moleküllerin atılmasını sağlamak için aktif hale gelmektedir. Bu süreçte endotel hücreleri, enflamatuvar hücrelerin bağlanmasına ve migrasyonuna izin veren adezyon moleküllerini eksprese etmektedir. Erken lezyonlar çözülemezse ve kronik inflamatuvar aşamalara ilerlerse ateroskleroz veya CAVD gelişir. Aşırı LDL varlığı ve hasarlı dokudaki modifikasyonu, patolojik lezyonların başlangıcında önemli bir faktör gibi görünmektedir(13).

Düz kas hücreleri: Vasküler düz kas hücreleri (SMC), kan damarı duvarında en bol hücre tipidir ve sağlıklı kapak yüzeyinde az sayıda SMC de bulunur, ancak aort kapağında baskın hücre tipi interstisyel hücrelerdir. SMC, dokuya gerekli stabilite ve esnekliği sağlayan kollajen dahil olmak üzere matris proteinleri üretir. Aterosklerozda, vasküler SMC; büyümeye, çoğalmaya ve migrasyona yönelirler ve kan damarı duvarının intima tabakasının kalınlaşmasına büyük oranda dahil olurlar. SMC, lipid birikimleri etrafında koruyucu tabakalar oluşturdukları için ateroskleroz ilerlemesinde ikili bir rol oynarlar. Birikimleri, plak rüptürüne ve sonuç olarak tromboza neden olabilecek lümenal streslerden korurlar. Vasküler SMC; ileri aterosklerotik lezyonlarda, aterosklerotik ilerlemenin itici gücü olarak görünmektedirler(14,15). Apoptotik SMC ise kalsiyum kristalleri için birikme alanı olarak işlev gören ve böylece plak kalsifikasyonunu destekleyen matriks veziküllerini serbest bırakırlar(16). Aterosklerotik plaklarda vasküler SMC'in artan apoptozunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

Bununla birlikte, çeşitli kanıtlar LDL'nin ve modifikasyon ürünlerinin bu süreçte potansiyel bir rolü olabileceğine işaret etmektedir(17,19). SMC, sağlıklı aort kapakçığında sadece küçük bir hücre fraksiyonu oluşturduğundan, CAVD gelişimine katkıları kapsamlı bir şekilde aydınlatılamamıştır(20,21). Bununla birlikte, kalsifik aort kapaklarında SMC'nin sayısı artmaktadır ve kalsifiye olan bölgelerde lokalize oldukları gösterilmiştir(22).

İnterstisyel hücreler: Kapak interstisyel hücreleri (VIC) aort kapaklarında baskın hücre tipidir. Fibrosa, spongiosa ve ventriküler tabakada bulunurlar ve tabakaya özgü ECM birikimi ile doku homeostazını korurlar. Aort kapak sklerozunun gelişimi ve ilerlemesi sırasında, VIC aktif rol alır. VIC'in erken kapak lezyonlarında; aktive, düz kas aktini eksprese eden miyofibroblastlara dönüştüğü gösterilmiştir(12). Ayrıca apoptotik VIC'in kalsifik nodül oluşumu için başlangıç yerleri sağladıkları ve ayrıca aort kapak kalsifikasyonunu destekledikleri öne sürülmüştür(23). Birçok sinyal yolağı muhtemelen aort kapak sklerozunda VIC'nin patolojik dönüşümünü sağlamak için etkileşime girmektedir ancak şimdiye kadar ayrıntılı moleküler süreç ve bu sürecin kronolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.

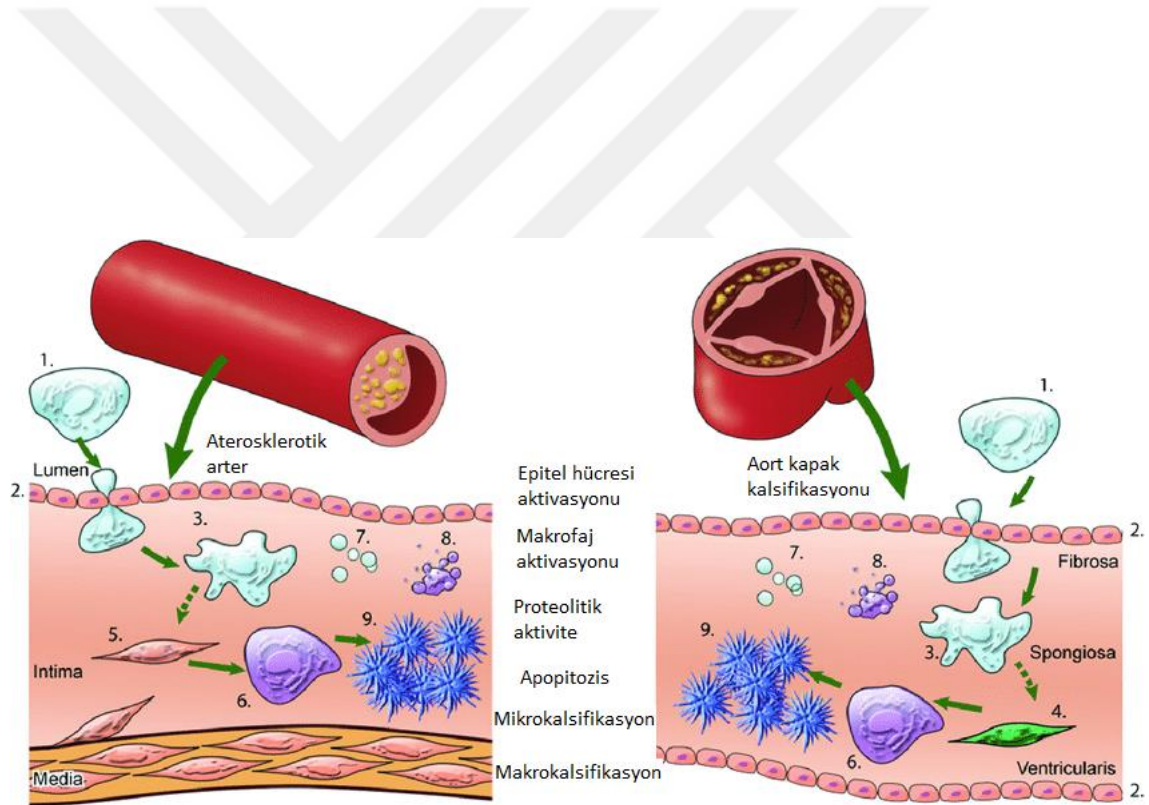
Monositler ve makrofajlar: Hem ateroskleroz hem de aort kapak sklerozunda monositler erken dönemde lezyona doğrudan göç eder ve dokuya girdikten sonra makrofajlara ayrılırlar(24). Makrofajlar, lezyon ilerlemesini farklı şekillerde desteklerler. Birincisi, matriks metalloproteinazlar (MMP) gibi proteolitik enzimleri salgılayarak ECM'i desteklerler; katepsin gibi kollajenleri ve elastinleri parçalayarak kalsiyum kristalizasyonu için başlangıç noktası oluşmasını sağlarlar(25-27). İkinci olarak ise her iki patolojide de makrofajlar, modifiye LDL alımı ile köpük hücrelerine dönüşürler. İn vivo olarak köpük hücre oluşumunu indükleyen LDL modifikasyonunun kesin yapısı bugüne kadar kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Ateroskleroz gibi, makrofajların erken kapak lezyonlarına da sızdığı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, kapakla ilişkili makrofajlar şu ana kadar incelenmemiştir ve bu nedenle hastalık ilerlemesindeki rolleri net değildir. Aort kapak sklerozunda, lipid yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) immünohistolojik olarak tespit edilmiştir ve bu nedenle aterosklerozda olduğu gibi benzer bir pro-enflamatuar görevinden ve hastalığı teşvik eden fonksiyondan şüphelenilebilir.

2.1.4 Aort Kapak Sklerozu ve Aterosklerotik Sürecin Karşılaştırılması

Kalsifik aort kapak hastalıkları ve aterosklerotik sürecin birbirine benzer olduğu ve iki patolojinin de kronik inflamasyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Her iki hastalığın başlangıcı endotel hasarı ve bazal membranın zarar görmesiyle olmaktadır. Sonrasında T lenfosit ve makrofajlar lezyona infiltre olmakta ve ardından lipid depositleri lezyona doğru yönelmektedir. Aterosklerotik sürecin başlangıcında lezyona doğru düz kas hücre infiltrasyonu gözlenmektedir. Ancak bu infiltrasyonu, aort kapağı lezyonlarında daha az görülmektedir(28). Aort kapağı hastalıklarındaki lezyonlar yalnızca elastik lamina ile sınırlı kalmamaktadır. Kalsifik aort kapağı hastalıklarında fibroza tabakası mutlaka etkilenmektedir. Mikroskopik mineral depolanması, aort kapağı hastalıklarında dahabelirgindir. Aort kapak dokusunda standart hücre belirteçleri ile neovaskülarizasyon izlenmemektedir(29).

Ateroskleroz ve CAVD, farklı prevalans ve semptomları olan farklı hastalıklar olmasına rağmen, sigara, obezite, yüksek tansiyon ve yüksek LDL-kolesterol seviyeleri gibi ortak risk faktörlerini paylaşırlar. Yaşam tarzı seçimlerinden bağımsız olarak, bireyler genetik mutasyonlarla bu risk faktörlerinin bazılarına yatkın olabilir. Yapılan genom çalışmaları; kan pıhtılaşması, inflamasyon, endotel hücre yapışması ve lipid metabolizması ve taşınması ile ilgili genler dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde sıklıkla etkilenen farklı genomik lokusları ortaya koymuştur(30,31). LPA geni, bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olan lipoprotein a'yı kodlayan gen olup; aort kapak sklerozu hastalığı ile ilişkili olduğu (32,33) ve bu hastaların plazmalarında yüksek seviyelerde mevcut olduğu bulunmuştur(34,35). Ateroskleroz ve CAVD'nin başlangıcında ortak risk faktörleri ve ortak genetik faktörler rol oynamaktadır(36). Her iki hastalıkta da endotel hasarının ardından sırasıyla intima veya fibrosa katmanlarında lipid birikiminin süreci başlattığı düşünülmektedir. Fazla lipidleri atmak için, makrofajlar hasarlı endotel hücreleri tarafından lezyonun olduğu bölgeye alınır. Lipid yükü çok yüksekse, makrofajlar birikir ve lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşürler. Birçoğu aterosklerotik plaklara ilerlemeden, gerilemelerine

rağmen; damar duvarlarındaki yağ çizgileri veya intimal ksantomların bu tür erken lezyonların belirtileri olduğu düşünülmektedir(37,38). Bununla birlikte, progresyon sırasında makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri veya interstisyel hücreler tarafından salgılananpro-enflamatuar sitokinler ile daha fazla bağışıklık hücresi lezyonlara alınır. Fibrozis, hücre çoğalması ve ECM yeniden şekillenmesi nedeniyle oluşur ve dokuların kalınlaşmasına neden olur. Kronik inflamatuvar ortamın her iki patolojide de görülen doku kalsifikasyonunu artırdığı düşünülmektedir(39,41) Bağışıklık hücresi infiltrasyonu her iki patolojide de şüpheli kronik inflamasyonun başlangıç noktası olduğundan, her iki hastalığın ölümcül sonuçlarını önlemek için bu başlangıç aşamasının tedavisi hedeflenmelidir.



Şekil 4 Aort kapak kalsifikasyonu ve aterosklerozun karşılaştırılması(42)Proinflamatuvar monositler (1), aktif endotel hücreleri yoluyla bölgeye alınır. (2) Endotel hücrelerin aktivasyonu, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin artan ekspresyonuna neden olur. (3) Lezyon bölgesinde makrofaj birikimi olur. Miyofibroblastların (4) ve düz kas hücrelerinin (5) osteoblastlara farklılaşmasını uyaran makrofajlar tarafından matris metalloproteinazlar ve katepsinler de dahil olmak üzere proteolitik enzimler salgırlar. Osteoblast (6) oluşumu ve kalsifiye matris veziküllerinin (7) üretimi ile mikrokalsifikasyonlar oluşurken lezyon içerisinde apoptotik cisimler (8), birikir. Makro kalsifikasyonlar (9), moleküler görüntüleme ve geleneksel görüntüleme teknikleri ile kolayca saptanabilir.

2.1.5 Aort Kapak Sklerozu ile İlişkili Risk Faktörleri

Aort kapak sklerozu için yaygın risk faktörleri yüksek tansiyon, yüksek kan lipit ve kolesterol düzeyleri, obezite, diabetes mellitus, sigara ve kronik böbrek hastalığıdır(7,43,47). Agmon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aterosklerozis için risk faktörleri olan ileri yaş, erkek cinsiyet ve yüksek homosistein düzeylerinin aort kapağı sklerozu ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir(48).

Şimdiye kadar yapılan patolojik ve ekokardiyografik çalışmalarda, yaş ile aort kapak sklerozu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Yaklaşık 50 yıl önce Ariella Pamerance tarafından yapılan bir otopsi çalışmasında 805 adet kalp incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda yirmi yaşın altındaki bireylerin aort kapakları ince, yarı saydam ve esnek olarak değerlendirilmiştir. Yirmi yaşın üstündeki tüm bireylerin kalp kapaklarında aranti nodüllerine rastlanmıştır. Nodüler değişikliklerin ilk olarak nonkoroner kuspta olduğu gözlemlenmiştir. Yaşla birlikte artış gösteren ana bulgunun kalp kapağı fibrosa tabakasında oluşan kalsifikasyon olduğu ve yaş arttıkça aort kusplarının tabanlarında sıkı bağlantıların artış göstermediği tespit edilmiştir(29). Ekokardiyografik olarak yapılan bir çalışmada, aort kapağındaki kalsifik değişikliklerin, yaşla birlikte artış gösterdiği ve 85 yaş üstü bireylerde yaklaşık olarak %70 oranında nonkritik aort kapağı değişikliklerinin izlendiği belirtilmiştir(8).Geniş kapsamlı yapılan 5201 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada 75 yaşın üstündeki bireylerin yaklaşık olarak %37'sinde aort kapak sklerozu tespit edilmiştir(7). Yaşın artması ile birlikte hastalığın görüldüğü birey sayısının artması bu sürecin nonspesifik dejeneratif olduğunu düşündürse de; bu süreç birçok farklı faktörün rol oynadığı kronik bir süreçtir.

Aort kapak sklerozu görülme sıklığı ve cinsiyet faktörü bir arada değerlendirildiğinde, erkek bireylerde bu hastalığın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Daha fazla görüldüğü gibi, erkek cinsiyette daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Cardiovascular Health Study çalışmasında erkeklerde aort kapak sklerozunun iki kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir(7).

Hiperlipideminin aort kapak lezyonu oluşumu açısından risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Aort kapağı sklerozunda lezyonlarının patolojik incelemesinde, ateroskleroz ile aynı şekilde lipid yüklü köpük hücreleri ve ekstraselüler alanda serbest olarak lipid depositleri gözlenmiştir. Bu bulgular sürecin ateroskleroz ile benzerliğini göstermektedir. Aort kapak lezyonlarında sadece LDL değil, aterojenik lipoproteinlerden olan Apo (B), Apo (A) ve Apo (E) lipoproteinlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize kalsifik aort kapak hastalığının dejeneratif bir süreçten ziyade aynen aterosklerozda olduğu gibi aktif ve kronik bir inflamasyon süreci sonucunda oluştuğunu göstermektedir(49).

Hipertansiyon durumu aort kapakçıklarında yüksek gerilme stresi oluşturmaktadır. Bu strese bağlı endotel ve bazal lamina hasarı oluşmakta ve aort kapak sklerozu oluşması için başlangıç lezyonu oluşmaktadır. Bu da bize hipertansiyonun aort kapak hastalıklarının başlaması ve ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (50, 51).

Tütün kullanımı da endotel geçirgenliğinde ve lipid oksidasyonunda artışa yol açarak aort kapak hastalıklarında önemli risk faktörlerinden birini teşkil etmektedir.

2.1.6 Aort kapak Sklerozu Varlığının Klinik Önemi

Aort kapak sklerozunun progresyonunu ve klinik sonlanımını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Cardiovascular Health Study çalışmasında 65 yaş üstü 5261 birey değerlendirilmiştir ve hastalar yaklaşık 5 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışma başlangıcında yapılan ekokardiyografi sonucu aort kapak sklerozu tanısı almış hastalarda genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite oranları sırasıyla %35 ve %52 oranında artmış olarak tespit edilmiştir. Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olmayan hastalardan sklerotik aort kapağı hastalığı saptanan bireylerde miyokard enfarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği daha fazla görülmüştür. Ancak bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalardan aort kapak sklerozu tespit edilenlerde miyokard enfarktüsü açısından istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen veriler sayesinde mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da koroner arter

hastalığı öyküsü olmayan hastalarda aort kapak sklerozu varlığının klinik öneminin olduğudüşünülmektedir(52).

814 bireyin incelendiği bir başka çalışmada ise tüm nedenlere bağlı ölümler; konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü aort kapak sklerozu olan bireylerde, olmayanlara göre daha fazla gözüktüğü de bazal karakteristiklere göre hastalar yeniden değerlendirildiğinde aort kapak sklerozunun yalnızca miyokard enfarktüsü açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışmada diyabetes mellitus ve sol ventrikül işlevleri çok değişkenli model analizine tabi tutulmamıştır(3).

LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) araştırmasının aort kapak sklerozunun kardiyovasküler olaylarla ilişkisini inceleyen ekokardiyografik alt çalışmasında, diyabet, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve inme gibi geleneksel risk faktörlerine sahip bireylerde aort kapak sklerozunun daha fazla izlendiği tespit edilmiştir. Beş yıllık takip sonucunda aort kapak sklerozu varlığının inme, miyokard enfarktüsü ve birleşik sonlanım noktalarında artış ile birlikteliği ortaya konmuştur(53).

2279 tane daha önce bilinen hastalığı olmayan bireyin olduğu çalışmada aort kapak sklerozu varlığı kardiyovasküler olaylarda 4 kat artışı tespit edilmiştir(54).

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde aort kapak sklerozu varlığının klinik sonlanım noktaları açısından bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair kesin bir yargıya varmak oldukça güç görünmektedir. Büyük gözetimsel çalışmalarda aort kapak sklerozunun klinik sonlanımlarla ilişkisi gösterilememiştir. Bunda büyük ihtimalle aort kapak sklerozunun kabul edilmiş evrensel bir tanımlamasının olmayışı ve görüntüleme yöntemi olarak oldukça yaygın kullanılan ultrasonografi tekniğindeki tanısal anlamdaki güçlükler rol oynamaktadır.

2.1.7 Aort Kapak Sklerozu Varlığında Risk Azaltılmasına Yönelik

Yaklaşımlar

Günümüzde izole aort kapak sklerozu için mevcut bir farmakolojik tedavi önerisi bulunmamaktadır. Aort kapak sklerozu için belirlenmiş olan risk faktörlerinden değiştirilebilir nedenlerin önlenmesi birincil tedavi stratejisidir.

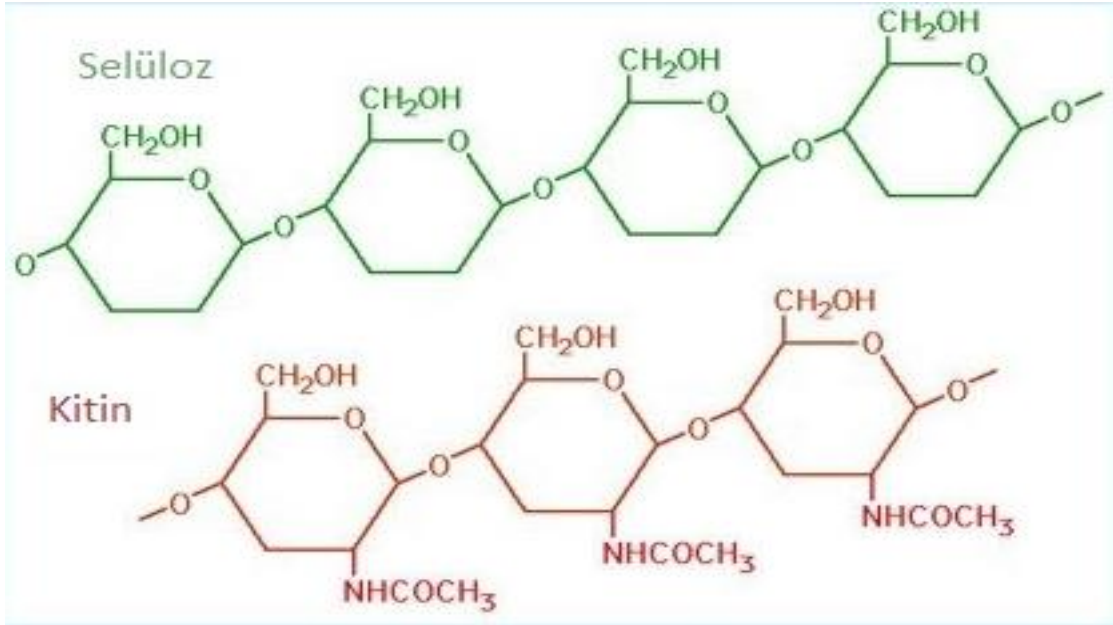
3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) reduktaz inhibitörü olan rosuvastatin ile yapılan bir çalışmada, orta ve ciddi aort darlığı olan hastaların rosuvastatin tedavisi ile kapak patolojilerinin ilerlemesi karşılaştırılmıştır. 121 hastanın dahil edildiği çalışmada, 74 haftalık takip sonucunda rosuvastatin tedavisi verilen grup ile plasebo grubu karşılaştırıldığında ekokardiyografik ölçümlerde statin tedavisinin etkisi saptanmıştır(55). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenememiştir(56, 57).

Aort kapak sklerozu tanısı almış ve hafif derece aort stenozu olan 33 hastanın incelendiği bir çalışmada hastalara 20 mg atorvastatin verildikten sonra, hastalığın progresyonunda önemli rol oynayan doku kalsifikasyonunun plazma belirteçlerinde (osteoprotegerin, osteopontin ve soluble receptor activator of nuclear factor (NF)-kappa B ligand (sRANKL)) anlamlı düzeyde düşüşler saptanmıştır(58). Ancak moleküler düzeyde sağlanan faydaların klinik sonuçlarına etkisini değerlendirmek için henüz yeterli veri yoktur.

2.2 Kitin, Kitinaz ve Kitinaz Benzeri Proteinler

2.2.1 Doğada Kitin ve Kitinazlar

Kitin, β -(1–4)-poli-*N*-asetil-D-glukozamin yapısının tekrar eden birimlerinden oluşan ve selülozdan sonra doğada en çok bulunan ikinci polisakkarittir. Selülozdan farklı olarak amin grubu bulundurmaktadır(59) (Şekil 5). Kitin, doğada birçok bakteri ve mantarın hücre duvarında, kabuklu hayvanların (yengeç, karides vb.) ve böceklerin dış iskeletinde, parazitik nematodların mikrofilyal kılıflarında ve birçok böceğin sindirim sisteminde yapısal eleman olarak bulunmaktadır(60-64). Kitin; doğada bulunduğu yerlerde, kitin içeren organizmalar tarafından kullanılarak sert dış koşullara karşı organizmayı korur ve konağın anti parazit/patojen immün cevabının temelini oluşturur(59). Doğada yaygın bulunmasına rağmen kitin, çevrede birikmez;çünkü kitinolitik bakteriler veya saprofitler doğada kitinin çoğunu verimli bir şekilde geri dönüştürür(65).



Şekil 5 Selüloz ve Kitinin yapısı

Düşük yaşam formlarında, kitin birikimi biyosentez ve bozunma dengesi ile düzenlenmektedir. Bu yaşam formlarında endo- β -1,4-N-asetilglukozamidazlar temel bozucu kitinazlardır. Bu enzim; konakçılar tarafından, kendilerini kitin içeren organizmalara karşı savunmak amacıyla önemli miktarda üretilmektedirler. Enfekte olunan organizmanın kitin kaplamasına zarar verme girişimi doğuştan gelen immün cevabın bir parçasıdır(65). Kitinler, kitinaz enzimi tarafından parçalandıktan sonra çeşitli boylarda kitin parçacıkları oluşturmakta ve patern tanıma reseptörlerini (PRR) tetikleyerek tümör nekroz faktörü (TNF- α), IL-17 ve/veya IL-10'u indüklemektedir(66, 67). Kitinazlar, kitin içeren mantarların ve parazitlerin yaşam döngüsüne katkıda bulunmaktadır; bu döngüdeki rolleri, büyümeyi ve erimeyi kontrol etmektir. Kitinazlar, patojenler tarafından konakçıda kitin içeren yapıları istila etmek veya sömürmek için kullanılırlar ve bu nedenle enfeksiyonun bir omurgalı konakçıdan diğerine böcek yoluyla bulaşmasında kritik bir rol oynarlar(64, 68, 69). Plazmodyumlar, kan emen sivrisineklerin kitin tabakasını kitinaz enzimi kullanarak geçerek sivrisineği enfekte etmekte ve böylece bulaşıcılık sağlanmaktadır(70). Kitinin patojenin savunma mekanizmasındaki önemi ve kitinaz enzimi sayesinde patojenin yaşam döngüsünün dengelenmesi ortaya konduktan sonra kitinaz inhibitörleri; böcekleri, mantarları ve helmintik parazitleri ortadan kaldırmak için potansiyel biyopestisitler olarak önemli bir ilgi görmüştür(71, 72)

2.2.2 Kitin

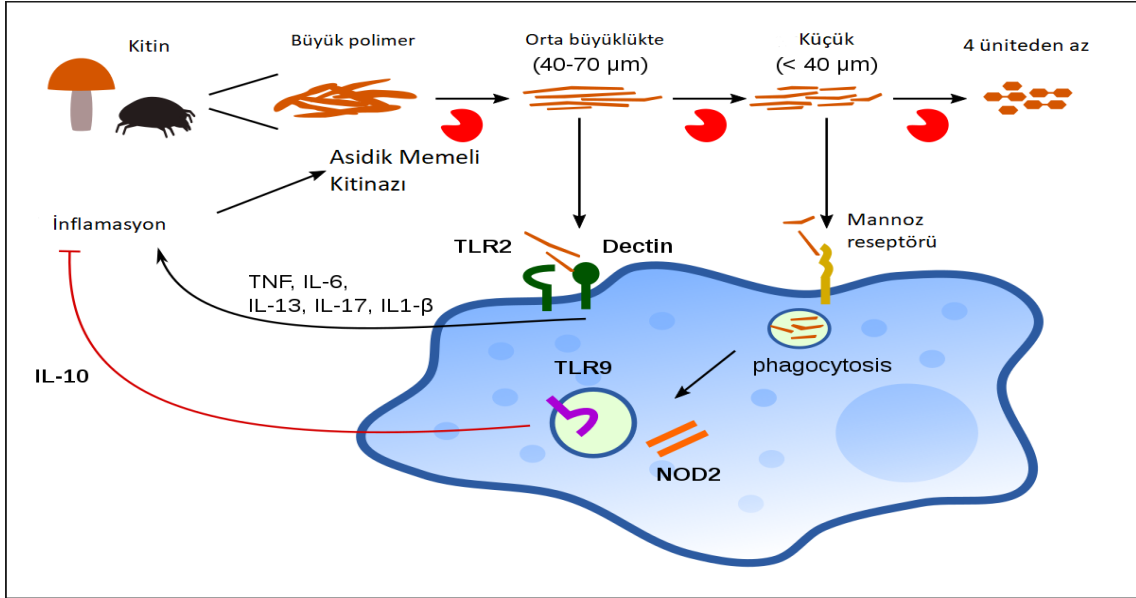
Kitin; toksik olmayan, alerjik olmayan, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyoyumlu bir maddedir. Bu nedenle suni deri, kontakt lensler, protezler ve cerrahi dikişler gibi bir dizi tıbbi cihazın imalatında kullanılmaktadır(73).

Kitin preparatlarının bağışıklık üzerine güçlü etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Japonya'da yaklaşık 30 yıl önce yapılan bir çalışmada kitin veya kitin türevlerinin spesifik olmayan bağışıklık uyarıcı fonksiyonu ortaya konmuştur. Bu çalışma sonucunda kitin türevlerinin, makrofajlardan H_2O_2 salınımını artırdığı; böylelikle bakteriyel ve viral enfeksiyonlara direnç sağlamakla beraber anti tümör aktivite gösterdiği ortaya konmuştur(74-76). Kitinin in vivo olarak inflamatuvar sitokinleri uyardığı ve adjuvan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinler başlıca şunlardır:IL-1 β , granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interferon- γ .

Shiba ve ark.'nın yaptığı bir çalışma kitinlerin; Ig E (İmmünglobulin E) üretimini, akciğer eosinofilisinin ve T helper 2 (Th 2) immün yanıtını inhibe ettiği gösterilmiştir(77). İntravenöz kitin parçacıklarının (1 ila 10 μ m) verilmesi, makrofajlardan IL-12, TNF- α , ve IL-18 salgılanmasını; NK hücrelerinden ise IFN- γ salgılanmasını indüklediği gösterilmiştir(77). Bu makrofaj etkilerine en azından kısmen makrofaj mannoz reseptörünün aracılık ettiği başka bir çalışmada gösterilmiştir(78) (Şekil 6). Yapılan çalışmaların analiz edildiğinde kitinin, makrofajların proinflamatuvar (TNF- α) ve antiinflamatuvar (IL-10) sitokin üretimindeki etkisinin boyut bağımlı olduğunu ortaya koymuştur. Büyükboyutlu kitinler (> 70 μ m) inert iken, orta boyutlu kitinler (40-70 μ m) TNF için güçlü stimulatördür. Küçük boyutlu kitinler (<40 μ m, genellikle 2-10 μ m) IL-10 üretimi için güçlü stimulatördür(59). Kitin mikropartiküllerinin intranazal uygulamasının, *Dermatophagoides pteronyssinus* veya *Aspergillus fumigatus*'un(79) antijenlerine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonunu azalttığı; kitosanın (deasetilize kitin) ise alerjiye bağlı inflamasyonu, timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve arginaz aracılığıyla azalttığı gösterilmiştir(80) .

Kitinin immün modülasyon etkisinin aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Reese ve ark.(81) yaptıkları çalışmada, reaktif kitosan ile kaplanmış kitin boncuklarının

doğrudan intrapulmoner uygulamasının, özellikle eozinofillerin ve bazofillerin akciğerdeki aktivitesini uyardığını bildirmiştir. Reese ve ark. ayrıca makrofajların alternatif aktivasyonunun kitin aracılı enflamatuvar yanıtlarda kritik rol oynadığını göstermiştir. Bu araştırmalar sonunda, kitinlere yüksek çevresel maruziyeti olan işçilerin yüksek astım prevalansı ile ilgili ipuçları elde edilmiştir(82, 83).



Şekil 6 Kitinin immün cevap yolağı

Kitinle ilgili yapılan son çalışmalar, farklı kitin preparatlarının, özellikle farklı boyutlardaki preparatların farklı etkilere sahip olduğunu ve farklı mekanizmalar yoluyla inflamasyonu aktive ettiğini göstermektedir (Şekil 6). Ayrıca, yapılan çalışmalar 40-70-um kitinin Th-2, Th-1 ve Th-17 yanıtları için çok yönlü bir adjuvan olduğunu göstermiştir. Literatürün tamamı tarandığında, kitinin büyüklüğüne ve muhtemelen kullanılan kitinin; hazırlama, zamanlama ve uygulama yoluna bağlı olarak değişken konakçı tepkilerini indüklediği düşünülmektedir.

2.2.3 Kitinazlar ve Kitinaz Benzeri Proteinler

Kitinazlar ve kitinaz benzeri proteinler (CLP) 18 glikozil hidrolaz ailesine aittir(84-86). En düşük yaşam formlarından insanlara kadar hemen hemen tüm

organizmalarda bulunurlar. İlk zamanlarda bakteriler, bitkiler, mantarlar, böcekler, virüsler, protozoan parazitlerde; en sonunda ise memelilerde tanımlanmışlardır(87). Arılarda ve meyve sineklerinde birçok kitinaz tanımlanmış olup bu kitinazların her birisinin yaşamsal fonksiyonu mevcuttur. (88). Düşük yaşam formlarında kitinazlar, özellikle kitin içeren organizmalara karşıyı konağı korumaktadır(87). Kitin, mantar ve parazitlerin yaşam döngüsünde çok önemli bir yere sahip olmakla beraber insanlarda, bu organizmalara karşı gelişen immün yanıtta anahtar rol oynamaktadır(89). Memelilerde kitinaz ve CLP'ler bulunmasına rağmen kitin ve kitin sentezi saptanmamıştır(59, 90). Memelideki kitinazların substratları; yapısal benzerlikleri nedeniyle heparan sülfat ve hyaluronik asit gibi endojen karbonhidratlardır(59). Doğadaki memelilerin diyetinde kitin bulunmasından dolayı memelilerin sindirim sistemi açısından kitinin önemi olabileceği düşünülmektedir(84). Kitinazlar, kitinin hidrolizini katalize eder ve ayrıca bu enzimlerin aktivasyonu trans-glikolizasyonla sonuçlanır. İnsanlarda kitinazların görevi tam olarak anlaşılamamıştır ancak, kitin içeren partiküllere karşı bir savunma mekanizması içerisinde görev aldıkları düşünülmektedir(91). Kitinazlar, insanlarda başlıca makrofajlardan, nötrofillerden, epitelyal hücrelerden, kondrositlerden, sinoviyal hücrelerden ve tümör hücrelerinden salgılanmaktadır(92).

Kitinazların ve CLP'lerle ilgili son 20 yılda kardiyovasküler hastalıkları da içeren birçok çalışma yapılmıştır(93). İlk olarak 1994 yılında Hollack ve ark. Gaucher hastalığı olanların plazmasında kitinaz (Chitotriosidase) aktivitesinde artış saptamıştır(94).

Memelilerde günümüze kadar birçok kitinaz ve CLP keşfedilmiştir(90). Başlıcaları şu şekilde sıralanabilir;

- YKL-40 (chitinase-3 like protein 1, human cartilage glycoprotein 39)
- YKL-39 (chitinase-3 like protein 2, chondrocyte protein 39)
- Di-N-acetyl chitobiase
- Acidic mammalian chitinase (AMCase)
- Chitotriosidase (chitinase 1, CHIT-1)
- LOC 149620

- Oviductine (Oviductal glycoprotein 1)
- SI-CLP (Stahiline-1 interacting chitinase like protein)

İnsan genomunda kitinaz ve CLP'leri kodlayan 8 genden 7 tanesi 1. Kromozomda (chitotriosidase: 1q32.1, AMCase: 1p13.2, YKL-40: 1q32.1, YKL39: 1q13.2, Ovuductine: 1p13.2, di-N-acetyl chitobiase: 1p22, LOC149620: 1p13.2) bulunmaktadır. SI-CLP (SI-CLP: 11p15.5) geni ise 11. Kromozomda yer almaktadır(90). İnsanlarda bulunan glikozil hidrolaz 18 ailesinin üyeleri; enzimatik olarak aktif kitinazlar ve enzimatik olarak aktif olmayan kitinolektinler ya da kitinaz benzeri proteinler olarak ikiye ayrılmaktadırlar(95-97). Kitinazlar ile kitinaz benzeri proteinler homologtur ancak CLP'lerin kitin parçalama özellikleri yoktur(97). Molekülerfilo genetik analizler aktif kitinazların erken gen duplikasyonundan kaynaklandığını, ardından ilave olan duplikasyon olayları ile ortaya çıkan mutasyonlar sonucu kitinaz aktivitesinin kaybolarak kitinolektinlerin oluştuğunu düşündürmektedir(84). Fakat tüm bu moleküllerin oligosakkarit bağlama özellikleri mevcuttur(90). Kitinazlar ve CLP'ler Th 2 tarafından uyarılarak up-regule edilebilmektedirler(97). Yapılmış birçok çalışma göstermektedir ki insanlarda ve diğer memelilerde, kitinazların ve CLP'lerin kitinler ile etkileşime girerek birden fazla değişken faktöre bağlı olarak immün yanıtı artırdığı veya azaltmaktadır(98). Kitin, doğal ve kazanılmış immün yanıtta ve daha sonra gelişen doku hasarında güçlü bir stimülatör etkiye sahiptir. Kitinaz ve CLP'ler, kitin tarafından indüklenen immün ve hasar yanıtını inhibe etmektedirler(59).

2011 yılında Lee ve ark.'nın yaptığı derlemede AMCase ve kitotriosidazın gerçek kitinaz aktivitesi olduğu bildirilirken, 2013 yılında Duru ve ark.'nın yaptığı derlemede Di-N-acetyl chitobiase, AMCase ve kitotriosidazın gerçek kitinaz aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir(59, 90).

Gerçek kitinazların kitin bağlayıcı bölgelerimevcuttur ve enzimatik olarak karbonhidratların P (1→ 4) glikosidik bağlarını hedef almaktadırlar. Gerçek kitinazların insanlarda ve memelilerde substratı olmamasına rağmen; patojenlere ve yabancı partiküller karşı bir savunma mekanizması olarak kullanıldıklarını ve birçok hastalığın patogenezinde ve inflamasyonda önemli rol oynadıklarını gösteren çalışmalar mevcuttur(59). AMCase ve kitotriosidazın benzer enzimatikaktiviteleri vardır, ikisi de kitini değişik boyutlardaki oligosakkaritler polimerlerine böler (endokitinaz aktivite) ve

kitinin sonundaki polimerden glukozamin monosakkaritleri ayırır (ekzokitinaz aktivite)(98).

Kitotriosidaz: İlk tanımlanan; klinik ve biyolojik olarak en iyi tanımlanan gerçek kitinazdır. Gaucher Hastalığı, fukosidozis ve galaktozis gibi lizozomal depo hastalıklarında klinik önemi olduğu tespit edilmiştir(99). 1994 yılında ilk defa Hollak ve ark.'nın 31 Gaucher hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada, tip 1 Gaucher Hastalığı olan grupta kitotriosidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre yaklaşık 600 kat fazla olduğu tespit edilmiştir(94). Kitotriosidaz, günümüzde Gaucher Hastalığı tanısında ve tedavinin izleminde bir belirteç olarak kullanılmaktadır(87, 97, 100). Kitotriosidazın 39kDa, 40kDa ve 59kDa olarak 3 izoformu vardır. 39 kDa ve 50 kDa olan iki izoformu enzimatik olarak aktiftir. Optimal aktivitesini pH 4-5 aralığında göstermektedir(98). Sağlıklı bir bireyde; lenf nodlarında, akciğerde ve kemik iliğinde kitotriosidaz mRNA'sına rastlanmıştır(87). Olgun monosit-derive makrofajlardan, Gaucher hücrelerinden ve alveoler makrofajlardan salındığı tespit edilmiştir. Kitotriosidaz salınımını, proinflamatuvar sitokinler(GM-CSF, TNF- α)ve lipopolisakkaritler stimule ederken, IFN- γ ve IL-4 inhibe eder(59).

AMCase: 2 alt üniteden oluşmaktadır. Toplam büyüklüğü 50 kDa olup 39 kDa N-terminal katalitik alt ünitesi ve kitin bağlayan C-terminal alt ünitesibulunmaktadır(101). Akciğer ve mide dokusunda varlığı gösterilmiştir(102). Astım hastalarının akciğerlerinde, sağlıklı bireylere göre daha fazla salgılandığı gösterilmiştir(91). Oluşturulmuş astım modellerinde, Th 2'den salınan IL-13 yolağı aracılığıyla epitel hücreleri ve makrofajlardan AMCase salınımı uyarılır(103). Astım, rinit ve konjonktivit gibi allerjik inflamatuvar hastalıklarda kan düzeyi artar(90). Optimal çalışma aralığı pH 2,0 civarında olduğu için asidik olarak adlandırılmaktadır(91, 98).

Di-N-acetyl chitobiase: Kitoooligosakkaritlerden redükte edici GlcNAc ucunu ayırır(104). Kitin ve aspargin ile bağlı glikoproteinlerin lizozomal destruksiyonuna aracılık eder(90).

Memelilerin evriminden önceki süreçte CLP'lerin önemli artışı, memelilerin gelişiminde, biyolojisinde ve fizyolojisinde önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca CLP'lerin, gliko- ve protein biyolojisinde interfaz olduğu düşünülmektedir. Gelişim sürecindeki rolleri yakın geçmişte ortaya konmuştur(105).

Aktif bölgelerindeki mutasyondan dolayı kitinaz benzeri proteinlerin gerçek enzimatik aktiviteleri yoktur ancak yapılan çalışmalar lektin özelliğine sahip olduklarını göstermiştir(106). Oligosakkaritlerin uzunluklarına bağlı olarak yapısal değişiklikleri indükleyerek kitinlere bağlanabilirler.

YKL-39: Başta kondrositler olmak üzere sinovositler, akciğer ve kalpten salınır. Osteoartrit ve romatoid artritli hastaların sinovial sıvılarında düzeyleri artar(107). Yakın zamanda yapılan çalışmalar osteoartrit ve romatoid artrit gibi eklem hastalıklarında YKL-39'a karşı otoimmünite geliştiğini göstermiştir(108). Osteoartrit ile ilişkisi raporlanmasına rağmen bu proteinlerin patolojik ve fizyolojik rolü hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır(109). YKL- 39'un otoimmün yanıtı indüklemesi ve doku remodellingine katılması nedeniyle osteoartritin gidişatına etki ediyor olabilir(110).

Oviductine: Oviduktal epitelyumdan salınır(111). En yüksek düzeye ovulasyon döneminde ulaşması fertilizasyonda düzenleyici olabileceğini düşündürmektedir(87). Luteinizan hormon ve östradiol oviduktin mRNA'sı üzerine stimülatör etki gösterirken, progesteron inhibitör etki gösterir(112).

SI-CLP: Glikozil hidrolaz 18 ailesinin diğer proteinlere en az benzerlik gösteren üyesidir(113). Makrofaj ve nötrofillerden bol miktarda salınır. Th 2 hücrelerinden salınan IL-4 ve glukosteroidler tarafından up-regule edilir. Bu durum SI-CLP'nin glukosteroid tedavisinin yan etkisini izlemeye bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir(106). Glukokortikoidler tarafından düzenlenen tek kitinaz benzeri proteindir(113).

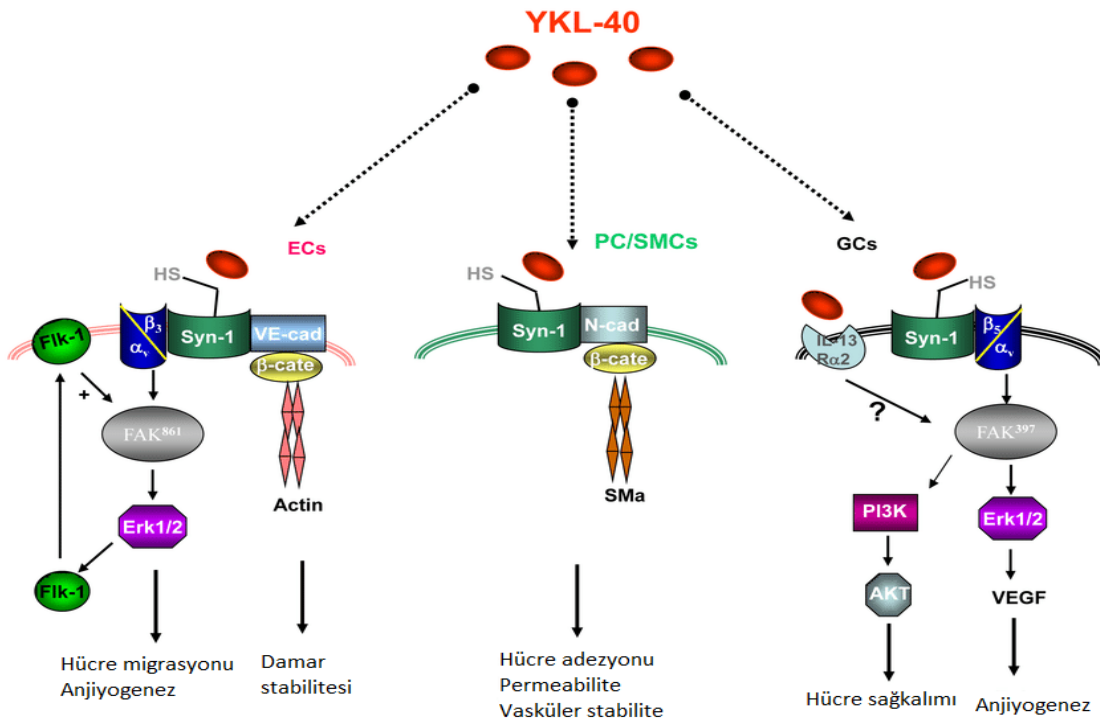
2.3 YKL-40

YKL-40, 40 kDa ağırlığında, heparin ve kitin bağlama yeteneği olan bir glikoproteindir. Protein zincirdeki ilk 3 aminoasidin tirozin (Y), lizin (K) ve lösin (L) olmasındanve 40 kDa ağırlığında olmasından dolayı YKL-40 olarak isimlendirilmiştir(114).“Kitinaz-3 benzeri protein”, “Human cartilage glycoprotein (HC-gp39)” ve “Breast regressing protein 39 (BRP-39)” olarak da adlandırılmaktadır(115). İnsan YKL-40 proteinin geni 1997 yılında izole edilmiştir. 10

ekson ve 8 kilo bazlık genomik DNA içerip, CHI3L1 geni olarak adlandırılır ve 1. kromozomda 1q31-q32 yerinde lokalizedir(116). YKL-40, glikozil hidrolaz 18 enzim ailesinin bir üyesidir, ancak İnsan YKL-40 proteininin katalitik bölgesindeki glutamik asidin lösine mutasyonu kitinaz aktivitesini önlemektedir(115, 117, 118).

YKL-40 mRNA ve proteini in vivo ve in vitro olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan farklı hücre tiplerinden salınabilir. Makrofajlar, monositler, kondrositler, sinovositler, kemik hücreleri, düz kas hücreleri ve havayolu epitel hücreleri YKL-40'ın kaynağını oluştururlar(115, 119).

YKL-40 birçok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Kanser hücrelerinin de YKL-40 salgılama fonksiyonu olduğundan bazı kanser tiplerinde YKL-40 seviyelerinde artış tespit edilmiştir(119, 120). Ancak tümöre spesifik bir durum mevcut değildir. Kanser hastalarında tümör hücrelerinden salgılanabildiği gibi immün sistem tarafından da salgılanmaktadır ancak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Hücrelerin proliferasyonunda, invazyonunda, inflamatuvar süreçte, anjiyogeneze rol oynayabilmektedir(121, 122). Apoptozise karşı koruyucudur(123) (Şekil 7).

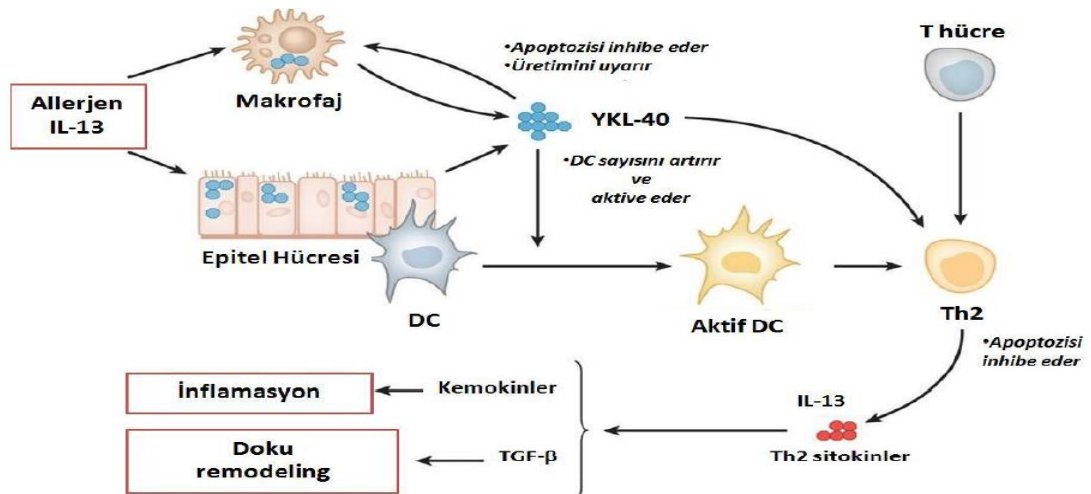


Şekil 7 YKL-40'ın endotel hücresi üzerine etkileri(124)

İnflamasyon durumunda YKL-40 önemli bir yere sahiptir. Partiküller tarafından başlatılan alerjik inflamasyonda IL-13 aracılığı ile makrofaj ve epitel hücrelerinden YKL-40 salınımı uyarılmaktadır. YKL-40, makrofajların apoptozisini önler, makrofaj aktivasyonu ve dendritik hücrelerin farklılaşmasını sağlar. YKL-40 genel olarak hücre sağ kalımını artırmakta; makrofajlar gibi Th 2 hücrelerinde apoptozisini inhibe etmektedir. Th 2 hücrelerinden salınan sitokinler de inflamasyonu ve doku iyileşmesini sağlayan TGF- β ve kemokinleri uyarır(59). Antijenler, antijen sunan hücrelerle ilişkiye girerek YKL-40 oluşumuna neden olurlar. Sonuç olarak Th 2 inflamasyonu, mukus metaplazisi ve fibrozis oluşmasında rol oynamaktadır(111).

YKL-40 ve inflamasyonun ilişkisi havayolunda da gösterilmiştir. Ober ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada inhale edilen akar ve diğer organizmalarla gelen kitin polimerlerinin, bronş duvarında doğal immün yanıtı başlattığı ve daha sonra sitokinler, kitinazlar ve kitinaz benzeri proteinlerin (YKL-40) nötrofil, makrofaj ve eozinofillerden salınımını stimüle ettiği gösterilmiştir. Kitin polimerleri, YKL-40 gibi kitinaz benzeri proteinler tarafından bağlanarak immün yanıtta biyolojik etkiyi değiştirirler(98).

YKL-40 menenjit ve pnömonide lokal olarak aktive olan makrofajlar ve nötrofillerden salınmaktadır. Streptococcus Pneumoniae bakteriyemisinde YKL-40 düzeyi yüksek saptanırken antibiyotik tedavisi sonrası YKL-40 düzeyinde azalma görülmüştür. Bakteriyemide, serum YKL-40 düzeyinin hastalığın prognozu ile bağlantılı olduğu saptanmıştır(115).



Şekil 8 YKL-40 İnflamasyon patogenezi(59)

Alerjenlerle hücrenin uyarılması sonrasında IL-13 gibi sitokinler salgılanarak makrofaj ve epitelyum hücrelerinden YKL-40 üretimini uyarırlar. YKL-40 dendritik hücrelerin sayısını artırarak aktive eder ve Th 2 hücrelerinin apoptozisini inhibe ederek, makrofaj apoptozisini önler. Th 2 sitokinlerinin üretimi sonrası TGF- β ve kemokinlerin üretimi ile inflamasyon ve doku remodelingi oluşur(59).

Tablo 3 YKL-40 ekspresyonunun bozulduğu hastalıklar(59)

YKL-40 ve ilişkili olduğu hastalıklar	
Kanser(122, 125) (Primer ve/veya metastatik)	Kronik inflamasyon(126)
Osteosarkom(114) Glioblastom(127) Meme Ca Kolon/Rektum Ca Over Ca Akciğer(128) Ca Prostat Ca Böbrek Ca Malign Melanom Lösemi(129)	Astım/Alerji(96, 130, 131) Ateroskleroz(132) Tip 1 ve 2 diyabetes mellitus(133-135) Romatoid artrit/osteoartrit(136-139) Sistemik lupus eritematosus(136) İnflamatuvar bağırsak hastalığı(140, 141) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(142, 143)
Akut enfeksiyonlar(144, 145)	Diğer
Pürülan menenjit(146) Pnömoni(147)	Alkolik karaciğer sirozu(148, 149) Karaciğer fibrozisi(150, 151) Şizofreni Dev hücreli arterit(152)

Astım hastalarında YKL-40 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Alerjen partikülün inhalasyonu sonrası Th2 lenfositler, makrofajlar, eozinofiller ve mast hücreleri akciğerde inflamasyon alanında toplanırlar. Astım hastalarında; bronş biyopsilerinde düz kas hücrelerinde YKL-40 ekspresyonu gösterilmiştir(90). Ayrıca astım atakları ağırlaştıkça YKL-40 seviyesinin daha yüksek olduğu görülmüş,

astım hastalığının şiddeti ile ilgili bir belirteç olarak kullanılabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmektedir(59).Bojesen ve ark. yaptıkları çalışma ile sağlıklı popülasyonda ortalama serum YKL-40 değerlerini belirlemişlerdir(153). Çalışmada serum YKL-40 seviyelerini ölçmek için ELİSA (Quidel, California) kullanmışlardır (Tablo 4).

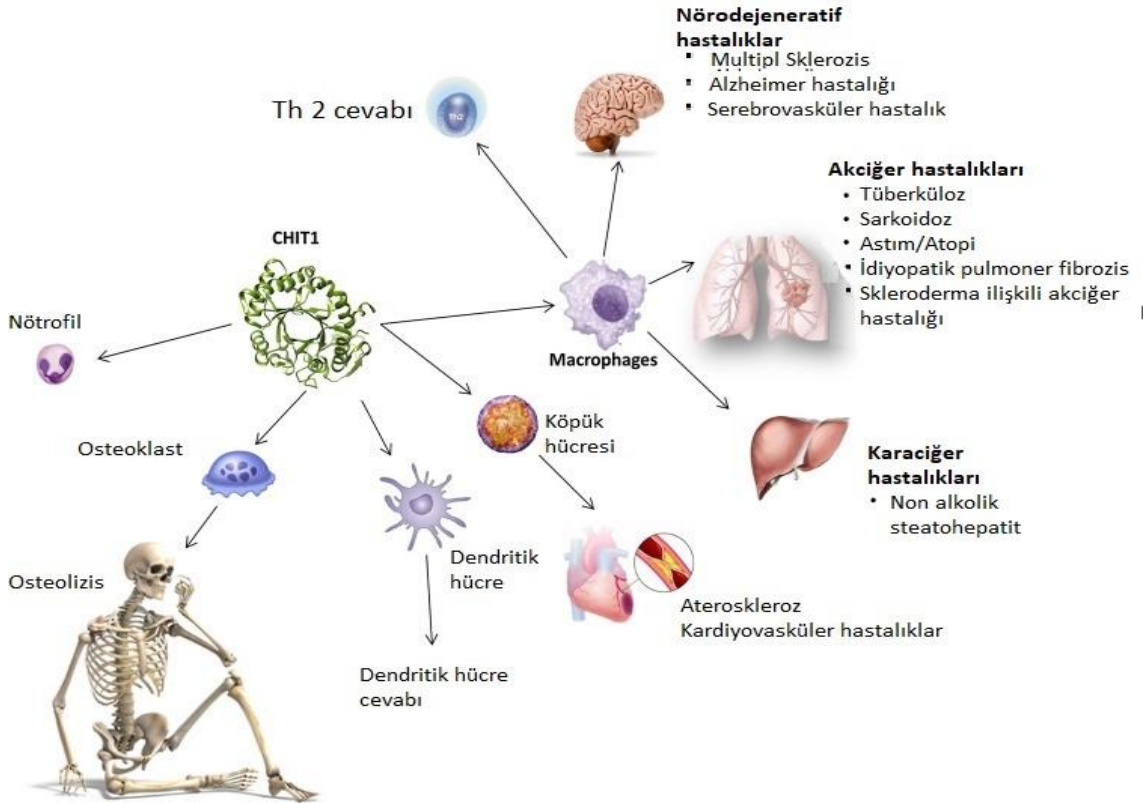
Tablo 4 Sağlıklı bireylerde YKL-40 seviyeleri(153)

Özellikler		Birey Sayısı (%)	Plazma YKL-40 µg/L
Tümü		3130 (100)	40 (14-155)
Cinsiyet	Kadın	1837 (59)	41 (15-140)
	Erkek	1293 (41)	40 (14-173)
Sigara kullanma alışkanlığı	Hiç kullanmayan	986 (32)	38 (13-125)
	Geçmişinde kullananlar	834 (27)	40 (15-154)
	Sürekli kullananlar	1304 (42)	42 (14-174)
İçki kullanımı	Kullanmayan	523 (17)	40 (15-123)
	Kadın/Erkek < 168/252 g/hafta	2108 (67)	39 (13-139)
	Kadın/Erkek > 168/252 g/hafta	499 (16)	49 (17-246)
VKİ	< 18	23 (1)	32 (16-203)
	18-25	1852 (59)	38 (14-172)
	25-30	933 (30)	43 (14-172)
	> 30	310(10)	47 (17-183)
Plazma CRP seviyesi	< 1,75	2068 (66)	38 (14-136)
	> 1,75	1060 (34)	47 (15-195)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) sigara içen hastaların bronkoalveolar lavajında kitinaz aktivitesi artmıştır. Bronşlardan salgılanan kitinaz sayesinde kitin polimerleri parçalanabilmektedir. Hava yolu obstrüksiyonunda artan makrofaj ve nötrofil sayısı ile orantılı olarak YKL-40 düzeyi de balgam örneklerinde yüksek bulunmuştur. Bu durum YKL-40'ın KOAH'ta pulmoner inflamasyon ve amfizematöz değişikliklerde görevli olduğunu düşündürmektedir.

2.3.1 YKL-40 ve Kardiyovasküler Sistem

YKL-40'ın inflamatuvar sürece ve sonrasına ait birçok mekanizma içerisinde aktif görev almasından dolayı aterosklerozda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunda, artan YKL-40 düzeyleri, endotel hasarına bir cevap olarak hücre göçü, yeniden yapılanma ve doku remodelling süreçleri ile yakın ilişki içerisinde (154).



Şekil 9 Kitinaz ve kitinaz benzeri proteinler etkileri

İn vitro çalışmalar, YKL-40'ın kemotaksis, hücre bağlanması, yayılması ve vasküler endotelial hücre göçünü ve ekzojen sinyallere yanıt olarak, düz kas hücrelerinin intima tabakasına doğru göçünü sağladığını göstermektedir. Bu da YKL-40'ın aterosklerotik plak oluşumundaki rolünü desteklemektedir(155). YKL-40, aynı zamanda, hücre içi tübüler dallanma oluşumunu sağlayarak, vasküler endotelial hücre morfolojisini modüle eder. Bu durum, YKL-40'ın vasküler düz kas hücrelerinde göçü ve reorganizasyonu stimüle ederek anjiogeneze rol aldığını göstermektedir(155). Bu çalışmalar, aterosklerotik plaklarda yer alan insan düz kas hücrelerinde YKL-40'ın in vivo protein ekspresyonunu gösteren immunhistokimyasal çalışmalar ile desteklenmiştir(156).

Aterosklerotik plaklarda, makrofajların farklı alt birimlerinden salgılanan YKL-40 mRNA miktarında artış olmaktadır. Özellikle aterosklerotik plağı daha derin infiltre eden makrofajlarda YKL-40 mRNA ekspresyonu daha fazla olmaktadır. Makrofajlarda en yüksek YKL-40 mRNA ekspresyonu, aterosklerozun erken safhasında görülmektedir(157). Aterosklerotik plak oluşumunda, monositlerin lipit yüklü makrofajlara dönüşümünde YKL-40'ın rolü olduğu düşünülmektedir(132).

Klinik çalışmalar, yüksek serum YKL-40 düzeylerinin bağımsız olarak koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğunu ve hatta miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda daha yüksek YKL-40 düzeylerinin gözlendiğini göstermiştir(158, 159). Ayrıca, serum YKL-40 düzeylerindeki artışın yaşlı bir popülasyonda kardiyovasküler mortalite ve genel mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur(160). YKL-40 açlık serum düzeylerinin, tip 2 diyabet riski yüksek olan bireylerde plazma trigliserit düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu; başka bir çalışmada da genel popülasyon değerlendirilmiş olup plazma YKL-40 ve trigliseritler arasında benzer şekilde sonuç gösterdiği bildirilmiştir(161, 162). Trigliseritler dışında serum kolesterol düzeyleri ile YKL-40 arasındaki ilişki de birçok çalışmada bildirilmiştir(163, 164). Ek olarak, bir proliferasyon sitokini olarak YKL-40, çeşitli tümör hücreleri de dahil olmak üzere hücre göçünü ve büyümesini tetiklemektedir(165, 166). YKL-40 da anjiogeneze yer alır ve anjiyogeneze sadece tümör büyümesi ve metastazı için değil, aynı zamanda aterosklerozda kararsız plaklar için de prognoz faktörüdür(167). Yapılan çalışmalarının hepsi YKL-40'ın infamasyon, lipit metabolizması, anjiyogeneze ve proliferasyon dahil olmak üzere patofizyolojik süreçte önemli roller oynadığını göstermiştir. Bununla

birlikte, YKL-40'ın ateroskleroz gelişimi ve özellikleri üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Ateroskleroz karmaşık bir patolojik süreçtir ve lipit metabolizması bozukluğu aterosklerozun başlangıcında ve gelişiminde yer alır. Arteriyel duvarda köpük hücrelerinin birikmesi ve yağlı çizgilenmenin oluşumu erken ateroskleroz için önde gelen özelliklerdir. Anormal lipit metabolizması ve inflamatuvar yanıt, aterosklerotik plakların gelişimi ve instabilitesinde rol oynayan en önemli faktörlerden ikisi olarak kabul edilmektedir(168). Yapılmış bir çalışmada, YKL40'ın aşırı ekspresyonunun serum lipit parametrelerinin seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı; ancak YKL-40 aşırı ekspresyonunun, serum IL-6, TNF- α , matriks metalloproteinaz-9 (MMP) seviyesini, aterosklerotik plakların boyutunu ve aterosklerotik lezyonlardaki makrofajların içeriğini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir(169). Bu sonuçlar YKL-40'ın ateroskleroz üzerindeki etkilerinin oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir.

Plazma YKL-40 akut faz reaktanı olduğundan, akut miyokard enfarktüsü gibi akut inflamasyonun yüksek plazma YKL-40 seviyelerine yol açabileceği düşünülebilir. Ancak, iskemik kalp hastalığı için plazma YKL-40 düzeylerinin hastalık varlığı ve şiddeti ile ilişkili olup olmadığı(100, 170-175) ve başlangıçta yükselmiş YKL-40 düzeylerinin daha sonraki iskemik kalp hastalığı gelişimi riski ile ilişkili olup olmadığı belirsizdir(161, 176).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Özellikleri

Araştırmamıza Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlanmıştır. Araştırmamız prospektif ve kontrollü bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmamız, 1 Ocak 2020 tarihi ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran ve kliniğimizde ekokardiyografi yöntemi ile aort kapak sklerozu tanısı konulmuş hastalar ile yapılmıştır.

3.2 Hasta Grupları

Çalışmamız kapsamında aort kapak sklerozu tanısı almış 40 hasta ve kontrol grubu olarak benzer sosyodemografik özelliklerde 40 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma grubu: Çalışma grubuna Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde takip edilen, ekokardiyografik olarak aort kapak sklerozu tanısı konmuş hastalar dahil edilecektir.

Dışlama kriterleri hastanın;

- Hipertansiyon dışında ek kardiyovasküler hastalığı olması,
- Ek onkolojik hastalığı olması,
- Kronik akciğer hastalığı,
- Diyabet olması,
- Böbrek yetmezliği olması,
- İnflamatuvar parametreler üzerine etkili ek sistemik hastalığı olması,

- Enfeksiyon parametrelerini etkileyebilecek enfektif hastalığının olması,
- Gebelik durumu olması,
- Çalışmaya katılmak istememesidir.

Kontrol grubu:Çalışma grubuna benzer yaş ve cinsiyette hastalardan oluşan 40 hasta dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri hastanın;

- Hipertansiyon dışında ek kardiyovasküler hastalığı olması,
- Ek onkolojik hastalığı olması,
- Kronik akciğer hastalığı olması,
- Diyabet olması,
- Böbrek yetmezliği olması,
- İnflamatuvar parametreler üzerine etkili ek sistemik hastalığı olması,
- Enfeksiyon parametrelerini etkileyebilecek enfektif hastalığının olması,
- Gebelik durumu olması,
- Çalışmaya katılmak istememesidir.

Bu amaçla tüm hastalar ekokardiyografi laboratuvarında EKG monitorizasyonu eşliğinde, GE VIVID S6 marka eko kardiyografi cihazı ile incelemeye alındı. İnceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda ve sol yana yatar şekilde, apikal 4 boşluk, 2 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks, doppler, renkli doppler ve M mod kesitleri uygun pencereler bulunarak inceleme yapıldı. Sol atriyum ile sol ventrikülün birleşme noktasında, mitral ön yaprakçığının net olarak izlendiği parasternal uzun eksenden, M-mod ekokardiyografi incelenmesi yapıldı. Kalbin sistolik fonksiyonları Simpson yöntemi ile (sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri ölçülerek) belirlendi. Renkli doppler ekokardiyografi ölçümleriyle kapaklardaki kaçaklar değerlendirildi. En

önemlisi aort kapak için morfolojik olarak kalınlaşma ve aort velocities ölçüldü. Tüm ölçümler en az 3 ardışık kalp siklusu alınarak hesaplandı.



Şekil 10 Çalışma örnekleminde alınan görüntü örneği

3.3 Araştırmanın Amacı

İnflamasyon ve enfeksiyona katılan çeşitli hücrelerden salgılanan YKL-40 proteininin immün regülasyonda rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çalışmamızda immün aktivasyon ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen YKL40'ın aortkapak sklerozu patofizyolojisindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

3.4 Çalışmada Kaydedilen Parametreler

Çalışma kapsamında değerlendirilen çalışma grubundaki 40 hasta ve kontrol grubundaki 40 hasta için aşağıdaki parametreler kaydedilecektir.

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut kitle indeksi
- Sistolik kan basıncı
- Diyastolik kan basıncı
- Serum YKL-40 düzeyleri



3.5 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, normal dağılım gösteren parametreler için ikili değişkenlerde Independent-Samples T testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ikili değişkenlerde Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

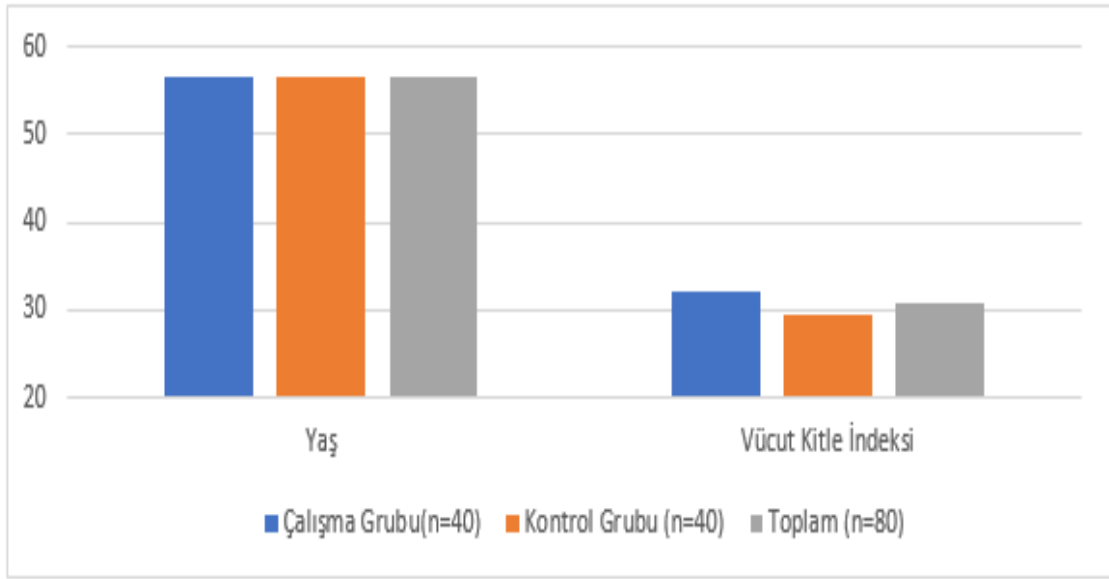
4. BULGULAR

4.1 Sosyodemografik Veriler

Çalışmamıza toplam 80 hasta katılmış olup, yapılan ekokardiyografi görüntülemesi sonucunda aort kapak sklerozu tanısı konan 40 hasta çalışma grubunda değerlendirilmiştir. Benzer demografik özelliklere sahip 40 hasta ise kontrol grubuna alınarak verileri kaydedilmiştir.

Çalışmamız kapsamında değerlendirmeye alınan hastaların (n=80) ortalama yaşı $56,55 \pm 6,89$ yıl (39-75 yıl) idi. Çalışma (n=40) ve kontrol (n=40) grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise sırasıyla ortalama yaş, $56,65 \pm 7,87$ yıl (39-75 yıl) ve $56,45 \pm 5,84$ yıl (42-65 yıl) olarak kaydedilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$) (**Tablo 5**).

Katılımcıların vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi $30,84 \pm 6,26$ kg/m² idi. Çalışma ve kontrol gruplarında ise ortalama vücut kitle indeksi sırasıyla $32,15 \pm 6,57$ kg/m² ve $29,53 \pm 5,73$ kg/m² olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (**Tablo 5**).



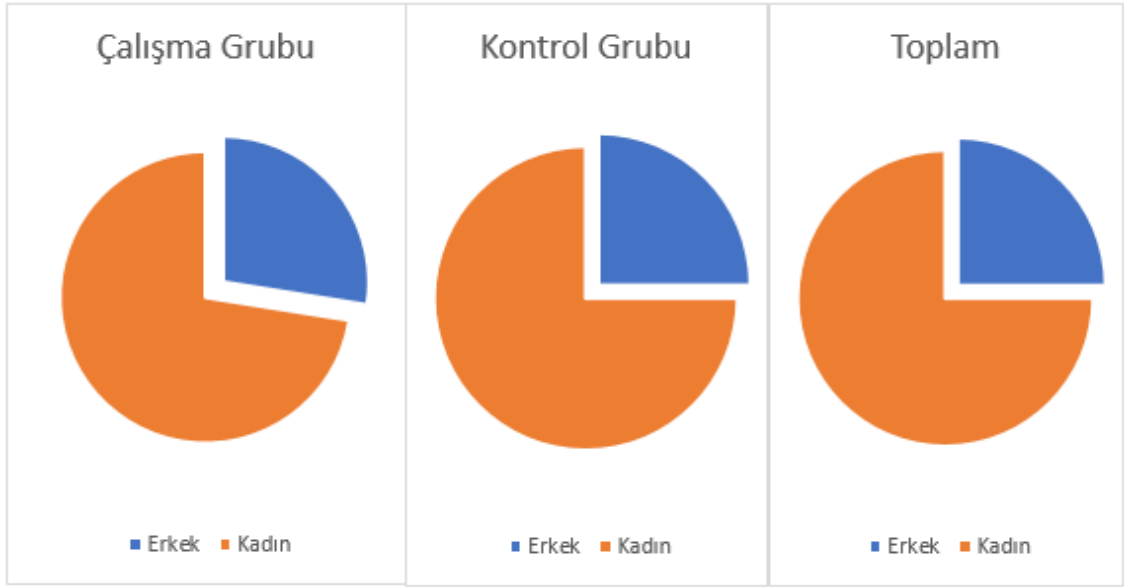
Grafik 1 Sosyodemografik veriler

Tablo 5 Sosyodemografik Veriler

Sosyodemografik Özellik		Çalışma Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	Toplam (n=80)
Yaş (Yıl)		56,65±7,87	56,45±5,84	56,55±6,89
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)		32,15±6,57	29,53±5,73	30,84±6,26

**Ort±ss: Ortalama±Standart sapma

Tüm katılımcıların %73,8'i kadın idi. Çalışma ve kontrol grubunda ise bu oran sırasıyla %75 ve %72,5'tir. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).



Grafik 2 Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 6 Cinsiyet verileri

Cinsiyet	Çalışma Grubu (n=40)		Kontrol Grubu (n=40)		Toplam (n=80)		p
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	11	27,5	10	25	21	26,3	0,799
Kadın	29	72,5	30	75	59	73,8	

P > 0,05

Cinsiyete göre yaş verileri ve vücut kitle indeksi verilerine bakıldığında ise erkeklerin yaş ortalaması $56,43 \pm 8,14$ yıl ve kadınların yaş ortalaması $56,59 \pm 6,49$ yıl olarak tespit edilmiştir. Erkeklerin ve kadınların ortalama vücut kitle indeksinin sırasıyla $30,67 \pm 3,85 \text{ kg/m}^2$ ve $30,90 \pm 6,95 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur (**Tablo 7**).

Tablo 7 Cinsiyete göre sosyodemografik veriler

Sosyodemografik Özellik		Çalışma Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)
Yaş (Yıl)	Erkek	55,55±9,61	57,40±6,53
	Kadın	57,07±7,26	56,13±5,67

Katılımcılardan 47 hasta (%58,8) obez grubunda yer almakta idi. Çalışma ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise çalışma grubunda Obezite oranı %65 (n=26), kontrol grubunda ise %52,5 (n=21) idi (Tablo 8).

Tablo 8 Vücut kitle indeksi verileri

Obezite Durumu		Çalışma Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	Toplam (n=80)
		n (%)	n (%)	n(%)
Obez (n=47)	Morbid Obez (VKİ ≥ 40)	5 (%12,5)	1(%2,5)	6(%7,5)
	İleri Obez ($35 \leq \text{VKİ} < 40$)	6(%15)	5(%12,5)	11(%13,8)
	Obez ($30 \leq \text{VKİ} < 35$)	15(%37,5)	15(%37,5)	30(%37,5)
Obez olmayan (n=33)	Fazla Kilolu ($25 \leq \text{VKİ} < 30$)	10(%25)	9(%22,5)	19(%23,8)
	Normal Kilolu ($18,5 \leq \text{VKİ} < 25$)	4(%10)	10(%25)	14(%17,5)

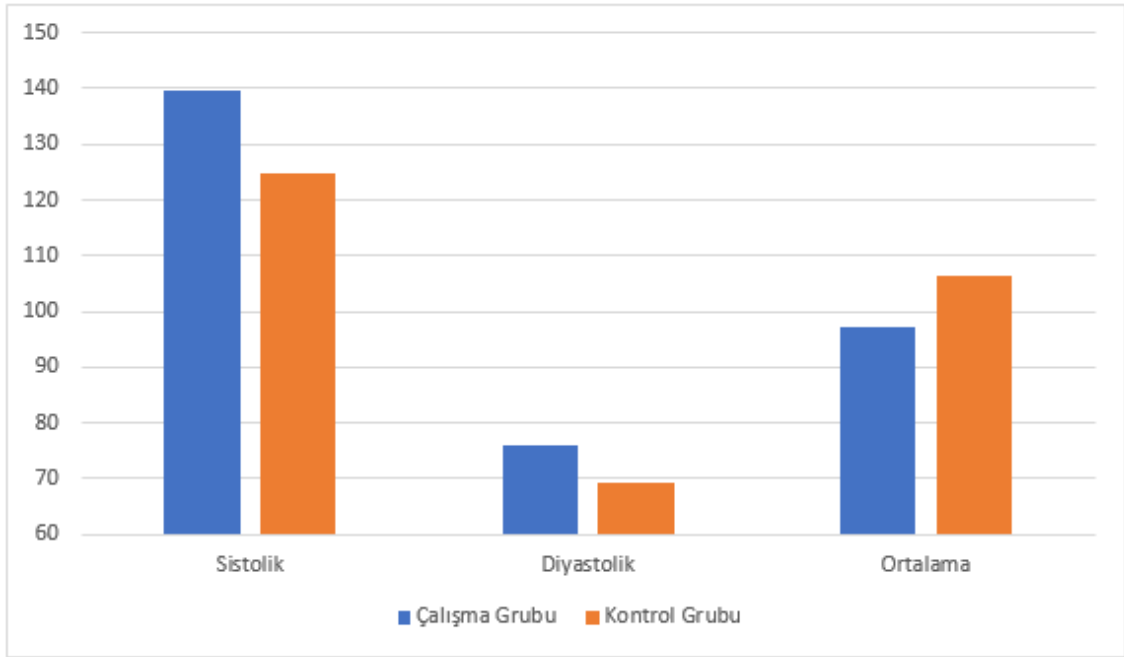
4.2 Sistemik Arteriyel Tansiyon Verileri

Hastaların tansiyon verileri incelendiği zaman çalışma grubunun; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları sırasıyla 139,48±10,55 mmHg, 75,98±7,54 mmHg, 97,18±7,84 mmHg olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun ise sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları sırasıyla 124,85±7,46 mmHg, 69,20±5,54 mmHg, 106,23±6,03 mmHg olarak ölçülmüştür. Aort kapak sklerozu olan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; ortalama kan basıncı ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

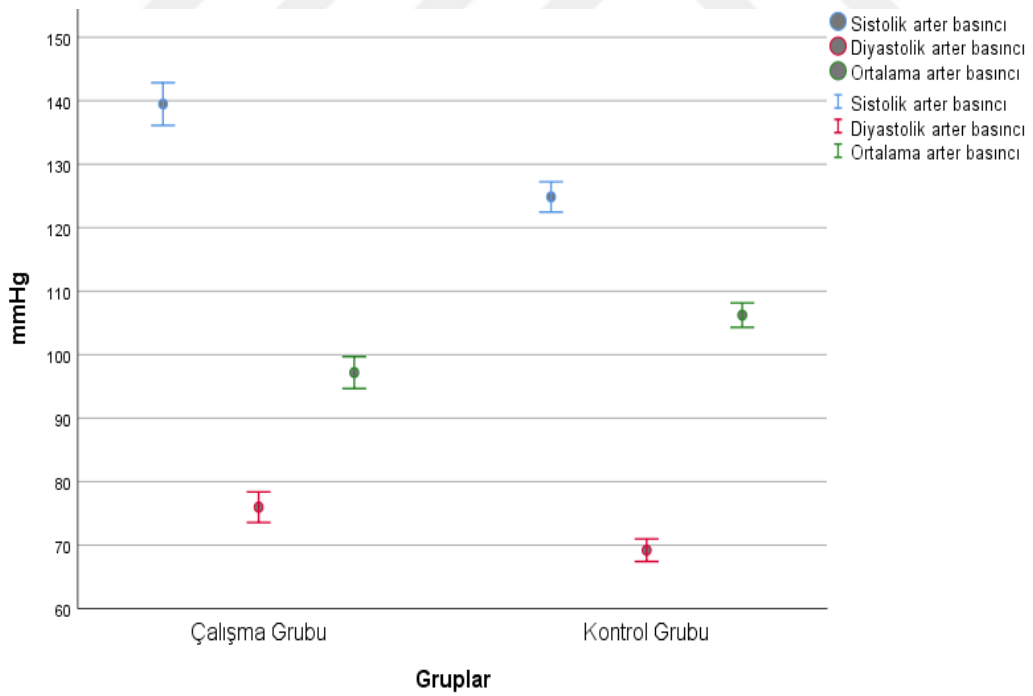
Tablo 9 Tansiyon verileri

Sosyodemografik Özellik	Çalışma Grubu (n=40)	Kontrol Grubu (n=40)	p
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	139,48±10,55	124,85±7,46	0,00
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	75,98±7,54	69,20±5,54	0,00
Ortalama Basınc (mmHg)	97,18±7,84	106,23±6,03	0,00

Ort±ss: Ortalama±Standart sapma ,P <0,05



Grafik 3 Tansiyon verileri grafiği



Grafik 4 Sistemik kan basıncı verilerinin karşılaştırılması

Hastaların tansiyon verileri ile sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10 Tansiyon verileri ile sosyodemografik verilerin karşılaştırılması

			Gruplar	
			Çalışma (n=40)	Kontrol (n=40)
Sistolik	Cinsiyet	Erkek (n=21)	137,18±9,92	123,20±8,81
		Kadın (n=59)	140,34±10,81	125,40±7,03
	Obezite Durumu	Obez (n=47)	139,23±10,58	124,29±7,14
		Obez değil (n=33)	139,93±10,87	125,47±7,94
	VKİ grupları	Normal Kilolu (n=14)	138,25±8,65	124,10±5,36
		Fazla Kilolu (n=19)	140,60±12,00	127,00±10,22
		Obez (n=30)	139,07±10,81	125,13±7,34
		İleri Obez (n=11)	139,00±9,23	121,00±6,85
		Morbid Obez (n=6)	140,00±13,54	128,00±0,00
Diastolik	Cinsiyet	Erkek (n=21)	74,82±6,99	66,10±4,38
		Kadın (n=59)	76,41±7,81	70,23±5,56
	Obezite Durumu	Obez (n=47)	75,38±7,18	69,29±5,56
		Obez değil (n=33)	77,07±8,32	69,11±5,68
	VKİ grupları	Normal Kilolu (n=14)	76,00±9,12	69,70±3,52
		Fazla Kilolu (n=19)	77,50±8,46	68,44±7,60
		Obez (n=30)	73,60±5,61	69,20±5,83
		İleri Obez (n=11)	76,67±6,86	68,60±5,41
		Morbid Obez (n=6)	79,20±11,00	74,00±0,00
Ortalama	Cinsiyet	Erkek (n=21)	95,55±7,04	104,10±6,80
		Kadın (n=59)	97,79±8,15	106,93±5,69
	Obezite Durumu	Obez (n=47)	96,65±7,65	105,90±5,67
		Obez değil (n=33)	98,14±8,38	106,58±6,54
	VKİ grupları	Normal Kilolu (n=14)	96,75±8,73	105,80±4,51
		Fazla Kilolu (n=19)	98,70±8,65	107,44±8,47
		Obez (n=30)	95,40±6,82	106,53±5,56
		İleri Obez (n=11)	97,50±6,83	103,20±6,14
		Morbid Obez (n=6)	99,40±11,32	110,00±0,00

Ort±ss: Ortalama±Standart sapma ,VKİ:Vucut kitle edeksi

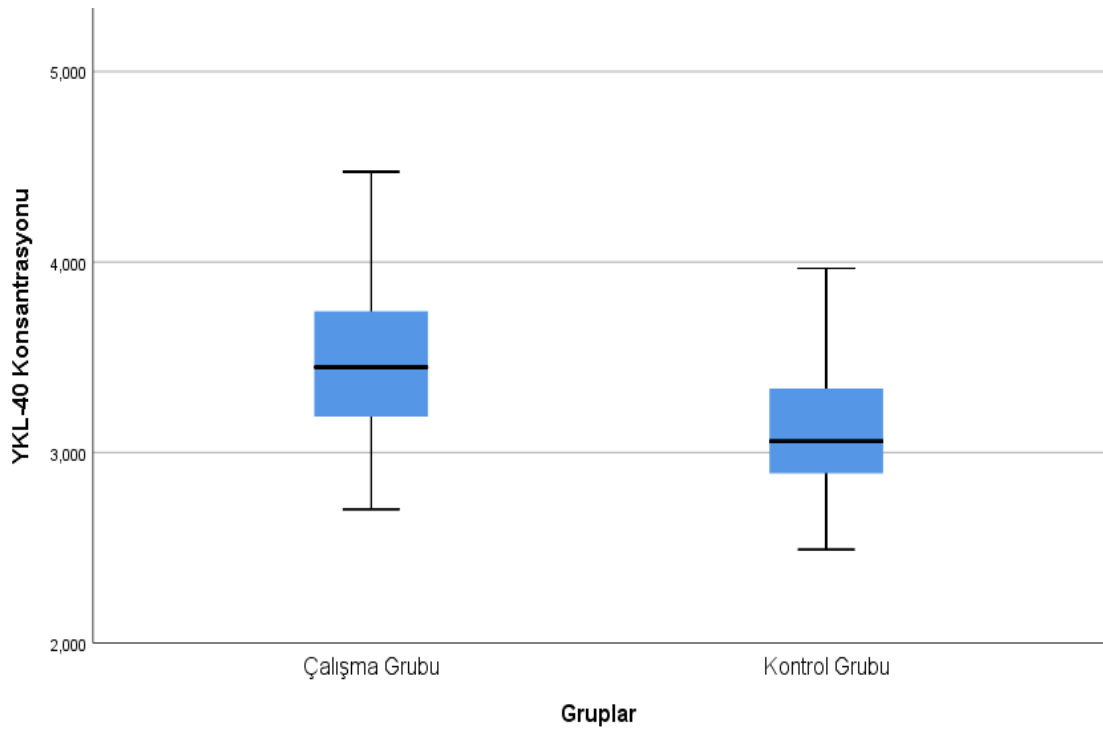
4.3 YKL-40 Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza katılan hastalardan aort kapak sklerozu tanısı alan 40 hastanın serum YKL-40 düzeyi ortalama $3,522 \pm 0,536$ ng/ml iken; kontrol grubunda değerlendirilen 40 hastadan alınan örneklerden elde edilen ortalama serum YKL-40 düzeyi $3,132 \pm 0,642$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Aort kapak sklerozu olan hastalarda YKL-40 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 11).

Tablo 11 YKL-40 verileri

Gruplar	YKL-40 (ng/ml)	p
Çalışma Grubu (n=40)	$3,522 \pm 0,536$	0,004
Kontrol Grubu (n=40)	$3,132 \pm 0,642$	

Ort±ss: Ortalama±Standart sapma, $P < 0,05$



Grafik 5 YKL-40 Konsantrasyonunun gruplar arası karşılaştırılması

Elde edilen YKL-40 verileri ile yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve ortalama kan basıncı (OKB) ölçümleri arasında anlamlı bir korelasyon elde edilmemiştir (**Tablo 12**).

Tablo 12 Aort kapak sklerozu olan hastalarda korelasyon tablosu

	Yaş	VKİ	SAB	DAB	OAB	YKL-40
Yaş(yıl)						
VKİ(kg/m ²)	0.467					
SKB(mm/Hg)	0.158	-0,086				
DKB(mm/Hg)	-0,001	0.028	0.640			
OKB(mm/Hg)	0.068	-0.029	0.869	-0.935		
YKL-40(ng/ml)	0.034	-0.120	0.286	-0.135	0.210	

VKİ:Vucüt kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı DKB:Diyastolik kan basıncı ,OKB:Ortalama kan basıncı

Aort kapak sklerozu tanısı almış hastalarda serum YKL-40 seviyesi ile cinsiyet ve VKİ grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13 Aort kapak sklerozu olan hastaların YKL-40 verilerinin değerlendirilmesi

		Çalışma grubu	P
Cinsiyet	Erkek (n=11)	3,675±0,507	0,209
	Kadın (n=29)	3,46±0,54	
Obezite Durumu	Obez (n=26)	3,563±0,561	0,691
	Obez değil (n=14)	3,446±0,496	
VKİ grupları	Normal Kilolu (n=5)	3,821±0,460	0,235
	Fazla Kilolu (n=6)	3,296±0,444	
	Obez (n=15)	3,707±0,670	
	İleri Obez (n=10)	3,380±0,232	
	Morbid Obez (n=4)	3,353±0,387	

Ort±ss: Ortalama±Standart sapma ,VKİ: Vucut kitle indeksi,p>0,05

5. TARTIŞMA

En son 2017 yılında yapılan Küresel Hastalık Yüğü çalışmasına göre,kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ölenlerin sayısı her yıl düzenli olarak artmaktadır. Dünya genelinde yapılan değerlendirmede 2007 yılında 100.000 nüfus içerisinde kardiyovasküler hastalıktan ölenlerin sayısı 218 iken, bu sayı 2017 yılında 232'ye yükselmiştir. Ayrıca aynı raporda 2016 yılında tüm dünyada 1. Sıradaki ölüm nedeni olan iskemik kalp hastalığının 2040 yılında aynı şekilde 1. Sırada olacağı tahmin edilmiştir(177). Yine aynı çalışmaya göre kalsifik aort kapak hastalığının1990 yılına göre %62,6 oranında arttığı görülmüştür(177).

YKL-40 proteini ilk defa 1992 yılında insan osteoblast hücre kültüründen izole edilerek tanımlanmıştır(114). YKL-40, üç N-terminal amino asidi, Y (türozin), K (lizin) ve L (lösin) ve 40 kDa'lık moleküler ağırlığı nedeniyle YKL-40 olarak adlandırılan bir plazma glikoproteindir. Damar duvarındaki lipit yüklü makrofajlar gibi inflame dokulardaki lokal enflamatuvar hücreler tarafından üretilir. YKL-40'ın keşfinin ardından klinik olarak birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda YKL-40 molekülünün kronik inflamasyon sürecinde aktif bir rol oynadığı ve inflamasyon sonucunda serum seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir(59). Ayrıca YKL-40, proliferasyon migrasyon, hücre sağkalımı ve anjiogenezis süreçlerinde rol oynayan bir glikoproteindir(59).

Aort kapak sklerozu klinik önemini oluşturan temel nokta,prognozu kötü semptomatik aort darlığının öncü lezyonu olmasıdır. Aort kapak sklerozu aort darlığına neden olmadığı, dolayısıyla hemodinamik olarak anlam taşımadığı koşullarda bile artmış kardiyovasküler olay; miyokard infarktüsü, anjina pectoris, konjestif kalp yetersizliği, inme, kardiyovasküler nedenli ölüm sıklığı ile ilişkili bulunmuştur

Aort kapak hastalığının tespit edilme sıklığı 65 yaş üzerindeki yetişkinlerde %21-29 oranındadır(7, 8). 85 yaşın üzerindeki bireylerde ise aort kapak sklerozu görülme

insidansı %48'e kadar çıkmaktadır(7). Aort kapak sklerozu, ilerlemesi durumundatoplumda %2-9 oranında görülen aort stenozu ile sonuçlanmaktadır. Aort kapak sklerozunun ilerlemesini engelleyecek veya durdurabilecek herhangi bir tedavi henüz mevcut değildir. Ancak bu süreçte etkili faktörler tam olarak ortaya çıkarılabilirse doğru tedavi protokelleri oluşturulabilir.

Literatür verileri tarandığında aort kapak sklerozu ile serum YKL-40 düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma mevcut değildir. Ancak yapılan çalışmalara göre YKL-40 kardiyovasküler hastalık için önemli bir parametredir ve hastalıklara bağlı ölüm riskini tahmin etmek için kullanılabilir(178).

Son yıllarda, yapılan bazı klinik çalışmalar, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda yüksek YKL-40 seviyelerini ve YKL-40 ile mortalite arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. Çalışmalar, yüksek YKL-40 düzeylerinin bağımsız olarak KAH varlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir(170, 171, 179). Bu bulgular,serum YKL-40 düzeylerinin hastalık ilerlemesinin yanı sıra hastalık varlığının kantitatif bir göstergesi olabileceğini göstermektedir(171).

Höbaus ve ark.'nın(180) yaptığı bir çalışmada periferik arter hastalığı olan 65 yaş üstü 365 hasta, 7 yıl boyunca takip edilmiştir ve serum YKL-40 düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. YKL-40 seviyeleri ile koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü ve inme arasında anlamlı bir ilişki çıkmamasına rağmen YKL-40 yüksekliğinin kardiyovasküler mortalite ve genel mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olduğu saptanmıştır. Çalışma kapsamında YKL-40 değerleri ile hastaların lipid profilleri karşılaştırılmıştır. Serum YKL-40 düzeyleri ile trigliserit ve HDL değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak daha yüksek YKL-40 düzeylerinde, LDL değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir(180).

Danimarka'da yaklaşık 96.000 katılımcının kardiyovasküler durumunun değerlendirildiği bir çalışmada 21.647 kişinin serum YKL-40 seviyeleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, artmış YKL-40 persentil kategorisi ile iskemik inme ve iskemik serebrovasküler hastalık riski artmıştır. İskemik inme için çok faktörlü olarak ayarlanmış tehlike oranı 1.99, iskemik serebrovasküler hastalık için 1.85, miyokard enfarktüsü için 1.28 ve iskemik kalp hastalığı için 1.23 idi.(181) Çalışma kapsamında kalsifik aort sklerozu hastalığı değerlendirilmemiş olsa da CAVD

için önemli risk faktörlerinden birisi olan hiperlipidemi ile YKL-40 ilişkisi değerlendirilmiştir. Serum YKL-40 düzeyinin artan persentil kategorisi ile birlikte trigliserit seviyeleri belirgin bir şekilde artmış olarak; total kolesterol seviyelerinin hafifçe artmasına rağmen LDL ve HDL bir miktar azalmış olarak tespit edilmiştir(181).

Yapılmış birçok çalışma, kalsifik aort kapak hastalığı ile hipertansiyonun ilişkisini ortaya koymuştur(7, 50). Hipertansiyon kalsifik aort kapak hastalığı riskini artıran bir risk faktörü olmakla birlikte bu hastalığa sahip bireyler incelendiğinde oldukça yüksek oranda hipertansiyon bulgusuna rastlanmaktadır.

Iwata ve ark.'nın(182) yaptığı bir çalışmada aort kapak kalsifikasyonu olan 737 birey sistemik tansiyonları açısından değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında hastaların 24 saatlik sistemik tansiyonları kaydedilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmışlardır; ileri aort kapak kalsifikasyonu olan hastalar ve düşük seviye aort kapak kalsifikasyonu olan hastalar olmak üzere. İleri seviye aort kapak kalsifikasyonu olan hastalarda hipertansiyon hastalığına daha fazla rastlanmıştır. Ancak antihipertansif ilaç kullanımı açısından düşük kalsifikasyon grubu ile ileri kalsifikasyon grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı, ileri seviye kalsifik aort kapak hastalığı olan grupta daha yüksek bulunmuştur ancak diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hem uyanıklık durumunda hem de uyku durumunda sistolik kan basıncı ileri kalsifikasyon grubunda daha yüksekken sadece uyku durumunda diyastolik kan basıncı ileri kalsifikasyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yani ileri kalsifikasyon grubunda yer alan hastaların diyastolik kan basıncı, geceleri daha fazla düşüş göstermektedir(182). Bu verilere göre çalışma sonucunda ileri kalsifikasyon ile sistolik kan basıncı arasında kesin bir ilişki mevcuttur.

Tastet ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada(183), aort stenozu olan 101 hasta 2 yıl kadar takip edilmiştir. Bu hastaların 67'sinde sistolik hipertansiyon varken, 34 hastada sistemik hipertansiyon yoktur. İki grup karşılaştırıldığında aort kapak kalsifikasyonu ve kalsifikasyon yoğunluğu açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ancak koroner arter kalsifikasyonu hipertansiyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(183).

Stewart ve ark.(7)65 yaş üstü 5201 katılımcı ile yaptıkları kardiyovasküler sağlık çalışmasında kalsifik aort kapağı risk faktörlerini ortaya koymuşlardır. 65 yaş üstünde

%26 oranında görülen aort kapak sklerozu, 75 yaş üstünde %37 oranında görülmektedir. 85 yaşın üstünde ise sklerozis görülme oranı %48'e kadar çıkmaktadır. En yüksek sklerozis görülme oranı 85 yaş üstü erkeklerde olup %52'dir. Çalışma sonucunda hipertansiyonun aort kapak sklerozu gelişmesinde riski %20 oranında artırdığı görülmüştür. Normal(n = 3,709) hasta grubu ile skleroz/stenoz (n = 1,405) hasta grubu karşılaştırıldığında sistolik kan basıncı skleroz grubunda daha yüksek iken diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Agno ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise aort kapak sklerozu ile hipertansiyonun ilişkisi incelenmiştir. Çalışma kapsamında 1624 hipertansif ve ek kardiyak hastalığı olmayan hasta incelenmiştir. Bu hastaların 152'sinde aort kapak sklerozu saptanmıştır. Aort kapak sklerozu saptanan hastalar ile normal olanları karşılaştırıldığında ise aort kapak sklerozu tanısı alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek oranda hipertansiyon görülmektedir. Ayrıca aort kapak sklerozu hastalarında hipertansiyon daha uzun yıllardır mevcuttu. Hastalık grubundakiler daha yüksek oranda antihipertansif ilaç ve lipid düşürücü ilaç kullanmaktaydılar. Çalışma sonucunda hipertansiyonun aort kapak sklerozu riskini artırdığı gösterilmiştir.

Olsen ve ark. Tarafından yapılan LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) alt çalışma grubunda(184) aort kapak sklerozu ile hipertansiyonun ilişkisi incelenmiştir. Çalışma kapsamında aort kapak sklerozu olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda aort kapak sklerozu hastalarının sistolik kan basınçları daha yüksek olarak tespit edilirken diyastolik kan basınçları açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yine LIFE çalışması alt gruplarından birisinde(185)losartan ve atenolol kullanan iki hasta grubu arasında aort kapak sklerozu gelişme oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda, hastaların tansiyon verileri incelendiği zaman çalışma grubunun; sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları sırasıyla 139,48mmHg, 75,98mmHg ve 97,18mmHg olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun ise sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları sırasıyla 124,85 mmHg, 69,20 mmHg ve 106,23mmHg olarak ölçülmüştür. Aort kapak sklerozu olan hastaların sistolik ve

diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek; ortalama kan basıncı ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.01$).

Sistemik hipertansiyon, aort kapak kalsifikasyonu için bir risk faktörüdür.2013 Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği verilerine göre, hipertansiyon genel popülasyonun yaklaşık%30-45'inde mevcut görünmektedir ve yaşlanma ile prevalansı giderek artmaktadır(186). Bununla birlikte aort kapak sklerozu tanısı konmuş çoğu hastada sistemik hipertansiyon mevcuttur. Bizim çalışmamızda da sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sistolik kan basıncı, aort kapak sklerozu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ışığında sistemik hipertansiyonun aort kapak sklerozu gelişme insidansını artırdığını düşünmek daha doğru gibi görünmektedir.

Koos ve ark.'nın(187) yaptığı bir çalışmada aort kalsifikasyonu olan 52 birey incelemeye alınmış olup serum YKL-40 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre aort stenozu ile serum YKL-40 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ancak serum YKL-40 seviyesinin koroner skleroz durumunda anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir(187).

Tastet ve ark'.nın yaptığı bir çalışmada(183), tip 1 diyabet hastalarında YKL-40 düzeyi ile aterosklerozun ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında 152 tip 1 diyabet hastası ile benzer sosyodemografik özelliklerde 50 hasta karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda hasta grubunun %82'sinde ve kontrol grubunun %92'sinde karotis arter kalsifikasyonu saptanmamıştır. YKL-40 düzeyleri diyabet olan grupta anlamlı olarak daha yüksek iken karotis arter kalsifikasyonu olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında serum YKL-40 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir(188).

Burgmaier ve ark.(189) 2015 yılında romatoid arter hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile adiponektin, YKL-40 ve C-peptid düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir.54 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Koroner arter kalsifikasyonu olmayan 22 hasta ile koroner arter kalsifikasyonu saptanan 32 hasta karşılaştırıldığında kalsifikasyon saptanan grupta anlamlı olarak YKL-40 düzeyleri yüksek saptanmıştır. Adiponektin ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. C-peptid

düzeyleri kalsifiyasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksek çıkmasına rağmen iki grup karşılaştırıldığında en yüksek anlamlılığa sahip biyobelirteç YKL-40 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamıza katılan hastalardan aort kapak sklerozu tanısı alan 40 hastanın YKL-40 düzeyi ortalama 3,522 ng/ml iken; kontrol grubunda değerlendirilen 40 hastadan alınan örneklerden elde edilen ortalama YKL-40 düzeyi 3,132ng/ml olarak ölçülmüştür. Aort kapak sklerozu olan hastalarda YKL-40 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda, eko-kardiyografik olarak aort kapak sklerozu tanısı alan 40 hastanın serum YKL-40 değerleri benzer demografik özelliklerde olan 40 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek YKL-40 düzeylerine rastlanmıştır. Bu sonuç bize göstermektedir ki, çocukluk çağına yağlı çizgilenmeler olarak başlayıp ileri yetişkinlik döneminde aort kapak sklerozu durumuna dönüşen ve devamında aort stenozuna kadar ilerleyebilen bu kronik inflamatuvar süreçte YKL-40 düzeyleri artmaktadır.

Aort kapak sklerozu hastalığı endotel hücre ve bazal membran hasarı ile başlayan ve fibroza tabakasında lipid birikimi ile devam eden aktif bir süreçtir. Bu sürecin devamında inflamatuvar hücreler lezyona doğru göç etmekte ve makrofajlar lipidleri fagosite etmektedirler. Bu aşamadan sonra makrofajlar köpük hücreleri haline gelmektedir. Sonrasında ise osteogenik interstisyel hücrelerin de olaya dahil olmasıyla lezyon içerisinde kalsiyum birikmekte ve aktif inflamasyon durumu sürekli devam etmektedir. YKL-40'ın bu süreç içerisinde nasıl bir rol aldığı bilinmemektedir. Ancak YKL-40 vücutta inflamasyonun olduğu çoğu durumda yükselmektedir. YKL-40'ın yükselmesi ile beraber doku remodellingi uyarılmakta, hücresel sağkalım artmakta ve angiogenezis uyarılmaktadır. YKL-40 ayrıca damar stabilitesini artırmaktadır. YKL-40 makrofajlardan salınmakta ve yardımcı T hücrelerini uyarmaktadır. Bu bilgilerin hepsi bir arada değerlendirildiğinde, aort kapak sklerozu oluşma sürecinde rol oynayan makrofajlardan YKL-40 salgılandığı düşünülmektedir. Böylelikle serum YKL-40 düzeylerinin yükseldiği tahmin edilmektedir.

Aort kapak sklerozu hastalığının tanısı günümüzde ekokardiyografik olarak konmaktadır ve henüz bu hastalığın prognozunu tahmin etmek veya hastalığı takip etmek amacıyla kullanılan bir biyobelirteç mevcut değildir. AoKS hastalığının tedavisi olmasa da hastalığı önceden tahmin edebilmek ve prognozunu tahmin edebilmek için kullanılabilecek bir biyobelirteçe ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü AoKS hastalığına sahip bireylerin genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite oranları artmaktadır. Hastalığın prognozunun önceden tahmin edilebilmesiyle beraber düzeltilebilir risk faktörleri tedavi edilerek hastalığın insidansı düşürülebilecek ve belki de mortalite oranlarında düşüş sağlanabilecektir.

YKL-40 ile aort kapak sklerozunun ilişkisi çalışmamız ile ortaya konmuş olup AoKS hastalığının tanı ve takip aşamasında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre aort kapak sklerozu ile serum YKL-40 düzeyleri arasında bir ilişki mevcuttur.

Çalışmamızı planlarken, aort kapak sklerozu hastalarının serum YKL-40 düzeyleri ile hastalık varlığı arasında ilişkinin tespit edilmesi amacımıza ve hastalığın takibinde kullanılabilecek bir biyobelirtecini olup olmadığını saptamaktı.

Çalışma sonucumuzu destekliyecek aort kapak sklerozu ve YKL-40 ilişkisini inceleyen, daha geniş hasta popülasyonu ve daha fazla yaş aralığında randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların kardiyovasküler öykülerine ait daha fazla verinin incelendiği, tüm risk faktörlerinin bir arada değerlendirildiği ve aort kapak sklerozu ile ilgisi bulunmuş birçok biyobelirtecin aynı çalışmada değerlendirilmesi ile YKL-40'ın AoKS hastalığındaki yeri daha net aydınlatılabilir. Bu bulgular çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Baumgartner, H., et al., Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009;22; 1-23; quiz 101-2.
2. Bonow, R.O., et al., ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2006;114;84-231.
3. Shah, S.J., et al., Acute myocardial infarction in patients with versus without aortic valve sclerosis and effect of statin therapy (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol*, 2007;99;33-128.
4. Shively, B.K., et al., Flow dependence of valve area in aortic stenosis: relation to valve morphology. *J Am Coll Cardiol*, 1998;31;654-660.
5. Tolstrup, K., et al., Aortic valve sclerosis, mitral annular calcium, and aortic root sclerosis as markers of atherosclerosis in men. *Am J Cardiol*, 2002;89;1030-1034.
6. Tolstrup, K., M. Crawford, and C.A. Roldan, Morphologic characteristics of aortic valve sclerosis by transesophageal echocardiography: importance for the prediction of coronary artery disease. *Cardiology*, 2002. 98: p. 154-158.
7. Stewart, B.F., et al., Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*, 1997;29;630-634.
8. Lindroos, M., et al., Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*, 1993;21;1220-1225.

9. Osnabrugge, R.L., et al., Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62;1002-1012.
10. Cosmi, J.E., et al., The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*, 2002;162;2345-2347.
11. Small, A., et al., Biomarkers of Calcific Aortic Valve Disease. 2017;37;623-632.
12. Otto, C.M., et al., Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*, 1994;90
13. Torzewski, M., Enzymatically modified LDL, atherosclerosis and beyond: paving the way to acceptance. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018;23;1257-1271.
14. Davies, M.J., et al., Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*, 1993;69;377-381.
15. Kockx, M.M., Apoptosis in the atherosclerotic plaque: quantitative and qualitative aspects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998;18;1519-1522.
16. Proudfoot, D., et al., Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res*, 2000;87;1055-62.
17. Nishio, E., S. Arimura, and Y. Watanabe, Oxidized LDL induces apoptosis in cultured smooth muscle cells: a possible role for 7-ketocholesterol. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996;223; 413-418.
18. Lee, T. and L. Chau, Fas/Fas ligand-mediated death pathway is involved in oxLDL-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001;280;709-718.
19. Jovinge, S., et al., DNA fragmentation and ultrastructural changes of degenerating cells in atherosclerotic lesions and smooth muscle cells exposed to oxidized LDL in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997;17;2225-2231.

20. Bairati, A. and S. DeBiasi, Presence of a smooth muscle system in aortic valve leaflets. *Anat Embryol (Berl)*, 1981;16;329-340.
21. Della Rocca, F., et al., Cell composition of the human pulmonary valve: a comparative study with the aortic valve--the VESALIO Project. *Vitalitate Exornatum Succedaneum Aorticum labore Ingegnoso Obtinebitur. Ann Thorac Surg*, 2000;70;1594-1600.
22. Latif, N., et al., Expression of smooth muscle cell markers and co-activators in calcified aortic valves. *Eur Heart J*, 2015;36;1335-1345.
23. Jian, B., et al., Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg*, 2003;75;457-465.
24. Gerrity, R.G., The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol*, 1981;103;181-90.
25. Qin, X., et al., Matrix metalloproteinase inhibition attenuates aortic calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006;26;1510-1516.
26. Deguchi, J.O., et al., Matrix metalloproteinase-13/collagenase-3 deletion promotes collagen accumulation and organization in mouse atherosclerotic plaques. *Circulation*, 2005;112;2708-2715.
27. Aikawa, E., et al., Multimodality molecular imaging identifies proteolytic and osteogenic activities in early aortic valve disease. *Circulation*, 2007;115;377-386.
28. Tsukada, T., et al., HHF35, a muscle-actin-specific monoclonal antibody. I. Immunocytochemical and biochemical characterization. *Am J Pathol*, 1987;126; 51-60.
29. Pomerance, A., Ageing changes in human heart valves. *Br Heart J*, 1967;29; 222-231.
30. Klarin, D., et al., Genetic analysis in UK Biobank links insulin resistance and transendothelial migration pathways to coronary artery disease. *Nat Genet*, 2017;49;1392-1397.

31. Howson, J.M.M., et al., Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*, 2017;49;1113-1119.
32. Thanassoulis, G., et al., Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2013;368; 503-12.
33. Helgadottir, A., et al., Genome-wide analysis yields new loci associating with aortic valve stenosis. *Nat Commun*, 2018;9; 987.
34. Torzewski, M., et al., Lipoprotein(a) Associated Molecules are Prominent Components in Plasma and Valve Leaflets in Calcific Aortic Valve Stenosis. *JACC Basic Transl Sci*, 2017;2;229-240.
35. Bozbas, H., et al., Effects of serum levels of novel atherosclerotic risk factors on aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis*, 2007;16;387-393.
36. Gotoh, T., et al., Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol*, 1995;76;928-932.
37. Virmani, R., et al., Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;2;1262-1275.
38. Sary, H.C., Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000;2;1177-1178.
39. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002;105;1135-1143.
40. Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002;420; 868-74.
41. Freeman, R.V. and C.M. Otto, Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*, 2005; 111; 3316-3326.
42. New, S.E.P., E. Aikawa, and D.A. Towler, Molecular Imaging Insights Into Early Inflammatory Stages of Arterial and Aortic Valve Calcification. 2011; 108; 1381-1391.

43. Larsson, S.C., A. Wolk, and M. Bäck, Alcohol consumption, cigarette smoking and incidence of aortic valve stenosis. *J Intern Med*, 2017;282:332-339.
44. Larsson, S.C., et al., Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*, 2017;38:2192-2197.
45. Rahimi, K., et al., Elevated blood pressure and risk of aortic valve disease: a cohort analysis of 5.4 million UK adults. *Eur Heart J*, 2018;39:3596-3603.
46. Guerraty, M.A., et al., Relation of aortic valve calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study). *Am J Cardiol*, 2015;115: 1281-1286.
47. Katz, R., et al., Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*, 2006;113:2113-2119.
48. Agmon, Y., et al., Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001;38:827-834.
49. O'Brien, K.D., et al., Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996;16:523-532.
50. Lindroos, M., et al., Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*, 1994;15:865-870.
51. Aronow, W.S., K.S. Schwartz, and M. Koenigsberg, Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol*, 1987;59:998-999.
52. Otto, C.M., et al., Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med*, 1999;341:142-147.
53. Olsen, M.H., et al., Aortic valve sclerosis and albuminuria predict cardiovascular events independently in hypertension: a losartan intervention for endpoint-reduction in hypertension (LIFE) substudy. *Am J Hypertens*, 2005;18:1430-1436.

54. Taylor, H.A., Jr., et al., Relation of aortic valve sclerosis to risk of coronary heart disease in African-Americans. *Am J Cardiol*, 2005;9;401-404.
55. Moura, L.M., et al., Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007;4;554-561.
56. Cowell, S.J., et al., A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2005;352; 2389-97.
57. Chan, K.L., et al., Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*, 2010;121;306-314.
58. Dimitrow, P.P., M. Jawień, and A. Gackowski, The influence of statins on levels of calcification biomarkers in patients with aortic sclerosis or mild aortic stenosis. *J Heart Valve Dis*, 2011;20;18-22.
59. Lee, C.G., et al., Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol*, 2011;73;479-501.
60. Araujo, A.C., T. Souto-Padrón, and W. de Souza, Cytochemical localization of carbohydrate residues in microfilariae of *Wuchereria bancrofti* and *Brugia malayi*. *J Histochem Cytochem*, 1993;41;571-578.
61. Debono, M. and R.S. Gordee, Antibiotics that inhibit fungal cell wall development. *Annu Rev Microbiol*, 1994;48;471-497.
62. Fuhrman, J.A. and W.F. Piessens, Chitin synthesis and sheath morphogenesis in *Brugia malayi* microfilariae. *Mol Biochem Parasitol*, 1985;17;93-104.
63. Neville, A.C., D.A. Parry, and J. Woodhead-Galloway, The chitin crystallite in arthropod cuticle. *J Cell Sci*, 1976;21;73-82.
64. Shahabuddin, M. and D.C. Kaslow, Plasmodium: parasite chitinase and its role in malaria transmission. *Exp Parasitol*, 1994;79;85-88.
65. Burton, O.T. and P. Zaccane, The potential role of chitin in allergic reactions. *Trends Immunol*, 2007;28; 419-22.

66. Shibata, Y., et al., Oral administration of chitin down-regulates serum IgE levels and lung eosinophilia in the allergic mouse. *J Immunol*, 2000;164;1314-1321.
67. Da Silva, C.A., et al., Chitin is a size-dependent regulator of macrophage TNF and IL-10 production. *J Immunol*, 2009;182; 3573-3582.
68. Shahabuddin, M. and J.M. Vinetz, Chitinases of human parasites and their implications as antiparasitic targets. *Exs*, 1999;87;223-234.
69. Shahabuddin, M., et al., Transmission-blocking activity of a chitinase inhibitor and activation of malarial parasite chitinase by mosquito protease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993;90;4266-4270.
70. Dessens, J.T., et al., Knockout of the rodent malaria parasite chitinase pbCMT1 reduces infectivity to mosquitoes. *Infect Immun*, 2001;69;4041-4047.
71. Herrera-Estrella, A. and I. Chet, Chitinases in biological control. *Exs*, 1999;87; 171-184.
72. Palli, S.R. and A. Retnakaran, Molecular and biochemical aspects of chitin synthesis inhibition. *Exs*, 1999;87; 85-98.
73. Muzzarelli, R.A., Human enzymatic activities related to the therapeutic administration of chitin derivatives. *Cell Mol Life Sci*, 1997;53;131-40.
74. Nishimura, K., et al., Immunological activity of chitin and its derivatives. *Vaccine*, 1984;2; 93-99.
75. Suzuki, K., et al., Protecting effect of chitin and chitosan on experimentally induced murine candidiasis. *Microbiol Immunol*, 1984;28;903-912.
76. Nishimura, S., et al., Bioactive chitin derivatives. Activation of mouse-peritoneal macrophages by O-(carboxymethyl)chitins. *Carbohydr Res*, 1986; 146;251-258.
77. Shibata, Y., W.J. Metzger, and Q.N. Myrvik, Chitin particle-induced cell-mediated immunity is inhibited by soluble mannan: mannose receptor-mediated phagocytosis initiates IL-12 production. *J Immunol*, 1997;159;2462-2467.

78. Shibata, Y., et al., Alveolar macrophage priming by intravenous administration of chitin particles, polymers of N-acetyl-D-glucosamine, in mice. *Infect Immun*, 1997;6;1734-1741.
79. Strong, P., H. Clark, and K. Reid, Intranasal application of chitin microparticles down-regulates symptoms of allergic hypersensitivity to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Aspergillus fumigatus* in murine models of allergy. *Clin Exp Allergy*, 2002;32;1794-1800.
80. Chen, C.L., et al., The effect of water-soluble chitosan on macrophage activation and the attenuation of mite allergen-induced airway inflammation. *Biomaterials*, 2008;29; 2173-2182.
81. Reese, T.A., et al., Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*, 2007;447; 92-6.
82. Zhang, Y., H. Matsuo, and E. Morita, Cross-reactivity among shrimp, crab and scallops in a patient with a seafood allergy. *J Dermatol*, 2006;33;174-7.
83. Desjardins, A., et al., Occupational IgE-mediated sensitization and asthma caused by clam and shrimp. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96;608-617.
84. Bussink, A.P., et al., Evolution of mammalian chitinase(-like) members of family 18 glycosyl hydrolases. *Genetics*, 2007;177;959-70.
85. Funkhouser, J.D. and N.N. Aronson, Jr., Chitinase family GH18: evolutionary insights from the genomic history of a diverse protein family. *BMC Evol Biol*, 2007;7; 96.
86. Zhu, Q., et al., Functional specialization among insect chitinase family genes revealed by RNA interference. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008;105; 6650-6655.
87. Kzhyshkowska, J., A. Gratchev, and S. Goerdt, Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights*, 2007;2;128-146.
88. Zhu, Q., et al., Characterization of recombinant chitinase-like proteins of *Drosophila melanogaster* and *Tribolium castaneum*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2008;38; 467-477.

89. Hong, J.H., et al., Chitinase activates protease-activated receptor-2 in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008;3; 530-535.
90. Duru, S., M. Yücege, and S. Ardiç, Chitinases and lung diseases. *Tuberk Toraks*, 2013;61;71-75.
91. Bierbaum, S., et al., Polymorphisms and haplotypes of acid mammalian chitinase are associated with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005;17;1505-1509.
92. Pan, Y., et al., In silico identification of novel chitinase-like proteins in the silkworm, *Bombyx mori*, genome. *J Insect Sci*, 2012;12;150.
93. Register, T.C., C.S. Carlson, and M.R. Adams, Serum YKL-40 is associated with osteoarthritis and atherosclerosis in nonhuman primates. *Clin Chem*, 2001;47;2159-2161.
94. Hollak, C., et al., Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *The Journal of clinical investigation*, 1994;93; 1288-1292.
95. Huang, Q.S., et al., The GH18 family of chitinases: their domain architectures, functions and evolutions. *Glycobiology*, 2012;22;23-34.
96. Chupp, G.L., et al., A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med*, 2007;357;2016-2027.
97. Vega, K. and M. Kalkum, Chitin, chitinase responses, and invasive fungal infections. *Int J Microbiol*, 2012;12; 459.
98. Ober, C. and G.L. Chupp, The chitinase and chitinase-like proteins: a review of genetic and functional studies in asthma and immune-mediated diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9;401-408.
99. Cakır, G., et al., Serum chitotriosidase activity in pulmonary tuberculosis: response to treatment and correlations with clinical parameters. *Ann Lab Med*, 2012;32;184-189.

100. Aerts, J.M., et al., Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr*, 2008;97;7-14.
101. Boot, R.G., et al., Identification of a novel acidic mammalian chitinase distinct from chitotriosidase. *J Biol Chem*, 2001;9;6770-6778.
102. Chou, Y.T., et al., Kinetic characterization of recombinant human acidic mammalian chitinase. *Biochemistry*, 2006;45;4444-4454.
103. Zhu, Z., et al., Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science*, 2004;304,1678-1682.
104. Aronson, N.N. and B.A. Halloran, Optimum substrate size and specific anomer requirements for the reducing-end glycoside hydrolase di-N-acetylchitobiase. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006;70;1537-1541.
105. Lee, C.G., et al., Chitinase-like proteins in lung injury, repair, and metastasis. *Proc Am Thorac Soc*, 2012;9,57-61.
106. Meng, G., et al., Structure of human stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) reveals a saccharide-binding cleft with lower sugar-binding selectivity. *J Biol Chem*, 2010;285;39898-39904.
107. Areshkov, P.A. and V.M. Kavsan, Chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2, YKL-39) activates phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases ERK1/ERK2 in human embryonic kidney (HEK293) and human glioblastoma (U87 MG) cells. *Tsitol Genet*, 2010;4; 3-9.
108. Knorr, T., et al., YKL-39 (chitinase 3-like protein 2), but not YKL-40 (chitinase 3-like protein 1), is up regulated in osteoarthritic chondrocytes. *Ann Rheum Dis*, 2003;62;995-998.
109. Schimpl, M., et al., Human YKL-39 is a pseudo-chitinase with retained chito oligosaccharide-binding properties. *Biochem J*, 2012;446;149-157.
110. Gratchev, A., et al., Expression of Osteoarthritis Marker YKL-39 is Stimulated by Transforming Growth Factor Beta (TGF-beta) and IL-4 in Differentiating Macrophages. *Biomark Insights*, 2008;3;39-44.

111. Lok, I.H., et al., Variable expression of oviductin mRNA at different stages of human reproductive cycle. *J Assist Reprod Genet*, 2002;19;569-576.
112. Briton-Jones, C., et al., Regulation of human oviductin mRNA expression in vivo. *Fertil Steril*, 2001;7;942-946.
113. Kzhyshkowska, J., et al., Novel stabilin-1 interacting chitinase-like protein (SI-CLP) is up-regulated in alternatively activated macrophages and secreted via lysosomal pathway. *Blood*, 2006;107; 3221-3228.
114. Johansen, J.S., et al., Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res*, 1992;7;501-512.
115. Johansen, J.S., Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan Med Bull*, 2006;53; 172-209.
116. Fusetti, F., et al., Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem*, 2003;278;37753-37760.
117. Hakala, B.E., C. White, and A.D. Recklies, Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem*, 1993;26; 25803-25810.
118. Boot, R.G., et al., Cloning of a cDNA encoding chitotriosidase, a human chitinase produced by macrophages. *J Biol Chem*, 199; 270; 26252-26256.
119. Schultz, N.A. and J.S. Johansen, YKL-40-A Protein in the Field of Translational Medicine: A Role as a Biomarker in Cancer Patients? *Cancers (Basel)*, 2010;2; 1453-1491.
120. Lau, S.H., et al., Clusterin plays an important role in hepatocellular carcinoma metastasis. *Oncogene*, 2006;25;1242-1250.
121. Özdemir, E., T. Çiçek, and M.O. Kaya, Association of serum YKL-40 level with tumor burden and metastatic stage of prostate cancer. *Urol J*, 2012;9;568-573.
122. Johansen, J.S., et al., Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006;15;194-202.

123. Thöm, I., et al., Elevated pretreatment serum concentration of YKL-40-An independent prognostic biomarker for poor survival in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2010;116;4114-4221.
124. Shao, R., et al., Vascular heterogeneity and targeting: The role of YKL-40 in glioblastoma vascularization. *Oncotarget*, 2015;1;6.
125. Shao, R., et al., YKL-40, a secreted glycoprotein, promotes tumor angiogenesis. *Oncogene*, 2009;28;4456-4468.
126. Johansen, J.S., et al., Increased serum YKL-40 in patients with pulmonary sarcoidosis--a potential marker of disease activity? *Respir Med*, 2005;99;396-402.
127. Junker, N., et al., Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci*, 2005;96;183-190.
128. Junker, N., et al., Expression of YKL-40 by peritumoral macrophages in human small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2005;48;223-231.
129. Rehli, M., et al., Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem*, 2003;278;44058-44067.
130. Ober, C., et al., Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med*, 2008;358;1682-1691.
131. Sohn, M.H., et al., Genetic variation in the promoter region of chitinase 3-like 1 is associated with atopy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;179; 449-456.
132. Fach, E.M., et al., In vitro biomarker discovery for atherosclerosis by proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2004;3;1200-1210.
133. Rathcke, C.N., et al., YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care*, 2009;32; 323-328.
134. Nielsen, A.R., et al., Plasma YKL-40: a BMI-independent marker of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008;57;3078-3082.

135. Rathcke, C.N., J.S. Johansen, and H. Vestergaard, YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm Res*, 2006;55;53-59.
136. Vos, K., et al., Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*, 2000;5;544-558.
137. Kirkpatrick, R.B., et al., An abundantly secreted glycoprotein from *Drosophila melanogaster* is related to mammalian secretory proteins produced in rheumatoid tissues and by activated macrophages. *Gene*, 1995;153;147-154.
138. Volck, B., et al., Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001;9;203-214.
139. Verheijden, G.F., et al., Human cartilage glycoprotein-39 as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1997;40;1115-1125.
140. Vind, I., et al., Serum YKL-40, a potential new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 2003;38;599-605.
141. Kawada, M., et al., Chitinase 3-like-1 enhances bacterial adhesion to colonic epithelial cells through the interaction with bacterial chitin-binding protein. *Lab Invest*, 2008;88; 883-895.
142. Matsuura, H., et al., Role of breast regression protein-39 in the pathogenesis of cigarette smoke-induced inflammation and emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011;44;777-786.
143. Létuvé, S., et al., YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol*, 2008;181; 5167-5173.
144. Aris, R.M., et al., Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000;162;1674-1678.
145. Coffman, F.D., Chitinase 3-Like-1 (CHI3L1): a putative disease marker at the interface of proteomics and glycomics. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008;45;531-562.

146. Østergaard, C., et al., YKL-40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2002;9;598-604.
147. Nordenbaek, C., et al., YKL-40, a matrix protein of specific granules in neutrophils, is elevated in serum of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Infect Dis*, 1999;180;1722-1726.
148. Johansen, J.S., et al., Plasma YKL-40: a new potential marker of fibrosis in patients with alcoholic cirrhosis? *Scand J Gastroenterol*, 1997;32;582-590.
149. Nøjgaard, C., et al., Serum levels of YKL-40 and PIIINP as prognostic markers in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2003;39;179-86.
150. Johansen, J.S., et al., Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol*, 2000;32;911-20.
151. Saitou, Y., et al., Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol*, 2005;11;476-481.
152. Johansen, J.S., et al., YKL-40 in giant cells and macrophages from patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*, 1999;42;2624-2630.
153. Bojesen, S.E., J.S. Johansen, and B.G. Nordestgaard, Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin Chim Acta*, 2011;412;709-712.
154. Giordano, F.J., Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*, 2005;115;500-508.
155. Malinda, K.M., et al., Gp38k, a protein synthesized by vascular smooth muscle cells, stimulates directional migration of human umbilical vein endothelial cells. *Exp Cell Res*, 1999;250;168-173.
156. Nishikawa, K. and A. Millis, gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. *Experimental cell research*, 2003;287;79-87.
157. Boot, R.G., et al., Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19; 687-694.

158. Ma, C.Y., et al., Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 2018;131;1444-1449.
159. Nøjgaard, C., et al., Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 2008;19;257-263.
160. Rathcke, C.N., et al., Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. *Int J Cardiol*, 2010;143;35-42.
161. Kjaergaard, A.D., et al., Elevated plasma YKL-40, lipids and lipoproteins, and ischemic vascular disease in the general population. *Stroke*, 2015;46;329-335.
162. Thomsen, S.B., et al., Associations of the Inflammatory Marker YKL-40 with Measures of Obesity and Dyslipidaemia in Individuals at High Risk of Type 2 Diabetes. *PLoS One*, 2015;10;133.
163. Thomsen, S.B., et al., The Association between genetic variations of CHI3L1, levels of the encoded glycoprotein YKL-40 and the lipid profile in a Danish population. *PLoS One*, 2012;7;e47094.
164. Kologlu, T., et al., Chitotriosidase as a possible marker of clinically evidenced atherosclerosis in dyslipidemic children. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014;27;p. 701-708.
165. Tang, H., et al., YKL-40 induces IL-8 expression from bronchial epithelium via MAPK (JNK and ERK) and NF- κ B pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration. *J Immunol*, 2013;190;438-446.
166. Kucur, M., et al., Serum YKL-40 levels and chitotriosidase activity as potential biomarkers in primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Oncol*, 2008;26;47-52.
167. Tapia-Vieyra, J.V., B. Delgado-Coello, and J. Mas-Oliva, Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Arch Med Res*, 2011;48;12-26.
168. Finn, A.V., et al., Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010;30;1282-1292.

169. Chen, L., et al., YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E(-/-) mice fed a high-fat diet. *Heart Vessels*, 2019;34;1874-1881.
170. Wang, Y., et al., YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. *Scand Cardiovasc J*, 2008.425;295-302.
171. Kucur, M., et al., Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2007;185;391-396.
172. Thomsen, S.B., et al., Increased levels of the calcification marker matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovasc Diabetol*, 2010;9; 86.
173. Mathiasen, A.B., et al., Plasma YKL-40 in relation to the degree of coronary artery disease in patients with stable ischemic heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011;715;439-447.
174. Kim, H.M., et al., Potential association between coronary artery disease and the inflammatory biomarker YKL-40 in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2012;11;84.
175. Xie, F., et al., Chitinase 3-like 1 gene-329G/A polymorphism, plasma concentration and risk of coronary heart disease in a Chinese population. *Gene*, 2012;49;135-138.
176. Kjaergaard, A.D., et al., Elevated plasma YKL-40 levels and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*, 2010;685;672-680.
177. James, S.L., et al., Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 2018;39210159;1789-1858.
178. Johansen, J.S., et al., Plasma YKL-40 and Total and Disease-Specific Mortality in the General Population. *Clinical Chemistry*, 2010;5610;1580-1591.
179. Kastrup, J., et al., High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2009;30;1066-1072.

180. Höbaus, C., et al., YKL-40 levels increase with declining ankle-brachial index and are associated with long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial disease patients. *Atherosclerosis*, 2018;274;152-156.
181. Kjaergaard, A.D., et al., Elevated Plasma YKL-40, Lipids and Lipoproteins, and Ischemic Vascular Disease in the General Population. 2015;46;329-335.
182. Iwata, S., et al., Higher ambulatory blood pressure is associated with aortic valve calcification in the elderly: a population-based study. *Hypertension*(Dallas, Tex. : 1979, 2013;61;55-60.
183. Tastet, L., et al., Systolic hypertension and progression of aortic valve calcification in patients with aortic stenosis: results from the PROGRESSA study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2016;1;70-78.
184. Olsen, M.H., et al., Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension a LIFE substudy. *The American Journal of Cardiology*, 2005;95;132-136.
185. Olsen, M.H., et al., Effect of losartan versus atenolol on aortic valve sclerosis a LIFE substud. *The American Journal of Cardiology*, 2004;94;1076-1080.
186. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013;31;1281-357.
187. Koos, R., et al., The Inflammatory Marker YKL-40 is Associated With Coronary Artery But Not With Aortic Valve Calcification 2012;5; E2014.
188. Aguilera, E., et al., Relationship of YKL-40 and adiponectin and subclinical atherosclerosis in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus from a European Mediterranean population. *Cardiovasc Diabetol*, 2015;14;121.
189. Burgmaier, M., et al., Serum levels of C-peptide are associated with coronary artery calcification in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2015;35;1541-1547.

