



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Direktörü: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU

**PLASMA FETUİN-A DÜZEYİ İLE DİYABETİK OLMAYAN
HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI SIKLIĞI VE
YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ahmet KORKMAZ

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Timur SELÇUK**

UZMANLIK TEZİ

ANKARA–OCAK 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Direktörü: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU

**PLASMA FETUİN-A DÜZEYİ İLE DİYABETİK OLMAYAN
HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI SIKLIĞI VE
YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Ahmet KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. M. Timur SELÇUK

ANKARA–OCAK 2012

TEŞEKKÜR

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde görev yaptığım süre içerisinde;

Eğitimimde büyük emeği geçen; başta klinik şefim Doç. Dr. Ali ŞAŞMAZ'a, değerli hocalarım, Doç. Dr. ERDAL DURU ve Doç.Dr.HATİCE ŞAŞMAZ'a içtenlikle teşekkürü bir borç bilirim.

Klinik içerisindeki teorik ve pratik becerilerimin kazandırılmasında vermiş olduğu bilgi ve deneyimlerinin yanında eğitimimde çok önemli katkıları olan Doç. Dr. Timur SELÇUK, Doç. Dr. Orhan MADEN, Doç. Dr. Ahmet TEMİZHAN, Doç. Dr. Yücel BALBAY, Doç. Dr. Ahmet Duran DEMİR ve Doç. Dr. Ayça BOYACI'ya,

Ayrıca eğitimimde büyük emeği olan Doç. Dr. Dursun ARAS, Doç.Dr. Serkan TOPALOĞLU, Doç.Dr. Halil KISACIK ve Doç.Dr. Omac TÜFEKÇİOĞLU'na,

Bana emekleri geçen, kendileri ile beraber çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca her türlü fedakârlığı gösterip beni yetiştiren aileme ve son olarak her türlü desteğinden dolayı sevgili eşim FATMA GÜL'e ve canım oğlum ALİ TUNA'ya teşekkür ederim.

Dr. Ahmet KORKMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ATEROSKLEROZ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Patogenez.....	2
2.1.3. Normal Ater Duvarı.....	3
2.1.4. Ateroskleroz Patogenezini Açıklamaya Yönelik Hipotezler	4
2.2. ATEROGENEZDE ROL ALAN HÜCRELER	5
2.2.1. Endotel hücresi	5
2.2.2. Düz kas hücreleri.....	6
2.2.3. Makrofajlar	6
2.2.4. Trombositler	7
2.2.5. T-Lenfositleri.....	8
2.3. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDE ROL ALAN MADDELER	8
2.3.1. Adezyon molekülleri	8
2.3.2. Sitokinler ve İnflamasyon Mediatorleri	9
2.3.2.1. Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1).....	9
2.3.2.2. Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (MCSF)	9
2.3.2.3. İnterlökin-1 (IL-1)	10

2.3.2.4. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α)	10
2.3.2.5. Endotelin (ET).....	10
2.3.2.6. Nitrik Oksit (NO)	10
2.3.3. Büyüme Faktörleri.....	11
2.3.3.1. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör (PDGF)	11
2.3.3.2. Fibroblast Growth Faktör (FGF)	11
2.3.3.3. Transforming Growth Faktör beta (TGF- β)	11
2.3.3.4. Anjiyotensin II (Ang II)	12
2.4. ATEROGENEZDE TEMEL BASAMAKLAR.....	12
2.4.1. Endotel disfonksiyonu	12
2.4.2. LDL'nin oksidasyonu	13
2.4.3. Köpük hücre oluşumu	13
2.4.4. Lipid çekirdeğinin oluşumu.....	14
2.4.5. Fibröz başlık oluşumu	15
2.5. ATEROSKLEROTİK LEZYONLARI	16
2.6. KORONER ARTER HASTALIĞI	19
2.6.1. Risk Faktörleri	20
2.6.1.1. Cinsiyet ve yaş	21
2.6.1.2. Aile öyküsü	21
2.6.1.3. Hipertansiyon	22
2.6.1.4. Sigara.....	24
2.6.1.5. Dislipidemi	25
2.6.1.6. Diyabetes Mellitus-Metabolik sendrom	27
2.7. FETUİN-A (α 2-HEREMANS SCHMİD GLİKOPROTEİN)	28
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	31
3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME	31

3.2.1. Koroner anjiografi ve koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi:	32
3.2.2. Laboratuvar	33
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKLAR	42



KISALTMALAR

ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
AMİ	: Akut miyokart enfarktüsü
ANG II	: Anjiyotensin II
Ca	: Kalsiyum
Cx	: Sirkumfleks koroner arter
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ET	: Endotelin
FGF	: Fibroblast growth faktör
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekül-1
IFN	: Interferon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin 1
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
LAD	: Sol ön inen koroner arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MAC-1	: Makrofaj Antijen-1
MAK	: Mitral anular kalsifikasyon
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1

M-CSF	: Monosit koloni uyarıcı faktör
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NF-κB	: Nükleer Faktör κB
NO	: Nitrik Oksit
NSTEMİ	: ST Yüükselmesiz Miyokard infarktüsü
P	: Fosfor
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitörü
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGI2	: Prostoglandin I2
PKG	: Perkutan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner arter
SKB	: Sistolik kan basıncı
STEMİ	: ST Yüükselmeli Miyokard infarktüsü
TGF-β	: Transforming Growth Factor β
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
TxA₂	: Tromboksan A2.
USAP	: Unstabil angina pectoris
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: Von Willebrand faktör

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Ateroskleroz gelişiminde görülen lezyonların sınıflaması	19
Tablo 2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	20
Tablo 3. Yeni tanımlanan KAH risk faktörleri	21
Tablo 4. NCEP ‘‘The Adult Treatment Panel III’’kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı.....	32
Tablo 5. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grupların bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	34
Tablo 6. Klinik parametreler ile Gensini skoru ve Fetüin-A arasındaki ilişki.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Normal arter duvarının yapısı.....	4
Şekil 2.	LDL'nin aterogenezdeki işlevi	14
Şekil 3.	Aterosklerozun zamana göre seyri	17
Şekil 4.	Koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 5.	Fetuin-A düzeyi ile KAH ciddiyetini gösteren Gensini skoru arasındaki ilişki.....	36

ÖZET

Amaç: Fetüin-A negatif akut faz reaktanı olan, karaciğerde sentezlenen antiinflamatuvar bir glikoproteindir. Son dönem böbrek yetmezliği olan ve akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda düşük serum fetüin-A düzeylerinin kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda fetüin-A'nın koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırdık.

Metod: Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 127 hastanın serum fetüin-A düzeyleri ölçüldü. Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı varlığı (en az bir koroner arterde $\geq$ %50 darlık) ve yaygınlığı değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hastalardan %44.1 (n:56) 'inde anlamlı koroner arter hastalığı saptandı. KAH olan grupta yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti.

Ortalama fetüin-A düzeyi KAH olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($244.1 \pm 117.8 \mu\text{g/ml}$ vs $315.7 \pm 124.9 \mu\text{g/ml}$, $p:0.001$). Gensini skoru ile fetüin-A arasında anlamlı negatif birkorelasyon bulundu ($\rho: -0.363$, $p < 0.001$). Çok değişkenli analizlerde fetüin-A; yaş ($r: -0.292$, $p:0.001$), total kolesterol ($r:0.196$, $p:0.028$) ve LDL kolesterol ($r:0.204$, $p:0.021$) ile ilişkili iken, fetüin-A ile vücut kitle indeksi, HDL-kolesterol, trigliserid ve açlık kan şekeri ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Plasma fetuin-A konsantrasyonunda $1 \mu\text{g/ml}$ 'lik azalma KAH için 1.1 kat daha artmış risk ile beraberdi.

Sonuç: Serum fetüin-A düzeyleri, koroner arter hastalığı olanlarda anlamlı derecede düşüktür. Koroner ater hastalığının yaygınlığı, ciddiyeti arttıkça serum düzeyleri azalan fetüin-A KAH için yeni bir belirteç olabilir.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olan etyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı ilerleyici bir inflamatuvar hastalıktır. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Erkeklerde koroner arter hastalığı sıklığı bayanların yaklaşık dört katıdır. Genç yaşlarda bu oran sekiz katına kadar çıkmaktayken, ileri yaşlarda ise erkek ve kadında neredeyse eşit oranda koroner arter hastalığı gözlenir.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de iki milyon koroner arter hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın KAH'dan öldüğü tahmin edilmektedir ¹. TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur.

Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda yaş, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve aile öyküsü gibi KAH için başlıca risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki KAH prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH'ın nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarla bu kompleks sürecin başlama ve ilerlemesinde rol oynayan inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyon ile ilgili yeni risk faktörleri tanımlanmaya başlanmıştır.

Fetüin-A karaciğerde sentezlenen aterosklerozun değişik evrelerinde rol alan antiinflamatuvar bir glikoproteindir. Aynı zamanda vasküler kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetüin-A'nın kardiyovasküler olaylardaki yerine bakıldığında, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda düşük fetüin-A düzeyinin artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır.^{2,3} Yine düşük fetüin-A düzeyinin akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren hastalarda da mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{4,5} Bizim çalışmamızın amacı; fetüin-A'nın koroner aterosklerozun varlığı ve yaygınlığının belirlenmesindeki rolünü ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz çocukluk yaşlarında başlayan, ilerleyen dönemlerde orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu veren progresif, multifaktöriyel bir hastalıktır. Büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını tutar. Başlangıç lezyonu endotel disfonksiyonu olan, esas olarak lipid çekirdek ve fibröz kapsülden oluşan, makrofaj ve T hücreleri gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonunun olduğu fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir durumdur.⁶

2.1.1. Epidemiyoloji

Ateroskleroz, insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm ve sakatlık nedenidir.⁷ Kardiyovasküler hastalıklar genel popülasyonda yaygın olarak görülmekte ve özellikle 60 yaş üstü erişkinleri etkilemektedir. Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler hastalıklar, koroner kalp hastalıkları ve inme nedeniyle ölüm oranı artmaktadır. Ancak 1990'dan sonra artış hızı yavaşlamıştır.⁸ Koroner kalp hastalıkları kardiyovasküler hastalıkların %30-50 sini oluşturmaktadır. Her yıl dünya genelinde 19 milyondan fazla insanın akut kardiyak olay (akut koroner sendrom veya ani kardiyak ölüm) geçirdiği tahmin edilmektedir. Bu sayı ABD'de 1 milyon, Türkiye'de 300 000'den fazladır. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle de ateroskleroz toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir.^{1,9}

2.1.2. Patogenez

Ateroskleroz; aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Ateroskleroz, arter

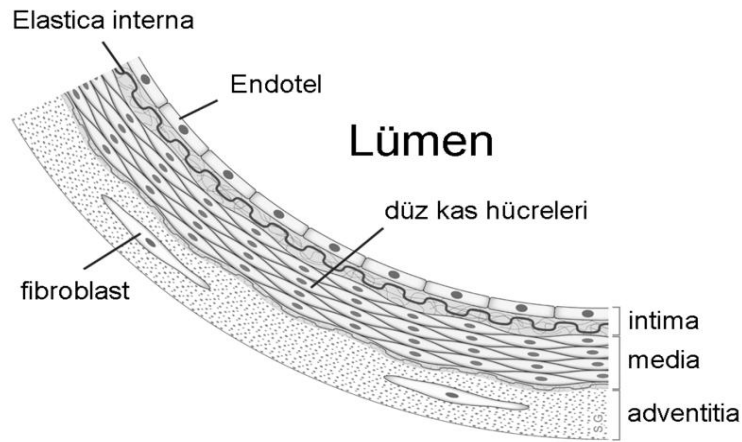
yatağının içinde tipik olarak yatkın bölgelerde, fokal olmaya meyillidir. Örneğin, koroner dolaşımda, aterosklerozun tıkalı hastalığının olduğu yerlerden biri LAD (proksimal sol ön inen arter)'dir. Aynı şekilde, ateroskleroz renal arterin proksimal bölümünü, beynin ekstrakraniyel dolaşım yatağı ve karotislerin ayrılma noktalarını tercih etmektedir. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir.^{10,11} Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörleri hastalığın ortaya çıkışına eğilimini artırmaktadır. Ateroskleroz özellikle dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin aterosklerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pektorisine neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin aterosklerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskekiye yol açmaktadır. Periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermitant kladikasyoya, ekstremiteler beslenmesinde tehlikeye ve daha uç noktalarda gangrene neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iskekiye ortaya çıkmaktadır.¹²

2.1.3. Normal Ater Duvarı

Aterosklerotik sürecin daha kolay anlaşılması için normal damar duvar yapısının bilinmesi önemlidir. Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En iç lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intima tabakasını oluşturur.¹³ Diğer memelilerden farklı olarak, insan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır. İntima tabakası, medya tabakasından internal elastik membran ile ayrılır.¹⁴ Bu tabakayı oluşturan ve yukarıda sıralanan temel öğeler arter yatağının her kesiminde aynı olsada, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir.^{13,15} Farklılığın düzeyini, kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. Farklılaşmadaki amaç, kan akımını yatağın her bölümünde en iyi düzeyde tutmaktır. İntima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler arterlerin dallanarak ayrılma yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir. Akımın fiziksel etkisi ile intimada tek tek bulunan düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikan üretirler.

Kalınlaşmış bölgelerde, bebeklik yaşlarından başlayarak az da olsa makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak dikkat çekici özellik, aterosklerozun daha çok bu bölgelere yerleşiyor olmasıdır. Fakat arter yatağının birçok yerinde var olan intima kalınlaşmalarının hepsinin aterosklerotik lezyonlara dönüşmemesi nedeniyle, bunları aterosklerozun ön değişiklikleri olarak kabul etmek yerine, ateroskleroza yatkın bölgeler olarak tanımlamak daha doğru olur.^{16,17}

Orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur.¹¹ Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan (büyük damarları besleyen damarlar) ve sinir uçlarından oluşur.^{11,16}



Şekil 1. Normal arter duvarının yapısı

2.1.4. Ateroskleroz Patogenezini Açıklamaya Yönelik Hipotezler

Ateroskleroz esasen intimal tabakanın hastalığı olup patogenezinde değişik hipotezler öne sürülmüştür.

1. *Hasara yanıt hipotezi*: Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla ateroskleroz başlamaktadır. 2. *Klonal teori*: Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi ateroskleroza başlatan primer olaydır. 3. *İnfeksiyon teorisi*: *C. pneumoniae* veya virüsler gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır.

Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotez, hasara karşı cevap hipotezidir.^{18,19} Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır.¹⁸ Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olabilirler. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur.^{16,19}

2.2. ATEROGENEZDE ROL ALAN HÜCRELER

2.2.1. Endotel hücresi

Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen, trombüs oluşumuna dirençli bir yüzey, pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının üretiminden sorumlu metabolik olarak etkin bir dokudur.²⁰ Normal endotel yüzeyi prostasiklin (PGI₂) ile nitrik oksit (NO) salgılar. NO, endotelin koruyucu işlevinde çok önemli bir rol üstlenmektedir. Güçlü antiagregan etkisi nedeniyle, trombositlerin endotel yüzeyinde kümeleşmesini engeller. Anti-inflamatuvar özelliği ise ateroskleroza, her evrede, engelleyici bir etki göstermesini sağlar. NO, bu etkisi ile adezyon moleküllerinin endotel yüzeyinde belirmesini, lipidlerin endoteli geçişini ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler.^{21,22}

Endotelde hasara neden olan başlıca faktörler hiperlidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi, enfeksiyonlar ve immün mekanizmalardır. Endotel hücre fonksiyonlarındaki bozuklukların ortaya çıkışı aterosklerozdaki histolojik özelliklerin bulunmasından daha önce saptanır. İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin oluşması aterogeneizde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır. Endotel hücre hasarı sonunda subendotelyal intimada makrofaj birikimi olur. Makrofaj ve endotel hücrelerinden açığa çıkan büyüme faktörleri ile düz kas hücrelerinde aktivasyon veya proliferasyon görülür.^{23,24}

2.2.2. Düz kas hücreleri

Normal arter duvarının medya tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerozdaki fibroproliferasyon olayı intimaya yakın bölgelerdeki düz kas hücrelerinin fenotipik modülasyonudur. Düz kas hücrelerinin değişiminde ilk olay endotel ve makrofaj kaynaklı kemotaktik faktörlere cevap olarak internal elastik laminadaki migrasyondur.²⁰ Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve insülin benzeri büyüme faktör-1 (IGF-1) düz kas hücre proliferasyonunda önemli rol oynarlar. Ras proteinleri, G proteinleriyle ilgili membrana bağlı sinyal iletim proteinleridir ve bunlar büyüme faktörü reseptör komplekslerini artırarak değişik hücre içi efektörlere (mitojen aktive edici protein kinaz ve nükleer faktör κ) dönüşürler.^{25,26} Bu efektörlere yanıt olarak düz kas hücrelerinde aktivasyon ve proliferasyon görülür. Düz kas hücreleri makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosit edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücrelerini oluştururlar.

2.2.3. Makrofajlar

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Aterosklerotik plakta yoğunlukla bulunurlar. Monositleri kandan intimaya çeken güç,

okside LDL partiküllerinin uyarıcılığı ile oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Bunlardan en iyi bilineni makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1)'dir. MCP-1, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofaj tarafından salgılanır. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'ün etkisiyle makrofaja dönüşür. M-CSF de yine okside LDL'nin uyarıcılığı altında endotel hücrelerince de salgınır.²⁰ Makrofajlar bir kez lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok biyolojik madde salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını, aynı zamanda bağ doku sentezini uyarırlar.²⁷ Köpük hücrelerini oluşturan asıl hücreler makrofajlardır. Daha önce endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonunu makrofajlar tamamlar. Bu oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülünün üzerindeki Apo-B proteini, "scavenger" (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüştürler. Düz kas hücreleri üzerinde de "scavenger" reseptörler vardır ama aterosklerotik plaktaki esas fagositik hücreler yine de makrofajlardır. Makrofajlar "scavenger" reseptörler aracılığı ile okside LDL'yi fagosit edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri, kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesiyle, "scavenger" reseptörlerde bir "down" regülasyon olmadığından, depolanma işi hücrenin ölümüne dek sürer. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür.^{20,27}

Aterosklerotik plaktaki makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemektedir. Ancak etkilenmiş makrofajlarda apoptozis sık görülür. Ölen hücrelerin içeriği plağın çekirdeğine katılır ve böylelikle plağın büyümesine katkıda bulunur. Daha seyrek olarak, plak üzerindeki endotelin sıyrılmasıyla kana karışarak dalak ve lenf düğümleri tarafından temizlenirler.

2.2.4. Trombositler

Trombositler çekirdeksiz hücreler olup protein üretememelerine karşın içerdikleri granüllerde çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar.²⁰ Aterosklerozda endotel bütünlüğünün kaybolduğu bölümlerdeki irreversible adezyonda rol oynarlar. Bu adezyonda, birbirinden ayrı platelet reseptörleri rol alır. Bu reseptörler integrinler, glikoprotein kompleksi 1b/V-IX,

IIB/IIIA ve polimerik plazma glikoproteini *von-Willebrand* faktör (vWF)'dür. Adezyondan sonra aktive plateletler PDGF, FGF, TGF ve platelet kaynaklı endotel hücre büyüme faktörü (PDECGF) açığa çıkarılır. Bunların damar duvarındaki profilerasyonu artırma etkisi vardır. Ayrıca plateletler serotonin ve tromboksan-A2 gibi vazoaktif maddeleri salgılayarak aterosklerozda önemli rol oynarlar. Yine de, trombositlerin asıl etkisi, aterosklerozun bu erken evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun tehlikeli bir komplikasyonu olan trombus oluşumundadır.^{20,28,29}

2.2.5. T-Lenfositleri

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4 hem de CD8 hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogeneğinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerinde rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T-lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olduklarının bilinmesi ve aterosklerotik plakta T-lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması da bu kanıyı desteklemektedir. Yine de bugüne kadar olası antijenlerin gösterilmesi mümkün olmamıştır. Ancak yapılan bazı çalışmalar, okside LDL'nin temel antijenik yapılardan biri olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya koymuştur.²⁰

2.3. ATEROSKLEROZ PATOGENEZİNDE ROL ALAN MADDELER

2.3.1. Adezyon molekülleri

Normal endotel hücreleri, özellikle ürettikleri NO aracılığı ile lökositlerin tutunmasına direnç gösterirler. Buna karşılık endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte hücrelerin yüzeyinde daha çok adezyon molekülü belirmeye başlar. İmmünoglobulin üst ailesinden olan VCAM-1 ve ICAM-1 gibi moleküller lökositlerin endotel hücresine daha kolay tutunmasına yol açarlar. Endotel hücreleri dışında VCAM-1 ve ICAM-1'in düz kas hücrelerinde de bulunduğu gösterilmiştir. Bunlar aracılığı ile lökositler ile düz kas hücrelerin etkileşmesi sonucunda, düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu uyarılır.²⁰

Selektinler proteinler yerine karbonhidrat ve glikopeptidlere bağlanır. Endotel, lökosit ve trombositler üzerinde bulunan selektinlerin yoğunluğu TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin uyarısı ile artar. Bu olay, lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve oradan da subendotelyuma geçişini sağlar. Glikoprotein yapısında olan integrinler hücrelerin birbirlerine ya da çevrelerindeki yapılara sıkıca tutunmalarını sağlar.²⁰

2.3.2. Sitokinler ve İnflamasyon Mediatörleri

2.3.2.1. Monosit/makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1)

Makrofajlardan, düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden ekspresse olabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinde TNF- α , IL-12, IFN, okside LDL ve endotoksinlerin etkisiyle MCP-1 mRNA düzeyinde artış görülür. Muhtemelen MCP-1 geni endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda gen ekspresyonu için gerekli olan fonksiyonel nükleer faktör kappa bağlayıcı bölüm içerir.³⁰ Son çalışmalarda minimal okside LDL'nin nükleer faktör $\kappa\beta$ 'nin potent aktivatörü olduğu gösterilmiştir. Aterosklerotik plaklardan özellikle makrofajdan zengin bölgelerde MCP-1 mRNA artmıştır. Düz kas hücrelerinde ve monositlerde ekspresse olan MCP-1 adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle eder. Bu da aterosklerotik lezyonlara makrofaj katılımını sağlar.³¹

2.3.2.2. Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (MCSF)

Dolaşımdaki monosit ve doku makrofajlarının hayatlarının devamı için gereklidir. MCSF monosit fonksiyonlarını potansiyalize eder ve değişik uyarılara bağlı olarak endotel hücreleriyle düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Aterogenez sırasındaki lokal MCSF üretimi makrofajların hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yardım eder. Ayrıca *scavenger* reseptörlerinin ekspresyonunda ve apoprotein- E'nin sekresyonunda artma gibi özel makrofaj fonksiyonlarını sağlar. Derin subendotel tabakadaki yetersiz MCSF miktarı köpük hücrelerin ölümünden ve nekrotik alanların gelişiminden de sorumludur.³²

2.3.2.3. İnterlökin-1 (IL-1)

Endotel hücre fonksiyonlarını fibrinolizi inhibe ederek, prokoagülan moleküllerin ekspresyonunu arttırarak ve adezyon moleküllerini uyarak etkiler. IL-1, ayrıca PDGF ve FGF üretimiyle ilişkili olarak düz kas hücrelerindeki proliferasyonu uyarır. IL-1 MCP-1, MCSF, FGF ve IL-6 gibi sitokinleri ve büyüme faktörlerini kodlayan birçok genin ekspresyonunu da aktive eder. IL-1 düz kas hücrelerinde prostaglandin ve nitrik oksit üretimine neden olur.³³

2.3.2.4. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α)

Düz kas hücrelerinde proliferasyonu uyarır. TNF α adezyon molekülleri aracılığıyla monosit tanımlanmasını sağlar. Ayrıca bu plaklardaki neovaskülarizasyondan sorumludur.³⁴

2.3.2.5. Endotelin (ET)

Düz kas hücrelerinde ve endotel hücrelerinde proliferasyonu uyarır. Okside LDL endotel hücrelerinden ET üretimini arttırır. İlerlemiş aterosklerotik durumlarda dolaşımdaki ET düzeyleri yükselmiştir. Dolaşan monositler ile aktif makrofajlar için kuvvetli bir kemoatraktandır. Makrofajlar PDGF, IL-1 ve TNF- α oluşturarak da endotel hasarına yol açabilir.³⁵ Düz kas hücrelerinin ET ve NO gibi vazomodülatör ajanlara cevap veren kontraktıl tipi, ateroskleroz durumlarında büyüme faktörleri salgılayan sentetik tipe dönüşür. ET düz kas hücreleri üzerine mitojenik etkinlik gösterir. Bu mitojenik etki protein kinaz C yolu ile olmaktadır. ET, IGF, TGF ve EGF ile sinerjist olarak fibroblastlar üzerine proliferatif etki göstermektedir.³⁶

2.3.2.6. Nitrik Oksit (NO)

Bu molekül hem vasküler tonusu sağlar hem de plateletlerin agregasyonunu ve adezyonunu etkiler. NO düz kas hücrelerinde mitogenezi ve proliferasyonu

inhibe eder.³⁷ Sigara, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon NO üretimini ve sekresyonunu bozar. NO düzeylerinde azalma vasküler tonüsü değiştirir ve düz kas hücrelerindeki proliferasyonu azaltır. Aktif makrofajlardaki NO sentezine neden olan uyarılar oksidatif hasarı kolaylaştıran NO miktarında sürekli bir artışa neden olur.³⁷

2.3.3. Büyüme Faktörleri

2.3.3.1. Platelet Kaynaklı Büyüme Faktör (PDGF)

Düz kas hücreleri için en önemli mitojen olup düz kas hücreleri için monositler kadar kemotaktiktir. Ateroskleroz lezyonlarındaki makrofajlarda ve düz kas hücrelerinde PDGF gen ekspresyonu artmıştır. TGF- β ve IL-1 gibi değişik sitokinlerin etkisiyle oluşan düz kas hücrelerindeki proliferasyon PDGF tarafından ayarlanır.³⁸

2.3.3.2. Fibroblast Growth Faktör (FGF)

Hücrelerin proliferasyonunda, migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. FGF düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Ekstrasellüler matrikste de bulunur.³⁹

2.3.3.3. Transforming Growth Faktör beta (TGF- β)

Bu faktör doku tamirini başlatıp sona erdiren ana sitokin olup güçlü fibrinojenik bir moleküldür. TGF- β düz kas hücrelerinde proliferasyonu düzenler. Erken dönemlerde TGF- β antiproliferatif etki gösterebilir. TGF- β düz kas hücrelerinde büyümeyi uyarır. Bu etkiyi düz kas hücrelerinde PDGF mRNA ekspresyonu ve matriks sentezini arttırarak gösterir.⁴⁰ TGF- β düz kas hücrelerini ekstrasellüler matriksin birçok komponentinin üretimi için uyarır. Bunu da matriks

materyalini normal olarak azaltan enzimleri inhibe ederek gerçekleştirir. Sonuçta fibröz plakların gelişiminde ana etkiye sahiptir. TNF- α gibi TGF- β anjiyogenezisi provake eder ve neovaskülarizasyonu sağlar. Fibronektin düzeyini arttırarak düz kas hücrelerinde sentetik fenotipin ekspresyonuna neden olabilir.⁴¹

2.3.3.4. Anjiyotensin II (Ang II)

Vasküler dokularda hipertrofi ve proliferasyona neden olur. Düz kas hücrelerinde AT1 ve AT2 olmak üzere iki tane reseptörü vardır. AT1, Ang II ile bağlantılı olarak vazokonstriksiyonu sağlar. Aynı şekilde AT2 ise düz kas hücrelerinde proliferasyon ve migrasyon açısından daha önemli gözükmektedir. Ang II TGF- β 'nin ekspresyonunu arttırarak düz kas hücrelerinde inhibitör etki gösterir. Sonuçta Ang II ekstrasellüler matriksin komponentlerinin ekspresyonunu düzenler.⁴²

2.4. ATEROGENEZDE TEMEL BASAMAKLAR

2.4.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Koroner arter hastalığı açısından aile anamnezi pozitif olan kişilerin, koroner arterleri normal veya çok az hasta olsa bile, koroner arter kan akımı regülasyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu da mikrodolaşım düzeyinde koroner endotel disfonksiyonunun belirtisidir. Endotel disfonksiyonu ayrıca aile anamnezi pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, Tip 2 diyabeti olan hastaların birinci derece akrabalarında, insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda da gösterilmiştir.^{6,43}

Endotel disfonksiyonu, okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle oluşur ve bir olaylar dizisi ile sonuçlanır. Normal endotelin fonksiyonlarındaki bozulmayla endotel bağımlı vazodilatasyon bozulur. NO yapım ve salgılanması azalır, bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır. Endotelin düzeyinin artmasıyla vazokonstriksiyon gelişir. Endotel hücrelerinde, yıkımının azalması

nedeniyle, asimetrik dimetilarginin düzeyi artar ve bu da NO sentezini inhibe eder. Hücre yüzeyinde VCAM-1, ICAM-1 ve PECAM-1 gibi adezyon moleküllerinin düzeyi artar ve endotel disfonksiyonunun olduğu bölgelere lökositlerin tutunması kolaylaşır. PGI₂ üretiminin azalması sonucu, endotel hücresine bağlı protein C etkinleşmesinde düşüş, tromboplastin üretiminin ve PAI-1 salgılanmasının artması sonucunda trombus oluşumuna eğilimli bir durum oluşur.^{6,43}

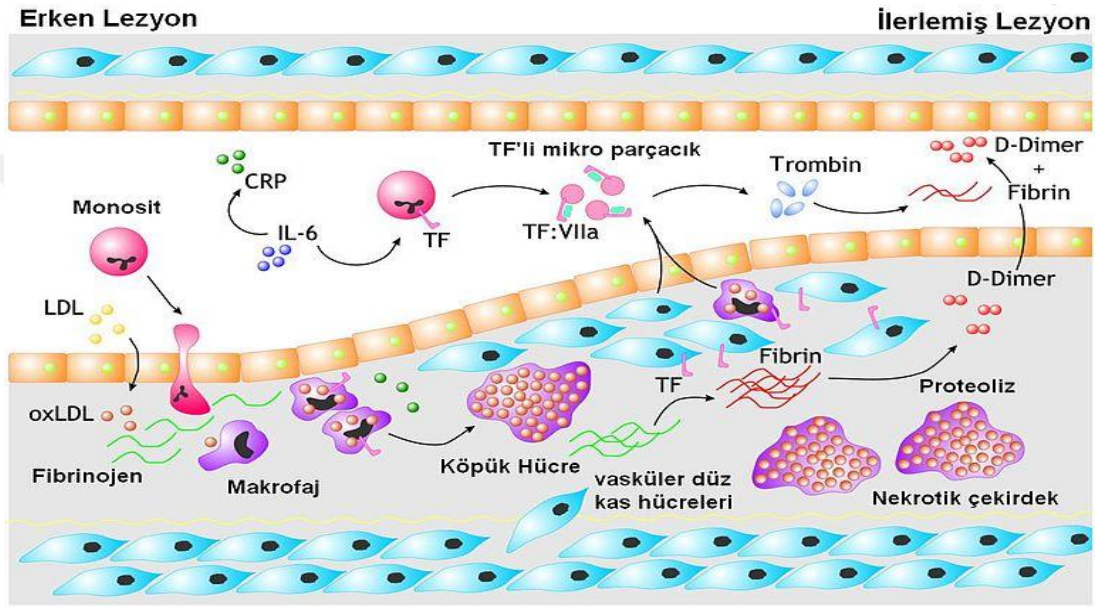
2.4.2. LDL'nin oksidasyonu

Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki LDL endotel hücreleri tarafından oluşturulan engeli geçerek endotel altında birikmeye başlar. Buradaki matrikste bulunan proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar, LDL ile etkileşerek birikimini sağlarlar. LDL'nin intimada kalış süresinin uzaması, oksidasyonuna olanak sağlar. Makrofajlardaki LDL reseptör sayısı az olduğundan okside olmamış LDL'nin fagosit edileme hızı düşüktür. İntimada matrikse bağlı olarak tutulmakta olan LDL, endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlar tarafından okside edilirler. İlk aşamada LDL yapısındaki apo B 100 değişmez. Bu lipoprotein partiküllerine çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir. Bu mmLDL, MCP-1 yapımını uyararak bölgeye daha çok monosit göçüne neden olur. Oksidasyonu tamamlanmış okside LDL'de apo B 100 de değişmiştir. Bu lipoprotein de monosit ve lenfositler için kemotaktik maddelerin yapımını uyarır, aynı zamanda apo B 100'ün de yapısı değiştiği için immünolojik olayların başlamasını tetikler.^{6,20,43}

2.4.3. Köpük hücre oluşumu

LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücresinde olur. Oluşan mmLDL'nin aterosklerozun patogenezindeki rolünden daha önce bahsedilmişti. mmLDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malonildialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir. Malonildialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirerek lipoprotein molekülünü, makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlerce daha kolay tanınabilecek yönde şekillendirir.

Böylelikle makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo eder. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir down regülasyona neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofaj köpük hücreleri, $\text{TNF-}\alpha$ ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgılar. Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu hücreler de okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücreleri oluşturur (Şekil 2).^{6,20,43}



Şekil 2. LDL'nin aterogenezdeki işlevi

2.4.4. Lipid çekirdeğinin oluşumu

Erken evredeki lezyonlarda lipid çoğunlukla hücre içindedir. Ancak hücre dışı aralıkta da elektron mikroskopuyla görülebilecek kadar az miktarda lipid damlacıkları bulunur. Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstraselüler lipidin olası iki kaynağı vardır: Dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir.^{6,20,43}

Köpük hücre oluşumunda rol alan iki hücre tipinin, yani makrofaj ve düz kas hücresinin yaşam süresi bilinmemektedir. Ancak ileri lezyonlarda düz kas hücre proliferasyonunun oldukça sınırlı olduğu gösterilmiştir ki, bu da bu hücrelerin uzun ömürlü olduklarını düşündürmektedir. Buna karşılık makrofajların aterosklerotik plaklarda çoğaldıkları ve dolaşımdaki monositlerin de sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Bu yüzden plaktaki makrofaj sayısının kontrolsüz olarak artmasını engelleyen faktörün hücre ölümü olduğu fikri mantıklı görünmektedir. Nitekim ilerlemiş aterosklerozda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir.

Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin de etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra TNF- α 'nın rolü vardır. Aktif plakta lipid çekirdek çevresinde metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri vardır. Metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımından sorumludur. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşama da lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.^{20,43}

2.4.5. Fibröz başlık oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Bu faktörler aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilir. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerinin sentezlenmesini de uyarırlar. TNF- β da güçlü bir bağ dokusu sentezi uyarıcısı olmasına rağmen, bugüne dek bulunan en güçlü düz kas hücresi proliferasyonu inhibitörüdür. TNF- β , aktiflenmiş makrofaj ve trombositlerden salgılanır. Stimülatör ve inhibitör bu maddeler arasındaki etkileşim, düz kas hücrelerinin proliferatif cevabını belirler.^{20,43}

Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer yandan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işlemleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır.^{20,43}

Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir. Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın vulnerabilitesini (zedelenebilirliğini), bir başka deyişle, komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etkindir. Şöyle ki, fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, fibröz başlık ne kadar inceyse, yırtılmaya o kadar yatkın ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır.^{20,43}

İmmün mekanizmalar, plak vaskülarizasyonu ve enfeksiyonlar da diğer aterosklerotik olayların aktivasyonunda ve yaygınlığının belirlenmesinde rol oynayan faktörlerdir.

2.5. ATEROSKLEROZUN LEZYONLARI

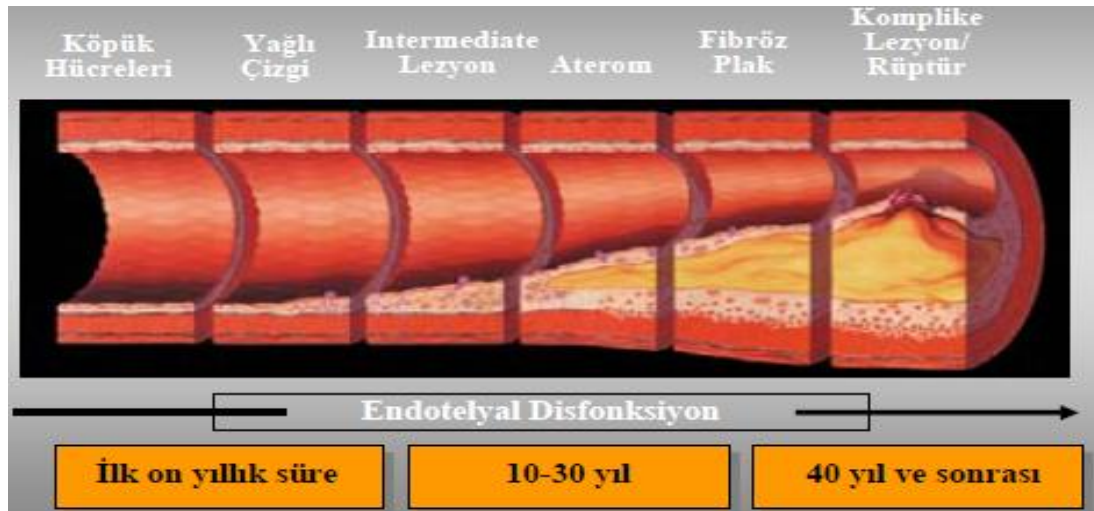
Yağlı çizgi: On yaşındaki çocuklarda bile görülebilen ateroskleroz lezyonudur. Makroskopik olarak bakıldığında damar lümeninde sarı alanlar olarak görülürler. Bu görünümü, endotel altında birikmiş olan, içleri yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleri verir. Bu evrede, lipidlerin lezyona girişi ile çıkışı arasında dinamik bir denge vardır. Örneğin kan LDL düzeyinin azaltılması ile lezyona göç eden lipid miktarı azalırken çıkan lipid düzeyi artar ve lezyon geriler. Yerinde sadece bir skatris dokusu kalır. Buna karşılık lezyona giren LDL düzeyi çıkandan fazla ise lezyon sonraki evrelere ilerler. Yağlı çizgilerin gerek koroner arterlerdeki gerekse sistemik arterlerdeki yerleşimlerinin daha ileri evredeki ateroskleroz lezyonları ile aynı olması, bu lezyonların bir bölümünün ilerlediklerinin kanıtı sayılmaktadır.²⁰

Yağ çizgilerinin esas hücresel elemanı, içi yağ damlacıkları ile dolu köpük hücreleridir. Bir kez köpük hücresi oluştu mu, bunun hangi hücreden kaynaklandığını söylemek güçtür. Ancak monoklonal antikorlar ile yapılan

çalışmalarda bunların çoğunluğunun makrofajlar olduğu, geri kalanının ise düz kas hücreleri ve T-lenfositlerden kaynaklandığı bilinmektedir.^{20,43}

Yaygın intima kalınlaşması: İntimada, bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. T-lenfositler, makrofajlar ve hücre dışı lipid birikintileri öbür elemanlarıdır.

Fibröz plak: Ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimidir. Makroskopik olarak beyaz renklidir. Lümene doğru büyür ve lümeni kritik düzeyde daraltırsa klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Mikroskopik olarak bu lezyonda da büyük miktarlarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümandeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri ekstrasellüler matriks yapma yeteneği olan onarıcı fenotiptedir. Bir plakta fibröz başlığı onarma yeteneği bir tek bu hücrelerde vardır. Fibröz başlıkta düz kas hücrelerinin yanında kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glukozaminoglikanlar bulunur. Fibröz başlığın hacminin bütün plağın hacmine oranı, ya da daha basit bir deyişle kalınlığı, oluşacak klinik durumları belirlemede en önde gelen etmendir.^{20,43}



şekil 3. Aterosklerozun zamana göre seyri

Plakların durağan yapıda olduğu kabul edilirse lezyonların makroskopik ve mikroskopik görünümüne göre yapılan bu sınıflama yeterli görülebilir. Ancak ateroskleroz lezyonlarının dinamik bir yapısı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Amerikan Kalp Birliği (AHA) ateroskleroz lezyonlarının tipleri ve evrelerini 1995 yılında yeniden tanımlamıştır. Buna göre lezyonlar ilerleme süreci göz önüne alınarak 8 tipe ve 5 evreye ayrılmaktadırlar.^{20,44,45}

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür. Yıllar içinde ilerleyebilirler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler. Tip I lezyon içi yağ damlacıkları ile dolu makrofaj kökenli köpük hücrelerinden oluşur. Tip II lezyonda hem makrofajlar hem de düz kas hücreleri ve bunların yanında hücre dışı lipid birikintileri de vardır. Tip III'te düz kas hücrelerinin çevresinde bağ dokusu, fibriller ve yağ birikintileri bulunur.

Evre 2: Bu evrede artık bir plak oluşmuştur. Bu plağın ille de damar lümenini kritik düzeyde daraltması gerekmez. Ancak lipid içeriğinin fazla olması nedeniyle bu plak hasar görmeye (komplike olmaya) açıktır. Bu evrede iki tip lezyon görülür. Tip IV lezyonda yukarıda sıralanan hücresel elemanlar yanında fibröz doku ile karışmış çok miktarda hücre dışı lipid birikintileri vardır. Tip V'de ise ortada, hücre dışı yağdan oluşan lipid çekirdek ve bunun üzerinde ince bir fibröz başlık vardır. Evre 2 akut fazlar olan 3 ya da 4'e ilerleyebilir.

Evre 3: Akut komplike olmuş tip VI lezyonları içerir. Tip IV ya da V lezyonların hasar görmesi ile oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs lümeni tam olarak tıkayabileceği gibi küçük de olabilir. Hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve daha tıkayıcı lezyon türleri olan tip VII ya da VIII lezyonlar oluşur. Bu döneme evre 5 denir. Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır. Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır.⁴⁶ Tip VII ve VIII lezyonlar damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturdıkları için angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik

dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşmuşsa klinik bulgu vermeden sessiz kalabilir.

Evre 4: Bu evrede de akut komplike olmuş tip VI lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3’tekilerden farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Tıkayıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4’teki lezyonlar, damar lümenini daraltıcı-tıkayıcı fibrotik tip VII ve VIII’e dönüşebilirler. Bu lezyonlar evre 5’in tipik lezyonlardır.

Tablo 1. Ateroskleroz gelişiminde görülen lezyonların sınıflaması

	Histolojik Sınıflama	Çıplak Gözle Görünüm
Tip I lezyon	Erken Lezyon	-
Tip II lezyon	Progresyon eğilimli erken lezyon	Yağlı çizgi
Tip II lezyon	Preaterom	İntermediate lezyon
Tip IV lezyon	Aterom	Fibröz plak
Tip V lezyon	Fibroaterom	Fibröz plak
Tip VI lezyon	Hemorajik / Trombotik lezyon	Komplike lezyon
Tip VII lezyon	Kalsifik lezyon	Kalsifiye plak
Tip VIII lezyon	Fibrotik lezyon	Fibröz plak

2.6. KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Son yıllardaki tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen akut koroner sendromlar gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmekte ve hatta gelişmekte olan ülkelerde de önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴⁷ Türkiye’de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da giderek artmaktadır.⁴⁸

Koroner kalp hastalığı Avrupa ülkelerinde 45 yaş üzerindeki erkeklerde ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olarak yer almaktadır. Doğu

Avrupa ülkelerinde batının 5 katına kadar varabilen bir sıklıkla karşılaşılmakta olup yine batıda mortalite düşmesine karşılık doğuda yükselme eğilimindedir. Bunda rol oynayan başlıca etkenler düşük sosyoekonomik gruplarda kötü beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımının ve şişmanlığın daha fazla olmasıdır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem verilerine göre Türkiye’de yaklaşık 2 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde %0.51, kadınlarda ise %0.33’tür.¹ Hemen hemen tüm miyokard enfarktüsleri, koroner ateroskleroz üzerine yerleşmiş bir koroner trombus zemininde gelişir. Neden %99 oranında aterosklerozdur. %1 oranında non-aterojenik koroner arter hastalığı nedenleri sorumlu gösterilebilir.

2.6.1. Risk Faktörleri

Ateroskleroz adölesan dönemde yağlı çizgiler ile başlar, erken erişkin dönemde aterosklerotik plağa döner ve trombotik oklüzyon ile daha ileri yaşlarda akut koroner olaylara yol açar. Koroner arterler ve diğer arteriyel yataklar içinde aterosklerotik plak gelişimi için risk oluşturan çeşitli faktörler vardır.⁴⁹ Koroner arter hastalığı nedeniyle ölenlerde en az bir risk faktörü varlığı %87-100 arasında bulunmuştur. Bu faktörlere göre bireylerin koroner olay geçirme riskinin tahmin edilmesinde kullanılabilen bazı kılavuzlar geliştirilmiştir.⁵⁰ Majör risk faktörleri yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içiciliği, KAH için aile öyküsü, diyabet ve dislipidemidir. Bunlar dışında son zamanlarda tanımlanan yeni risk faktörleri de tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Değiştirilemez faktörler	Değiştirilebilir faktörler	Diğer faktörler
Yaş	Sigara	Diyabet Obezite
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein Lipoprotein-a
Etnik grup	Dislipidemi	Sosyal sınıf Psikososyal çevre
Aile öyküsü	Yaşam tarzı	A tipi kişilik Alkol Östrojenler Enfeksiyonlar

Tablo 3. Yeni tanımlanan KAH risk faktörleri

FİBRİNOJEN	Fosfolipaz A₂
PAI-1	IL-6
F-VII, F-VIII, V-WF	TNF-α
Hs-CRP, Adinopektin, ADMA vb.	NF-κB
Myeloperoksidaz	Anjiogenik büyüme faktörleri (VEGF,PIGF,HGF)

2.6.1.1. Cinsiyet ve yaş

Erkek hastalarda koroner atreskleroz kadınlara göre daha çok görülür. Kadınlarda ise menapoz döneminden sonra belirgin bir artış gösterir. Bu cinsiyet belirginliği siyah ırka göre beyazlarda daha da fazla olmaktadır.⁵¹ Yaşları 25-64 arasında olan 14786 kişinin izlendiği bir çalışmada erkekle kadınlara göre koroner kalp hastalığı insidansı üç kat ve mortalite beş kat daha yüksek bulunmuştur.^{50,51} Koroner kalp hastalığında cinsiyete bağlı bu değişkenliği kardiyovasküler risk faktörlerinin, özellikle de HDL/total kolesterol oranı ve sigara içiciliğinin kadın erkek arasında farklılık göstermesinden kaynaklanmaktadır. Ateroskleroz erken yaşlarda başlayan ve sonuçları orta yaşlarda ortaya çıkan bir durumdur. Çalışmalar aterosklerozun 10 yaşlarında başlayabileceğini 30-35 yaşın üzerinde ise damar lümenini daraltacak seviyelere kadar ilerleyebileceğini göstermektedir.^{50,51} Klavuzlarda yaş için sınır erkekte ≥ 45 yaşında olma, kadında ≥ 55 yaşında veya menopoz gelişmiş olması olarak verilmiştir.

2.6.1.2. Aile öyküsü

Aile öyküsü özellikle ailede genç yaşlarda prematüre aterosklerozu gelişen birey olması koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür.^{52,53} Koroner arter hastalığı riskinin araştırıldığı Framingham çalışmasının alt kolunda 8 yıllık takipte 2302 erkek ve kadının 243'ünde (%11) kardiyovasküler olay gözlenmiş, ebeveynlerinden en az birinde prematür kardiyovasküler hastalık gözlenen bireylerde belirgin olarak kardiyovasküler olay riskinin arttığı saptanmıştır.⁵⁴ Yaşa göre

düzeltilmiş risk oranı erkek için 2.6, kadın için 2.3 olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri dışlandıktan sonra bile aile öyküsünün halen anlamlı risk artışına neden olduğu saptanmıştır. Koroner aterosklerozun bazı aile gruplarında daha fazla görüldüğü bir gerçektir. Tam açıklıkla gösterilememesine rağmen genetik bir yatkınlığın olduğu, ayrıca buna ailenin sosyoekonomik yapısının, beslenme alışkanlığının ve diğer risk faktörlerinin de etki ettiği söylenebilir.⁵¹ Klavuzlarda aile öyküsü için KAH varlığı yaşı, birinci derece erkek akrabalar için < 55 yaş, birinci derece kadın akrabalar için < 65 yaş sınır değeri olarak verilmiştir.

2.6.1.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı kaynaklı mortalite ve inmeyi de içeren kötü kardiyovasküler sonlanım ile ilişkilidir. Bir risk faktörü olarak hipertansiyon hakkındaki süregelen karmaşa, riskin değişen tanımına ve yıllardır klinikte öğretilenin aksine, sistolik kan basıncı ve nabız basıncının diyastolik kan basıncından çok daha önemli olduğunun anlaşılmasına bağlıdır.

Günümüzde birçok epidemiyolojik çalışma, risk belirleme stratejilerini belirgin bir şekilde değiştirerek, sistolik ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler risk faktörü oluşturmadaki ortak katkısını göz önünde tutmaktadırlar.⁵⁵ Özellikle sistolik hipertansiyonun, en az diyastolik kan basıncı kadar total kardiyovasküler mortalite ve inme üzerinde önemli etkisi vardır. Bu etkiler, yaşlı kişiler ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlar arasında daha da büyük olmaktadır. İzole sistolik hipertansiyon, ayrı bir patofizyolojik durum olan azalmış arteriyel elastisite nedeniyle oluşan kan basıncı yüksekliğini temsil eder. Bu durumun, artmış periferik rezistans veya ortalama arteriyel basınçta bir yükselme ile birlikte seyretmesi gerekmez. Framingham Kalp Çalışması'nda, yüksek normal kan basıncının bile (sistolik kan basıncı 130-139 mmHg, diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg) düşük düzeylerdeki ile kıyaslandığında kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat yükselttiği gösterilmiştir.⁵⁶ Vasküler duvar sertliğini temsil eden nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan miyokard enfarktüsü potansiyelini belirleyebilir.⁵⁷ Diyastolik ve sistolik kan basınçlarının farkı olan nabız basıncı, özellikle kalp yetmezliği olmak üzere

kardiyovasküler olayların bağımsız bir habercisidir.⁵⁸ Epidemiyolojik çalışmalarda genel populasyonda kan basıncı 110/75 mmHg'nin üzerine çıktığında kardiyovasküler riskin progresif olarak arttığı saptanmıştır.⁵⁹ Benzer bulgular bilinen koroner kalp hastalığı olanlarda da saptanmıştır. HOPE, EUROPA ve CAMELOT çalışmalarında yüksek riskli hastalarda kan basıncının daha önce önerilen hedef kan basıncı değerlerinin daha altına düşürülmesinin yararını göstermiştir.^{60,61}

Bu gözlemlere cevaben, Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) (Ulusal Bileşik komite) en son raporu, kilo kontrolü, sodyum kısıtlaması ile 'DASH'diyet uygulaması, potasyum ve kalsiyumdan zengin yiyeceklerin alımının artırılması, alkol tüketiminin günde 35 ml'nin altına indirilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasının önemini vurgulamaya devam ediyor. Bununla beraber, JNC VII, kan basıncı için yeni bir sınıflandırma önermektedir. Buna göre, normal kan basıncı, erişkinde sistolik 120 mmHg ve diyastolik 80 mmHg'nin altı ve "pre-hipertansiyon" sistolik kan basıncı 120–139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 80–89 mmHg olarak tanımlanmıştır. Prehipertansif evrede farmakolojik tedavi, sadece diyabet, renal disfonksiyon veya bilinen vasküler hastalık gibi diğer majör komorbiditelerin birlikte görüldüğü durumlarda endikedir. Bunun aksine, evre 1 hipertansiyonu (sistolik kan basıncı 140–159 mmHg veya diyastolik kan basıncı 90–99 mmHg) ve evre 2 hipertansiyonu (sistolik kan basıncı >160 mmHg veya diyastolik kan basıncı >100 mmHg) olanlarda farmakolojik tedavi zorunludur. Hemen hemen tüm hipertansiflerde, hiponatremi veya gut hastalığı olanlar dışında, tiyazid tipi bir diüretik ilk seçenek ilaç olmalı ve diüretikler her çoklu ilaç kombinasyonunun içinde yer almalıdır. Belirgin hipertansiyonu olan hastaların birçoğu, JNC VII'nin hedeflediği kan basıncına ulaşmak için iki veya daha fazla ilaca gereksinim duyacaktır. JNC VII ve ESC Arteriyel Hipertansiyon Klavuzu'na göre obez metabolik sendromu olan, aşikar diyabeti olan, inme-miyokard infarktüsü-renal disfonksiyon gibi klinik durumların bulunduğu yüksek risk gurubunu teşkil eden tüm hastalar için hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır.

2.6.1.4. Sigara

Sigara kullanımı tek başına en önemli değiştirilebilir koroner arter hastalığı risk faktörüdür. İskemik kalp hastalıkları, sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ını oluşturur. Buna %8'lik pasif içiciliğe maruz kalmayı da ekleyebiliriz. Günümüzde tüm dünyada sigara kullananların sayısı 1 milyara yakındır. Tüm dünyada, yaklaşık yarım milyon kişi sigaraya bağlı bir komplikasyondan dolayı hayatını kaybetmektedir.⁶² Araştırmacılar fark etmiştir ki sigara kullanmayanlar arasında bile, sigara dumanını solumak koroner riski artırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda günde 20 veya daha fazla sigara kullananların sigara kullanmayanlara oranla koroner kalp hastası olma riski 2-3 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu etkiler doza bağlıdır; günde en azından 1 ile 4 sigara kullanmak koroner arter hastalığı riskini artırır. Bu kadar az sigara kullanımı dahi miyokard enfarktüsü üzerinde büyük etki oluşturmaktadır ve sigara dumanını içine çekmediğini belirtenlerde dahi mortaliteye yol açabilmektedir.⁶³ Miyokard enfarktüsüne ek olarak, sigara kullanımı direkt olarak ani ölüm, aort anevrizması formasyonu, semptomatik periferik vasküler hastalık ve iskemik inme ile de ilişkilidir. Sigara kullanmaya devam etmenin tekrarlayan miyokard enfarktüsünde majör bir risk faktörü oluşturması da kaçınılmazdır.⁶⁴ Sigara kullanmak diyabetli bayanlarda daha da tehlikelidir.⁶⁵

Kan basıncı ve sempatik tonus üzerine olumsuz etkileri ve miyokardın oksijen temininde azalmanın yanı sıra sigara çeşitli mekanizmalarla aterosklerotik süreci hızlandırır. Sigara LDL 'nin oksidasyonunu artırır ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozar. Sigara hs-CRP, ICAM-1, fibrinojen, homosistein düzeylerinin yükselmesine, trombosit agregasyonuna ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunun artmasına neden olur. Sigara içenlerde koroner spazm sıklığı artmıştır ve ventriküler aritmiler için eşik düşmüştür.

Sigarayı bırakmak tek başına en önemli önleyici tedbirdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki sigarayı bırakmak koroner arter hastalığı mortalitesini sigara içmeye devam edenlere oranla %36 azaltmaktadır.⁶⁶ Bu etki, yaş, cinsiyet ve etnisite ile değişmemektedir. Yapılan bir analizde gösterilmiştir ki,

sigarayı bırakanlarda görülen fatal olmayan miyokard enfarktüsündeki azalma oranı, total kardiyovasküler mortalitedeki azalma ile hemen hemen aynıdır. Bu %35-40'lık risk azaltılması, hekimler arasında daha çok ilgi toplayan ikincil önleyici tedbirler olan aspirin, statin, beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımı kadar önemlidir. Aynı yarar hem hafif hem de ciddi sistemik aterosklerozlu hastalar için de geçerlidir.⁶⁷ Geniş kapsamlı yapılan popülasyon çalışmalarında, sigarayı azaltmanın, özellikle egzersiz ve diyet gibi yaşam stili değişiklikleri ile birlikte sağlığı iyileştirdiği gösterilmiştir.⁶⁸ Sigarayı bırakmanın faydaları ortada iken, sigarayı sadece azaltmanın yalnızca marjinal etkileri vardır.⁶⁹

2.6.1.5. Dislipidemi

Günümüzde ateroskleroz ile kolesterol arasındaki ilişki geniş ölçüde kabul görmektedir. Coğrafik olarak birbirinden farklı popülasyonlarda yapılan kesitsel çalışmalar serum kolesterol düzeyi ve koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

1950'lerde Framingham'da yapılan kohort çalışması kolesterol ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekledi. Total kolesterol ve KAH riski arasındaki ilişki, Multiple Risk Factor Intervention (MRFIT) Trial, Northwick Park Çalışması ve Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Kohortu gibi İngiltere ve Avrupa'da yapılan çalışmalarla ve daha sonra yapılan çalışma olan Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması ile kanıtlanmıştır.

Günümüzde, LDL-kolesterolü düşürmenin toplumun geniş bir kesiminde koroner olayları azaltacağı yönünde klinik deneylerle desteklenmiş çürütülemez deliller mevcuttur. İlk olarak rölatif kolesterol yüksekliği olan miyokard enfarktüsü geçirip sağ kalanlarda ve daha sonraları da bilinen aterosklerotik hastalığı olmayan ve ortalama kolesterol seviyelerine sahip kişilerde HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin faydaları klinik deneylerle gösterilmiştir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile yapılan büyük klinik deneylerde çalışılan popülasyonda total mortalitenin azaldığı kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, son zamanlarda yapılan iki

Çalışma olan REVERSAL (intravasküler koroner ultrason) ve PROVE-IT çalışmasında (klinik u noktalar), agresif olarak LDL kolesterolü azaltmanın orta düzeyde azaltmaya kıyasla faydaları gösterildi.⁷⁰

Yüksek kolesterol seviyeleri, her zaman gelecekte olabilecek kardiyovasküler olayların habercisidir. Birçok türde yapılan hayvan deneyleri, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz arasında anlamlı bir ilişki göstermiştir. LDL- kolesterol ve ateroskleroz biyolojisi hakkında edinilen bilgiler, LDL'nin ateroskleroz oluşumundaki yerini makul bir şekilde açıklar. Son olarak, LDL- kolesterolü düşürmek için geniş klinik deneylerde yapılan girişimler (safra asidi bağlayan reçineler, bağırsaktaki bypass cerrahileri, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) kardiyovasküler olaylarda azalma göstermiştir.

Son zamanlarda yapılan üç majör gözlemsel çalışmanın derlemesi, genç erişkin hayattaki kolesterol düzeyinin uzun süreli kardiyovasküler risk üzerine olan önemini vurguladı.⁷¹ Bu deliller, kardiyovasküler hastalıklar için risk yükünün genç erişkin hayattan itibaren başladığını ortaya koydu.

Yapılan bir çok çalışmada KAH riskinin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. Anjiyografik olarak saptanmış koroner arter hastalığı olan hastalar, günümüzde kullanılan kriterlerin tanımladığı gibi, düşük HDL ve yüksek LDL düzeylerine sahiptir. HDL'nin koroner ölümlere karşı olan koruyucu etkisi, bir ölçüde ters kolesterol transportu ile açıklanabilir. Buna göre HDL, kolesterolü damar duvarından taşıyıp periferik katabolizmasını hızlandırır. HDL aynı zamanda, antioksidan enzimleri taşıyarak, ateromatöz lezyonlarda aterogenez oluşumunu teşvik eden oksitlenmiş fosfolipidlerin düzeyini azaltır.

LDL'nin aterogenez oluşumundaki rolü üzerine bir çok delil olmasına rağmen, trigliseritlerin rolü halen kesin değildir. Bu karmaşıya birçok şey neden olmaktadır. Birincisi, trigliserit düzeyi HDL düzeyiyle ters olarak değişirken, kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerindeki HDL'den bağımsız etkisinin anlaşılması zordur. İkincisi kandaki trigliserit seviyesi diyetle bağlıdır. Arter duvarının çok düşük dansiteli lipoprotein gibi trigliseritten zengin lipoprotein

partiküllerine maruz kalması, ateroskleroz oluşumunu kamçılayan bir faktör olmasını sağlayabilir ki, bu da açlık lipid profilinde gözden kaçabilir. Trigliserit düzeylerinin bilinen ateroskleroz risk faktörleri (düşük HDL düzeyi, kontrolsüz diyabet, hipotiroidi) arasındaki sıkı ilişkisi ışığında, artmış trigliserit seviyesi bir kişinin genel risk değerlendirmesine dahil olmalı ve trigliserit düzeyindeki yüksekliğin nedenleri dikkate alınmalıdır.

2.6.1.6. Diyabetes Mellitus-Metabolik sendrom

Diyabetli hastalarda ileride kardiyovasküler olay gelişme riski, aynı yaş ve etnik gruba dahil diyabeti olmayanlarla kıyaslandığında 2 ila 8 kat artmakta, ve diyabetli hastalardaki tüm ölüm nedenlerinin 3/4'ünü koroner kalp hastalıkları oluşturmaktadır.⁷² Diyabetli kimseler sağlıklı kişilerle kıyaslandığında, hem büyük arterler hem de mikrovasküler dolaşımda daha büyük bir aterosklerotik yüke sahiptir. Diyabetli hastalarda ateroskleroz komplikasyonları görülme hızı hem birincil önlemler alındıktan hem de koroner girişimsel işlemlerden sonra artmaktadır. Bunların da ötesinde kardiyovasküler hastalık riski klinik diyabetin başlamasından önce artmaya başlar. Bu etkiler, etnik azınlık topluluklarında ve beraberinde diğer risk faktörlerini de taşıyan hastalarda katlanarak artmış, ve diyabetli ve diyabeti olmayan hastalarda subklinik hastalığı yansıtmaktadır. Durum böyle olunca, insülin rezistansı ve diyabet majör kardiyovasküler risk faktörleri arasında yerini almaktadır.

Hipergliseminin mikrovasküler hastalıklarla ilişkili olsa da, insülin rezistansı kendi başına ateroskleroz oluşumuna daha diyabet ortaya çıkmadan katkıda bulunur. Elimizdeki veriler insülin rezistansının aterotrombozda bağımsız bir risk faktörü olarak rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, glukoz intoleransı ve hipertrigliserideminin eşlik ettiği hiperinsülinemi, düşük HDL seviyesi, hipofibrinoliz, hipertansiyon, mikroalbuminüri, küçük yoğun LDL partiküllerinin hakim olduğu ve santral obeziteyi kapsayan metabolik sendromun araştırılması ve izlenmesi gerekliliğini ortaya koydu.

Metabolik sendromu olan tüm kişiler benzer riske sahip değildir ve bu nedenle diğer belirteçler klinik riski belirlemede yardımcı olur.⁷³ Ateroskleroz ve tip 2 diyabet ortak inflamatuvar temelleri paylaşır.⁷⁴ Sistemik metabolik anormalliklere ek olarak, hiperglisemi vasküler hasar ile ilişkili ilerlemiş glikolizasyon ürünlerinin birikimine neden olur.⁷⁵ Diyabetli hastalarda belirgin bir şekilde endotelial ve düz kas hücre fonksiyonları bozulmuştur ve bu hastalıkta, aterosklerozda kritik bir erken basamak olan, vasküler endotele lökosit adezyonunun artmış olduğu görülür.⁷⁶ Endojen fibrinoliz anormallikleri de diyabetik ve prediyabetik hastalarda mevcuttur ve plazminojen aktivatör inhibitörlerini hedefleyen terapiler hastalığı önlemede yeni bir yol olmuştur.⁷⁷ Bu etkiler, diyabetli hastalarda yaygın görülen endotel-bağımlı vazodilatasyon (nitrik oksit aracılı) bozukluğu ile birlikte, endotel hücre disfonksiyonu ve aterogenezin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır.

2.7. FETUİN-A (α 2-HERMANS SCHMID GLİKOPROTEİN)

Fetuin a ilk kez Pedersen tarafından tanımlanan 60 kDa ağırlığında karaciğerde sentezlenen yüksek konsantrasyona sahip bir serum proteindir. Fetuin-A fetal hayatta non kollajenöz kemik matriksinin majör komponentidir.⁷⁸ Kemik büyümesini ve remodelingini, TGF- β etkisini antagonize ederek yapar. Yetişkin dönemde kalsiyum ve fosfat presipitasyonunun majör inhibitörüdür ve ektopik kalsifikasyonu önleyerek kemik mineralizasyonunu regüle eder.^{79,80}

Fetuin-A negatif akut faz reaktanıdır. Potent bir antiinflamatuvar sitokin olup monosit-makrofaj deaktivasyonu, antifibrotik etki ve vasküler düz kas hücre apoptozis inhibisyonunda rol alır. Sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süper ailesinin bir üyesidir.^{81,82,83} Fetuin-A serum elektroforezinde en büyük α 2 bandını oluşturur. Fetuin-A ard arda dizilen sistatin, prolin ve glisinden zengin üç zincire sahip sistein proteaz inhibitörlerinin süperfamilyasının bir üyesidir. Fetuin-A gen rezidüleri kromozom 3q27'de yerleşir. Yeni olarak fetuin-B varlığı ortaya çıkmış olup bu molekül fetuin-A ile benzer boyut ve özelliktedir. Fetuin-A dan farklı olarak fetuin-B cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Fetuin-B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılamamıştır ancak muhtemelen daha az etkilidir.⁸⁴

Çok fonksiyonlu albümin benzeri bir glikoprotein olan fetüin-A'nın düzeyi hepatosteatoz, insülin direnci ve metabolik sendrom varlığında artar, malignite, romatoid artrit, siroz, travma, inflamasyon ve böbrek yetmezliğinde azalır.^{85,86,87}

Fetüin-A ile literatürde çok sayıda yapılmış çalışma ve değişik sonuçlar vardır. Ketteler ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada bilinen KAH ve renal disfonksiyonu olmayan hastalarda serum fetuin-A düzeyleri ile mitral anular kalsifikasyon (MAK) ve aort stenozu arasında negatif yönde ilişki saptanmıştır.³ Moe ve arkadaşları fetüin-A düşüklüğü ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu ve fetüin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogenezinde önemli bir göreve sahip olduğunu ifade etmişlerdir.⁸⁸

Mehrota ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetüin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direkt bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.⁸⁹

Yine yapılan çalışmalarda hemodiyaliz uygulanan hastalarda fetüin-A düzeyi düşük olanlarda daha yüksek kardiyovasküler ve genel mortalite oranları bulunmuştur.³ KAH ve fetuin-A arasındaki ilişkiye baktığımız zaman ise Lim ve ark. fetuin-A'nın azaldığını, Weikert ve ark. ise fetuin-A'nın arttığını göstermişlerdir.^{4,90} Bazı çalışmalarda fetüin-A kalsifiye koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.⁹¹ Yine yapılan birçok çalışmada akut koroner sendrom ve akut ST elevasyonlu miyokart infarktüsli hastalarda düşük fetüin-A düzeyinin KAH ciddiyeti, kötü reperfüzyon oranları ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{4,5,92}

Fetüin-A'nın diğer önemli bir özelliği insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu invivo ve invitro inhibe etmesidir. Bu özellik fetüin-A'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır. Fetüin-A'dan yoksun farelerde insülin sensivitesinin ve diyetle indüklenen obezitenin düzeldiği gösterilmiştir.⁹³ Ix ve arkadaşlarının 711 nondiyabetik KAH bulunan hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetüin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada fetüin-A düzeyindeki artışın derecesi kan şekeriindeki yükseklik ve kan basıncı hariç metabolik sendromun her bir komponenti ile ilişkili bulunmuş.⁸⁶

Biz bu çalışmamızda daha önceden bilinen koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom olmayan nondiyabetik hastalarda fetuin-A ile koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştırdık. Böylece fetuin-A'nın yeni bir kardiyak belirteç veya risk faktörü olarak kabul edilip edilemeyeceğini ortaya koymayı amaçladık.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 127 ardışık hasta çalışmaya alındı. Daha önceden revaskülarizasyon işlemleri uygulanan veya bilinen KAH olan, önemli kapak ve doğumsal kalp hastalığı bulunan, akut koroner sendromla başvuran, kardiyomiyopatisi olan, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, diabetes mellitusu olan, bilinen herhangi bir sistemik hastalığı veya enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tüm hastaların kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildi. Boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı (kg/m²). Antihipertansif ilaç kullanan ve üç farklı ölçümde sistolik ve diyastolik kan basınçları $\geq 140/90$ mmHg olanlar hipertansif olarak kabul edildi. İnsülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanımı veya açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl olanlar diabetik kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Statin veya diğer antihiperlipidemik ilaç kullanımı hiperlipidemi olarak tanımlandı. Metabolik sendromlu hastaları belirlemek için ise NCEP “The Adult Treatment Panel III ” raporuna göre aşağıdaki beş kriterden üçünü sağlama şartı arandı.

- 1.Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm’den büyük olması.
- 2.Trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması
- 3.HDL-kolesterol düzeyinin erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl olması
- 4.Kan basıncının $\geq 130/85$ mg/dl olması
- 5.Açlık kan şekerinin ≥ 110 mg/dl olması

Tablo 4. NCEP ‘‘The Adult Treatment Panel III’’kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı*

Risk faktörü Tanımlayıcı düzey
Abdominal obezite (bel çevresi)
Erkek >102 cm
Kadın >88 cm
Trigliserid ≥ 150 mg/dl
HDL
Erkek <40 mg/dl
Kadın <50 mg/dl
Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl

*Metabolik sendrom tanısı için beş kriterden üçü gereklidir

3.2.1. Koroner anjiyografi ve koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi:

Selektif koroner anjiyografi Judkins tekniği ile femoral yaklaşımla uygulandı. LAD, Cx en az dört pozda ve RCA en az iki pozda değerlendirildi. Koroner anjiyogramlar hastaların klinik ve laboratuvar durumlarını bilmeyen iki farklı uzman tarafından değerlendirildi. Koroner arter hastalığı koroner arter lümeninde %50 ve üzerinde daralma olarak tanımlandı. KAH ciddiyetini belirlemek için Gensini skoru kullanıldı. Bu teknik ile anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra her bir koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılıp ve sonuçlar toplandı. LMCA için 5, proximal LAD ve Cx için 2.5, mid LAD için 1.5, distal LAD, Cx mid-distal, RCA ve 1° Diagonal için 1 puan, 2° Diagonal için ise 0,5 çarpım faktörü olarak kullanıldı.

3.2.2. Laboratuvar

Çalışmaya alınan tüm hastaların, koroner anjiyografi öncesinde, akşam yemeğini takiben bir gecelik (12 saatlik) açlık sonrası sabah kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde standart teknikler kullanılarak açlık kan şekeri, üre, kreatinin, C-Reaktif protein (CRP), total kolesterol, HDL- kolesterol, LDL- kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. Fetüin-A için kan örnekleri koroner anjiyografi öncesi alındı. Kan örnekleri oda ısısında 20-30 dakika içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 2000-3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra geriye kalan serum örnekleri ependorf kapaklı tüplere alınarak -70°C dereceye kadar dondurularak saklandı. Daha sonra plasma fetüin-A düzeyleri Biovendor Laboratory Medicine marka Human Fetuin-A ELİSA kiti ile ölçüldü.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında “Ki-kare” test istatistiği kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde özetlendi ve grupların karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ise Student t testi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerinde p değeri < 0.25 olan değişkenlerin KAH üzerine etkilerini değerlendirmek için bu parametreler çok değişkenli lojistik regresyon modelinde de analiz edildi. Gensini skoru ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon analizi, plasma fetüin-A düzeyi ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson korelasyon testi kullanıldı. Yine tek değişkenli analizlerde istatistiksel değeri $p < 0.25$ olan değişkenlerin Gensini skoru ve plasma fetüin-A düzeyleri üzerine olan etkilerini değerlendirmek için çoklu regresyon analizi uygulandı. Normal dağılıma uymayan gensini skoru verileri, logaritmik transformasyon yapıp, lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşları 58.3 ± 9.6 olan 75 erkek, 52 kadın olmak üzere toplam 127 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 36 - 84 / yıl arasında değişmekteydi. Hastaların %47'si (n:60) metabolik sendrom kriterlerini taşıyordu. Hastalar KAH olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grupların bazal demografik ve kardiyovasküler risk faktörleri tablo 5'de gösterilmiştir.

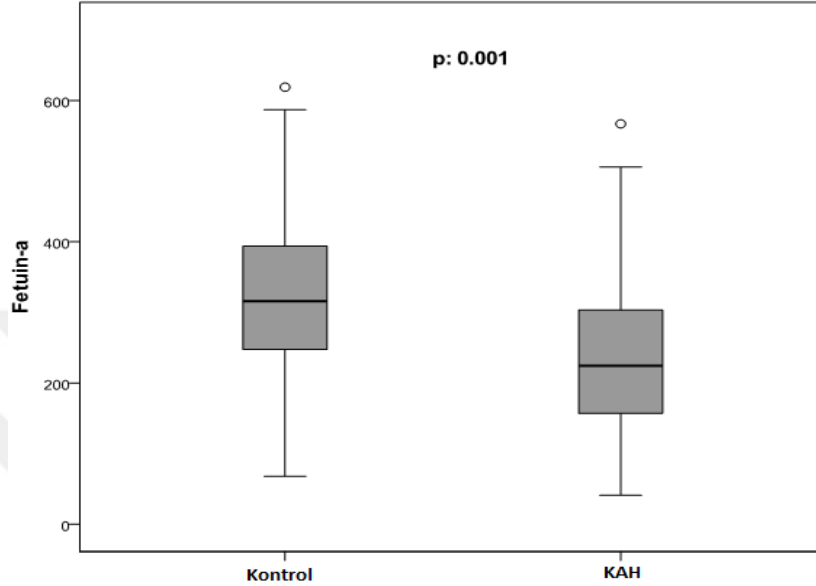
Tablo 5. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grupların bazal demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri

Parametreler	Kontrol n: 71	KAH n: 56	p Value
Yaş (yıl)	56.0±9.2	61.1±9.4	0.002*
Cinsiyet (E/K) n (%)	33(46.5%)/38(53.5%)	42(75.0%)/14(25.0%)	0.001*
Bel çevresi	100.3±11.4	98.4±12.3	0.357
BMI (kg/m ²)	27.0±3.8	26.9±4.9	0.938
Kardiyak risk faktörleri, n (%)			
Hipertansiyon	33(46.5%)	23(41.1%)	0.542
Hiperlipidemi	8(11.3%)	8(14.3%)	0.611
Sigara	15(21.1%)	21(37.5%)	0.042*
Aile öyküsü	21(29.6%)	23(41.1%)	0.177
Laboratuvar bulguları (mg/dl)			
Açlık kan şekeri	100.0±10.3	100.3±10.3	0.870
Total Kolesterol	202.1±37.8	205.9±44.9	0.610
LDL-Kolesterol	127.1±32.1	129.5±36.9	0.697
HDL-Kolesterol	44.9±12.4	41.2±10.7	0.080
Trigliserid	149.6±75.4	176.1±89.3	0.072

BMI, Vücut kitle indeksi; KAH, koroner arter hastalığı

Tüm hastaların %44.1'inde (n:56) KAH vardı. KAH olan grupta erkek (p:0.001) cinsiyet daha fazlaydı ve yine bu gruptaki hastalar daha yaşlıydı (p:0.002). Bel çevresi ve VKİ açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Kardiyovasküler risk faktörlerine bakıldığında HT, HL ve aile öyküsü açısından gruplar arasında fark

yokken ($p>0.05$), sigara kullanımı KAH olan grupta daha yüksekti ($p:0.042$). Açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol ve trigliserid düzeyleri benzerdi ($p>0.05$). Ortalama plasma fetuin-A düzeyi KAH olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($244.1\pm117.8\mu\text{g/ml}$ vs $315.7\pm124.9\mu\text{g/ml}$, $p: 0.001$) (Şekil 3).



KAH: Koroner arter hastalığı

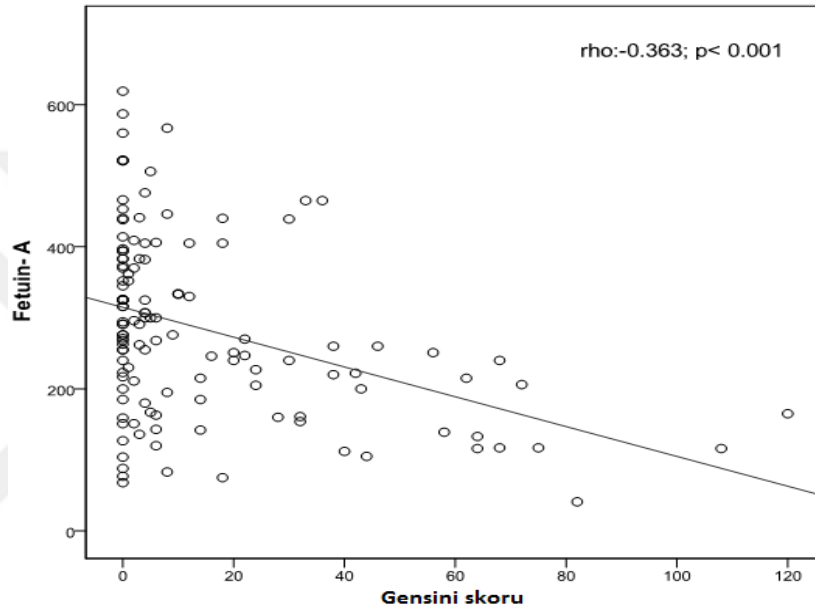
Şekil 4. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında Fetuin-A düzeylerinin karşılaştırılması.

KAH olan olgulara yaş, cinsiyet, aile öyküsü, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid ve fetuin-A parametrelerinin etkilerini Backward lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve fetuin-A KAH ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Plasma fetuin-A konsantrasyonunda $1\mu\text{g/ml}$ 'lik azalma 1.1 kat daha yüksek KAH riskiyle beraberdi.

Koroner arter hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesi:

Koroner aterosklerozun anjiyografik ciddiyetini gösteren Gensini skoru erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti (20.4 ± 27.6 vs 6.2 ± 11.8 , $p<0.001$). Gensini skoru hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi, KAH için aile öyküsü olup olmamasına göre farklılık göstermiyordu ($p>0.05$).

Korelasyon analizinde plazma fetüin-A ile gensini skoru arasında önemli bir negatif korelasyon izlendi (ρ : -0.363, $p < 0.001$), (Şekil 4). Plazma fetüin-A düzeylerinin, gensini skoru arttıkça azaldığı gözlemlendi. Buna ek olarak gensini skorunun yaş (ρ : 0.382, $p < 0.001$) ve HDL- kolesterol (ρ : -0.208, p : 0.019) düzeyi ile önemli ölçüde korele olduğu saptandı. Gensini skoru ile VKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyi arasında herhangi bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).



Şekil 5. Fetüin-A düzeyi ile KAH ciddiyetini gösteren Gensini skoru arasındaki ilişki

Yaş, HDL- kolesterol düzeyi, cinsiyet ve fetüin-A düzeyini içeren çoklu regresyon modeli adım adım işletilerek bu parametrelerin logaritmik gensini skoru üzerine bağımsız herhangi bir katkısının olup olmadığı değerlendirildi. Yapılan analizde yaş (β : 0.320; 95%CI: 0.013- 0.040; $p < 0.001$), HDL-kolesterol (β : -0.170; 95%CI: -0.023- 0.000; p : 0.044) ve fetüin-A (β : -0.252; 95%CI: -0.003- -0.001; p : 0.002) seviyesinin log gensini skorunun önemli belirleyicileri olduğu izlenmiştir.

Plasma fetuin-A konsantrasyonu ile hastaların karakteristik özellikleri arasındaki korelasyonlar:

Çalışma popülasyondaki erkek ve kadın hastalarda plasma fetuin-A konsantrasyonlarının benzer olduğu bulundu ($286.6 \pm 128.3 \mu\text{g/ml}$ vs $280.6 \pm 125.0 \mu\text{g/ml}$, $p: 0.795$). Hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi ve aile öyküsü açısından plasma fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$). Plasma fetuin-A düzeyleri ile yaş ($p: 0.001$), total kolesterol ($p: 0.028$), LDL- kolesterol ($p: 0.021$) arasında anlamlı bir ilişki gözlenirken, VKİ, bel çevresi, HDL -kolesterol, trigliserid düzeyi ve açlık kan şekeri ile herhangi bir korelasyon izlenmedi ($p > 0.05$). Geriye yönelik çoklu regresyon analizinde yaşı ($\beta: -0.286$; 95%CI: $-5.939- -1.567$; $p: 0.001$) ve LDL- kolesterolün ($\beta: 0.196$; 95%CI: $0.109- 1.340$; $p: 0.021$) fetuin-A düzeyinin anlamlı belirteçleri olduğu görülürken total kolesterolün anlamlı bir belirteç olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$). Metabolik sendrom olan ($n:60$) ve olmayan gruplar arasında fetuin-A düzeyleri, sırasıyla 282.9 ± 134.2 ve 285.2 ± 120.1 'di ($p > 0.05$), Gensini skorları ise yine sırasıyla 15.3 ± 21.1 ve 14.0 ± 25.5 'di ($p > 0.05$) ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 6. Klinik parametreler ile Gensini skoru ve Fetuin-A arasındaki ilişki

Variables	Gensini Skoru		Fetuin- A ($\mu\text{g/ml}$)	
	Correlation Coefficient	p Value	Correlation Coefficient	p Value
Yaş	0.382	< 0.001*	-0.292	0.001*
Bel çevresi	-0.025	0.784	-0.039	0.665
VKİ (kg/m^2)	0.030	0.740	0.037	0.676
Açlık kan şekeri (mg/dl)	-0.008	0.928	-0.036	0.688
Total kolesterol (mg/dl)	-0.004	0.967	0.196	0.028*
LDL- kolesterol (mg/dl)	0.025	0.777	0.204	0.021*
HDL- kolesterol (mg/dl)	-0.208	0.019*	-0.014	0.874
Trigliserid (mg/dl)	0.158	0.076	0.003	0.970

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda serum fetüin-A düzeyleri, anjiyografik olarak KAH saptanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çoklu regresyon analizlerinde yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve fetüin-A KAH ile bağımsız olarak ilişkiliydi.

Ayrıca serum fetüin-A düzeyi ile gensini skoru arasında istatistiksel önemli negatif bir korelasyon saptandı. Bu bulgular ışığında düşük serum fetüin-A düzeyleri, artmış KAH riski ile ilişkili olabilir.

Ateroskleroz arteriyel duvarda progresif lipid, makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi ve ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon aterosklerozun değişik basamakları boyunca vardır ve plak bütünlüğü bozulmasının ve trombozisin güçlü tanımlayıcısıdır.^{6,45} Vasküler kalsifikasyon ise kalsiyum ve fosfat presipitasyonu olarak bilinir ve ateroskleroz ve inflamasyonun pasif, dejeneratif sürecinin değişik aşamalarında yer almaktadır. Bizim çalışmamızda son yıllarda endotel disfonksiyonu, vasküler kalsifikasyon ve ateroskleroz için önemli, multifonksiyonel bir glikoprotein olan fetüin-A'nın koroner arter hastalığında rolü araştırılmıştır.

Fetüin-A bütün ekstraselüler sıvılarda bulunan karaciğerde sentezlenen Ca ve P için yüksek afiniteye sahip antiinflamatuvar özelliklere sahip bir glikoproteindir.^{78,82} Kardiyovasküler hastalıklarda fetüin-A'nın rolü hakkında yapılan daha önceki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Farelerde in vivo fetüin-A yetmezliğinde böbrek, karaciğer, kalp ve aortada spontan distrofik yumuşak doku kalsifikasyonu görülmüştür.¹⁰⁰ Mehrota ve arkadaşları; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetüin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir.⁸⁹ İlginç olarak Ix ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ciddi böbrek yetmezliği olmayan fakat koroner arter hastalığı olan hastalarda fetüin-A konsantrasyonu ile mitral ve aortik kapak kalsifikasyon arasında negatif ilişki bildirmişler ve fetüin-A'nın distrofik

kalsifikasyon inhibitör etkisi için böbrek hastalığı ya da diğer kardiyovasküler risk faktörleri gerektirmediğini belirtmişlerdir.⁸⁷ Yine Mori ve ark. diyabet ve renal disfonksiyonu olmayan hastalarda kalsifik ciddi koroner arter hastalığı ile fetüin-A düzeyleri arasında ters korelasyon saptamışlardır.⁹¹ Ancak Roos ve ark.'nın çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile yaptıkları bir çalışmada ise fetüin-A koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmamıştır.⁹² Ketteler ve arkadaşları 312 stabil hemodiyalize giren KBY hastasında düşük serum fetüin-A düzeyinin kardiyovasküler ölümle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.³ Bu veriler bize diyabet ve diyaliz varlığında fetüin-A ile klinik özellikler arasındaki ilişkinin kompleksleştiğini ortaya koymaktadır.

Bu nedenle bizim çalışmamıza, nondiyabetik hastalar, GFR > 60 ml/dk ve normal renal fonksiyona sahip hastalar alındı. Ayrıca hastalara KAH olma riskine göre stres testi sonrası veya direkt koroner anjiyografi yapıldığı için koroner arter kalsifikasyonu değerlendirilmedi. Ancak yaygın, multidamar, kronik kalsifik lezyonları olan hastalarda fetüin-A düzeyleri belirgin olarak daha düşüktü.

Fetüin-A, TGF- β II reseptörünü taklit ederek TGF- β antagonisti etki yapmaktadır. Fetüin-A yetmezliğinde, TGF- β ekspresyonu artarak fibrinogenesizin artmasına neden olur.⁸¹

Merx ve arkadaşları fetüin-A'dan yoksun fare kalplerinde kardiyak fibrosiz ve kalsifikasyonun arttığını, özellikle diyastolik fonksiyonların ve iskemiye toleransın bozulduğunu, katekolamin rezistansının oluştuğunu göstermişlerdir.⁹⁴ Bu çalışmanın sonucuna göre yüksek fetüin-A düzeyleri kardiyovasküler olaylar için koruyucu olabilir. Lim ve arkadaşlarının yaptığı 284 STEMİ hastasını içeren çalışmada Mİ 'in 3. gününde bakılan fetüin-A düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve yüksek serum fetüin-A düzeyli hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür.⁴ Weikert ve ark. yaptığı genel popülasyonun ele alındığı yaklaşık 8 yıllık bir takip çalışmasında, yüksek serum fetüin-A düzeylerinin artmış Mİ ve iskemik inme riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır.⁹⁰ Başar ve ark., Zengin ve ark., Bilgir ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda akut miyokard infarktüsli hastalarda düşük serum fetüin-A düzeylerinin

adverse kardiyovasküler olaylarla ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.^{5,95} Akut MI'de prognoz ve risk tayininde kullanılabilecek yeni bir risk faktörü olarak kabul edilen fetüin-A'nın negatif akut faz reaktanı olması ve kardiyovasküler sonuçlar ile U şeklinde bir korelasyon gösteriyor olabileceği tezleri öne sürülerek yukarıdaki bulgular açıklanmaktadır. Bu bilgilere dayanarak biz çalışmamızda USAP, ST yükselmesiz ve ST yükselmeli miyokard infarktüsülü hastaları çalışma dışı bırakarak fetüin-A'nın akut faz reaktanı özelliğinden çok ateroskleroz üzerine olan etkisini araştırmaya çalıştık.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda KAH ve kardiyovasküler olaylar ile fetüin-A gibi inflamasyon mediatörleri arasındaki ilişki çokça tartışılmaktadır. Bizim çalışmamız hasta popülasyonunun özellikleri açısından KAH ile düşük fetüin-A düzeyinin ilişkili olduğunu gösteren ilk çalışma olup, KAH olan grupta ortalama serum fetüin-A düzeyleri KAH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Klasik kardiyovasküler risk faktörleriyle birlikte yapılan değerlendirmede fetüin-A; yaş, cinsiyet ve aile öyküsü ile birlikte KAH için bağımsız bir prognostik belirtekti. Aynı zamanda serum fetüin-A düzeyleri ile koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirdiğimiz gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu. Bu ilişki KAH şiddeti arttıkça serum fetüin-A düzeylerinin azaldığını yada serum fetüin-A düzeyleri düşük olan hastalarda koroner lezyonların daha yaygın ve ciddi olduğunun bir göstergesidir. Kanbay ve ark.'nın hafif-orta renal disfonksiyonlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada fetüin-A KAH için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuş.⁹⁶ Fetüin-A'nın inflamasyon prosesindeki ve vasküler kalsifikasyonundaki inhibitör etkisi ateroskleroz ve akut koroner sendrom patogenezindeki rolünü açıklamaktadır. Düşük serum fetüin-A konsantrasyonu, anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar mediatörler arasındaki dengenin pro-inflamatuvar yöne kaymasıyla varolan veya devam eden inflamatuvar prosesin artışına neden olarak birçok kardiyotoksik sitokinin üretimini kolaylaştırır. Bu da fetüin-A'nın koroner ateroskleroz progresyonuna ve kalsifikasyonuna olan katkısını ortaya çıkarmaktadır.

Fetüin-A, karaciğer ve iskelet kasında insülin reseptör tirozin kinazın endojen inhibitörüdür.⁸⁴ Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında plazma fetüin-A

düzeylerinin metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur. Ix ve arkadaşları 711 nondiyabetik KAH bulunan hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada, yüksek serum fetuin-A düzeylerinin hipertansiyon, VKİ ve inflamasyondan bağımsız aterojenik lipid profili ve metabolik sendrom riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.⁸⁶ Orta- ileri yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada yüksek fetuin-A düzeylerinin metabolik sendrom ile bağımsız güçlü bir ilişkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁹⁷ Yine Stefan ve ark. yaptığı bir çalışmada fetuin-A'nın tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁹⁸ Metabolik sendrom ve diyabetin koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaylar için önemi çok iyi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %47'si (n:60) metabolik sendrom kriterlerini taşıyordu. Metabolik sendrom olan ve olmayan gruplar arasında fetuin-A düzeyleri ve gensini skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Daha önceki çalışmalardan farklı olan bu bulgu, çalışma popülasyonunun farklı olması veya hasta sayısının nispeten daha az olmasına bağlı olabilir. Roos ve ark. yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler biçimde fetuin-A ile metabolik sendrom ve DM arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.⁹⁹

Çalışmamız, serum fetuin-A düzeylerinin, gelişebilecek yeni kardiyovasküler olaylar üzerine etkilerinin araştırılmasını, amaç ve yöntem olarak içermemektedir. Çalışmamızın kısıtlamalarından bir tanesi hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda KAH olan grup beklendiği gibi KAH olmayanlara göre daha yaşlıydı ve yine fetuin-A düzeyleride yaş ile anlamlı olarak negatif korele idi ve bu durumun KAH ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak fetuin-A birçok inflamasyon mediatörü gibi koroner ateroskleroz patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Düşük fetuin-A düzeyleri artmış koroner arter hastalığı riski ve yaygınlığı ile ilişkilidir. Gelecekte yapılacak daha büyük randomize çalışmalarla da desteklenirse seçilmiş hasta gruplarında fetuin-A düzeyleri, KAH varlığı ve yaygınlığı hakkında bize bilgi verebilecek yeni bir risk faktörü olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. TEKHARF ÇALIŞMALARI; Oniki Yıllık izleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. inan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos iletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul
2. Pecovnik Balon B, Knehtl M, Bevc S, et al. Fetuin-A as a risk factor for mortality in hemodialysis patients. Wien Klin Wochenschr. 2010 May;122 Suppl 2:63-7
3. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. Lancet. 2003;361:827-833.
4. Lim P, Collet JP, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. Clin Chem 53: 1835-1840, 2007.
5. Basar N, Sen N, Kanat S, et al. Lower Fetuin-A Predicts Angiographic Impaired Reperfusion and Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction. J Investig Med. 2011 Mar 3
6. R. Ross and J.A. Glomset, The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), N Engl J Med 295 (1976);369–377.
7. Öngen Z. Klinik kardioloji, MN Medikal and Nobel Basımevi, 2000; 89-92.
8. Murabi to, JM, Evans, JC, Larson, MG. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. Arch Intern Med 2003; 163:1939.
9. Cooper, R, Cutler, J, Des vigne, Nickens, P. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention. Circulation 2000; 102:3137.
10. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-1387

11. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
12. Atlas of Coroner Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkcesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54
13. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. Circulation, 1992; 85:391-405.
14. Schwartz SM, Heimerl RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. Physiol Rev 1990;70:1177-209.
15. Stary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Parthenon Publishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.
16. Vallance P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. Oxford Text Book of Medicine, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996; 2:2295-2300.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. NEJM, 1986; 314:488.
18. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-289
19. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190
20. Öngen Z. Klinik kardiyoloji, MN Medikal and Nobel Basımevi, 2004; 1-20.
21. Tsao PS, Buitrago R, Chan JR, Cooke LP. Nitric oxide regulates monocytes chemotactic protein-1. Circulation, 1997; 96:934-40.
22. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. J Clin Invest, 1995; 96:60-68.
23. Noll G, Lüscher TF. Influence of lipoproteins on endothelial function. Thromb Res 1994; 74:45-54.

24. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992 Dec;86(6 Suppl):III12-19. Review.
25. Davies MG, Ramkumar V, Geetys T. The expression and functional of Gprotein in experimental intimal hyperplasia. *J Clin Invest* 1994; 94:1680-89.
26. Irani K, Herzlinger S, Finkel T. RAS proteins regulate multiple mitogenic pathways in a vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202:1252-58.
27. Faruqi RM, Di Corleto PE. Mechanism of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69:19-29.
28. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86:959.
29. Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule -1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* 1993; 92:538-9.
30. Lawrence R, Chang L, Seibentritt U. Vascular smooth muscle cells express a constitutive NF- κ B-like activity. *J Biol Chem* 1994; 269:28913-8.
31. Porreca E, Febbo C, Reale M. MCP-1 is a mitogen for cultured rat vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 34(1):58-65.
32. Rosenfeld ME, Yua-Herttuala S, Lipton BA. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* 1992; 140:291-300.
33. Clinton SK, Libby P. Cytokines and growth factors in atherogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1292-300.
34. Jovinge S, Nilsson A, Rengstrom J. TNF α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler-Thromb* 1997; 17(3):490-7.
35. Meyer GR, Herman AG. Vascular endothelial dysfunction. *Prog-Cardiovasc Dis* 1997; 39(49):325-42.
36. Penciner P, Minuz P, Rossi L. Post ischemic hyperemia is subject with lower limbs obstructive arteriopathy: role of PGI₂ and ET. *Angiology* 1997; 48(2):149-55.

37. Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murdered, and medicine. *Lancet* 1994; 343:1199-206.
38. Pauletto P, Sarzani R, Rappelli A. Differentiation and growth of vascular smooth muscle cells in experimental hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:661-74.
39. Lindner V, Reidy MA. Proliferation of smooth muscle cells after vascular injury is inhibited by an antibody against bFGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 88:3739-43.
40. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1431-38.
41. Fosyth EA, Aly HM, Najjar SF. TGF b inhibits the proliferative effect of insulin vascular smooth muscle cell. *J Vasc Surg* 1997; 23(5):432-6.
42. Yamashita J, Itoh H, Ogawa Y. Opposite regulation of Gax homeobox expression by AngII.
43. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-63.
44. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease-Lippincott-Raven* 1996-Philadelphia 1463-74.
45. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001.
46. Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, et al: Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2056-63.
47. Vallese P: Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology: Weatherall DJ et al. *Oxford Textbook of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK, 1996;2:2295-2300.

48. Greenland, P, Knoll, MD, Stamler, J. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290:891.
49. Jousilahti, P, Vartiainen, E, Tuomilehto, J. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle -aged men and women in Finland. *Circulation* 1999; 99:1165.
50. Komsuoğlu B. Kardiyoloji, Trabzon. Karadeniz Üniversitesi Basımevi, 1985; 89-107.
51. Roncaglioni, MC, Santoro, L, D'Avanzo, B, Role of family history in patients with myocardial infarction: An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. *Circulation* 1992; 85:2065.
52. Sesso, HD, Lee, IM, Gaziano, JM, Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104:393.
53. Lloyd-Jones, DM, Nam, BH, D'Agostino RB, Sr. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004; 291:2204.
54. Glynn RJ, L'italien GJ, Sesso HD, et al. Development of predictive models for long term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure. *Hypertension* 2002;39:105.
55. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291.
56. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997;96:4254-60.
57. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:130-8.

58. Sipahi, I, Tuzcu, EM, Schoenhagen, P. Effects of normal, pre -hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:833.
59. Yusuf, S, Sleight, P, Pogue, J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145.
60. Nissen, SE, Tuzcu, EM, Libby P. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217.
61. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al: Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12.
62. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality: A 22 year follow up of 12,149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:702.
63. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, et al. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494.
64. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2002;162:273.
65. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003;290:86.
66. Van Domburg RT, Meeter K, van Berkel DF, et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: A 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:878.
67. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med* 2000;343:530.

68. Godtfredsen NS, Holst C, Prescott E, et al. Smoking reduction, smoking cessation and mortality: A 16-year follow-up of 19,732 men and women from The Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002;156:994.
69. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. Epub 2004 Mar 8. Erratum in: *N Engl J Med* 2006;354:778.
70. Stamler J, Davignus ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000;284:311-8.
71. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002;105:e132-7.
72. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
73. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002;23:831-4.
74. Wautier JL, Guillausseau PJ. Diabetes, advanced glycation endproducts and vascular disease. *Vasc Med* 1998;3:131-7.
75. Eckel RH, Wassef M, Chait A, Sobel B, Barrett E, King G, Lopes-Virella M, Reusch J, uderman N, Steiner G, Vlassara H. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular isease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002;105:e138-43.
76. Sobel BE. Effects of glycemic control and other determinants on vascular disease in type 2 diabetes. *Am J Med* 2002;113 Suppl 6A:12S-22S.

77. Dziegielewska KM, Matthews N, Saunders NR, Wilkinson G: Alpha2HS-glycoprotein is expressed at high concentration in human fetal plasma and cerebrospinal fluid. *Fetal Diagn Ther.* 8:22–27,1993
78. Mizuno M, Farach Carson MC, et al: Identification of the rat bone 60K acidic glycoprotein as alpha 2HS glycoprotein. *Bone Miner.*13:1–21,1991
79. Terkelsen OB, Jahnen-Dechent W, Nielsen H, et al: Rat fetuin: distribution of protein and mRNA in embryonic and neonatal rat tissues. *Anat Embryol* 197: 125- 133,1988
80. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin (alpha2-HS-glycoprotein) opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14429-14434, 1998.
81. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *J Biol Chem* 271: 12755-12761, 1996.
82. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 16: 2920-2930, 2005.
83. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-b and fetuin-a. *Biochem J.* 2003; 376:135-45.
84. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-HeremansYSchmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006;29:853-857.
85. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006;29:468.
86. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2006;113:1760-1767.
87. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic

stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007;119:2533–39.

88. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005; 67(6):2295-304
89. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int*. 2005 Mar; 67(3): 1070-7
90. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 118: 2555-2562, 2008.
91. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2010 Aug;21(5):281-5
92. Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Lupp A, Knauss A, Braun S, et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:660-665
93. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;350(2): 437–43.
94. Merx MV, Schäver C, Westenfeld R, Branderburg V, Hidajat S, Weber C et al Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3357:-64
95. Bilgir O, Kebapcilar L, Bilgir F, et al. Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med*. 2010;49(13):1281-5
96. Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1780-6.
97. Xu Y, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):180-6

98. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2762-7
99. Roos M, von Eynatten M, Heemann U, et al. Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2010 Jun 15;105(12):1666-72
100. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W: The serum protein alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112: 357 –366, 2003

