





T.C.

BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ENDOKAN VE ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Shute Ailia DAE

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa ÇAKIRCA

İSTANBUL-2017

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ENDOKAN VE ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ  
İLİŞKİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Shute Ailia DAE

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mustafa ÇAKIRCA

İSTANBUL-2017

## TEZ ONAY FORMU

**Kurum:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**Programın seviyesi:** Yüksek Lisans ( ) Doktora ( )

**Anabilim Dalı:** İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Tez Sahibi:** Shute Ailia Dae

**Tez Başlığı:** Endokan ve Ateroskleroz Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

**Jüri Bşk. (Danışman):** Doç. Dr. Mustafa Çakırca

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Üye ..... ..

Üye ..... ..

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Shute Ailia DAE  
İstanbul-2017

## TEŞEKKÜR

Öncelikle bu zamana kadar olan eğitim sürecimde emeği geçen tüm hocalarıma, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasının her aşamasında bana büyük yardımları olan değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Çakırca'ya şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma disiplini ve azmiyle bana her zaman örnek olan Rektör Hocam Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na, yoğun çalışma temposu arasında güler yüzlülüğünü eksik etmeyen Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk'e, eğitimime katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Hakan Şentürk, Prof. Dr. Mahmut Gümüş, Prof. Dr. Ali Tüzün ince, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Doç. Dr. Güven Çetin, Doç. Dr. Cumalı Karatoprak, Doç. Dr. Özcan Karaman, Doç. Dr. Mesut Şeker, Doç. Dr. Meltem Gürsu, Uzm. Dr. Yusuf Kayar, Uzm. Dr. Yelda Deligöz Bildacı ve Uzm. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na teşekkür ederim.

Benim için çalışma arkadaşından öte dostum, kardeşim olan sevgili Uz. Dr. İskender Ekinci başta olmak üzere beraber çalışmaktan keyif aldığım Uz. Dr. Rabia Sevda Çelik, Uz. Dr. Tuba Özkan, Dr. Nigar Gültekin, Dr. Havva Nur Doğan, Dr. Migena Gjoni, Dr. Nang Sheng Kyio ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, eğitim hayatım boyunca bana olan katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatı boyunca onlardan çok uzakta olsam da bana desteklerini her daim çok yakından hissettiren canım aileme,

Çok geç bulsam da varlığıyla hayatıma anlam ve değer katan, bana desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime,

Çok teşekkür ederim.

## **ABSTRACT**

### RELATIONSHIP BETWEEN ENDOCAN AND ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS

**Background:** Endothelial dysfunction plays an important role in the pathophysiology of atherosclerosis and coronary artery disease (CAD). Previous studies suggested that human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) may be a novel endothelial dysfunction marker. This study aims to investigate the relationship between serum endocan concentration and atherosclerosis and relationship between serum endocan level and individual factors used to calculate 10 year risk of heart disease using ASCVD(Atherosclerotic Cardiovascular Disease) estimator.

**Methods:** A total of 205 eligible patients were enrolled in this study. Serum endocan level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Ten year risk of atherosclerotic heart disease were calculated for individual patients online using ASCVD risk estimator.

**Results:** Backward linear regression analysis showed no correlation between serum endocan level and individual factors(age, gender, systolic and diastolic blood pressure, smoking status, use of antihypertensive drugs) used to calculate ten year risk for coronary artery disease in ASCVD estimator. There was also no relationship between serum endocan level and atherosclerosis.

**Conclusions:** There was no significant relationship between serum endocan concentration and atherosclerosis. We also found no correlation between serum endocan level and individual risk factors for atherosclerotic heart diseases used in ASCVD risk estimator.

**Key Words:** Endocan, atherosclerosis, atherosclerotic cardiovascular disease estimator, coronary artery disease.

## ÖZET

### ENDOKAN VE ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Giriş:** Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişiminde öncül vasküler patoloji olup uzun vadede ateroskleroz gelişimine ve kardiyovasküler hastalıklara bir zemin oluşturur. Endokan ise endotelden salgılanan bir proteoglikan olup endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Biz bu çalışmada ateroskleroz (ASVCD) risk hesaplayıcısı ile elde edilen risk skorlarının serum endokan düzeyi ile korele olup olmadığını araştırdık.

**Materyal Metod:** Bu çalışma kesitsel prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya 40-75 yaş arasında olan ve sadece ASVCD risk hesaplama aracında kullanılan risk faktörlerine sahip olan veya bu risk faktörlerinden herhangi birini taşımayan bireyler alındı. Tüm katılımcıların ateroskleroz risk faktörleri kaydedildi (yaş, cinsiyet, etnik köken, diyabetes mellitus varlığı, sistolik kan basıncı, sigara, antihipertansif ajan kullanımı, kolesterol düzeyleri) ve ASCVD risk hesaplayıcısı ile bu bireylerde 10 yıllık ve ömür boyu beklenen ateroskleroz ilişkili olay (koroner arter hastalığı, stroke, periferik arter hastalığı gibi) oranları hesaplandı. Katılımcılarda aynı zamanda serum endokan düzeyi ve diğer rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 92'si erkek olmak üzere toplam 205 katılımcı dahil edildi. Ortalama yaş  $50.7 \pm 7.6$  yıl olarak saptandı. On yıllık risk oranı tüm katılımcılarda hesaplanırken, ömür boyu risk oranı 173 hastada hesaplandı. Katılımcılarda 10 yıllık aterosklerotik olay risk oranı ortalaması  $6,32 \pm 5,9$  olarak hesaplandı. Optimal risk faktörlerine sahip bireylerde ise bu risk oranı  $2,14 \pm 2,4$  olarak hesaplanmıştır. Ömür boyu beklenen ateroskleroz ilişkili olay riski ortalama  $45,43 \pm 12,4$  olarak bulundu. Optimal risk faktörlerine sahip bireylerde ise bu risk oranı  $6,9 \pm 3,6$  olarak hesaplanmıştır. Katılımcılarda hesaplanan 10 yıllık risk oranı ve ömür boyu risk oranı düzeyleri ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlı bir bivariate korelasyon saptanmadı ((r:0.01, p: 0.786, r: 0.002, p: 678, sıra ile). Çalışmamızda ASVCD risk hesaplayıcısında kullanılan ateroskleroz risk faktörlerinin herbiri ile ayrı ayrı serum endokan düzeyi arasında anlamlı bivariate korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda serum endokan düzeyi ile ateroskleroz risk hesaplayıcı ile hesaplanan 10 yıllık ve ömürlük beklenen risk oranları arasında ilişki saptayamadık. Serum endokan düzeyinin ateroskleroz tahmin ettiricisi olarak kullanımının uygun olmayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Endokan, atherosklerozis, ateroskleroz tahmin ettirici, koroner arter hastalığı

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	III
BEYAN.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ABSTRACT.....	VI
ÖZET.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLO LİSTESİ.....	X
ŞEKİL LİSTESİ.....	XI
KISALTMALAR.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Endotel.....	3
2.2.Endotel Hasarı.....	3
2.3.Endokan.....	3
2.4.Ateroskleroz.....	5
2.5.Aterosklerotik Lezyonlar.....	8
2.6.Aterogenez Hipotezleri.....	9
2.7.Ateroskleroz ve Endokan Arasındaki İlişki.....	10
2.8.Endokan ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki.....	11
2.9.Kardiyovasküler Hastalık Risk Hesaplama Yöntemleri.....	12
3.MATERYEL VE METOD.....	14
3.1. Araştırmanın Tanımı ve Hastaların Seçimi.....	14
3.2.Endokan Düzeylerinin Ölçümü.....	15
3.3.Risk Hesaplaması ve Aterosklerozis Risk Faktörleri.....	16
3.4.İstatiksel Analizler.....	17

4.BULGULAR .....	17
5.TARTIŞMA.....	27
6.SONUÇ .....	31
7.KAYNAKLAR .....	32



## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Risk faktörlerine göre çalışma popülasyonumuz.....	18
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen bireylerin risk faktörü sayısına göre dağılım oranı.....	19
Tablo 3. Katılımcıların sistolik kan basıncı ölçümü .....	20
Tablo 4. Katılımcıların kolesterol düzeyleri.....	21
Tablo 5. Katılımcıların tam kan sayımı parametreleri.....	21
Tablo 6. Biyokimyasal analiz sonuçları.....	23
Tablo 7. Katılımcılarda spot idrarda albumin/kreatinin düzeyi.....	24
Tablo 8. Ortalama serum endokan düzeyi.....	24
Tablo 9: Katılımcılarda hesaplanan 10 yıllık beklenen risk oranı.....	25
Tablo 10. Katılımcılarda hesaplanan ömür boyu beklenen risk oranı .....	25
Tablo 11: Katılımcılarda ASCVD hesaplayıcısı parametreleri ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	26
Tablo 12. Katılımcılarda ASCVD risk hesaplayıcısı ile saptanan 10 yıllık ve ömür boyu risk oranı düzeylerinin serum endokan düzeyi ile olan ilişkisinin incelenmesi.....	26

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin risk faktörü sayısına göre dağılım oranı..... 20



## KISALTMALAR

AHA: Amerikan kalp derneđi

AKS :Akut Koroner Sendrom

ASVCD :Aterosklerotik Kalp damar hastalıkları

BMI:Vücut Kütle İndeksi

DM :Diabetes Mellitus

ECSM-1:Endotel Cell Spesifik Molekül-1

ELISA :Enzyme Linked İmmunosorbent Assay(Antijen –antikor ilişkısı)

HDL :Yüksek dansiteli kölesterol

HT:Hipertansiyon

ICAM- 1:İntersellüler Adhezyon Molekülü -1

KAH: koroner arter hastalığı .

KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği

KVH:kalp damar hastalıkları

LDL:Düşük dansiteli kolesterol

LFA-1: Lymphocyte Function-Associated Antigen -1

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

NK: Doğal öldürücü.

NO:Nitrik oksit .

VCAM–1:Vaskuler Hücre Adhezyon Molekülü - 1

VEGF:Vasküler endotelyal büyüme faktörü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Damar endoteli inflamasyon, koagülasyon, anjiogenez, tümör invazyonu gibi süreçlerde temel bir rol oynamaktadır ve bu rolleri endotelden salgılanan birçok mediatör ve reseptör/ligand ilişkisi ile yapmaktadır(1). Endokan (endothelial cell specific molecule-1), endotel tarafından salgılanan ve artmış doku ekspresyonu, endotel aktivasyonu (inflamasyon) ve neovaskülarizasyonun (tümör progresyonu) bir göstergesi olan bir moleküldür (2). Serum endokan düzeyini etkileyen birçok durum vardır. Literatürde Diabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetmezliği (KBY), akut koroner sendrom (AKS) ve hipertansiyon (HT)'da serum endokan düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (3-6). Ayrıca subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan yavaş koroner akım patolojisinde de endokan seviyesi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yine ateroskleroza yatkınlık yapan hipotiroidi, sistemik lupus eritematosus, obstruktif uyku apne sendromu gibi hastalıklarda da serum endokan düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (7-9). Hipertansif kişilerde serum endokan değerleri karotis intima media kalınlığı ile pozitif yönde korele bulunmuştur (10). Endokan hem dolaşımdaki lenfositlerin inflamasyon yerine toplanmasında hem de LFA-1'e( lymphocyte function-associated antigen 1) bağımlı lökosit adhezyon ve aktivasyonunda rol oynar (11). Bu yolak erken aterogeneziste yer almaktadır (11). Bilimsel veriler endokanın aterosklerozun başlangıcında etken olan patofizyolojik mekanizmaların içinde olduğunu göstermektedir (11,12).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalitenin birinci sebebidir (13). Aterosklerozun patogenezi bilinmemekte fakat etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir patoloji olması çok olasıdır. Gelişmiş ülkelerde aterosklerotik hastalıkların sıklığında 1950'li yıllara göre belirgin bir azalma olduğu görülmektedir (13). Ateroskleroz ile mücadele ve ateroskleroz tedavisi temelde ateroskleroz risk faktörlerini modifiye etmeye dayanmaktadır (13). Bu risk faktörlerine göre kişinin ömrünün kalan yıllarında aterosklerotik olay yaşama riskini ortaya çıkaran risk hesaplayıcıları oluşturulmuştur (14,15). Bunlardan biri 2013 yılında AHA/ACA'nın yayınladığı rehberde göre geliştirdiği risk hesaplayıcısıdır (14). Bu risk skoru hesaplayıcılarının kullanılmasıyla birlikte yüksek riskli olduğu belirlenen kişiler yoğun tedaviye alınarak gelecekte aterosklerotik bir olay gerçekleşmesinden korunabilir (14).

Ateroskleroza yol açan birçok hastalık ve bazı risk faktörleri serum endokan düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır. Biz bu çalışmada serum endokan düzeyinin; bu faktörlerin bulunmadığı bireylerde; aterosklerozun henüz klinik bulgu vermediği erken aşamalarında ateroskleroz ilişkili risk düzeylerini ve gelecekte olası riskleri öngörmekteki kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Sonuçta eğer serum endokan düzeyi Atherosclerosis risk skoru ile güçlü bir korelasyon gösterirse atherosclerosis risk prediktörü olarak kullanılabilir ve böylece alternatif ve kolay bir yöntem olabilir. Bunun yanında serum endokan düzeyi ile ateroskleroz risk faktörleri arasındaki ilişkiyi de irdelemeyi amaçladık. Literatüre bakıldığında ateroskleroz ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkiyi bu yöntemle inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.



## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Endotel**

Endotel; vasküler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen, tromboregülatör molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyen, fiziksel ve kimyasal uyarılara yanıt veren vasküler düz kas ile damar lümeni arasında uzanan, bazal membran üzerinde yerleşmiş tek sıralı yassı epitel hücrelerden oluşan bir dokudur. Endotel hücreleri homeostaz, vazoaktivite, hücre proliferasyonu, immun reaksiyonlar ve inflamatuvar olaylarda rol oynar (16). Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak gevşetici ve kasıcı faktörler oluşturarak hemen altındaki damar düz kas hücrelerinin tonusunu ayarlar. Normal endotel adhezif olmayan damar iç yüzeyini devam ettirir ve antikoagülan, fibrinolitik, antitrombotik özellikler gösterir. Endotel hasarı veya aktivasyonu onun normal düzenleyici özelliklerini bozar ve anormal endotel hücre fonksiyonlarıyla sonuçlanır. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşması, ateroskleroz veya restenoz şeklinde kendini gösterebilir (17).

### **2.2.Endotel Hasarı**

Endotel hasarı, vasküler hastalıkların patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Endotel hasarı olduğunda antitrombotik-protrombotik, vazorelaksasyon ve vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, anti-inflamatuvar proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozular. Ateroskleroz ise endotel disfonksiyonunun bir sonucudur (18). Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilir.

### **2.3.Endokan**

Endokan [Endotel Cell Spesifik Molekül-1 (ECSM-1)]; dermatan sülfatın tekli zincirinden oluşan N-terminal sisteinden zengin 110 amino asid ve c-terminal sisteinden fakir kısım olarak iki temel bölüm içeren bir proteoglikandır. Endokan 5. kromozomun uzun

kolonun (5q11.2) proksimal kısmında bulunan Esm adlı genin ürünüdür. Esm geni ise 552 bp okunma çerçevesine sahip iki intron tarafından bölünerek 3 ekzondan oluşmaktadır. Transkripsiyonel kontrol, Esm-5'in periferinde tipik TATA bölgesi ve birçok tahmini Ets, Hhex ve CRE benzeri motifler içeren transkripsiyonel bağlanma bölgeleri bulunan 3888 bp'lik bir promoter ile desteklenmiştir. Ets ve Hhex motifleriyle beraber, VEGF reseptör-1 ve 2, Tie-1 ve 2, Neurofilin-1 ve VE-kadherin gibi bazı anjiogenik ve ekstraselüler matriks remodelling faktörlerinin gen regülasyonları da bulunur (19,20).

Endokan ilk olarak insan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde üretilmiş olup böbrek tübüllerinde, vasküler endotelial hücrelerde, karaciğer ve bronş mukozal bezlerinde üretildiği de kanıtlanmıştır. Endokan seviyesi çok sayıda büyüme faktörü ve birçok sitokin tarafından kontrol edilir. Örneğin IF- $\gamma$  in vitro şartlarda endokan üretimini inhibe ederken, TNF- $\alpha$  ve IL- $\beta$  endokan oluşumunu arttırmaktadır. Bununla birlikte VEGF-A ve VEGF-C gibi pro-anjiogenez moleküllerin varlığında endokan salınımında artış olduğu gösterilmiştir (21).

Tümör gelişimi, anjiogenez, inflamatuvar hastalıklarda hücre adezyonu gibi önemli süreçlerin düzenlenmesinde endokanın önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Endokanın ana fonksiyonu monosit, lökosit ve lenfositlerde bulunan LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşiminde rol oynayarak lökosit transmigrasyonu ve lökositin endotele adezyonu gibi fonksiyonları düzenlemektir. Ayrıca ICAM-1 ile LFA-1 etkileşimi ile sitotoksik lenfositlerin ve Natural Killer (NK) hücrelerin tümör hücrelerine bağlanmasında da rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda endokanın NK hücrelerinin endotelden geçişini doza bağımlı olarak inhibe ettiği de gösterilmiştir. Endokanın ayrıca VEGF, HGF/SF ve VEGF-C nin promigratuvar aktivitesi ve mitojenik özelliğini desteklediği gösterilmiştir. Bu özelliğine bağlı olarak endokanın dermatan sülfat grubuna ait olabileceği öne sürülmüştür. VEGF gibi pro-anjiogenik ve TNF- $\alpha$  ile IL-1 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin endotelden endokan sentezini arttırdığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar endotelial hücrelerde dinlenme esnasında endokanın düşük olarak saptanması, inflamasyon ve anjiogenez sırasında yükselmesi nedeniyle endokanın endotelial aktivasyonun bir markırı olabileceğini düşünmüşlerdir. Endokanın aynı zamanda vasküler sağlamlılığı yansıttığı da varsayılmaktadır. Endokan bu nedenle endotel ilişkili olaylarda, vasküler kaynaklı organ hasarlarında ve enflamatuvar süreçlerde rol alabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada in vitro kültürde üretilmiş endotel hücrelerine eklenen anti-VEGF antikolları ile doz bağımlı olarak endokan sekresyonunun %95 oranında inhibe olduğu

tespit edilmiştir (22, 23). Shin ve arkadaşları, insan dermal lenfatik hücrelerinde bulunan VEGF ve VEGF-C'nin endokan genlerini uyaran potent uyarıcılar olduğunu tespit etmişlerdir. (24).

Scherpereel ve arkadaşları, 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada sepsisli hastalarda serum endokan seviyesi ile hastalığın şiddeti arasında güçlü bir bağlantı olduğunu tespit etmiştir ve bu durumun endotel hücre disfonksiyonuna işaret edebileceğini belirtilmiştir (24, 25). 2013 yılında Balta ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Behçet Hastaları'nda serum endokan seviyelerinin normal kişilere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Psöriazis vulgaris hastalarının hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler risk düzeyi yüksekliğinin endokan seviyesinin yüksekliği ile orantılı olduğu belirtilmiştir (26,27). Bunların dışında endokan düzeylerinin bazı malignitelerde yükseldiği ve bunun kötü prognoz ile bağlantılı olabileceği ve yüksek endokan düzeylerinin hastalığın yaygınlığı, metastaz ve anjiogenez düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28,29). Endokan düzeyleri kronik böbrek hastalığı, renal transplant rejeksiyonu, tümör progresyonu ve hipertansiyon gibi durumlarda da yüksek bulunmuştur (30).

#### **2.4.Ateroskleroz**

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonunun bir bulgusu olarak ortaya çıkmakta olup varlığında endotele bağımlı relaksasyonlar azalır. Aterosklerotik süreçlerde endotel LDL tarafından hem direkt olarak uyarılır hem de Gi bağımlı NO yapımının inhibisyonu üzerinden etki eder ve bu uyarılar neticesinde endotel bağımlı vazodilatasyon engellenir, vasküler yapılar hasara uğrar. Hiperkolesterolemi durumunda serbest oksijen radikallerinin düzeyi artar ve bu radikaller membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna sebep olarak sitotoksik etki gösterir. Bu sitotoksisite ile membran sıvısında geçirgenlik arter ve membran devamlılığı bozulur (31).

Aterosklerozun başlıca özellikleri arteryel intimada lipid birikimi, inflamatuvar hücrelerin özellikle monosit ve T lenfositlerinin gelmesi, düz kas hücrelerinin toplanması ve düz kas hücreleri tarafından kollajen ve matriks proteinlerinin yapılmasıdır (32). Gelişmiş plaklarda genellikle lezyonun ortasında nekroz vardır. Lezyonların çoğunda adventisya vasa vazorumlarından küçük damarların geliştiği gözlenir. Aterogenezde başlangıçtaki olay intimal lipid birikimidir (33). Bu süreç sigaranın, hipertansiyonun, modifiye olmuş lipoproteinlerin,

diyabetin glikozilasyon ürünlerinin veya yükselmiş homosisteinin neden olduğu serbest radikaller şeklindeki çeşitli damar endoteli hasarlarına yanıt olarak monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerinin arter duvarına girdikleri zaman başlar. Hasara karşı gelişen bu inflamatuvar yanıtta ilk adım vasküler hücre adezyon molekülü-1, hücre içi adezyon molekülü-1 ve E-selektin gibi hücre içi adezyon moleküllerinin up-regülasyonudur (34).

Bu adezyon molekülleri endotel tarafından salgılanan monosit kemoatraktan proteinini, makrofaj koloni uyarıcı faktör ve interlökinler gibi kemotaktik çekici maddelerle birlikte, monosit kökenli makrofajların ve T lenfositlerinin arter duvarına geçmelerini başlatır. Aterosklerotik süreçte ikinci aşama yangısal hücrelerin arteriyel endotele tutunmaları ve intimaya göçüdür (35). Yangısal hücrelerin toplanmasında lipoprotein birikiminin önemi üzerinde durulmasına rağmen, doğal formdaki lipoproteinler yangısal reaksiyonu başlatır gibi görünmemektedir. LDL'nin minimal oksidasyona uğramış formu hem LDL reseptörleri tarafından tanınmakta, hem de monosit spesifik adezyon proteini yapımını, monosit spesifik kemoatraktan ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ekspresyonunu, monosit ve granülosit koloni stimüle edici faktörlerin ekspresyonunu uyarır. Bu bulgular minimal okside LDL'nin, aterosklerotik lezyon gelişiminde yangısal hücre toplanmasını başlatabileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır (35). Plakta yangısal hücre toplanmasına neden olan birçok adezyon molekülünün arteriyel endotel hücreleri tarafından ekspresyonu söz konusudur. Plakta saptanan ilk iki adezyon molekülü intersellüler adezyon molekülü -1 (ICAM- 1) ve vasküler hücre adezyon molekülü - 1(VCAM-1) dir. ICAM-1 ve VCAM-1 proteinleri arteriyel intimada makrofajlarda ve düz kas hücrelerinde de bulunur. Bu nedenle adezyon moleküllerinin yaygın fonksiyonları olduğu düşünülmektedir (36).

Aterogeneizde rol oynayan adezyon molekül grubu selektinler; E-selektin ve P-selektindir. E selektin aterosklerotik lezyon üzerindeki endotelde de saptanmıştır (37). Bütün hücreler LDL reseptörleri aracılığıyla ekzojen kolesterolü alır. Hücre kolesterol içeriğinin artması sonucu LDL reseptör sayısında azalma olur, böylece hücre içerisinde aşırı kolesterol birikimi önlenir (32). LDL'nin asetilasyonu durumunda makrofaj ve endotel hücrelerinde bulunan bir diğer hücre yüzey reseptörü "scavenger reseptör" aracılığıyla bu modifiye lipoprotein alımının arttığı gösterilmiştir. Ancak bu tip reseptörlerin ekspresyonu hücre kolesterol içeriğinden etkilenmez ve asetillenmiş LDL in vivo bulunmaz. Bu nedenle hücrel kolesterol alımında birçok başka mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (38) Modifiye lipoproteinlerin hücrel alımının kolay olması onları daha aterojenik kılar (39).

Okside lipoproteinlerin aterogenezi etkileyen birçok biyolojik etkileri vardır. LDL arter duvarında üç hücre grubu tarafından (endotel hücreleri, monosit-makrofajlar, arteryel düz kas hücreleri) okside edilebilir (40). Okside LDL uptake'yle bu makrofajlar köpük hücreleri haline gelirler ve inflamatuvar hücrelerin bir araya toplanması yağlı çizgiler şeklinde ortaya çıkabilir (41). Ateroskleroz sıklıkla damarın dallanma noktaları veya akımın ayrıldığı yerlerde gelişmekte olup plakta lipoproteinlerin birikiminde kondroitin sülfat, proteoglikanlar veya fibronektin gibi LDL bağlayan matriks proteinleri rol oynar (36). Arteryel dokularda lipoprotein birikimi başlıca şu yollarla olur (35):

1. Ailesel hiperkolesterolemi; ailesel kombine hiperlipoproteinemi veya "remnant removal disease" (artıkların uzaklaştırılması hastalığı) gibi durumlarda olduğu gibi plazma lipoprotein seviyesinin yüksekliği durumlar,

2. Hemodinamik güçler veya oksidatif hasar nedeniyle endotelde gelişen hasar yüzünden endotelin lipoproteinlere permeabilitesinde artış olması veya küçük yoğunluktaki lipoprotein partiküllerinin kolayca endotelden geçebilmesi durumunda,

3. HDL eksikliğine bağlı olarak arteriyel dokulardan lipoproteinlerin uzaklaştırılmasında defekt olması durumunda

Okside LDL makrofaj temizleyici reseptörleri tarafından alınarak köpük hücrelerini oluşturur, monositleri uyarır, makrofaj kemotaksisini inhibe eder (39, 40). Hafif okside olmuş LDL monosit kemotaktik protein-1, adhezyon molekülleri, koloni stimüle edici faktörler gibi birçok endotelial hücre genlerinin ve doku faktörü, PAI-1 gibi prokoagulan faktörlerin ekspresyonunu stimüle eder. LDL yeterince okside olduğunda temizleyici reseptörler (scavenger reseptör) tarafından tanınmaları tetiklenir ve köpük hücreler oluşur. Okside LDL'nin sitotoksik etkisi endotel hasarına neden olur veya aterogenezin geç evresinde plak nekrozuna yol açar (42). Ayrıca, yapısal olarak LDL'ye benzeyen lipoprotein (a)'nın da ateroskleroz riskini arttırdığı bilinmektedir (43).

## 2.5.Aterosklerotik Lezyonlar

Ateroskleroza ait klinik bulgular başlıca orta büyüklükteki arterlerde; koroner, karotis, vertebral ve basiller arterler ile alt ekstremitelerin iliak ve yüzeyel femoral arterlerinde ortaya çıkar. Aorta ve iliak arterler gibi büyük damarlarda da ateroskleroz olmaktadır, ancak bu genellikle anevrizmal dilatasyon ile birlikte (44). Aterosklerozun erken bulgusu olan yağlı çizgiler çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır (45). İlerlemiş lezyonları oluşturan fibröz plaklar ise erişkinlerde erken yaşlarda görülmeye başlar ve yaşın ilerlemesiyle artış gösterir. Amerikan Kalp Birliği komitesinin çalışmaları sonucu lezyon sınıflaması ve lezyon progresyon fazları yeniden tanımlanmıştır (46). Yağlı çizgiler faz 1 lezyon olarak kabul edilirler. Düz kas hücreleri ve makrofajların sayısına, lezyon içindeki lipit miktarına göre farklı yağlı çizgiler (Tip I- III) belirlenmiştir. Faz 2 lezyonları (Tip IV ve Va) daha fibrotik ve stenotik lezyonlardır. Tip Vb ve Vc'yi içeren fibrotik lezyonlar tromboze olabilir ve akut klinik tablolara neden olabilir. Tip IV lezyonlar hızla komplike lezyonlar olan, rüptür ve trombüs sonucu miyokard infarktüsü veya ani iskemik ölüme götüren tip VI'ya progresyon gösterebilir. Faz 3 lezyonlar kollateral dolaşım gelişirken sessizce ve yavaşça faz 4 ve 5'e geçebilirler.

**Yağlı Çizgiler (Tip I-III lezyonlar):** Başlıca lipidle yüklü makrofajlardan, daha az miktarda da lipidle yüklü düz kas hücrelerinden oluşurlar. Lezyonun progresyonu sırasında alt kısımda yer alırlar. Köpük hücrelerindeki kolesterol ve kolesterol esterleri şeklindeki lipid içeriğine bağlı olarak sarı renkte görülürler. Lipoproteinlerin plazmadan endotel hücreleri aracılığıyla transportu ve bunların makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından alımı sonucu oluşurlar.

Yağlı çizgiler ileri aterosklerotik lezyonlar ile benzer yerlerde gelişirler. Yağlı çizgilerin belli lokalizasyonda olanları zamanla ileri fibroproliferatif lezyonlara dönüşürken, diğerleri aynı kalır veya regresyona uğrayarak kaybolur. Ancak genel görüşe göre yağlı çizgiler aterosklerozun tıkalı formlarının öncülü olarak kabul edilmektedirler (46, 47).

**Diffüz İntimal Kalınlaşma (Tip IV Lezyon):** Değişik miktarlarda konnektif doku ile çevrelenmiş fazla sayıda düz kas hücresi içerir. Düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve konnektif doku arasında yaygın olarak ekstraselüler lipid de bulunur. Diffüz intimal

kalınlaşmanın normal gelişimsel bir yapı mı olduğu veya duvar stresinde artış sonucu mu meydana geldiği bilinmemektedir fakat ileri aterosklerotik lezyonlara dönüşmedikleri düşünülmektedir (46, 47).

**Fibröz Plak (Tip V,VI Lezyonlar):** İlerlemiş aterosklerotik lezyonlar fibröz plak olarak adlandırılır (47). Trombüs, kanama ve kalsifikasyon ile birlikte olan fibröz plaklar karışık lezyon olarak tanımlanır (47, 48). Fibröz plaklar beyaz renkte ve kabarıktır ve lümeneye doğru büyüyerek kan akımını engellerler. Bol miktarda intimal düz kas hücresi, makrofaj ve T lenfositleri içerirler. Makrofaj ve düz kas hücreleri lipid içeriyorsa bu başlıca kolesterol ve kolesterol ester şeklindedir. Prolifere olan düz kas hücreleri kollajen, elastik lifler, bol miktarda proteoglikan ile çevrelenmişlerdir. Hiperlipidemik kişilerde hücre içinde ve konnektif dokularda değişik miktarlarda lipid birikimi izlenir. Fibröz plaklar karakteristik olarak fibröz bir şapka ile örtülüdür. Fibröz şapka bazal membran, proteoglikan ve kollajen liflerle sarılmış düz kas hücrelerinden oluşur. Konnektif doku çok yoğundur. Fibröz şapkanın altında düz kas hücreleri, makrofajlar, T lenfositler karışık olarak bulunurlar. Fibröz plağın bu hücreden zengin bölgesi bol miktarda konnektif doku da ihtiva eder. Hücreden zengin bölgenin altında kolesterol kristalleri, kalsifikasyon bölgeleri, köpük hücreleri de içeren nekrotik doku ve debris bölgesi yer alır. Bazı plaklar yoğun fibröz dokuya sahiptir, az lipid içerir. Bazıları da lipidden zengindir. Bir kişide farklı arterlerde bu özelliklere rastlanabilirse de daha çok risk faktörlerindeki farklılıklar sorumlu tutulmaktadır. Hiperlipidemide lipid içeriği fazla, sigara içenlerde fibröz değişiklik daha sıktır (47, 49).

## **2.6.Aterogenez Hipotezleri**

### **Hasara Cevap Hipotezi**

Arter duvarının belli anatomik yerlerinde modifiye lipoproteinler, homosistein, toksik, mekanik ve immunolojik nedenlerden dolayı endotel hücre hasarı gelişebilir. Chlamidya pneumonia, helicobacter pilori'nin virülan suşları, herpes simpleks virüs ve sitomegalovirüs gibi organizma enfeksiyonlarının aterosklerotik kalp hastalığında yaygın olduğunu gösteren serolojik kanıtlar bulunmaktadır (50, 51). Bu hipoteze göre kronik hiperlipidemide plazmada artan okside LDL ve kolesterol endotel hasarı yapmaktadır (52). Endotel hasarı endotel hücrelerinin, dolaşımdaki monositlerin ve muhtemelen trombositlerin yüzey özellikleri

değişimi ile ortaya çıkan endotel disfonksiyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Hiperkolesterolemi monositlerin endotele adhezivitesini artırır. Endotel hücreleri arasından geçen monositler, subendotelyel bölgeye yerleşir ve makrofajlara dönüşür. Makrofajlarda modifiye veya okside LDL'yi scavenger reseptörler aracılığıyla alırlar. Hiperkolesterolemide lipid bol miktarda subendotelyal bölgeye girer, köpük hücreleri ve yağlı çizgiler oluşur. Okside LDL endotel ve diğer vasküler hücrelere toksik olabilir. İntimada makrofajların birikimi daha sonra endotelde ileri değişikliklere neden olabilir.

Hasara cevap hipotezine göre belli anatomik bölgelerde kan akım özelliğinin değişimi sonucu endotel hasarı olur, endotel hücrelerinin arasındaki bağlantılar bozulur, endotel hücreleri retrakte olur, bunların altındaki köpük hücreleri ve konnektif doku açığa çıkar. Trombositler buraya tutunur, agrege olur ve mural trombüs teşekkül eder. Trombositler büyüme faktörleri için üçüncü bir kaynak oluştururlar (53) . Aterosklerotik lezyondaki düz kas hücrelerinden de PDGF salınır ve lezyon progresyonuna katkıda bulunur. Bu kısır döngü bir noktada kırılacak olursa lezyonun ilerlemesinin durdurulması veya regresyonu mümkün olabilmektedir (53, 54).

### **Monoklonal Hipotez**

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimde tetiği çeken en önemli mekanizmadır. Ancak birincil olayın düz kas çoğalması olduğunu iddaa eden karşıt bir görüş de mevcuttur. Bu görüşe göre endotel zedelenmesi ikincildir veya yalnızca olaya sonradan katılmaktadır. Düz kas çoğalmasının birincilliği bazı plakların tek bir ana hücrenin ana soyundan oluşuyor gibi gözüktüğünü saptayan çalışmalarla desteklenmiştir (55). Günümüzde endotel zedelenmesinin birincil olduğunu kanıtlayan çalışmalar çoğunluktadır ancak gerek endotel zedelenmesinin gerekse düz kas hücre proliferasyonunun ateroskleroz oluşumunda önemli bir rolünün olduğu açıktır. Tek ya da kısa süreli zedelenmeleri endotel ya da düz kasın onarımı izler ve yinelenen ve süregelen zedelenmeler aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır.

### **2.7.Ateroskleroz ve Endokan Arasındaki İlişki**

Endotel medyatörler dokunun bütünlüğü, damar geçirgenliği ve lökosit migrasyonunu sağlamada önemli rol oynarlar (27). İnflamatuvar hücreler, medyatörler ve vasküler hücrelerden gelen yanıtlar aterosklerozun erken gelişimi ve aterosklerotik plak instabilitesi dahil

aterosklerozun çeşitli evrelerinin patogeneğinde temel role sahiptir (56). Endokan, endotel hücreleri tarafından proinflatuar sitokinlerin üretilmesini ve mikrovasküler geçirgenliği artırabilir ve lökosit migrasyonunu düzenleyebilir (57). Vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonunu uyaran yeni bir endotel medyatör olduğu ortaya atılan endokan, bu nedenle aterogenez sırasında neointima oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir (57). Endokanın istirahat halindeki endotelde ekspresyonu düşük iken aktive endotelde ve aterosklerotik plaklarda yükselmiş halde saptanması; endokanın vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunu uyardığına ve ateroskleroz sırasında neointima oluşumuna yol açabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır (58).

Endokanın damar hastalıklarında, organa özgü inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda anahtar rol üstlendiği kabul edilir (22). Kose ve ark. yakın zamanlı bir çalışmada, serum endokan düzeylerinin akut koroner sendrom hastalarında yüksek bulunduğunu ancak AKS'li hastalardaki koroner arter hastalığı yükünün endokan düzeyleri ile korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (59). Vasküler endotel, yüzey proteinlerinin ekspresyonu ve çözümler molekülünün sekresyonu aracılığıyla kardiyovasküler hastalık patofizyolojisinde merkezi role sahiptir. Wang ve ark. hipertansiyonu bulunan 164 hastada serum endokan düzeylerini değerlendirmiş ve endokan düzeylerinin bu hastalarda koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (5).

## **2.8. Endokan ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki**

Endokanın, vasküler düz kas hücresinin proliferasyonu ve migrasyonu neointima oluşumuna aracılık ettiği için vasküler düz kas proliferasyonu ve migrasyonunu artırdığı ileri sürülmüştür (2). Altta yatan mekanizma muhtemelen artmış inflamasyon olsa da HT ve endotel disfonksiyonu birbiriyle bağlantılı durumlardır. Epidemiyolojik veriler inflamatuvar belirteçler ile HT arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (32). Hipertansif hastalarda inflamatuvar ve apoptotik moleküllerin plazma düzeyleri ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada serum inflamasyon belirteçleri arasında pozitif bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir (32). Vasküler inflamasyon HT'nun patofizyolojisinde önemli bir rol oynar ve yüksek endokan düzeyleri altta yatan bu inflamasyonu yansıtır olabilir. Yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş esansiyel HT hastalarında serum endokan düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalara göre serum endokan düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla HT grubunda

anlamli şekilde yuksek olduğu tespit edilmiştir (10). Tadzic ve ark. başka bir çalışmada kan basıncı (KB) düşüşünün endokan üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Araştırmacılar endokan düzeylerindeki azalmanın KB'deki düşüş ile birlikte endotelde aktivasyonuna işaret ettiği ve bunun da dolaşımdaki lökositlerin endotele yapışmasını ve buna bağlı olarak da ateroskleroz geliştirme riskini azalttığı çıkarımına varmışlardır (60).

Bazı çalışmalar kronik ve subklinik inflamasyonun insülin direncinin gelişiminde bir rol oynadığını ve bunun da aşikar DM'ye ilerleyebildiğini ortaya koymuştur (61). DM'nin metabolik sendrom, sigara kullanımı ve fiziksel hareketsizlik gibi risk faktörleri kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir (62). Kose ve ark. bir çalışmada DM ve serum endokan düzeylerini araştırmıştır ve diyabetik hastaya karşılık non diyabetik hastada endokan düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişler. Akut koroner sendromu olan diyabetik hastalardaki damar hasarının daha ağır olması beklenmektedir (59).

Dislipidemi önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (63). Endokan ve dislipidemi arasındaki ilişkiye dair herhangi bir bilgi yoktur. Endokanın kanser, sepsis, obezite ve inflamatuvar durumlarda aşırı eksprese olduğu ve bunun hastalık prognozu ile ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (20).

## **2.9.Kardiyovasküler Hastalık Risk Hesaplama Yöntemleri**

Aterosklerotik kalp damar hastalıkları günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturur. Erken yaşlarda başlayan bu sürecin oluşturduğu riskin değerlendirilmesi, korunma ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Bundan dolayı temelde aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayanan farklı türlü risk hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir.

Erişkin yaşa gelmiş olan insanlarda kalp damar hastalığı gelişme riskinin tahmin edilmesi, gerek koruyucu yaklaşımlar gerekse tedavi açısından çok önemlidir. Aterosklerotik kalp hastalığı seneler boyunca sinsi bir şekilde gelişir ve semptom ortaya çıktığında çoğu zaman süreç ilerlemiş bir aşamada olur. Ölümcül bir olay da sıklıkla ani olabildiği için bu aşamadan sonra yapılacak tedavi girişimlerinin yararı daha kısıtlı kalabilir. Toplumsal açıdan bakıldığında, risk hesaplanması ve risk faktörleri ile mücadelenin mortalite ve morbiditeyi

azaltmaktaki önemi açıkça ortaya çıkmaktadır. En çok bilinen ve kullanılan sistemler arasında Framingham, SCORE, PROCAM, QRISK, WHO/ISH, Reynolds Risk Score ve diğer çeşitli ulusal risk hesaplama sistemleri sayılabilir ama en eskı ve en çok kullanılan sistem halen Framingham sistemidir (15). Çalışma populusyonumuzdaki her birey için aterosklerotik olay yaşama riskin ASCVD risk hesaplayıcısı aracılığı ile hesapladık (64).

ASCVD ateroskleroz risk hesaplama aracında, 10 yıllık zaman diliminde beklenen risk hesaplanırken yaş, etnik köken, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol, hipertansiyon için tedavi alıyor olup olmama durumu ve diyabetes mellitus varlığı/yokluğu dikkate alınmaktadır.



### 3.MATERYEL VE METOD

#### 3.1. Araştırmanın Tanımı ve Hastaların Seçimi

**1.Çalışma Dizaynı:** Bu çalışma kesitsel prospektif ve gözlemsel bir çalışmadır.

**2.Çalışma popülasyonu:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Dahiliye Polikliniği'ne Aralık 2016-Mayıs 2016 tarihleri arasında ardışık olarak başvurmuş hastalardan dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya dahil edildi.

**3.Çalışmaya dahil etme kriterleri:** 40-75 yaş arasında olan ve sadece ASVCD risk Hesaplama aracında kullanılan risk faktörlerine sahip olan veya bu risk faktörlerinden herhangi birini taşımayan bireyler cinsiyet ayırd edilmeksizin çalışmaya dahil edildi.

#### **4.Çalışmadan dışlama kriterleri:**

- Birinci derecede yakınlarında prematüre aterosklerotik olay hikayesi olan bireyler
- Serum LDL kolesterol düzeyi 190'ın üzerinde olan bireyler
- Gebelik ve laktasyon durumu
- Serum kreatinin düzeyi >1.2 mg/dL olan bireyler
- Alkol bağımlılığı, madde bağımlılığı olan bireyler
- Pituitar disfonksiyon, tiroid disfonksiyonu, primer paratiroid bozukluğu, adrenal disfonksiyonu olan bireyler
- Oral kontraseptif kullanımı, postmenopozal hormon tedavi alan bireyler
- Yatağa bağımlı bireyler
- Geçirilmiş major cerrahi öyküsü olan bireyler
- Akut veya kronik enfeksiyon tablosunda olan bireyler
- Serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı, perifer arter hastalığı, venöz tromboz, kronik venöz yetmezliği, kalp yetmezliği kliniği/tanısı olan bireyler
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, sarkoidoz veya uyku apne sendromu olan bireyler

- Demans, Parkinson hastalığı, multipl skleroz tanısı olan bireyler
- İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik hepatit, portal hipertansiyonu olan bireyler
- Hemolitik anemi, hematolojik malignite veya başka herhangi bir solid tümörü olan bireyler
- Kortikosteroid veya immun supresif ilaç kullanan bireyler
- Herhangi bir kollagen doku hastalığı tanısı olan bireyler

### 3.2.Endokan Düzeylerinin Ölçümü

**1.Venöz kan örnekleme:** Biyokimyasal analiz ve serum endokan düzeyi tayini için venöz kan örnekleme gece açlığını takiben sabah erken saatte aç karına yapıldı. Tam kan sayımı, rutin biyokimya tetkikleri venöz kan örneklemeyle aynı günde yapıldı. Endokan tayini için serum eksi 80 santigrad derecede saklandı ve çalışma sona erdikten sonra tüm serumlar toplu olarak çalışıldı.

**2.Kan analizleri:** Tam kan sayımı (CBC) analizi, bir Sysmex XT 1800i cihazı (ROCHE-2011, Kobe, Japonya) kullanılarak gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler COBAS 8000 cihazı (ROCHE-2007, Tokyo, Japonya) ve COBAS-C sistem kitleri ile gerçekleştirildi. Tiroid hormon düzeyleri Advia Centaur (Advia-2013-Tarrytown, ABD) kitleri kullanılarak belirlenirken, paratiroid seviyeri parathormon kitleri (2014-Bayswater Victoria-Australia) kullanılarak test edildi. Ferritin testi, bir Advia Centaur (2006 Dublin-İrlanda) cihazı ile ferritin kitleri (2014-Bayswater Victoria-Avustralya) kullanılarak gerçekleştirildi.

**3.İdrar analizi:** Sabah ilk yapılan idrar rutin idrar tetkiklerinde ve idrar UACR (Urine Albumine Creatinin Ratio) tahminlerinde kullanıldı. İdrar albümin ve idrar kreatinin miktarı, ABBOT 16200 (New Jersey, ABD) cihazı kullanılarak turbidimetrik olarak ölçülmüştür. Aktif üriner sedimanların yokluğunda <30 mg / g, 30-200 mg / g, ve >300 mg / g arasında bir UACR; normoalbüminüri, mikroalbüminüri ve makroalbüminüri olarak düşünülmüştür.

**4.ELISA Assay:** Gece boyunca aç bırakma işleminden sonra, jel tüplerine venöz kan numuneleri toplandı. Koagülasyon için 20 dakikalık bir zaman aralığına izin verildi, bunu 1500 g'de 15 dakika boyunca santrifüj takip etti. Serum, -80 ° C'de saklandı. Serum endokan konsantrasyonu, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak

üreticinin sağladığı protokollere göre (Human Endocan Elisa Kiti; Sunred Biological Technology, no. No: 201506; Şangay-Çin) ölçüldü. 450 nm'de okumak için Multiskan FC® Mikroplaka Fotometresi (ThermoScientific, USA) kullanılmıştır. Sonuçlar ng / mL olarak ifade edildi.

### **3.3.Risk Hesaplaması ve Aterosklerozis Risk Faktörleri**

Çalışma grubundaki her birey için aterosklerotik olay yaşama riski 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk ve 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults adlı klavuzlara göre hazırlanmış internette mevcut olan ASCVD (Aterosklerotik Kardiyovasküler Disease) risk hesaplayıcısı ile online olarak hesaplandı (64). Bu risk hesaplayıcısı yeni geliştirilmiş ve aslında framingham risk hesaplayıcısından küçük farkları olan bir risk hesaplayıcısıdır. Türkiyede validasyonu yapılmamıştır Fakat son olarak geliştirilen bir risk hesaplayıcısı olduğu için ASVCD risk hesaplayıcısını seçtik. Framingham ve ASVCD arasında şuna kadar yapılmış herhangi bir karşılaştırma yok . Bu risk skoru hesaplayıcı aterosklerotik herhangi bir kardiyak hastalığı olmayan ve LDL kolesterol düzeyi <190 mg/dL olan bireylerde kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu yüzden çalışmamıza serum LDL düzeyi 190'ın üzerinde olan bireyler dahil edilmedi. Bu hesaplama yönteminde 10 yıllık risk oranı 40-79 yaş arası tüm bireylerde hesaplamak mümkünken, ömür boyu risk oranı hesaplaması sadece 20-59 yaş arası bireyler için uygun görülmüştür.

Buna göre bir bireyin gelecek 10 yıl içinde ve ömür boyu aterosklerotik olay (fatal veya non-fatal miyokard infarktüsü ile fatal veya non-fatal iskemik strok olay) yaşama riski hesaplanmaktadır. Hesaplayıcıya göre erkek cinsiyeti taşımak, aktif sigara içici olmak, total kolesterol düzeyinin 170mg/dL nin üstünde olması, HDL kolesterolün 50mg/dL nin altında olması, sistolik kan basıncının 110mmHg nin üzerinde olması, diyabetik olmak ve antihipertansif bir ajan kullanmak risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Irk popülasyonumuzda değişebilen bir risk faktörü değildi çünkü tüm çalışma popülasyonumuz beyaz ırka sahipti.

Çalışma katılımcılarının herbirinden geçmiş tıbbi öykü ve aile öyküsü alındı. Sigara içiciliği ve menapoz durumu kaydedildi. Sistemik fizik muayene yapıldı. Güncel medikal

tedavi ve hastalıklar tayin edildi. Kan basıncı sabah erken kan örneği alınmadan önce mekanik sifigmanometre kullanılarak 15 dakika istirahatten sonra ölçüldü. Vücut kütle indeksi (BMI) şu formüle göre hesaplandı:  $BMI = \text{vücut ağırlığı ( kg)}/\text{boy}^2 \text{ ( metre)}$ .

### **3.4.İstatiksel Analizler**

Nominal değişkenler oran olarak belirtilirken nümerik değişkenler ortalama ve standart deviasyon şeklinde ifade edildi. One sample Kolmogorov-Smirnov testi nümerik değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını ortaya koymak için yapıldı. Her nümerik değişkenin normal dağılıp dağılmadığı tabloda belirtildi. İkili korelasyonlar bakıldı. Serum endokan düzeyi bağımlı değişken yapıldı. ASVCD risk hesaplayıcısınada bulunan aterosklerozis risk faktörleri bağımsız değişken yapıldı. Parametrik ve nonparametrik yöntemle lineer regresyon analizi yapıldı. ASVCD risk hesaplayıcısı ile online olarak her hasta için ayrı ayrı hesaplanan gelecek 10 yıl içinde ve ömür boyu aterosklerotik olay yaşama risk skorları ile serum endokan düzeyleri arasında ikili korelasyona bakıldı. İki yönlü p değeri <0.05 ise istatistiksel yönden anlamlı kabul edildi.

**Etik onay:** Çalışmamızın protokolü Bezmailem Vakıf Üniversitesi Etik kurulu tarafından onaylandı (2015/267 ). Çalışmaya katılan her bireyden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma prosedürleri 2009 Helsinki deklarasyonuna uyumlu olarak yerine getirildi.

## **4.BULGULAR**

Çalışmaya 92'si erkek (%44.9) 205 birey dahil edildi. Ortalama yaş  $50.7 \pm 7.6$  yıl ve ortalama vücut kütle indeksi (BMI)  $28.9 \pm 4.8$   $\text{kg/m}^2$  ve BMI aralığı: 19.6-49.7 $\text{kg/m}^2$  idi. Çalışma popülasyonumuzdaki risk faktörleri sıklığı tablo 1'de sunulmuştur. En sık görülen ilk 3 risk faktörü sırasıyla; total kolesterolün 170 mg/dl'nin üzerinde olması, sistolik kan basıncının 110 mmHg'nin üzerinde olması, HDL kolesterolün 50 mg/dL'nin altında oluşu ve erkek cinsiyete sahip olma durumu olarak gözlemlendi.

**Tablo 1. Risk faktörlerine göre çalışma popülasyonumuz**

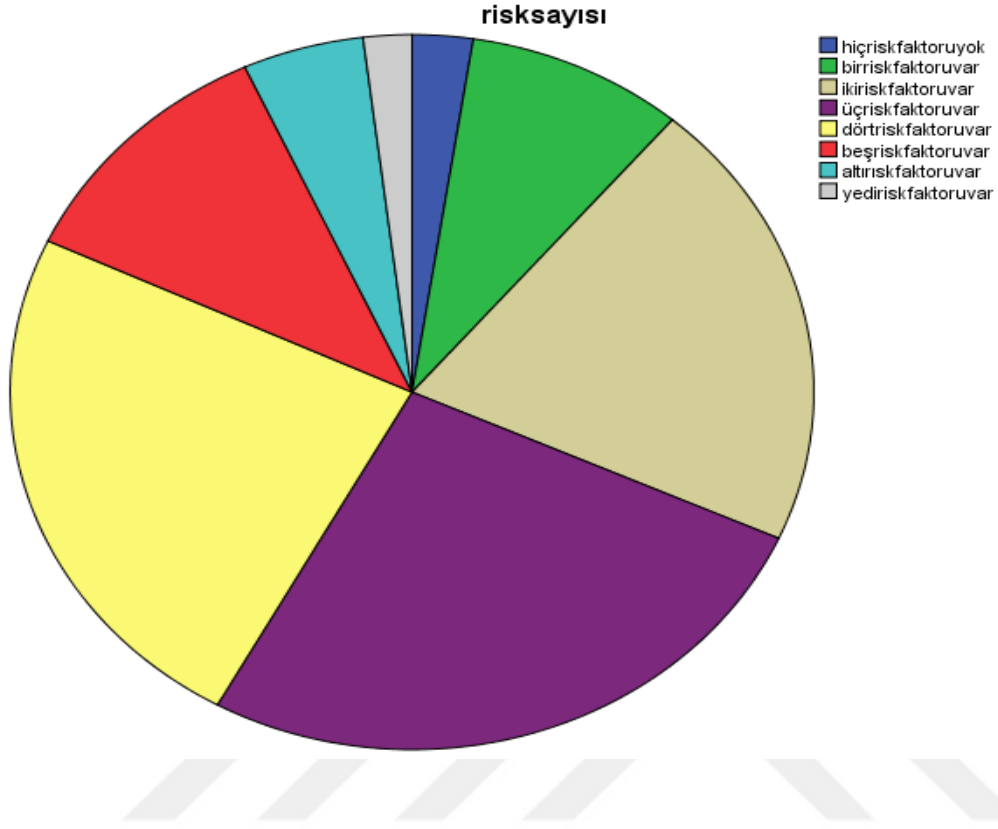
Risk faktörü	n	%
Erkek	92	44,9
Kadın	113	55,1
55 yaş üstü olmak, erkek	30	14,6
55 yaş altı olmak, erkek	62	30,2
Menopozdaki kadın	63	30,7
Menopozda olmayan kadın	50	24,4
Kan basıncı $\leq 110$ mm/hg	50	24,4
Kan basıncı $\geq 110$ mm/hg	155	75,6
Hipertansiyon ilacı kullanan	61	29,8
Sigara içen	49	23,9
HDL kolesterol $\geq 50$ mg/dL	81	39,5
HDL kolesterol $\leq 50$ mg/dL	124	60,5
Total kolesterol $\leq 170$ mg/dL	41	20,0
Total kolesterol $>170$ mg/dL	164	80,0
Diabetes mellitus Tip2	41	20,0

Çalışmaya dahil edilen bireylerdeki risk faktörü sayısı Tablo 2 ve Şekil 1'de sunulmuştur. Sonuçlar irdelendiğinde katılımcıların çoğunlukla 3 ve daha fazla risk faktörü taşıdığı görüldü. Örneğin iki risk faktörü taşıyan bireylerin oranı %20,5, üç risk faktörü taşıyan bireylerin oranı %26,3, dört risk faktörü taşıyan bireylerin oranı %23,9 ve beş risk faktörü taşıyan bireylerin oranı ise %11,2 olarak bulundu.

**Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen bireylerin risk faktörü sayısına göre dağılım oranı**

<b>Risk faktörü sayısı</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hiç risk faktörü yok	5	2,4
Bir risk faktörü var	18	8,8
İki risk faktörü var	42	20,5
Üç risk faktörü var	54	26,3
Dört risk faktörü var	49	23,9
Beş risk faktörü var	23	11,2
Altı risk faktörü var	10	4,9
Yedi risk faktörü var	4	2,0
<b>Toplam</b>	<b>205</b>	<b>100,0</b>

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin risk faktörü sayısına göre dağılım oranı



Katılımcıların sistolik kan basıncı ölçüm ortalaması Tablo 3'te sunulmuştur.

**Tablo 3. Katılımcıların sistolik kan basıncı ölçümü**

Parametre	Ort ± SS	Normal aralık	Dağılım tipi
Sistolik kan basıncı, mmHg	122,41 ±15,98	90-135	NND
NND: Non normal dağılım			

Katılımcıların kolesterol düzeyleri Tablo 4’te sunulmuştur. Ortalama HDL ve LDL kolesterol düzeyleri normal sınırlarda saptanırken, ortalama trigliserit ve total kolesterol düzeyleri normal değerin üzerinde saptandı.

**Tablo 4. Katılımcıların kolesterol düzeyleri**

Parametre	Ort ± SS	Normal aralık	Dağılım tipi
HDL, mg/dL	49±11	35-70	NND
LDL, mg/dL	117.8±31,9	<130	NND
Trigliserit, mg/dL	152±125,7	50-150	NND
Total kolesterol, mg/Dl	208.9±42,5	<200	ND
ND: Normal dağılım, NND: Nonnormal dağılım			

Katılımcıların tam kan sayımı ölçüm sonuçları Tablo 5’te sunulmuştur. Katılımcıların hemogram parametrelerinin ortalamalarının tamamının normal aralıkta olduğu gözlemlendi.

**Tablo 5. Katılımcıların tam kan sayımı parametreleri**

Parametre	Ort ± SS	Normal aralık	Dağılım tipi
WBC 10 <sup>3</sup> /UL	7459,4±1794,2	4,6-10,2	ND
Hgb g/dL	14±1,4	14,1-17,5	NND
Hct %	42,2±4	35,5-48	ND
MPV, fL	8,2±1,4	6-11	NND
MCV, fL	88.7±5,9	80-97	NND
MCH, pg	29,4±2,2	25-34	NND
Trombosit sayısı 10 <sup>3</sup> /UL	264,8±54,4	142-424	ND
ND: Normal dağılım, NND: Nonnormal dağılım			



Katılımcıların biyokimyasal parametre sonuçları Tablo 6’da sunulmuştur. Bakılan parametrelerin ortalama sonuçlarından normal aralık dışında sonuçlanan herhangi bir bulguya rastlanmadı.

**Tablo 6. Biyokimyasal analiz sonuçları**

Parametre	Ort ± SS	Normal aralık	Dağılım tipi
Glukoz, mg /dL	105,1±32,2	70-105	NND
HbA1c, %	5,8±0,8	4,5-6,5	NND
fT3, pmol/L	4,3±0,6	2,6-5,7	ND
fT4, pmol/L	12,8±1,7	9-19	ND
TSH, uIU /mL	1,8±1,2	0,3-4,9	NND
Sedimentasyon, mm/saat	11,9±9,1	<20	NND
CRP, mg/dL	,5±0,6	0-0,5	NND
Total protein, g/dL	7,2±0,4	6,2-8,1	NND
Albumin, g/dl	4,3±0,3	3,4-4,8	NND
Kalsiyum, mg/dL	9,6±0,4	8,4-10,2	NND
Fosfor, mg/dL	3,3±0,5	2,3-4,7	ND
LDH, u/L	185,7±30,6	125-220	NND
Ferritin, ng/mL	66,9±69,7	21,8-274,6	NND
Transferrin saturasyon, %	23,1±10,7	20-50	ND
Folik asit, ng/mL	7,6±2,7	3,1-20,5	NND
Vitamin B12, pg/mL	338,9±208,9	157-883	NND
ALP, u/L	75,7±20,8	40-150	ND
AST, u/L	19,5±6,7	5-34	NND
ALT, u/L	24,1±13,6	0-55	NND
GGT, u/L	25,7±23,5	9-36	NND
ND: Normal dağılım, NND: Nonnormal dağılım			

Katılımcılarda ölçülen spot idrarda albumin/kreatinin oranı ortalaması 15,9±24,3 mg/g olarak saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7. Katılımcılarda spot idrarda albumin/kreatinin düzeyi**

<b>Parametre</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Normal aralık</b>	<b>Dağılım tipi</b>
Spot idrarda albumin / kreatinin oranı, mg/g	15,9±24,3	0 - <30	NND
ND: Normal dağılım, NND: Nonnormal dağılım			

Katılımcılarda ölçülen ortalama serum endokan düzeyi Tablo 8’de sunulmuştur. Tüm katılımcıların ölçümleri incelendiğinde en düşük değer 36,97 ng/mL, en büyük değer 8489,24 ng/mL olarak saptandı. Ortalama serum endokan düzeyi ise 1109.6±1479,7 olarak bulundu.

**Tablo 8. Ortalama serum endokan düzeyi**

<b>Parametre</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Ort ± SS</b>	<b>Dağılım tipi</b>
Endokan, ng/mL	36.97	8489.24	1109.6±1479,7	NND
ND: Normal dağılım, NND: Non normal dağılım				

Katılımcıların tamamının verileri ASVCD risk hesaplayıcısı sistemine girildi ve online olarak risk hesaplandı. Ateroskleroz ilişkili ömür boyu risk oranı sadece 20-59 yaş arası bireylerde (n=173) hesaplanırken, 10 yıllık beklenen risk oranı tüm hastalarda hesaplandı (n=205).

Katılımcıların 10 yıllık ateroskleroz risk oranı en düşük %0,3 iken en yüksek %27,3 olarak saptandı. Katılımcılarda ortalama 10 yıllık aterosklerotik olay risk oranı ise 6,32 ±5,9 olarak hesaplandı. Optimal risk faktörlerine sahip bireylerde ise bu risk oranları sırası ile %0,4, %12,1 ve %2,14±2,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 9).

**Tablo 9: Katılımcılarda hesaplanan 10 yıllık beklenen risk oranı**

<b>Parametre</b>	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ort ± SS</b>
Çalışma bireylerinde hesaplanan <b>10 yıllık</b> risk oranı, %	205	0,30	27,30	6,32 ±5,9
Optimal risk faktörleri varlığında beklenen 10 yıllık risk oranı, %	205	0,40	12,10	2,14 ±2,4

Ömür boyu beklenen ateroskleroz ilişkili olay riski hesaplanan bireylerde (n=173) risk oranı en düşük % 5, en yüksek % 69 olarak hesaplandı ve ortalama 45,43±12,4 olarak bulundu. Optimal risk faktörlerine sahip bireylerde ise bu risk oranları sırası ile % 5, %50 ve % 6,9±3,6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

**Tablo 10. Katılımcılarda hesaplanan ömür boyu beklenen risk oranı**

<b>Parametre</b>	<b>n</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Ort ± SS</b>
Çalışma bireylerinde hesaplanan <b>ömür boyu</b> risk oranı, %	173	5,00	69,00	45,43±12,4
Optimal risk faktörleri varlığında beklenen ömür boyu risk oranı, %	173	5,00	50,00	6,9±3,6

Çalışmamızda ASVCD risk hesaplayıcısı ateroskleroz risk faktörleri ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmadı (Tablo 11). Bu analiz yapılırken serum endokan parametresi bağımlı değişken olarak kabul edildi ve backward metodu kullanılarak lineer regresyon analizi yapıldı.

**Tablo 11: Katılımcılarda ASCVD hesaplayıcısı parametreleri ile serum endokan düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi**

ASCVD risk hesaplayıcısı parametreleri	ENDOKAN, ng/ml	
	r	p
Yaş	0.030	0.345
Cinsiyet	0.001	0.453
Etnik köken	0.024	0.653
Sistolik kan basıncı	0.012	0.677
Diyabetes Mellitus	0.130	0.876
Antihipertansif ilaç kullanımı	0.240	0.367
Sigara kullanımı	0.024	0.234
Total kolesterol	0.067	0.555
HDL kolesterol	0.001	0.675

Katılımcılarda hesaplanan 10 yıllık risk oranı ve ömür boyu risk oranı düzeyleri ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 12)

**Tablo 12. Katılımcılarda ASCVD risk hesaplayıcısı ile saptanan 10 yıllık ve ömür boyu risk oranı düzeylerinin serum endokan düzeyi ile olan ilişkisinin incelenmesi**

Risk oranları	ENDOKAN, ng/ml	
	r	p
Çalışma bireylerinde hesaplanan <b>10 yıllık</b> risk oranı, %	0.010	0.786
Çalışma bireylerinde hesaplanan <b>ömür boyu</b> risk oranı, %	0.002	0.678

## 5.TARTIŞMA

Aterosklerotik kalp damar hastalıkları günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturur. Erken yaşlarda başlayan bu sürecin oluşturduğu riskin değerlendirilmesi, korunma ve tedavi açısından büyük önem taşımaktadır. Ateroskleroz ile mücadele temelde ateroskleroz risk faktörlerini modifiye etmeye dayanmaktadır (13). Bundan dolayı temelde aterosklerotik risk faktörlerinin değerlendirilmesine dayanan farklı türlü risk hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. En çok bilinen ve kullanılan sistemler arasında Framingham, SCORE, PROCAM, QRISK, WHO/ISH, Reynolds Risk Score ve diğer çeşitli ulusal risk hesaplama sistemleri sayılabilir(15). Bunlardan biri 2013 yılında AHA/ACA'nın yayınladığı rehberde göre geliştirdiği risk hesaplayıcısıdır (14). Bu risk skoru hesaplayıcılarının kullanılmasıyla birlikte yüksek riskli olduğu belirlenen kişiler yoğun tedaviye alınarak gelecekte aterosklerotik bir olay gerçekleşmesinden korunabileceği tahmin edilmektedir(14)ASCVD risk hesaplayıcısında ikisi laboratuvar olmak üzere 9 parametre kullanılarak risk tahminleri yapılmakta % 7,5 in üzerinde risk hesaplanan kişilerde risk yüksek, % 5-7,5 arası orta ve < %5 olanlarda düşük risk olarak sınıflanmaktadır (14). Çalışmamızda 10 yıllık risk tahmini çok düşük kişiler olduğu (% 0,3) gibi çok yüksek (% 27) olan bireyler vardı. On yıllık risk ortalaması % 6,3 gibi orta risk aralığında bir değer saptadık.

Serum endokanın birçok dokuda salındığı gibi endotelden de salındığı bilinmektedir. Endokanın damar hastalıklarında, organa özgü inflamasyonda ve endotel bağımlı patolojik bozukluklarda anahtar rol üstlendiği düşünülmektedir (22). Ateroskleroza yol açan birçok hastalık ve bazı risk faktörleri serum endokan düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır. Aterosklerotik olay yaşama riskini hesaplamak için kullandığımız ASCVD risk hesaplayıcısındaki risk faktörlerinden sistolik kan basıncı, diyabetes melitus varlığı, antihipertansif ajan kullanımının serum endokan düzeylerini etkilediğini bildiren yayınlarda mevcuttur (4,6). Çalışmamızda serum endokan düzeylerini 36-8500 aralığında ve ortalama olarak 1100 ng/ml saptadık. Normal dağılım göstermeyen çok geniş bir aralıkta değerler saptadık. Diğer çalışmaların bazılarında da oldukça geniş dağılımının olduğunu saptadık (4,6,64).

Çalışmamızda serum endokan düzeyi ile ateroskleroz gelişme riskini tahmin etmekte kullanılan ASCVD risk hesaplayıcısı arasında bir korelasyon saptayabileceğimizi

düşünmüştük. Ancak çalışmamızda serum endokan değerleri ile ASCVD risk hesaplayıcısında bulunan risk faktörleri varlığı arasında anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı. Ayrıca ASCVD risk hesaplayıcısı ile hesaplanan 10 yıllık ve ömür boyu beklenen risk oranları ile serum endokan düzeyi arasında da anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda ASCVD risk hesaplamada kullanılan 8 parametre tek tek değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet, ırk, sistolik kan basıncı, diyabet, sigara kullanımı, total ve yüksek dansiteli kolesterol değerleri ile serum endokan düzeyi arasında da bir korelasyon bulamadık. Vakaları tek tek incelediğimizde düşük risk faktörlerine sahip birisinde çalışma popülasyonu ortalamasına göre çok yüksek değerler veya yüksek risk faktörlerine sahip bir kişide düşük serum endokan değerlerinin olduğunu gördük.

Literatüre baktığımızda Kose ve ark. yakın zamanlı bir çalışmada, serum endokan düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda yüksek bulunduğunu ancak AKS'li hastalardaki koroner arter hastalığı yükünün endokan düzeyleri ile korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (59). Diğer bir çalışmada ise Wang ve ark. hipertansiyonu bulunan 164 hastada serum endokan düzeylerini değerlendirmiş ve endokan düzeylerinin bu hastalarda koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (5). Endokanın kanser, sepsis, obezite ve inflamatuvar durumlarda aşırı eksprese olduğu ve bunun hastalık prognozu ile ilişkili olduğu birdiğer çalışmada bildirilmiştir (20). Dislipidemi önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (63). Endokan ve dislipidemi arasındaki ilişkiye dair literatüre baktığımızda bir biri ile çelişen yayınlara ulaştık. Kalp transplantasyonu olan hastalar ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada serum endokan düzeyi dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmış (65 ). Diğer taraftan efe ve arkadaşları metabolik sendromlu hastalar ile kontrol grubunu karşılaştırdıklarında metabolik sendromu olanlarda serum endokan düzeyinin anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek olduğunu saptamışlar. Ancak metabolik sendrom da kullanılan parametreler yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara durumu ile serum endokan arasında bir ilişki bulunamamışlar (64). Ly Yve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada diabeti olan hastalar sub klinik ateroskerozu olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrılmış. Çalışmada diabeti olmayan bir control grubuda oluşturulmuş. Bu çalışmada serum endokan düzeyleri dikkat çekici şekilde ng/ml biriminde olmasına rağmen bir gibi çok küçük ortalamalara sahip saptanmış. Sonuçta ise diabeti olan hem sub klinik ateroskerozu olan hem de olmayan ile

control grubu karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Aynı zamanda bu çalışmada açlık kan glukozu ve HbA1c arasında pozitif yönde bir anlamlı korelasyon saptanmış (66). Diyabetik hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise Cıkrıkçıoğlu ve arkadaşları diyabet hastalarını albuminürisine göre 3 gruba ayırmış. Albuminüri düzeyi ile serum endokan düzeyini karşılaştırmış. Çalışmada makroalbuminürisi olanlarda serum endokan düzeyinin daha düşük olduğu saptanmış. Ancak aynı çalışmada sistolik kan basıncı ile serum endokan düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunda saptanmış (Cıkrıkçıoğlu).

Yukarıda sunduğumuz literature çalışmalarından anlaşılacağı gibi serum endokan düzeyleri çalışmalarda çok farklı dağılım göstermektedir. Sonuçları itibari ile oldukça şaşırtıcı sonuçlar elde edilmiş olup bir biri ile çelişen çok sayıda sonuca ulaşılmıştır. Çalışmaların bir kısmı çalışmamızda ulaştığımız sonuçları desteklemekle birlikte anlamlı sonuçlar elde edilmiş çalışmalarda mevcuttur.

Daha önceki çalışmalarda aterosklerotik olaylar, hipertansiyon ve diyabet gibi endotel disfonksiyonu olan durumların serum endokan düzeyini etkilediği bilindiği halde ASCVD risk hesaplayıcısındaki risk faktörleri ve bu risk hesaplayıcısında hesaplanan risk skorları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesinin sebepleri şunlar olabilir;

Henüz serum endokan düzeyi üzerine etkisinin bilinmediği bazı durumlar (emosyonel durum, uyku düzeni, hava durumu, vücut kütle indeksi, genetik çeşitlilik vs) serum endokan düzeyini etkileyebilir. Elde ettiğimiz serum endokan düzeyi değerleri çok heterojen bir dağılım göstermekte idi ve değerler arasında çok büyük farklılıklar vardı. Bu da bize serum endokan düzeyinin bilmediğimiz birçok faktörden etkilendiğini düşündürmektedir.

Bir bireyde aterosklerozla ilişkili olumsuz bazı risk faktörlerinin yanında olumlu faktörlerin de bulunması ve bu durumun serum endokan düzeyi üzerinde dengeleyici bir etki göstermesi (serum endokan düzeyini yükselten ve düşüren durumların aynı bireyde eş zamanlı varlığı) bir sebep olabilir.

ASCVD risk hesaplayıcısındaki risk faktörlerine çoklu olarak sahip olan bireylerin oranının çok düşük olması (6 risk faktörü olan 10 birey, 7 risk faktörü olan 4 birey, 8 ve 9 risk faktörü olan yok) ve bu bireylerde hesaplanan 10 yıllık aterosklerotik olay görülme risk oranının % 6 gibi düşük bir düzeyde saptanması; yani çalışmamızdaki 100 kişiden sadece 6 sında 10 yıl sonra aterosklerotik olay yaşama riski vardır ki bu çok düşük bir risktir. Çalışma grubumuzu oluşturan bireylerin düşük ateroskleroz riskine sahip olduklarını düşündürmektedir Çalışmamızda sağlıklı bireylerle sağlıksız bireyleri yeterli miktarda

bulundurup ve iki gurubun arasında bir kontrast oluşturamadığımız için anlamlı bir sonuç almamış olabiliriz.

Diğer çalışmaları ve yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonuçları değerlendirdiğimizde serum endokan düzeyi ile sağlıklı yorumlara ötürecekt ortak sonuçların oluşmadığını düşünüyörüz. Burada yukarıda bahsettiğimiz tahminlerimizin sonuçların anlamsız çıkmasına neden olabileceği kanaatini taşıyoruz.



## 6.SONUÇ

Yaptığımız bu çalışmada serum endokan düzeyinin ateroskleroz risk tahmin ettiricisi olarak kullanımının uygun olmadığını düşünmekteyiz. Gelecekte daha yüksek düzeyde ateroskleroz risk faktörüne sahip bireyler ile daha seçici bir katılımcı popülasyonunda daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.



## 7.KAYNAKLAR

1. Lee HG, Choi HY, Bae JS (2014)Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease.Kidney Int. Dec;86(6):1079-81.
2. Kali A, Shetty KS (2014)Endocan: a novel circulating proteoglycan.Indian J Pharmacol. Nov-Dec;46(6):579-83. doi: 10.4103/0253-7613.144891.
3. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, Kurt YG, Unal HU, Eyiletten T, Gok M, Cetinkaya H, Oguz Y, Sari S, Vural A, Mititiuc I, Covic A, Kanbay M (2014)Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease.Kidney Int. Dec;86(6):1213-20
4. Celik T, Balta S, Karaman M, Ahmet Ay S, Demirkol S, Ozturk C, Dinc M, Unal HU, Yilmaz MI, Kılıc S, Kurt G, Tas A, Iyisoy A, Quarti-Trevano F, Fıçı F, Grassı G (2015)Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan.Blood Press.Feb;24(1):55-60.
5. Wang XS, Yang W, Luo T, Wang JM, Jing YY(2015)Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension.Genet Test Mol Biomarkers. Mar;19(3):124-7. doi: 10.1089/gtmb.2014.0274. Epub 2015 Jan 14.
6. Arman Y, Akpınar TS, Kose M, Emet S, Yuruyen G, Akarsu M, Ozcan M, Yegit O, Cakmak R, Altun O, Aydın S, Alibeyođlu A, Ugurlu B, Akcan T, Tukek T (2016)Effect of Glycemic Regulation on Endocan Levels in Patients With Diabetes: A Preliminary Study.Angiology. Mar;67(3):239-44.
7. Gungor A, Palabiyik SS, Bayraktutan Z, Dursun H, Gokkaya N, Bilen A, Bilen H.Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism.Endocr Res. 2016 Nov;41(4):275-280. Epub 2016 Feb 23.
8. Kanbay A, Ceylan E, İnönü Köseođlu H, Çalışkan M, Takir M, Tulu S, Telci Çaklılı O, Köstek O, Erek A, Afsar B. Endocan: A Novel Predictor of Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome.Clin Respir J. 2016 Apr 26.
9. Icli A, Cure E, Cure MC, Uslu AU, Balta S, Mikhailidis DP, Ozturk C, Arslan S, Sakız D, Sahin M, Kucuk A.Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Angiology. 2016 Sep;67(8):749-55. doi: 10.1177/0003319715616240. Epub 2015 Nov 26.
10. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M, Celik T, Turker T, Iyisoy A.Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study.Angiology. 2014 Oct;65(9):773-7. doi: 10.1177/0003319713513492. Epub 2014 Jan 8.
11. Çimen T, Akyel A, Efe TH. Reply to the Letter to the Editor Entitled "Role of Endothelial Dysfunction and Endocan in Atherosclerosis: Point of Origin or End Point?"Angiology. 2016 Aug 16. pii: 0003319716664285.
12. Sevket Balta , Dimitri P. Mikhailidis Sait Demirkol , Cengiz Ozturk , Turgay Celik , Atıla Iyisoy Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease?

- [Atherosclerosis](#). 2015 Nov;243(1):339-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030. Epub 2015 Sep 26.
13. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015 Jul;46(5):328-38.
  14. N.J. Stone, J.G. Robinson, A.H. Lichtenstein, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 2889-2934
  15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
  16. Petty RG, Pearson JD. Endothelium the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101
  17. Lucher TF. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Myocard Ischemia*. 1995;7:15-20
  18. Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993 ;22:s1-s4
  19. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, Devos R, Tonnel AB. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996 Aug 23;271(34):20458-64.
  20. Becharard D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P *et al.* Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res*. 2000 Sep-Oct;37(5):417-25. )
  21. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2006 Feb;11(1):39-47. Review.
  22. Bécharard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsiopoulos A, Aumercier M *et al.* Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001 Sep 15;167(6):3099-106.
  23. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C *et al.* Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jan;1765(1):25-37. Epub 2005 Aug 26.
  24. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood* 2008;112(6):2318-2326
  25. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A, Gentina T *et al.* Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):532-7.
  26. Parmentier E, de Freitas Caires N, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A *et al.* Endocan (endothelial cell-specific molecule-1) as a pertinent biomarker of endothelial dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010; 14(Suppl 2):p55

27. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):291-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.013. Epub 2013 Oct 28. .
28. Balta I, Balta S, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, Akhan M et al. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1066-70.
29. Leroy X, Aubert S, Zini L, Franquet H, Kervoaze G, Villers A et al. Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2010 Jan;56(2):180-7.
30. Sevkett Balta a, \*, Dimitri P. Mikhailidis b, Sait Demirkol a, Cengiz Ozturk a, Turgay Celik a, Atila Iyisoy a) Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease?
31. Önder MR, Gürkün C, Yavuzgil O, Özerkan F, Nalbantgil I. Endotel ve fonksiyonları, İstanbul, 1997
32. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al: Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281:727, 1999
33. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478).
34. Morrow DA, Ridker PM. Inflammation in cardiovascular disease. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Cardiovascular Medicine Updates*. Lippincott Williams-Wilkins, Cedar Knolls, NJ, 1999, pp.1-12
35. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135, 2002
36. Wight TN: Versican: A versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol* 14: 617, 2002
37. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, et al: The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 102:145, 1998
38. Witztum JL, Berliner JA: Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9: 441, 1998
39. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, et al: Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1885, 1998
40. Tabas I: Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 19: 123, 1999
41. Aqel NM, Ball RY, Waldmann H, Mitchinson MJ. Monocyte origin of foam cells in human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1984;53:265-271
42. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, et al: Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14: 437, 2003
43. Carmena R, Duriez P. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 15; 10912- 7. 2004
44. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1370, 2002

45. Libby P, Simon DI, Rogers C. Inflammation and arterial injury. In Topol EJ (ed): Textbook of Interventional Cardiology. 4th ed. Philadelphia, Elsevier Science, p 381. 2003
46. Braunwald E. A textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Company, Philadelphia; 1105-1125. 1997
47. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285, 2001
48. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, et al. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11201, 2003
49. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 349, 2002
50. Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 288:2724, 2002
51. Kalayoglu MV, Hoerneman B, LaVerda D, et al. Cellular oxidation of low density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J Infect Dis* 180:780, 1999
52. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9: 471, 1998
53. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91: 281, 2002
54. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, et al. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 8: 1218, 2002
55. Benditt EP, Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:1753-1756
56. L. Fotis, G. Agrogiannis, I.S. Vlachos, A. Pantopoulou, A. Margoni, M. Kostaki, et al., Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model, *In Vivo* 26 (2012) 243e250.
57. W. Lee, S.-K. Ku, S.-W. Kim, J.-S. Bae, Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo, *J. Cell Physiol.* 229 (2014) 620e630, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.24485>.
58. P. Menon, O. Kocher, W. Aird, Endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), a novel secreted proteoglycan stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and migration, *Circulation* 124 (2011) A15455.
59. M. Kose, S. Emet, T.S. Akpınar, M. Kocaaga, R. Cakmak, M. Akarsu, et al., Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study, *Angiology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1177/0003319714548870>
60. R. Tadzic, M. Mihalj, A. Vcev, J. Ennen, A. Tadzic, I. Drenjancevic, The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy, *Kidney Blood Press Res.* 37 (2013) 103e115, <http://dx.doi.org/10.1159/000350064>.

61. G.-K. Lee, L.-C. Lee, E. Chong, C.-H. Lee, S.-G. Teo, B.-L. Chia, et al., The longterm predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients presenting with acute myocardial infarction, *QJM* 105 (2012) 1075e1082, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcs123>.
62. S. Balta, M. Cakar, S. Demirkol, O. Kurt, M. Unlu, U. Kucuk, The relationship between ankle-brachial index and estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes, *Angiology* 64 (2013) 242, <http://dx.doi.org/10.1177/0003319712470560>.
63. K. Tziomalos, V.G. Athyros, A. Karagiannis, D.P. Mikhailidis, Lipid lowering agents and the endothelium: an update after 4 years, *Curr. Vasc. Pharmacol.* 10 (2012) 33e41.
64. Efe SC, Demirci K, Ozturk S, Gurbuz AS, Poci N, Kilicgedik A, Guler A, Yilmaz MF, İzgi IA, Kirma C. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz.* 2017 Jun 6. doi: 10.1007/s00059-017-4580-3.
65. Przybylowski P, Wasilewski G, Koc-Żórawska E, Malyszko J. Endocan Concentration and Chronic Inflammatory Process Among Heart Transplant Recipients *Transplant Proc.* 2016 Jun;48(5):1781-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.02.056.
66. Lv Y, Zhang Y, Shi W, Liu J, Li Y, Zhou Z, He Q, Wei S, Liu J, Quan J. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci.* 2017 May;353(5):433-438. doi: 10.1016/j.amjms.2017.02.004. Epub 2017 Feb 22.
67. Cikrikcioglu MA, Erturk Z, Kilic E, Celik K, Ekinci I, Yasin Cetin AI, Ozkan T, Cetin G, Dae SA, Kazancioglu R, Erkok R. Endocan and albuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2016 Nov;38(10):1647-1653. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229966. Epub 2016 Oct 18.