



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AORT DARLIĞI VE CİDDİYETİ İLE SERUM FETUİN-A DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Ahmet TÜTÜNCÜ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AORT DARLIĞI VE CİDDİYETİ İLE SERUM FETUİN-A DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

Dr. Ahmet TÜTÜNCÜ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	15
Bulgular.....	18
Tartışma ve sonuç.....	22
Kaynaklar.....	27
Kısaltmalar.....	34
Teşekkür.....	36
Özgeçmiş.....	37

ÖZET

Edinilmiş romatizmal olmayan aort darlığı batılı toplumlarda en yaygın kalp kapak hastalığıdır ve yaşla birlikte sıklığında artış gözlenir. Dejeneratif aort darlığı, mekanik stresle başlayan ve birçok faktörün dahil olduğu aktif bir süreçtir. Serum fetuin-A önemli bir sistemik kalsifikasyon inhibitörü olup inflamasyon, metabolik sendrom, valvüler ve vasküler kalsifikasyon gibi birçok mekanizmada rol alır. Çalışmamızda dejeneratif aort darlığı ve ciddiyeti ile serum fetuin-a düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya diyabetes mellitus veya böbrek hastalığı olmayan dejeneratif aort darlığı tanısı olan 26 hasta ile kontrol grubu 25 olgu alındı. Ekokardiyografik incelemeleri ayrıntılı olarak yapıldı.

Aort darlığı ve kontrol grubunda serum fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,337$). Ayrıca aort darlığı ciddiyeti ve serum fetuin-A düzeyi incelendiğinde de anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,605$).

Sonuç olarak, serum fetuin-A multifonksiyonel protein olmasından dolayı birçok etkenden etkilenmektedir. Serum fetuin-A ile dejeneratif aort darlığını değerlendirmek için hasta gruplarının iyi irdelendiği ve örneklem sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aort darlığı, fetuin-A, dejeneratif aort darlığı

SUMMARY

The Relation of Serum Fetuin-A Levels With Existence and Severity of Aortic Stenosis

Aortic stenosis without rheumatic fever is the most common heart valve disease and its frequency rises with increasing age. Degenerative aortic stenosis is an active process that rises with mechanical stress and is influenced with several factors. Serum fetuin-A is an important systemic calcification inhibitor which takes place in many mechanism like inflammation, metabolic syndrome, valvular and vascular calcification. The aim of this study is to find out the role of serum fetuin-A level in degenerative aortic stenosis and severity.

Twenty six patient with aortic stenosis and 25 healthy control groups included in this study and none of the study or control group patients have diabetes mellitus or renal disease. Both study and control group patients had detailed echocardiographic examination.

There is no statistically significant relation between serum fetuin-A levels in aortic stenosis and control groups ($p=0,337$). Also there is no statistically significant relation between severity of aortic stenosis and level of serum fetuin-A levels ($p=0,605$).

In conclusion serum fetuin-A is influenced by many factors due to being a multifunctional protein. Well-designed and more sample sized studies are needed to elucidate the relationship between serum fetuin-A level and degenerative aortic stenosis.

Keywords: Aortic stenosis, feutin-A, dejenerative aortic stenosis

GİRİŞ

1.Aort Darlığı

Aort kapağı düzeyinde olan sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu valvüler aort darlığı olarak tanımlanır. Valvüler aort darlığının, romatizmal ateş, konjenital uniküspit, biküspit kapak ve dejeneratif kalsifik değişiklikleri içeren birçok nedeni mevcuttur. Romatizmal kalp hastalığı dünyada kalp kapak hastalıklarının en sık nedeni olsa da batılı ülkeler ve Amerika'da romatizmal aort darlığı sebeplerinin %10'nundan azını oluşturur.

Edinilmiş romatizmal olmayan aort kapak darlığı batılı toplumlarda en yaygın kalp kapak hastalığıdır. Yaş ile birlikte aort darlığının prevalansı artar. Avrupa ve Amerika'da kalsifik aort darlığına bağlı yılda ortalama 50000 aort kapak replasmanı yapılmaktadır (1, 2). Klinik olarak anlamlı aort darlığı 65 yaş üstü kişilerde %2 (3, 4) ve 85 yaş üstünde %5,5 oranında görülür (4). Halbuki aort kapağın kalsifikasyonuna ve sertleşmesine bağlı olarak gelişen aortoskleroz 75-80 yaş arasında %50, 85 yaş üzerinde %75 oranında görülebilir (4). Gelecekte yaşam süresindeki artışa bağlı olarak aort darlığı olan hasta sayısında artış beklenmektedir. İzole romatizmal aort darlığı çok nadir olmakla birlikte hemen her zaman romatizmal mitral darlığına eşlik eder. Romatizmal aort darlığında öncelikle semilunar kapaklardaki komissürlarda füzyon ve yaprakçıklarda yaygın fibrotik kalınlaşma görülür. Küspislerde kalsifikasyon geç dönemde izlenir. Gençlerde en sık konjenital malformasyona ikincil darlık görülür. Altmışbeş yaş altı hastalarda en sık biküspit aort kapak izlenir. Biküspit kapak toplumda %2 oranında görülmesine rağmen erken dönemde problem yaratmaz. Fakat erişkin dönemde zamanla yüksek türbülant akıma bağlı olarak aort kapakta yıpranma ve aşınma başlar. Bu olay da kalsifikasyona ve skara yol açar. Ve kapağın hareketliliğini azaltır. Erişkinlerdeki en sık aort darlığı nedeni yaşa bağlı dejeneratif aort darlığıdır (5).

Mekanik strese bağlı olarak dejeneratif süreç başlar. Proliferatif ve inflamatuvar değişiklikler gözlenir. Kalsifik aort kapak hastalığı, hafif derecede sklerotik aort kapaktan, ileri derecede aort darlığını da içeren geniş bir yelpazeye sahiptir.

Sklerotik aort kapak, ekokardiyografik olarak aort kapakta ekojenite artışı ve kalınlaşmanın gözlendiği, fakat kapak hareketliliğinde kısıtlamanın olmadığı ve Doppler ekokardiyografi ile aort ileri akım hızınının 2.5 m/sn'yi geçmediği bir durumla karakterizedir (6). Klinik bulgu veren aort kapak stenozunun %49' unda biküspit aort kapak görülür (5). Aort kapak darlığına neden olan mekanizma, biküspit ve triküspit aort kapakta yaklaşık olarak aynıdır (7).

1.1. Aort Kapak Anatomisi

Aort kapağın ventrikül ve aort yüzü endotelle çevrilidir. Bu endotellerin arasında 3 tabaka mevcuttur. Kapak kenarına paralel kollajen liflerden oluşan fibröz tabaka, aort kapağa sertliğini verir. Ventriküler tabaka aort kapağın elastikiyetini sağlar. Spongiosa tabaka; gevşek bağ dokusundan oluşup aort kapağın 1/3 proksimal tabanını oluşturur (8). Bu üç tabaka da avasküler yapıdadır. Adrenerjik ve kolinerjik nöral ağlarla uyarılır (9). Aortik skleroz ve aort darlığında kspislerin tabanında öncelikle kalsifik nodüller oluşur ve kapak açıklığını daraltacak şekilde büyür. Genelde bütün kspisler tutulur ama bazen bir kspis daha belirgin tutulabilir (10).

1.2.Aort Darlığı Teşhisi

Aort darlığı tanısını koymada fizik muayene, elektrokardiyografi, akciğer filmi, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyon kullanılır. Fizik muayenede zayıf ve yavaş yükselen nabız ("pulsus parvus et tardus") izlenir. Aort odağında sistolik ejeksiyon üfürümü duyulur. Elektrokardiyografide eğer sol ventrikül hipertrofisi ve yüklenme bulguları varsa değişiklikler izlenebilir. Sol ventrikül hipertrofisine ve ciddi kalsifikasyona bağlı değişikler varsa akciğer filminde görülebilir.

Aort darlığını teşhis etmede ve değerlendirmede en sık noninvaziv tetkik olan ekokardiyografi kullanılır. İki boyutlu ekokardiyografi ile kapak hareketleri, kapak kalınlaşması, kalsifikasyonu ve aort kökünün anatomisi

değerlendirilir (2). Doppler ekokardiyografi, hemodinamik ciddiyeti belirlemede gereklidir.

Aort darlığını değerlendirirken en temel veriler; aort jet akımının hızı, ortalama transaortik gradiyent ve süreklilik denklemine göre ölçülen aort kapak alanıdır.

Aort jet akım hızı aort kapak seviyesine sürekli akım Doppler (CWD) konularak ölçülür. Ortalama transaortik basınç gradiyenti, aort darlığının ciddiyetini belirlemede kullanılan diğer bir veridir. Kapak gradiyentini ölçerken aort kapak hızı ölçülür ve basitleştirilmiş Bernoulli denklemi kullanılarak basınç farkı hesaplanır (11).

$$\Delta P = 4v^2$$

Ekokardiyografide hesaplanan aort kapak alanı, anatomik kapak alanından farklı olarak fonksiyonel aort kapak alanını gösterir. Ve basınç gradiyentine göre aort jet akımından daha az etkilenir. Ekokardiyografide hesaplanan aort kapak alanı, aort kapak seviyesi ve sol ventrikül çıkış yolundaki (LVOT) atım hacminin birbirine eşit olması gerekliliğine dayanılarak süreklilik denklemi ile hesaplanmıştır. Aort kapak jet akımı, sürekli akım Doppler (CWD) ile ve sol ventrikül çıkış yolu akım hızı ise kesintili akım Doppler (PWD) ile ölçülür. Daha sonra bunların hız – zaman integrali (VTI) hesaplanır. Sol ventrikül çıkış yolunun alanı parasternal uzun eksen görüntüden sol ventrikül çıkış yolu çapı alınarak bulunur. Veriler aşağıdaki denkleme yerleştirilerek aort kapak alanı hesaplanır.

$$AKA = \frac{VTI_{lvot} \times CSA_{lvot}}{VTI_{AK}}$$

Aort kapak alanını hesaplarken sol ventrikül çıkış yolu çapının ölçülmesine dikkat edilmelidir. Hız oranı formülü, olası sol ventrikül çıkış yolunun hesaplanmasındaki problemleri ortadan kaldırmak için oluşturulmuştur.

$$\text{Hız oranı} = \frac{V_{LVOT}}{V_{AK}}$$

ACC/AHA 2006 kapak hastalıkları kılavuzuna göre aort darlığı sınıflaması aşağıdaki tabloda verilmiştir (12).

Tablo-1: Doppler inceleme ile aort darlığı sınıflaması

	Aortik skleroz	Hafif	Orta	Ciddi
Aortik jet akım hızı (m/sn)	≤2.5	2.6-2.9	3.0-4.0	>4.0
Ortalama gradiyent (mm Hg)		<20	20-40	>40
Aort kapak alanı (cm ²)		>1.5	1.0-1.5	<1.0
Aort kapak alanı indeksi (cm ² /m ²)		>0.85	0.60-0.85	<0.6
Hız oranı		>0.50	0.25-0.50	<0.25

1.3.Patofizyoloji

Valvüler aort darlığı kronik sol ventrikül basınç yüklenmesine yol açar. Mitral kapak fonksiyonu yeterli olduğu sürece pulmoner yapı aort darlığından kaynaklanan sistolik basınç yüklenmesine karşı korunur. Kompansatuar konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ile atım hacmi değişmeden ventrikülde hafif diyastolik basınç artışı olur. Bu durum yıllarca hastaların semptomsuz kalmasını sağlar. Erken dönemde hipertrofinin gelişmesi sol ventrikülün artmış basıncını dengelemede faydalı gibi gözükür. Fakat bu uyum ileriki dönemlerde hastalarda sıkıntıya yol açar. Hipertrofi izlenen kalpte koroner akım yavaşlar ve vazodilatatör rezerv azalır. Böylece hastalarda anginal yakınmalar başlar. Kısıtlı kardiyak atımın periferik vazodilatasyonu karşılayamaması nedeniyle serebral hipoperfüzyon izlenir ve senkop oluşur. Ciddi aort darlığının ileriki dönemlerinde kardiyak atımın düşmesiyle pulmoner arter basıncı artar ve pulmoner hipertansiyon oluşur. Hastalarda kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkar.

Kalsifik aort kapak hastalığının patofizyolojik mekanizması halen tam olarak açıklanamamıştır (13, 14). Kalsifik aort kapağı patofizyolojisinde, uzun bir süre dejeneratif hasar sonucu kalsiyumun pasif olarak küspislerde birikmesine bağlı olduğuna inanıldı. Fakat son çalışmalar; kalsifik aort kapak hastalığının kapaklardaki yaprakçıklarda aktif bir sellüler sürece bağlı olduğunu göstermiştir. Aterosklerotik risk faktörlerine ek olarak mekanik stresle endotel hasarı oluşur. Bu endotel hasarı sonrası o bölgede lipid ve diğer lipoproteinlerin birikimi gözlenir. Bu olay inflamasyonu tetikler ve sonucunda valvüler miyofibroblastlarda osteoblastik değişim izlenir. Sonuçta aktif kalsifikasyona yol açan neovaskülarizasyon ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılanmasının yolu açılmış olur. Değişikliklerin yüksek türbülansın izlendiği aort kapak yaprakçıkların aort tarafında gözlenmesi, kalsifikasyonu tetikleyen başlıca nedenin mekanik stres olduğunu gösterir (13, 14).

Yapılan araştırmalarda, ateroskleroz risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, artmış total kolesterol, LDL, trigliserid, lipoprotein ve düşük HDL düzeyleri artmış aort kapak sklerozu ile ilişkili bulunmuştur (15, 16). Multi etnik ateroskleroz çalışmasında diyabetes mellitus, metabolik sendrom ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda aort kapak kalsifikasyonunun arttığı gösterilmiştir (17, 18). Ayrıca LDL yüksekliği 65 yaş altı kalsifik aort darlığı ile ilişkili iken, artmış total kolesterol/ HDL kolesterol oranı her yaş kesimi ile ilişkili bulunmuştur (19). Ayrıca biküspid aort kapak, hiperparatiroidi, paget hastalığı ve diyalize bağımlı son dönem kronik böbrek yetmezliğinin artmış dejeneratif aort kapak hastalığı ile birlikteliği gösterilmiştir (20, 21). Bu çalışmalar aort darlığının önlenmesi veya oluşmasının gecikmesinde risk faktörleri değişikliğinin önemini desteklemiştir.

1.3.1.Genetik

Birçok çalışmada aort kapak hastalıklarında genetik yatkınlık araştırılmıştır. D vitamin reseptör polimorfizmi ile kalsifik aort darlığı arasında ilişki gösterilmiştir. D vitamin reseptörünün B alleli kalsifik aort darlığında daha sık izlenmiştir. B allelinin hızlı kemik kaybına, azalmış kemik yoğunluğu ve kalsiyum absorpsiyonuna, yükselmiş parathormon seviyelerine yol açtığı

ve sonuç olarak kalsifik aort kapak sıklığında artış gösterilmiştir (22). Kalsifik aort darlığında, apolipoprotein E, AI ve B genlerini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmüştür (23, 24). NOTCH1 reseptör gen mutasyonu saptanan hastalarda kalsifik aort darlığı izlenmiştir. NOTCH1, osteoblast aktivitesini sağlayan ve kalsifikasyona yol açan Runx2 ve BMP-2' yi baskılar (25). Son çalışmalarda NOTCH1'i düzenleyen periostin adlı proteinin azalmasının da aort kapak kalsifikasyonunu artırdığı gösterilmiştir (26). Alfa östrojen reseptör genindeki PvuII polimorfizminin, postmenopozal kadınlarda aort kalsifikasyonuna ve yüksek kolesterol seviyelerine yol açtığı saptanmıştır (27). Hücre siklusunda rol alan genlerle de kalsifik aort kapak arasında ilişki bulunmuştur. Kalsifik aort kapakta translasyon ve transkripsiyon aşamasında p21^{waf1/cip1} geni ekspresyonu azalır (28). Hücre döngüsü kontrolü aort kapak hastalığını azaltmada hedef olarak düşünülebilirse de aort kapak kalsifikasyonunda kemik metabolizmasındaki polimorfizmin etkisi kesindir. Bu yüzden lipid metabolizması genomu ve hücre döngüsü genetik tedavilerde halen hipotez olarak durmaktadır.

1.3.2.Ateroskleroz

Kalsifik aort darlığının oluşumu ve ilerleyişi, lokal inflamatuvar bileşenlerin ve plasma lipoproteinlerini de içeren aktif ateroskleroz sürecinden oluşmaktadır. Yapılan araştırmalarda, ateroskleroz risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, artmış total kolesterol, LDL, trigliserid, lipoprotein (a) ve düşük HDL düzeyleri artmış aort kapak sklerozu ile ilişkili bulunmuştur (15, 16). Aort kapak hastalığı ile aterosklerozun başlangıç lezyonu birbirine benzerdir. Her ikisinde de basal membran hasarı sonrası subendotelyal intrasellüler lipid, lipoprotein ve T lenfositlerin birikimi ile oluşan lokal ve sistemik inflamatuvar süreç başlar (29). Bu süreçte küçük farklılıklar mevcuttur. Aort kapak hastalığında ateroskleroz göre kalsifikasyon daha geniştir ve klinikten bu fibrokalsifik kalınlaşma sorumludur (30).

1.3.3.Lipid Metabolizması

Lipid birikimi erken aort kapak lezyonunda mevcuttur ve lezyon ilerledikçe birikmeye devam eder. Otto ve ark. 1994 yılında aort kapakta fazla

miktarda bulunan intrasellüler ve ekstrasellüler nötral lipidleri göstererek lipid metabolizması ve kalsifik aort kapak hastalığı arasında bağlantı kurmuşlardır (31). Daha sonra yapılan birçok çalışma bu durumu desteklemiştir. Kemik gelişiminde ve aort kapak mezenkimal miyofibroblastların osteoblastlara dönüşümünde rol alan düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein-5 (LRP5), stenotik aortik kapaklarda artmış olarak gösterilmiştir (32). Yüksek LDL ve lipoprotein (a) seviyeleri aort kapak sklerozu ve darlığı için risk faktördür (33, 34). Ayrıca, metabolik sendrom da aort darlığının hızlı progresyonunuyla ilişkili bulunmuştur (35). Yapılan bir çalışmada, hiperkolesterolemisi olan hastaların (LDL > 130 mg/dl) kalsifik aort kapak progresyonunda zaman içerisinde artış izlenmiştir (36). LDL dışında yüksek total kolesterol, düşük HDL düzeyi ve yüksek total kolesterol/HDL oranı da hızlı progresyon ile ilişkisi gösterilmiştir (37).

1.3.4.Endotel Fonksiyonu

Aterosklerozun erken dönem yapısal değişikliklerinden olan yüksek intima - medya kalınlığı, aort kapak sklerozu ile ilişkilidir (38). Ciddi kalsifik aort darlığı olan hastalarda endotel hasarını gösteren plazma E-selektin düzeyi yükselirken kapak operasyonu sonrası normal seviyelere gelmektedir (39). Ek olarak kalsifik aort darlığında endotel belirteçleri olan CD31, CD34, von Willebrand faktör ve CEACAM1 aort kapakta artmış olarak gösterilmiştir (40). Bu çalışmalar, endotel fonksiyon bozukluğunun kalsifik aort kapaktaki önemini göstermektedir.

1.3.5.İnflamasyon

Dejeneratif aort kapakta T lenfosit ve makrofaj birikimi gözlenir. Aort darlığının erken lezyonları makrofaj, makrofaj köpük hücreleri ve T lenfositleri ile karakterizedir. Kalsifik tabakaların yakınında T lenfositleri aktif durumda olduklarını gösteren IL-2 reseptörlerini açığa çıkarırlar (31). Ayrıca aort kapakta mast hücreleri de izlenmiştir. Bu hücreler aort darlığında fazla miktarda ve aktif olarak gözlenir. Bu hücrelerden histamin, heparin, proinflamatuvar sitokinler ve nötral proteazlar salınır. Mast hücrelerinden aort kapak darlığının patogenezinde rol alan katepsin G ve kimaz üretilir (41, 42). Ek olarak lökositlerden salınan mediatörlerden TNF- α , TGF- β 1, VEGF, IL-

1 β kalsifik aort kapak patogenezinde rol alır (43, 44). Mast hücrelerinin degranülasyonunda etkin rol alan kompleman sistemi de kalsifik aort darlığında aktive olmuştur (45).

1.3.6.Anjiyogenez

Normal aort kapak avasküler yapıda iken kalsifik aort kapakta anjiyogenez gözlenir. Kalsifik alanlarda ve nodüllerde anjiyogenez yoğundur (46). Anjiyogenez ile inflamatuvar içerikler yakın ilişkilidir. Düşük ve orta derecede kalsifikasyonu olan aort kapaklarda vasküler yoğunluk fazla iken ileri derecede kalsifik aort kapaklarda vasküler yoğunluk en düşük seviyededir (40, 46). Anjiyogenez kalsifikasyonun hızını azaltmada potansiyel yeni tedavi seçeneği gibi görünse de mekanizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

1.3.7.Ekstrasellüler Matriksin Yeniden Biçimlenmesi

Dejenere aort kapakta ilerleyen dönemlerde kalınlaşmaya ve matriksin yeniden biçimlendirilmesine yol açan artmış hücre proliferasyonu, matriks sentezi ve matriks metalloproteinaz(MMPs) aktivasyonu görülür (44). Aktive olan matriks metalloproteinazları hücre göçü için yer açar, bazı sinyalizasyon moleküllerini aktifleştirirken (ör: TGF- β) bazılarını inhibe eder (ör: CXCL-12). Bazal membran ve hücre adezyon moleküllerini yıkar (47). İnflamatuvar hücreler ve kapak interstisyel hücreleri bu dönemde MMPs üretiminden sorumludur (48). Matriks metalloproteinaz'ların endojen inhibitörleri olan doku metalloproteinaz inhibitörleri, MMPs'leri inhibe etmenin yanında hücre değişimi ve proliferasyonunda rol alır. Matriks metalloproteinaz'lar için yapay ortamda yeterli bilgi mevcut iken canlı ortamdaki fonksiyonu halen net bilinmemektedir. Kalsifik aort darlığı ile MMPs'ler arasında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar izlenmiştir.

1.3.8.Oksidatif Stres

Kalsifik aort darlığında kalsifik bölgelerde süperoksit ve hidrojen peroksit seviyelerinin yüksek olması oksidatif stresin de bu süreçte rol aldığını gösterir. Oksijen radikallerindeki artışa rağmen antioksidan enzimlerden katalaz ve NADPH oksidazda azalma görülür. Aterosklerozdan farklı olarak, eşlenmemiş nitrik oksit sentetaz aktivitesine bağlı olduğu

düşünülmektedir. NADPH oksidaz aktivitesinin aort kapak kalsifikasyonundaki rolü aterosklerozdaki kadar net değildir (49, 50).

1.3.9.Kalsifikasyon ve Kemik Metabolizması

Kalsiyum metabolizması, kalsifik aort darlığında etkili rol oynar. Kronik renal yetmezlik ve hemodiyaliz gibi kalsiyum metabolizmasının bozulduğu durumlarda gözlenen kalsifik aort darlığı buna örnek gösterilmektedir (51, 52). Bu durum, iyonize kalsiyumun direkt ve total serum kalsiyumun ters ilişkisi gösterilerek desteklenmiştir (53). Yüksek parathormon ve düşük vitamin D düzeyi ile aort darlığı arasında da ilişki gösterilmiştir (54). Aort darlığı olan hastalarda vitamin D'nin B allelinin sık görülmesi sistemik kalsiyum metabolizmasının önemini gösterir.

Valvüler skleroz, hastalığın erken dönemlerinden itibaren histolojik olarak lameller ve aktif kemik oluşumunu da içeren ilerleyici kalsifik bir süreçtir (55). Valvüler miyofibroblastlar aort darlığında fenotipik değişime giderek osteoblast benzeri hücrelere dönüşürler. Kalsifik kapaklarda osteoblast belirteçleri olan osteopontin, osteokalsin, osteoprotegerin, kemik siyaloprotein ve osteoblasta özgü transkripsiyon faktör seviyeleri yüksek izlenir (56, 57). Aort kapak kalsifikasyonuna yol açan endokondriyal kemikleşme aşaması olgun kemiğe benzer (32). Bu aşama inflamasyon ve anjiyogenez ile çok yakın ilişkilidir (55). Osteoblast dönüşümüne neden olan Lrp5/Wnt yolu kemik gelişiminde önemli rol alır. Osteoprotegerin/RANKL(nükleer faktör- κ B ligand reseptör aktivatörü)/ RANK aksı aort kapak kalsifikasyonunda yer alır. RANKL, TNF- α üst grubundan olup, osteoblast, stromal hücre, T lenfosit ve endotelial hücrelerde üretilen transmembran bir proteindir. Öncü osteoklastlarda üretilen RANK ile RANKL etkileşimi sonrası osteoklastların değişimi osteoprotegerin ile inhibe olur. Normal aort kapakta RANK ve RANKL yoktur. Bununla beraber osteoprotegerin fazla miktarda mevcuttur. Bu durum kalsifik aort kapakta ise tam tersine dönmüştür (58). Aort kapak kalsifikasyonu birçok faktörden etkilenen ve birden fazla mekanizmadan oluşan kompleks bir süreçtir.

1.3.10.Renin-anjiyotensin sistemi

Yapay ortamda yapılan çalışmalarda renin-anjiyotensin sistem (RAS) ve kallikrein-kinin sisteminin (KKS) ekstrasellüler matriks hemostazında yardımcı olduğu gösterilmiştir (41). Kalsifik kapakta anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), katepsin G ve kimaz, anjiyotensin II oluşumunda rol alan enzimlerdir. Makrofajlardan ACE, mast hücrelerinden ise katepsin G ve kimaz lokal olarak üretilir. Fakat anjiyotensin dönüştürücü enzimin ana kaynağı, dolaşımda bulunan ACE'lerin apolipoprotein B ile birlikte ekstrasellüler alana geçmesi ile oluşur (59). Bu üç enzim de antifibrotik özelliği olan bradikinini inhibe eder. Kalsifik aort kapakta ayrıca bradikininin yıkımında rol alan nötral endopeptidaz aktivitesi de artmıştır (60). Lokal inflamasyon ve fibrokalsifik kalınlaşmanın aort darlığındaki etkisi düşünüldüğünde, proinflamatuvar ve profibrotik özelliği olan anjiyotensin II'nin önemi ortaya çıkar. Bu nedenle aort kapak kalsifikasyonunun patogenezinde anjiyotensin II'nin de rol aldığı bilinmektedir.

1.4.Kalsifik Aort Darlığının Önlenmesi ve İlerlemesinde Farmakolojik Yaklaşım

Kalsifik aort darlığı ile aterosklerozun patogenezinin birbirine benzemesinden dolayı aterosklerozun başlıca risk faktörü olan hiperkolesterolemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalar daha çok antiinflamatuvar ve endotel koruyucu etkisi olan statinlere yönelik olmuştur (61). Aterojenik diyetle beslenen tavşanlarda atorvastatin, endotelial nitrik oksit sentaz ve lipid metabolizmasını düzenleyerek kalsifikasyonu azaltmıştır (62, 63). İn vitro çalışmalarda statinler, aortik miyofibroblastlarda HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kalsifik nodül oluşumunu önler ve alkalin fosfataz enzim aktivitesini sınırlar. Fakat osteoblastlarda alkalin fosfataz aktivitesini artırır. Bu durum statin paradoksu olarak açıklanır. Hücrenin değişim aşamaları da göz önüne alındığında, hastalığın progresyonunu önlemede statin tedavisi zamanlamasının önemi ortaya çıkmaktadır (64). Statinlerin diğer bir faydalı etkisi de öncü inflamatuvar araçların etkisini azaltarak gösterir, fakat bu etki sınırlıdır. Sonuç olarak; HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapan statinler sadece kolesterol biyosentezini önlemeyip hücre

siklusu, inflamasyon ve osteogenezde rol alan izoprenoid bileşenlerini de etkiler.

Retrospektif yapılan çalışmalar, statin tedavisinin aort darlığında koruyucu etkisi olduğunu gösterse de randomize ve prospektif çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Prospektif randomize SALTIRE çalışmasında total kolesterol düzeyi ≥ 150 mg/dl ve aortik jet akımı hızı ≥ 2.5 m/s olan aort darlıklı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama jet akım hızı 3.42 m/s, ortalama gradient 48 mm Hg ve aort kapak alanı 1.03 cm^2 'dir. Ortalama 25 aylık takip sonucu yüksek doz atorvastatin, aort darlığı progresyonunu önlemede etkisiz bulunmuştur. Ekokardiyografik olarak aort akım hızındaki yıllık artış anlamlı bulunmamıştır. Bilgisayarlı tomografi ile kapak kalsiyum skor artışı statin alan grupta %22,3 ve kontrol grubunda %21,7 bulunmuştur (65). SALTIRE çalışmasından farklı olarak rosuvastatin ile yapılan RAAVE çalışmasında statinin aort darlığının progresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aort kapak jet akımları (3.63m/s) benzer olmakla birlikte ortalama aort kapak alanı daha büyüktür (1.23 cm^2). Yüksek LDL kolesterol düzeyi (>130 mg/dl) olanlar rosuvastatin alırken düşük kolesterol düzeyi olan hastalar statin tedavisi almamıştır. Randomize olmayan bu çalışmada her iki grupta da aort kapak alanında progresyon görülmüşken statin tedavisi alan grupta progresyon daha az izlenmiştir (yıllık aort kapak alanında azalma 0.05'e 0.1 cm^2 'dir.) (66).

1873 hastayla yapılan hafif ve orta aort darlığı olan hastaların alındığı SEAS çalışmasında simvastatin ve ezetimib tedavisinin plasebo ile karşılaştırılması yapılmıştır. Tedavi alan grupta aort darlığının ilerleyişinde ve aort kapak ile ilişkili olaylarda bir fark görülmemiştir. Sadece iskemik kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma gösterilmiştir (67). Antonini-Canterin ve ark. tarafından yapılan aort darlığı olan 1046 hastanın 5.6 ± 3.2 yıl takibi sonucu statin tedavisinin hafif aort darlığında ilerleyişi azalttığını göstermiştir. Fakat bu etki orta ve ciddi aort darlığında izlenmemiştir. Bu çalışma statin tedavisinin erken dönem başlanması gerektiğini desteklemiştir (68).

Diğer bir grup ilaç olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün aort kapakta kalsiyum birikimini azaltırken aort kapak progresyonunu yavaşlatmadığı gösterilmiştir (69). Stenotik kapakta ACE, kimaz ve katepsin-G seviyeleri artmasına bağlı sadece ACEİ kullanılması anjiyotensin II oluşumunu önlemede yeterli değildir.

Kalsifik aort darlığı birçok etkenden oluşan aktif bir süreçtir. Her ne kadar ateroskleroza benzese de aralarında farklar mevcuttur. Ateroskleroz kararsız plak oluşumu ile sonlanırken, kalsifik aort darlığı da ciddi stenoz yapan kalsifikasyonla sonuçlanır.

2.Serum Fetuin-A (α_2 -Heremans-Schmid Glikoprotein)

Serum fetuin-A 59 kDa ağırlığında olup hepatositlerden sentezlenen glikoproteindir. Serum fetuin-A ardışık dizilen sistatin, prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörlerinin üst grubunun bir üyesidir. Fetuin-B ise fetuin-A'ya benzer boyut ve özelliktedir. Fakat serum fetuin-B, cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Ayrıca kalsifikasyon inhibisyonundaki rolü daha azdır (70).

Serum fetuin-A akut inflamasyonun göstergesi ve negatif akut faz reaktanıdır. Yaralanma, inflamasyon, akut lösemi, kronik granülositik lösemi, miyelofibrozis, multiple myelom, romatoid artrit, akut alkolik hepatit, hepatosteatoz, siroz, Crohn hastalığı ve sekonder infeksiyonlarda serumdaki konsantrasyonu azalır (71).

Fetuin-A önemli bir sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Mineralden zengin diyetle beslenen fetuin-A'dan yoksun farelerde, yaygın yumuşak doku ve intravasküler kalsifikasyon gösterilmiştir. Serum fetuin-A kalsiyum fosfat birikimleri ile kolloidal yapı oluşturarak çözülmesine katkıda bulunur (72). Hemodiyaliz hastalarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı çalışmada fetuin-A düzeyi düşük saptanmıştır. Bu hastaların serumları, dış ortamda kalsiyum fosfat kristal oluşumunu inhibe etme özelliği düşük bulunmuştur. Ayrıca serum fetuin-A ile CRP arasında ters orantı izlenmiş olup tüm nedenlere ve

kardiyovasküler nedenlere bağı mortalitede inflamasyonun öncüsü olarak görülmüştür (73).

Fetuin-A'nın diğeri bir önemli özelliği insülin tirozin kinaz aktivitesi ve insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe etmesidir. Fetuin-A'nın bu özelliği insülin direncini arttırmasıyla sonuçlanır (74). İnsülin direnci olup serum fetuin-A düzeyi yüksek olan hastalarda ayrıca karaciğerde yağ birikimi de olur. Sonuç olarak bu durum fetuin-A'nın hepatosteatoz ile birlikte insülin direncinde anahtar rol oynadığını gösterir (75). Diyabetik olmayan koroner arter hastalarında metabolik sendrom ile serum fetuin-A arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada; serum fetuin-A düzeyi yüksek olan olgularda metabolik sendromun bütün kriterleri ve aterojenik lipid profili daha sık izlenmiştir (76). Buna bağı olarak geniş kapsamlı yapılan bir çalışmada fetuin-A yüksekliği tip 2 diyabetes mellitus'ta bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (77).

Serum fetuin-A ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Koroner arter hastalığı olan diyalize girmeyen diyabetik nefropatili hastalarda koroner kalsiyum skorlaması ile serum fetuin-A arasında doğru orantı bulunmuştur. Yüksek serum fetuin-A düzeyinin insülin direnci üzerinden gerçekleşen proaterojenik etkisini göstermektedir (78). Karotis arter sertliği üzerinde kalsifikasyon inhibisyonundan farklı olarak serum fetuin-A yüksekliği ile arasında pozitif ilişki mevcuttur (79). Ayrıca yüksek fetuin-A düzeyi ile iskemik inme ve miyokard infarktüsü arasında da pozitif ilişki gösterilmiştir (80).

Roos ve arkadaşları, böbrek fonksiyonu normal olan erkeklerde artmış arteriyel sertliğin bağımsız bir risk faktörü olarak azalmış fetuin-A düzeyini göstermişlerdir. Bu çalışmada ek olarak gen polimorfizminin de etkisi gösterilmiştir (81).

Farklı olarak diyabetik ve böbrek hastalığı olmayan koroner arter hastalarında üç damar hastalığı veya koroner kalsifikasyonu olanlar ile fetuin-A arasında negatif ilişki görülmüştür (82). Ek olarak tip 2 diyabetes mellitus'u olan periferik arter hastalarında da fetuin-A'nın düşük olduğu izlenmiştir. Bu düşüklük diyabetik hastalarda periferik arter hastalığını tanımlamada fetuin-

A'nın biyokimyasal belirteç olarak ileride kullanılmasını destekler niteliktedir (83).

Wang ve arkadaşları valvüler kalsifikasyonu olan son dönem böbrek hastalarında serum fetuin-A düzeyini düşük saptamışlardır (84). Bir başka çalışmada, mitral anüler kalsifikasyonun eşlik ettiği koroner arter hastalarında fetuin-A düzeylerinin düşük olduğu izlenmiştir. Ek olarak diyabetin eşlik etmediği kalsifik aort darlığı olan hastalarda da serum fetuin-A düzeyleri düşük bulunmuştur. Fakat diyabetik olan aort darlıklı hastalarda anlamlı sonuç elde edilememiştir (85). Ayrıca bir çalışmada, fetuin-A düzeyi düşük olup diyaliz ihtiyacı olmayan hastalarda renal fonksiyonlara bakılmaksızın kalsifik aort darlığının progresyonunda artış gözlenmiştir (86).

Bizde çalışmamızda böbrek fonksiyonları normal olan ve diyabetik olmayan kalsifik aort darlığı hastalarında, kalsifik aort darlığı ve bunun ciddiyeti ile serum fetuin-A arasındaki ilişkiyi değerlendirildik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğinde aort darlığı ile takip edilen 26 hasta ve aort darlığı olmayan kontrol grubunu oluşturan 25 gönüllü olgu aşağıdaki kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.06.2011 tarihli, 2011-14/11 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- Ekokardiyografide valvüler aort darlığı olması,
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar,

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1- 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olmak,
- 2- Böbrek fonksiyon bozukluğu,
- 3- Hiperkalsemi,
- 4- Diyabetes mellitus,
- 5- Malignite varlığı olması.

Aort darlığı ve kontrol grubunda değerlendirme için aşağıdaki parametreler bakıldı. Bakılan parametreler aort darlığı ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

- Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet, HT, KAH, obezite varlığı, sigara kullanımı, KAH aile öyküsü),

- Beden kitle indeksi (BMI) , sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarında;

- Hemogram, üre, kreatinin , potasyum (K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kalsiyum (Ca), fosfor (P), fetuin-A, Lipid profili [total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), trigliserid], açlık kan şekeri çalışıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografisi Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ekokardiyografi laboratuvarında Vivid 3 model ekokardiyografi cihazı (General Electrics, Vivid 3 echocardiography, Milwaukee, WI, USA) ile yapıldı. Standart transtorasik pencerelerden sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVSD) ve posteriyor duvar kalınlığı (PWT) ölçümleri alındı. Sol ventrikül kütlesini (gram) hesaplamada Devereux formülü kullanıldı (87).

Sol ventrikül kütlesi (g) = $0,8 \times 1,04 \times [(LVEDD + IVSD + PWT)^3 - LVEDD^3] + 0,6$

Sol ventrikül kitle indeksi sol ventrikül kütlesinin vücut yüzey alanına (VYA) bölünmesi ile hesaplandı.

Aort kapaktaki gradiyent Bernoulli denklemi kullanılarak hesaplandı. Ayrıca süreklilik denklemi kullanılarak aort kapak alanı ölçüldü.

Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, serum glukoz, kreatinin, üre, AST ve ALT düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüldü. Kan sayımı Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile yapıldı. Tüm hastalarda glomerular filtrasyon hızı (GFR) modification diet of renal disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Fetuin-A analizi yapılana kadar kan örnekleri -60 ° C' de saklandı ve 4 ° C' de muhafaza edilen enzyme-linked immunosorbent assay kiti (Biovondor Laboratory Medicine İns) kullanılarak ölçüldü.

1.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Scienses for Windows (SPSS) 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro – Wilk testi ile incelendi. Normal

dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann – Whitney U testi ve ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 olgunun 26'sında aort darlığı mevcut olup kalan 25'i ise aort darlığı olmayan kontrol grubundan oluşmakta idi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı, hipertansiyon, sigara kullanımı, KAH, obezite dağılımı birbirine benzerdi ($p>0,05$). Hasta grubunun yaş ortalaması $67,26\pm 5,46$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $60,52\pm 6,86$ yıl olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Her iki grupta ilaç kullanım öyküsü arasında fark izlenmedi (Tablo-2).

Çalışmaya alınan her iki grupta da koroner arter hastalığı aile öyküsü ve diyabetes mellitus tanısı olan olgu yoktu.

Tablo-2: Çalışmaya Alınan Aort Darlığı ve Kontrol Grubunun Temel Klinik Özellikleri

	Aort darlığı n: 26	Kontrol grubu n: 25	p değeri
Cinsiyet (E/K)	13/13	8/17	0,192
Yaş	67,26 ± 5,46	60,52 ± 6,86	0,001*
Hipertansiyon (n, %)	21 (%80,8)	16 (%64)	0,180
Sigara (n, %)	2 (%7,7)	3 (% 12)	0,668
KAH (n, %)	6 (%23)	4 (%16)	0,726
Obezite (n, %)	8 (%30,8)	12 (%48)	0,208
İlaç kullanımı			
Beta bloker (n,%)	13 (%50)	6 (%24)	0,055
ACEİ (n,%)	5 (%19,2)	6 (%24)	0,679
ARB (n,%)	8(%30,8)	7 (%28)	0,828
CaCB (n,%)	11 (%42,3)	5 (%20)	0,086
Statin (n,%)	9 (%34,6)	8 (%32)	0,843
ASA (n,%)	11(%42,3)	6 (%24)	0,166

E: Erkek, K: Kadın, KAH: Koroner arter hastalığı, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, CaCB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetil salisilik asit

Ekokardiyografik olarak 26 aort darlığı hastasının 10'u hafif derecede, 7' si orta derecede ve 9'u ciddi derecede aort darlığı idi. Alınan hasta grubunda 19 hastada hafif, 7 hastada orta aort yetmezliği mevcuttu. Çalışmaya alınan olgular ekokardiyografik olarak bakılan aort kapak özelliklerine dair parametreler ve genel özellikleri açısından karşılaştırıldı. Ve beklenildiği üzere kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo-3).

Tablo-3: Çalışmaya Alınan Aort Darlığı ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografik Olarak Verileri

	Aort darlığı n: 26	Kontrol grubu n: 25	p değeri
Ejeksiyon farksiyonu (%)	64,15±5,54	65,32±4,83	0,428
Sol ventrikül kitlesi ASE(g)	230,5±62,88	148,38±40,91	0,001
Sol ventrikül kitle indeksi ASE (g/m ²)	126,22±28,53	82,17±21,46	0,001
Aort V maksimum (m/sn)	3,47±0,89	1,32±0,21	0,001
Aort kapak alanı (cm ²)	1,26±0,49	3,05±0,30	0,001
Aortik maksimum gradiyent (mmHg)	44,5±27,31	-	-
Aortik ortalama gradiyent (mmHg)	26±19,7	-	-

Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri ve üre düzeyi arasında anlamlı fark izlenmedi. Kreatinin değeri kontrol grubunda anlamlı olarak düşük izlendi ($p<0,003$). Fakat her iki grubun glomerular filtrasyon hızları MDRD formülüne göre hesaplanıp karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,053$). AST, ALT, Hemoglobin ve inflamasyon göstergesi olan CRP değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi.

Lipid profilleri değerlendirilen her iki grupta, total kolesterol değeri aort darlığı grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p<0,004$). LDL ($p=0,056$) ve trigliserit ($p=0,13$) düzeyleri anlamlı olmasa da aort darlığı grubunda düşük izlendi (Tablo-4).

Aort darlığı ve kontrol grubunda serum fetuin-A düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,337$).

Tablo-4: Çalışmaya Alınan Aort Darlığı ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

	Aort darlığı n: 26	Kontrol grubu n: 25	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96,23±8,86	94,08±9,85	0,416
Üre (mg/dl)	34,5 (23-75)	30(19-47)	0,117
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,6-1,2)	0,7 (0,6-1,1)	0,003*
MDRD GFR (ml/min/1,73 m ²)	83,76±8,86	92,28±9,85	0,053
Hemoglobin (g/dl)	13,26±1,5	14,02±1,01	0,051
CRP (mg/L)	0,52±0,62	0,37±0,088	0,478
T-kol (mg/dl)	189,5±35,96	221,76±41,09	0,004*
HDL (mg/dl)	48 (30-84)	52 (31-65)	0,94
LDL (mg/dl)	119,53±32,65	136,52±29,24	0,056
Trigliserit (mg/dl)	97,5 (50-284)	138 (59-378)	0,13
ALT (IU/L)	14,5 (7-48)	17 (9-48)	0,497
AST (IU/L)	19 (11-44)	19 (10-42)	0,684
Fetuin-A (µg/ml)	525,84±98,78	549,8±75,45	0,337

MDRD: Modification diet of renal disease, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, T-kol: total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Ayrıca serum fetuin-A düzeyinin aort darlığının ciddiyetine göre dağılımında da anlamlı fark gözlenmedi (Tablo-5).

Tablo-5: Fetuin-A Düzeyinin Aort Darlığı Ciddiyetine Göre Medyan, Minimum ve Maksimum Değerleri

	Hafif aort darlığı n: 10	Orta aort darlığı n: 7	Ciddi aort darlığı n: 9	p
Fetuin-A (µg/ml)	540,50(395-678)	532(404-612)	527(321-702)	0,605

Fetuin-A düzeyleri ile hasta grubundaki olguların aort darlığı ciddiyeti arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Sonuç olarak anlamlı bir bağlantı izlenmedi ($p=0,331$).

Ayrıca tüm olgular tek grup ile birlikte değerlendirildiğinde fetuin-A düzeyleri ile GFR, total kolesterol, LDL, TG, HDL, sol ventrikül kitlesi ve indeksi arasında Spearman korelasyon analizine göre anlamlı ilişki saptanmadı.(Tablo-6).

Tablo-6: Fetuin-A Düzeyi ile Parametrelerin Spearman Korelasyon Testi ile Karşılaştırılması

	Fetuin-A	
	r	p
Aort darlık tipi (n=26)	-	0,331
GFR (n=51)	-	0,593
T-kol (n=51)	-	0,557
LDL(n=51)	-	0,659
TG(n=51)	-	0,681
HDL(n=51)	-	0,90
Sol ventrikül kitle indeksi (n=51)	-	0,749
Sol ventrikül kitlesi (n= 51)	-	0,730

TARTIŞMA ve SONUÇ

Aort darlığının erişkinlerde en sık nedeni kapakçıkların kalsifikasyonu ile oluşan dejeneratif aort darlığıdır. Yaş, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara içiciliği ve cinsiyet olmak üzere aort kapak kalsifikasyonunda birçok risk faktörü rol oynar. Dejeneratif aort darlığı patogenezinde mekanik strese bağlı yıpranmadan ziyade inflamasyonun, lipid birikiminin, T lenfosit ve interlökin-2 reseptörlerin, kalsifik miyofibroblastların, oksidatif stresin, renin-angiotensin sistem ve matriks metalloproteinazların eşlik ettiği kompleks ve aktif bir süreç sonrası oluşur.

Fetuin-A yetişkinlerde sadece karaciğer tarafından, embriyonik dönemde ise birçok doku tarafından üretilen bir glikoproteindir. Serum fetuin-A en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda birikim gösterir. Ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonuna etki etmez. Ayrıca akut inflamasyon göstergesi ve negatif akut faz reaktanı olarak tanımlanmaktadır. İnsülin tirozin kinaz aktivitesi ve insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncini artırır. Fetuin-A' dan yoksun farelerde yapılan bir çalışmada, insülin hassasiyeti yüksek olup ve diyetle indüklenen obezite gelişimine direnç izlenmiştir (74). Serum fetuin-A multifonksiyonel bir protein olarak değerlendirilir. Bu çalışmada multifonksiyonel özellik gösteren ve en önemlisi sistemik kalsifikasyon inhibitörü olan serum fetuin-A düzeyi ile aktif bir süreç olan kalsifik aort darlığı arasında ki ilişki incelenmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada aort darlığı ciddiyeti ile fetuin-A düzeyi arasındaki ilişki de irdelenmiştir.

Gen polimorfizminin serum fetuin-A düzeyine olan etkisi gösterilmiştir. Son dönem böbrek hastalarında AHSG Thr256Ser gen varyasyonu olanlarda fetuin-A düzeyi daha düşük bulunmuş ve kardiyovasküler kalsifikasyonda artış gösterilmiştir (88).

Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve dislipidemi gibi prokalsifik faktörler son dönem böbrek hastalarında sık görülür. Fetuin-A, kalsiyum fosfat ve matriks

Gla protein ile birleşerek kolloidal bir kompleks molekül oluşturarak kalsifikasyonu önler. Kalsifikasyon koruyucu faktörlerden fetuin-A ve matriks Gla proteinin azalması ile son dönem böbrek hastalarında denge, kalsifikasyona doğru eğilim gösterir. Bu yüzden diyalize giren hastalarda genellikle yaygın kardiyovasküler kalsifikasyon izlenir (89).

Wang ve ark (84), periton diyalizine giren hastalarda fetuin-A düzeyini değerlendirmiş ve valvüler kalsifikasyon, ateroskleroz, inflamasyon ve malnütrisyonun birlikte görüldüğü hastalarda fetuin-A düzeyini anlamlı derecede düşük bulmuştur. Ayrıca bir başka çalışmada; diyalize giren hastalarda serum fetuin-A düzeyi incelendiğinde düşük fetuin-A düzeyi ile kardiyovasküler mortalite ve tüm nedenlere bağlı ölüm ilişkili bulunmuştur (90). Çalışmamızda böbrek yetmezliğinin fetuin-A düzeyi üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için böbrek yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Serum kreatinin değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede düşük olmasına rağmen MDRD formülüne göre olgular incelendiğinde dağılımda fark görülmemiştir.

Kemik oluşumunda ve biçimlendirilmesinde rolü olan transforming growth faktör (TGF- β) ve kemik morfojenik protein-2 (BMP-2) ile ilgili yapılan çalışmalarda valvüler kalsifikasyonda da rolü olduğu gösterilmiştir. Fetuin-A ise TGF- β ve BMP-2' yi inhibe ederek bu etkiyi ortadan kaldırmaktadır (91-94).

Ix ve ark (85), ciddi böbrek hastalığı olmayan 970 koroner arter hastasında mitral anüler kalsifikasyonu ve aort darlığını incelemiştir. Mitral anüler kalsifikasyon ile serum fetuin-A düzeyi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Ayrıca diyabetik olmayan aort darlıklı hastalarda serum fetuin-A düzeyi arasında negatif korelasyon göstermişlerdir. Fakat bu ilişkiyi diyabetik olan aort darlıklı hastalarda saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda diyabet ve fetuin-A arasındaki ilişkiden etkilenmemek için diyabetik olmayan hastalar alınmış olup fetuin-A düzeyi ile aort darlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Yine Ix ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bütün hastalar KAH iken bizim çalışmamızda aort darlık grubunda 6, kontrol grubunda 4 olmak üzere istatistiksel anlamlılık taşımayan dağılım

mevcuttu. Bununla beraber KAH ve fetuin-A arasında yapılan farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir(78, 79, 82)

Yapılan bir çalışmada bilinen aterojenik faktörlerden bağımsız olarak, arteryel sertlik ile fetuin-A arasında pozitif ilişki izlenmiştir (79). Miyokard infarktüsü ve iskemik inme geçiren hastaların normal popülasyonla karşılaştırıldığı çalışmada ise yüksek fetuin-A düzeyi ile artmış miyokard infarktüsü ve iskemik inme riski arasında ilişki gösterilmiştir (80). Fakat diyalize giren hastalarda tam tersi olarak fetuin-A düzeyinin düşüklüğünde koroner kalsifikasyon ve kardiyovasküler mortalitede artış izlenmiştir. Sonuç olarak fetuin-A'nın diyalize giren hastalarda kardiyovasküler mortalitede koruyucu etkisi vasküler kalsifikasyonu düzenlemesinden ileri gelmektedir (73, 84, 95). Ama bu koruyucu etki diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında gösterilememiş ve kardiyovasküler mortalite ile fetuin-A arasında ilişki bulunmamıştır (96). Hepsi birlikte değerlendirildiğinde kardiyovasküler hastalıklarda fetuin-A'nın rolü kompleks görünmektedir. Ve fetuin-A'nın etkisi kardiyovasküler olaylarda kalsifikasyon, inflamasyon ve insülin direncinin de olduğu birçok mekanizmadan bağımsız olarak etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Bir başka çalışmada diyaliz ihtiyacı olmayan 77 kalsifik aort darlığı hastasındaki aort kapakta kalsifikasyon ilerleme hızı ile serum fetuin-A arasındaki ilişki incelenmiştir. Hasta grubundaki serum fetuin-A düzeyinin ortanca değerine göre iki gruba bölünmüş ve ortalama 13 ay takip edilmiştir. Aort kapak kalsifikasyonu ekokardiyografi ve çok kesitli koroner tomografi (MSCT) ile incelenmiştir. Aort kapak kalsifikasyonunun kantitatif değerlendirilmesinde MSCT'de Agaston aort kapak kalsiyum skoruna bakılmıştır. Sonuç olarak fetuin-A değeri düşük olan hastalarda aort kapak kalsiyum skorunda artış belirgin olarak fazla görülmüştür (86).

Ix ve ark'nın yaptıkları çalışmada; diyabetik olmayan koroner arter hastalarında National Cholesterol Education Program (NCEP) tanı kriterinin karşıladığı metabolik sendromlu hastalarda fetuin-A düzeyini incelemiştir. Yüksek fetuin-A düzeyi ile metabolik sendrom arasında ilişki göstermiştir. Ayrıca yüksek fetuin-A düzeyi aterojenik lipid profili ile bağımsız ilişkili

bulunmuştur (76). Bizim çalışmamızda hastalar ayrıntılı olarak metabolik sendrom açısından değerlendirilmedi.

Aktive olmuş lökositlerden salınan TNF- α , makrofajların ve miyofiblastların valvüler kalsifikasyonda rolü olan MMP üretimini artırır. Fetuin-A'nın ise TNF- α salınımını baskılayarak valvüler kalsifikasyonu inflamasyon yolağının üzerinden de düzenlediği gösterilmiştir (97, 98).

Kaden ve ark. (99), ciddi kalsifik aort darlığı olan hastalarda sistemik ve lokal fetuin-A düzeylerini incelemiştir. Ciddi aort darlığı olan hastalarda serum fetuin-A düzeyini düşük bulmuşlardır. Operasyona giden hastaların aort kapak doku immünohistokimyasal boyamada lokal fetuin-A düzeyinde artış göstermişlerdir. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı, kontrol grubunda anlamlı olacak şekilde daha fazla dağılım göstermiştir.

Bizim çalışmamızda fetuin-A düzeyi ile kalsifik aort darlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Hastalar ayrıca aort kapak ciddiyetine göre kendi aralarında karşılaştırıldığında da fark görülmemiştir. Olguların yaş dağılımında kontrol grubu daha genç izlenmiştir. Bunun nedeni, tanı kriterlerine uyan ve ek kapak hastalık öyküsü olmayan vaka sayısının az olmasıdır. Yine hasta ve kontrol grubu dağılımında, kontrol grubu olgularının total kolesterol seviyesi daha yüksek izlenmiştir. Bu dağılım, aort darlığı hastalarının daha sık kontrole gelmesi ve gerektiğinde medikal tedavi almasından kaynaklanmaktadır. Aort darlığında sol ventriküldeki kompensatuar mekanizmaya bağlı olarak bu grupta sol ventrikül kitlesi daha fazla izlenmiştir.

Sonuç olarak fetuin-A başlıca sistemik kalsifikasyonun inhibisyonunda, akut inflamasyonda, insülin direncinde, metabolik sendromda, vasküler ve valvüler kalsifikasyonda rol alan multifonksiyonel özelliğe sahip bir glikoproteindir. Bağımsız birçok mekanizmadan etkilenmesinden dolayı çalışmalarda hasta grupları iyi belirlenmelidir. Aktif bir süreç olan aort darlığının progresyonunun ve prognozunun değerlendirmesine yönelik fetuin-A ile ilgili daha geniş hasta gruplarıyla yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
2. Rajamannan NM. Calcific aortic stenosis: medical and surgical management in the elderly. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7:437-42.
3. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220-5.
5. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920-5.
6. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.
7. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T, Broqvist M. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002;88:348-51.
8. Otto CM. Aortic stenosis. Clinical evaluation and optimal timing of surgery. *Cardiol Clin* 1998;16:353-73, vii.
9. Xu S, Liu AC, Gotlieb AI. Common pathogenic features of atherosclerosis and calcific aortic stenosis: role of transforming growth factor-beta. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:236-47.
10. Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:i11-9.
11. Currie PJ, Seward JB, Reeder GS, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients. *Circulation* 1985;71:1162-9.
12. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.

13. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1205-13.
14. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
15. Mohler ER, 3rd. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification? *Lancet* 2000;356:524-5.
16. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, et al. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994;15:865-70.
17. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007;50:412-20.
18. Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006;113:2113-9.
19. Owens DS, Katz R, Johnson E, et al. Interaction of age with lipoproteins as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2008;168:1200-7.
20. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987;82:953-6.
21. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000;101:2497-502.
22. Ortlepp JR, Hoffmann R, Ohme F, et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001;85:635-8.
23. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M, Ramires JA, Mansura AP. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. *Clin Genet* 2001;60:381-4.
24. Ortlepp JR, Pillich M, Mevissen V, et al. APOE alleles are not associated with calcific aortic stenosis. *Heart* 2006;92:1463-6.
25. Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270-4.
26. Tkatchenko TV, Moreno-Rodriguez RA, Conway SJ, et al. Lack of periostin leads to suppression of Notch1 signaling and calcific aortic valve disease. *Physiol Genomics* 2009;39:160-8.
27. Nordstrom P, Glader CA, Dahlen G, et al. Oestrogen receptor alpha gene polymorphism is related to aortic valve sclerosis in postmenopausal women. *J Intern Med* 2003;254:140-6.
28. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Skowasch D, Schild H, Bauriedel G. p21WAF1/CIP1 and 14-3-3 sigma gene expression in degenerated aortic valves: a link between cell cycle checkpoints and calcification. *Amino acids* 2006;31:309-16.
29. Rajamannan NM, Otto CM. Targeted therapy to prevent progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1180-2.

30. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, Kovanen PT. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:483-91.
31. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844-53.
32. Caira FC, Stock SR, Gleason TG, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1707-12.
33. Peltier M, Trojette F, Sarano ME, et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003;91:97-9.
34. Gerber Y, Goldbourt U, Feinberg MS, Segev S, Harats D. Are triglyceride-rich lipoproteins associated with aortic valve sclerosis? A preliminary report. *Atherosclerosis* 2003;170:301-5.
35. Briand M, Lemieux I, Dumesnil JG, et al. Metabolic syndrome negatively influences disease progression and prognosis in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2229-36.
36. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001;104:1927-32.
37. Yilmaz MB, Guray U, Guray Y, et al. Lipid profile of patients with aortic stenosis might be predictive of rate of progression. *Am Heart J* 2004;147:915-8.
38. Yamaura Y, Nishida T, Watanabe N, Akasaka T, Yoshida K. Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2004;94:837-9.
39. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257-62.
40. Chalajour F, Treede H, Ebrahimnejad A, et al. Angiogenic activation of valvular endothelial cells in aortic valve stenosis. *Exp Cell Res* 2004;298:455-64.
41. Helske S, Lindstedt KA, Laine M, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1859-66.
42. Helske S, Syvaranta S, Kupari M, et al. Possible role for mast cell-derived cathepsin G in the adverse remodelling of stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2006;27:1495-504.
43. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol* 2005;14:80-7.

44. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003;170:205-11.
45. Helske S, Oksjoki R, Lindstedt KA, et al. Complement system is activated in stenotic aortic valves. *Atherosclerosis* 2008;196:190-200.
46. Soini Y, Salo T, Satta J. Angiogenesis is involved in the pathogenesis of nonrheumatic aortic valve stenosis. *Human Pathol* 2003;34:756-63.
47. Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:221-33.
48. Charest A, Pepin A, Shetty R, et al. Distribution of SPARC during neovascularisation of degenerative aortic stenosis. *Heart* 2006;92:1844-9.
49. Liberman M, Bassi E, Martinatti MK, et al. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:463-70.
50. Miller JD, Chu Y, Brooks RM, et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:843-50.
51. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987;2:875-7.
52. McFalls EO, Archer SL. Rapid progression of aortic stenosis and secondary hyperparathyroidism. *Am Heart J* 1990;120:206-8.
53. Ortlepp JR, Pillich M, Schmitz F, et al. Lower serum calcium levels are associated with greater calcium hydroxyapatite deposition in native aortic valves of male patients with severe calcific aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 2006;15:502-8.
54. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G, et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;72:245-50.
55. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522-8.
56. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181-4.
57. Pohjolainen V, Taskinen P, Soini Y, et al. Noncollagenous bone matrix proteins as a part of calcific aortic valve disease regulation. *Hum Pathol* 2008;39:1695-701.
58. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:57-66.
59. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224-30.
60. Helske S, Laine M, Kupari M, et al. Increased expression of profibrotic neutral endopeptidase and bradykinin type 1 receptors in stenotic aortic valves. *Eur Heart J* 2007;28:1894-903.

61. Gelosa P, Cimino M, Pignieri A, et al. The role of HMG-CoA reductase inhibition in endothelial dysfunction and inflammation. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:567-77.
62. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, Stock SR, Spelsberg TC. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation* 2005;112:1229-34.
63. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005;91:806-10.
64. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS, Cheng G, Mohler ER, 3rd. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:592-7.
65. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.
66. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.
67. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2008;359:1343-56.
68. Antonini-Canterin F, Hirsu M, Popescu BA, et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol* 2008;102:738-42.
69. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1721-8.
70. Denecke B, Graber S, Schafer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J* 2003;376:135-45.
71. Kalabay L, Cseh K, Jakab L, et al. [Diagnostic value of the determination of serum alpha2-HS-glycoprotein]. *Orv Hetil* 1992;133:1553-4; 9-60.
72. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:13333-41.
73. 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;361:827-33.
74. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51:2450-8.
75. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care* 2006;29:853-7.

76. 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;113:1760-7.
77. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:2762-7.
78. Mehrotra R, Westendorf R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int* 2005;67:1070-7.
79. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2007;66:246-50.
80. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
81. Roos M, Richart T, Kouznetsova T, et al. Fetuin-A and arterial stiffness in patients with normal kidney function. *Regul Pept* 2009;154:39-43.
82. Mori K, Ikari Y, Jono S, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010;21:281-5.
83. Eraso LH, Ginwala N, Qasim AN, et al. Association of lower plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2010;33:408-10.
84. Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1676-85.
85. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, et al. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115:2533-9.
86. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients. *Eur Heart J* 2009;30:2054-61.
87. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
88. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383-92.
89. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V59-66.
90. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:202-7.
91. Binkert C, Demetriou M, Sukhu B, et al. Regulation of osteogenesis by fetuin. *J Biol Chem* 1999;274:28514-20.
92. 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* 1996;271:12755-61.

93. Mohler ER, 3rd, Chawla MK, Chang AW, et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis* 1999;8:254-60.
94. Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER, 3rd, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:457-65; discussion 65-6.
95. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67:2295-304.
96. Ix JH, Shlipak MG, Sarnak MJ, et al. Fetuin-A is not associated with mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;72:1394-9.
97. Kaden JJ, Kilic R, Sarikoc A, et al. Tumor necrosis factor alpha promotes an osteoblast-like phenotype in human aortic valve myofibroblasts: a potential regulatory mechanism of valvular calcification. *Int J Mol Med* 2005;16:869-72.
98. Ombrellino M, Wang H, Yang H, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15:181-5.
99. Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *Int J Mol Med* 2007;20:193-7.

KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

AHSG: α 2-Heremans-Schmid Glikoprotein

AKA: Aort Kapak Alanı

ALT: Alanin Aminotransferaz

ASA: Asetil Salisilik Asit

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: Beden Kitle İndeksi

BMP-2: Kemik Morfojenik Protein-2

CaCB: Kalsiyum Kanal Blokeri

CEACAM1: Karsinoembriyonik Antijen İlişkili Hücre Adezyon Molekülü

CRP: C-Reaktif Protein

CSA: Kesitsel Alan

CWD: Sürekli Akım Doppler

CXCL: Kemokin ligandı

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HMG-CoA: 3- hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

IVSD: İnterventriküler Septum Kalınlığı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKS: Kallikrein Kinin Sistemi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LRP5: Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein-5

LV: Sol Ventrikül

LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu apı
LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu apı
LVOT: Sol Ventrikül ıkış Yolu
MDRD: Modification Diet of Renal Disease
MMPs: Matriks metalloproteinaz
MSCT: Çok Kesitli Koroner Tomografi
NADPH: Redükte Nikotinamid Dinükleotid fosfat
NCEP: National Cholesterol Education Program
PWD: Kesintili Akım Doppler
PWT: Posteriyor Duvar Kalınlığı
RAAVE: Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium
RANKL: Nükler faktör-kappa B ligand reseptör aktivatörü
RAS: Renin Anjiyotensin Sistem
SALTIRE: Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowerin Trial
SEAS: Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis
TGF- β : Transforming Growth Faktör- β
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α
V: Hız
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VTI: Hız Zaman İntegrali
VYA: Vücut Yüzey Alanı

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemde her zaman yanımda olan, büyük emek ve desteğini esirgemeyen ve her şeyimi boçlu olduğum canım aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA olmak üzere Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Prof. Dr. Ethem KUMBAY, Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. İbrahim BARAN, Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ ve Yrd. Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e,

Serum Fetuin-a düzeylerinin çalışılması için bana her türlü kolaylığı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Zehra SERDAR ve Uzm. Dr. Şeniz KORKMAZ'a

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU, Uzm. Dr. Can ÖZBEK ve Araştırma Görevlisi Dr. Taner KUŞTARCI olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

18.08.1982 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokulu Özel İnal Ertekin İlkokulun'da, orta ve lise öğrenimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında tıp lisans eğitimim için Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi'ne başladım. 2006 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra Eylül 2006 tarihinde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.