



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SİSTATİN C, NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED  
LIPOCALIN) VE BNP (BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE) DÜZEYLERİ İLE  
KORONER ARTER HASTALIĞININ ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İsmınur SAKA KARAGÖZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2016



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SİSTATİN C, NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED  
LIPOCALIN) VE BNP (BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE) DÜZEYLERİ İLE  
KORONER ARTER HASTALIĞININ ŞİDDETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. İsmınur SAKA KARAGÖZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Zehra SERDAR

BURSA – 2016

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b> .....	ii
<b>İngilizce Özet</b> .....	iv
<b>Kısaltmalar</b> .....	vi
<b>Giriş</b> .....	1
1. Koroner Arter Hastalığı .....	1
2. Oksidatif Stres.....	7
3. Antioksidanlar.....	10
5. Sistatin C.....	13
6. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin).....	18
7. Natriüretik peptidler.....	23
8. HS-CRP (high-sensitivity C-reactive protein).....	28
<b>Gereç ve Yöntem</b> .....	34
<b>Bulgular</b> .....	40
<b>Tartışma ve Sonuç</b> .....	55
<b>Kaynaklar</b> .....	64
<b>Teşekkür</b> .....	79
<b>Özgeçmiş</b> .....	80

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı serum sistatin C, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve beyin natriüretik peptid (BNP) düzeyleri ile koroner arter hastalığının (KAH) şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmaya kronik böbrek hastalığı olmayan ve koroner anjiyografi yapılan 170 hasta alındı. Koroner anjiyogramları normal olan olgular (n=77) kontrol olarak değerlendirilirken, KAH olanlar da (n=93) tutulan koroner damar sayısına göre 3 gruba ayrıldılar; bir damar (n=33), iki damar (n=30) ve üç damar (n=30). Ayrıca olgular serum sistatin C, NGAL ve BNP çeyreklerine göre de sınıflandırıldı. Biyokimyasal ve hematolojik parametreler rutin laboratuvar yöntemleri ile belirlendi. Oksidan ve antioksidan parametreler ise spektrofotometrik olarak incelendi. Sistatin C ve high sensitivity CRP ( hs-C Reactive protein) immunotürbidimetrik, NGAL mikro-ELISA ve BNP de kemilüminesan mikropartikül immünolojik yöntemle ölçüldü.

Sistatin C, NGAL, BNP ve hs-CRP düzeyleri 2 ve 3 damar hastalarında kontrol ve/veya 1 damar hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Daralmış ortalama koroner arter yüzdesi de sistatin C, NGAL ve BNP'nin yüksek konsantrasyon çeyreklerinde anlamlı olarak daha yüksekti. Oksidan ve antioksidan parametreler ise 3 damar hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sistatin C yaş, kreatinin, üre, BNP, NGAL ve hs-CRP ile pozitif ve anlamlı bir korelasyon gösterirken, ejeksiyon fraksiyonu, Alanin transaminaz ve paraoksonaz ile de anlamlı negatif korelasyonlar bulundu. BNP ise yaş, üre, sistatin C, hs-CRP ve protein karbonil düzeyleri ile pozitif ve anlamlı bir korelasyon gösterdi.

Sonuç olarak, Sistatin C, NGAL ve BNP koroner aterosklerozun derecesi ile ilişkilidir ve KAH'nın varlığını ve şiddetini tahminde yararlı belirteçler olabilirler.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Sistatin C, NGAL, BNP.

## SUMMARY

### **The Relationship Between the Serum Cystatin C, NGAL and BNP levels and the Severity of Coronary Artery Disease**

The aim of this study was to determine the association between the serum cystatin C (Cys C), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and brain natriuretic peptide (BNP) levels and the severity of coronary artery disease (CAD).

The population included 170 patients without chronic kidney disease, undergoing clinically-indicated coronary angiography. While the subjects with normal coronary angiograms (n=77) were evaluated as controls, the patients with CAD (n=93) were divided into three categories according to the number of diseased coronaries; one-vessel (n=33), two-vessels (n=30) and three-vessels (n=30). Moreover, subjects were categorized into quartiles of serum Cys C, NGAL and BNP. Biochemical and hematologic parameters were determined by routine laboratory methods. Oxidant and antioxidant parameters were studied spectrophotometrically. Cys C and high sensitivity CRP (hs-CRP) were determined by immunoturbidimetric method. NGAL was determined by micro-ELISA method and BNP was also determined by chemiluminescent microparticle immunoassay method.

Cys C, NGAL, BNP and hs-CRP levels were significantly higher in two and three-vessels patients than those in control and/or one-vessel patients. The average percent of stenotic coronary arteries was significantly higher in the quartiles of higher concentration of Cys C, NGAL and BNP. Oxidant and antioxidant parameters were significantly higher in three-vessels patients than those in controls. Cys C was positively and significantly correlated with age, creatinine, urea, BNP, NGAL and hs-CRP, whereas significantly negative correlations were observed with ejection fraction, alanin

transaminaz and paraoxonase. BNP was positively and significantly correlated with age, urea, cys C, hs-CRP and protein carbonyl levels.

In conclusion; Cys-C, NGAL and BNP are associated with coronary atherosclerosis extent and could be useful markers in predicting the presence and severity of CAD.

**Key Words:** Coronary Artery Disease, Cystatin C, NGAL, BNP.



## KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- AGEs:** İleri glikasyon son ürünleri
- AKS:** Akut koroner sendrom
- ALT:** Alanin transaminaz
- ANP:** Atriyal natriüretik peptid
- APO E:** Apolipoprotein E
- ARDS:** Akut respiratuar distres sendromu
- AST:** Aspartat aminotransferaz
- cGMP:** Siklik guanozin monofosfat
- CK MB:** Kreatin kinaz MB fraksiyonu
- CK:** Kreatin kinaz
- CMIA:** Kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik
- CNP:** C-tipi natriüretik peptid
- EF:** Ejeksiyon fraksiyonu
- FGF:** Fibroblast growth factor
- GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı
- GPx:** Glutasyon peroksidaz
- GSH:** İndirgenmiş glutasyon
- HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein

**HS-CRP:** High sensitivity C-reactive protein  
**IFN- $\gamma$ :** İnterferon gama  
**IL-1:** İnterlökin-1  
**KAH:** Koroner arter hastalığı  
**KY:** Kalp yetmezliği  
**LDH:** Laktat dehidrogenaz  
**LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein  
**MDA:** Malondialdehit  
**MI:** Miyokard İnfarktüsü  
**MmLDL:** Minimal modifiye LDL  
**MPO:** Miyeloperoksidaz  
**NO:** Nitröz oksit  
**NT-PRO BNP:** N terminal pro BNP  
**PAI-1:** Plazminojen aktivatör inhibitör-1  
**PDGF:** Platelet-derived growth factor  
**PENIA:** Particle-enhanced immuno-nephelometric assay  
**PETIA:** Particle-enhanced immuno-turbidimetric assay  
**PON:** Paraoksonaz  
**PUFA:** Poliansature yağ asitleri  
**RABP:** Retinoik asit bağlayıcı protein  
**RBP:** Retinol bağlayıcı protein  
**SOD:** Süperoksit dismutaz  
**SOR:** Serbest oksijen radikali  
**TEKHARF:** Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri  
**TGF-  $\beta$ :** Transforming growth faktör- $\beta$   
**TIMP-1:** Tissue inhibitors of metalloproteinases-1



**TKD:** Türk kardiyoloji derneği

**TNF-alfa:** Tümör nekrozis faktör-alfa

**T-PA:** Doku plazminojen aktivatörü

**UV:** Ultraviyole

**VKİ:** Vücut kitle indeksi

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü



# GİRİŞ

## KORONER ARTER HASTALIĞI

### 1.1. Genel Bilgiler

Kalbin beslenmesini sağlayan koroner arterlerin, kalbin ihtiyacı olan yeterli kanı taşıma fonksiyonunu kaybetmesi sonucu oluşan, iskemi kaynaklı hastalıklar koroner arter hastalığı (KAH) adı altında toplanır. KAH etyolojik olarak en sık koroner arterlerde ateroskleroz kaynaklı gelişmekte ve miyokard fonksiyonları bozulmadan çok önce başlamaktadır.

Ateroskleroz, farklı damar yataklarının büyük ve orta boyuttaki arterlerinin intima tabakasını tutan, damar duvarı içerisinde yağ ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ile seyreden, yaygın ve ilerleyici bir süreçtir. Nedeni net olarak bilinmese de, ateroskleroz elastik arterler (aorta, karotis ve iliyak arterler) ile orta ve küçük boy müküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) bir hastalığıdır (1).

### 1.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Aterosklerotik süreçte damar duvarının yapısında bulunan endotel ve damarsal düz kas hücreleri, trombositler ve çeşitli mediatörler ile ilişkili bazı dinamik olaylar meydana gelmektedir. Aterom plaklarının oluşumu ile ilgili olarak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bunlar; 1- Hasara yanıt hipotezi, 2- Klonal hipotez ve 3- Enfeksiyon hipotezi'dir (2).

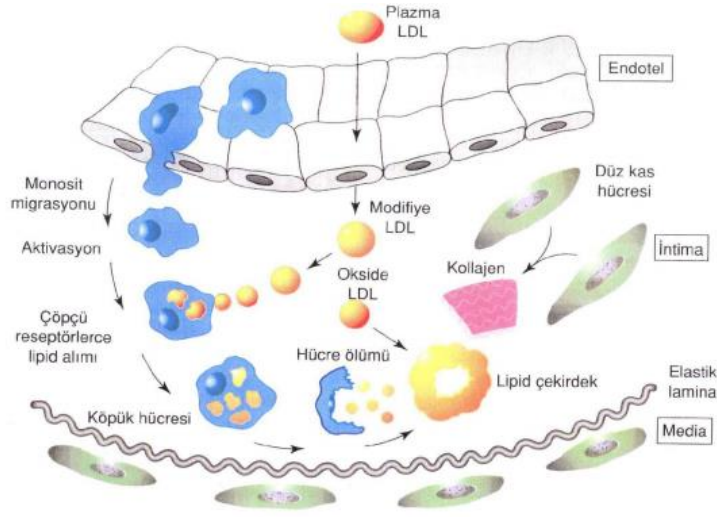
Günümüzde ateroskleroza açıklamaya yönelik olarak ileri sürülen hipotezler içinde en geçerli olanı "Hasara yanıt hipotezi"dir (3). İlk kez Ross (4) tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel işlev bozukluğu başlatır. Hasara yanıt hipotezinde, çeşitli nedenler ile (*yaş, cinsiyet, ailede KAH öyküsünün bulunması, hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabetes mellitus, dislipidemi ve obezite gibi*) oluşan endotel hasarı ve işlev bozukluğu, aterosklerotik sürecin başlangıcında meydana gelen ilk ve en önemli olaydır (5).

Disfonksiyonun gelişmesi endotel tabakasının kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar ve bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Gelişen hasar ile endotel hücrelerince nitroz oksit (NO) salınımı azalır, trombosit agregasyonuna eğilim artar ve endotelin salınımı artarak, hasarlanan vasküler yerleşimde vazokonstrüksiyon oluşur (6). Dolaşımdaki monositler vasküler tabakanın iç yüzeyinde bulunan endotel hücreleri arasına yapışır ve sonrasında subendotelyal alana göçerek makrofaj hücrelerine dönüşür. Makrofaj hücrelerinde yer alan "scavenger" (çöpçü) reseptörler ile okside LDL (düşük dansiteli lipoprotein) partikülleri tanınabilir. Plazma LDL düzeyleri arttığında damar endotelinden intimaya geçerek agregasyon ve oksidasyon gibi bir seri modifikasyona uğrar. Bu modifikasyonlar ile LDL'nin yapısındaki apolipoprotein (apo) E molekülü çok az değişikliğe uğradığından başlangıçta oluşan bu lipoprotein partikülüne çok az değiştirilmiş LDL (mmLDL) adı verilir (7).

LDL oksidasyonu, LDL fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu ile başlamaktadır. LDL molekülü lipooksijenaz, reaktif oksijen türleri ve malondialdehitin (MDA) etkisiyle tekrar okside olarak yapısındaki lesitinden lizolesitin oluşmakta ve LDL partikülündeki apo B proteini, çöpçü reseptörler tarafından tanınacak şekle dönüşmektedir. Bu bölgede bulunan makrofajlar, okside LDL-kolesterol partiküllerini fagosite ederek parçalar ve kolesterol esteri halinde depolarlar. İlerleyen dönemde ise köpük hücresi haline dönüşürler. Okside LDL, monositler için kemotaktik bir uyarandır. Ayrıca makrofajların hareket yeteneğini kaybederek zamanla intimada birikmesine neden olur (8). Bu makrofajlardan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1), monosit kemoatraktan protein-1 ve metalloproteinaz gibi inflamatuvar ve prokoagulan faktörler salınır. IL-1 ve TNF-alfa monosit adezyonunu artırır. Üretilen metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımında görev alır. Dolaşımdaki trombositler de hasarlı bölgeye gelerek endotele yapışır. Beraberinde düz kas hücreleri de mediadan intimaya göç ederek çoğalma sürecine girerler. Okside LDL düz kas hücreleri

üzerinde sitotoksik etki gösterir. Ayrıca endotelden adhezyon molekülleri üretimini uyararak T-lenfositlerin ve monositlerin endotele yapışmasını kolaylaştırır. Bireyde hiperkolesterolemi durumu olduğu sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi kısır döngüsü sürer. Sonuç olarak damar lümeninde makroskopik yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu patolojik yapılar aterom plaklarının öncül lezyonudur. Hiperkolesterolemi tedavi edilirse bu lezyonlarda gerileme saptanabilir (9).

Köpük hücrelerini çevreleyen düz kas hücrelerinin çoğalması ile yağlı çizgilenmeler zamanla olgun yağlı fibröz aterom yapısına dönüşür. Bu dönemde öncelikle hasarlı endotel bölgesine yapışan trombositlerden olmak üzere aterogenezde rol alan hücrelerden salınan Platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) gibi faktörler düz kas hücrelerinin göç ve proliferasyonunu artırır. Düz kas hücrelerinden kollajen ve elastin üretimiyle fibröz başlık oluşur (9). Endotel yüzeyinde proteazlar tarafından yıkım oluşurken, düz kas hücrelerince kollajen ve elastin üretimi sürer. İç kısımda intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklar yağlı çekirdek yapısını oluşturur. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilmektedir. Fibröz başlığın kalınlık derecesi fibroaterom plağının komplikasyon gelişimine yatkınlık derecesini de belirlemektedir. Fibröz başlığın ince olması kolayca yırtılmasına ve bu bölgede trombositlerin aktive olarak kümeleşmesine, trombin oluşumuna ve sonrasında anstabil angina veya miyokard infarktüsü (MI) gibi komplikasyonların gelişimine yol açar (10) (Şekil-1).



**Şekil-1:** Aterosklerozun oluşum mekanizması (10).

Klonal hipotezde ise temel fizyopatolojik mekanizma, düz kas hücrelerinde kronik neoplastik süreç ile ilişkilendirilir. Benditt'in (11) aterosklerotik plaktaki düz kas hücrelerinin aynı tipte olduğunu keşfetmesinden sonra ortaya konan bu hipoteze göre, aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, fiziksel/kimyasal ajanlar ve çeşitli mutajenlerce değişikliğe uğramış düz kas hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan benign neoplaziler aterosklerozu oluşturmaktadır. Hasara inflamatuvar yanıt hipotezinin plak gelişiminin erken evrelerinden, monoklonal hipotezin ise sonraki aşamalardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

İlk kez Saikku ve ark. (12) tarafından 1988 yılında öne sürülen "Enfeksiyon hipotezi"nde de aterom plaklarında saptanan Klamidya Pnömonia, Helikobakter Pylori ve bazı Sitomegalovirüs tipleri suçlanmıştır (13,14). Bu etkenler içinde özellikle *Klamidya Pnömonia* sıkça suçlanan etkidir. Son çalışmalarda ise ateroskleroz ciddiyeti ile serum anti-C pneumonia antikoru arasında sıkı bir ilişki saptanmıştır. Diğer etkenlerden *Helikobakter Pylori* ise ateroskleroz üzerine direkt olarak değil, sistemik inflamasyon veya otoimmün mekanizmalar yoluyla dolaylı yoldan etki etmektedir. Sitomegalovirüsler ise kalp transplantasyonu yapılan hastalarda gelişen aterom plaklarında izole edilmiştir (15,16).

### 1.3. Epidemiyoloji

KAH kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve tüm dünyada halen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (17). Dünya

Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre KAH'a bağlı ölümler tüm ölümlerin yaklaşık %12,8'ini oluşturmaktadır ve yılda yedi milyondan fazla insan KAH nedeniyle ölmektedir (18). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de halen 35 yaş ve üzeri ölümlerin yaklaşık üçte birinden KAH sorumludur. Avrupa'da ise yıllık 4.3 milyon ölümün %48'i (kadınlar %54, erkekler %43) başta KAH ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara bağlıdır (19). WHO'nun 2020 yılı için hazırladığı yaşamı kısıtlayan hastalıklar listesinde, tüm dünyada KAH'ın birinci olacağı bildirilmektedir (20). Ayrıca, KAH yıllık maliyeti açısından da üst sıralarda yer alan bir hastalıktır (21). Önümüzdeki 20 yılda toplumun yaşlanması, nüfusun artması ve az gelişmiş ülkelerde sigara kullanımının artması gibi nedenlerle, geliştirilecek olası yeni tanı ve tedavi metodlarına rağmen ölümlerin sayısında artış olacağı tahmin edilmektedir (22).

KAH toplumumuzda da dünya ülkelerinde olduğu gibi en fazla ölüme ve iş gücü kaybına sebep olan önemli bir sağlık sorunudur. Türk Kardiyoloji Derneği'nin (TKD) öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2009 verilerine göre, yaklaşık 3 milyon KAH tanısı almış olan hasta bulunmaktadır (23).

TEKHARF çalışmasında, nedeni bilinen ölümlerin %42.5'inin koroner kalp hastalığı kökenli olduğu bildirilmiştir. TEKHFARF 2014 analizinde, toplam KAH kökenli ölümler 45–74 yaş aralığında bin kişi-yılı başına erkeklerde 7.0; kadınlarda 3.8 düzeyinde bulunmuştur (24).

TEKHARF çalışmasının son takipleri, Türk erişkinlerinde hem KAH mortalitesi, hem de yeni koroner olay prevalanslarının çevre ülkedekilerden her iki cinsiyette de daha yüksek olduğunu göstermiş ve ülkemizde koroner hastalıktan koruyucu önlemleri çok daha fazla etkinleştirmenin gerektiğini vurgulamıştır (24). Ayrıca, erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu da arttırmaktadır. Koroner kalp hastalığının iş gücü kaybı, tedavi giderleri ve yaşam kalitesi bakımından topluma maliyeti çok yüksektir. Bu açıdan, koroner kalp hastalığı riskini

azaltmak için hem primer hem de sekonder koruma her hastada uygulanmalıdır (24).

#### 1.4. Risk Faktörleri

KAH ve komplikasyonların gelişiminde önemli yer tutan çeşitli “kardiyovasküler risk faktörleri” tanımlanmıştır. Bu faktörler aterosklerozun başlamasını, ilerlemesini ve komplike hale dönmesini kolaylaştıran ve bir araya geldiklerinde vasküler olay geçirme riskini arttıran etkenlerdir.

Bu önemli risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen ve diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi değiştirilebilen klasik risk faktörleri yer almaktadır (25).

Bunun yanı sıra hastanın aterojen lipoproteinlerinin miktarını (*küçük yoğun LDL, apo B*) koagülasyon ve fibrinolitik aktivitesini (*doku plazminojen aktivatörü “t-PA”, plazminojen aktivatör inhibitör-1 “PAI-1”, fibrinojen*), vasküler endotel fonksiyonlarını (*homosistein, lipoprotein-a*) ve inflamatuvar yanıtını (*hs- CRP, miyeloperoksidaz “MPO”*) belirleyen yeni risk etmenleri de günlük pratiğe yavaş yavaş girmektedir.

**Tablo-1:** Aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörleri (25).

Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen Faktörler	Yeni Risk Faktörleri
Yaş	Sigara	Homosistein
Aile Öyküsü	Hipertansiyon	Lipoprotein-a
Etnik Köken	Hiperlipidemi	Fibrinojen, vwf antijen
Cinsiyet	Diyabet, İnsülin rezistansı	O <sub>2</sub> radikalleri / inflamasyon
	Obezite/Bel çevresi	Apo A1-Apo B
	Sedanter Yaşam	Küçük Yoğun LDL-Okside LDL
	Mental stres, Depresyon	Hipertrigliseridemi, trans yağlar

vwf: Von Willebrand factor

Son yıllarda ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde oksidatif stres ve inflamasyonun rolü konusunda araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından özellikle sistatin C, NGAL ve hs-CRP gibi belirteçler dikkat

çekerken, oksidatif stres açısından da çeşitli oksidan ve antioksidan parametreler araştırılmaktadır.

## **2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres; genel olarak oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulduğu patolojik bir tablodur. Oksidatif stres ve buna bağlı biyolojik etkilerin birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında kalp damar hastalıkları, diyabet, kronik renal yetmezlik, bazı kanser türleri, nöro dejeneratif hastalıklar, katarakt, respiratuar distress sendromu, romatoid artrit gibi bazı otoimmün hastalıklar ve enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır (26,27).

Canlı organizmadaki oksidatif değişikliklerden sorumlu olan serbest radikallerin başlıca kaynağı oksijendir. Serbest oksijen radikalleri (SOR) normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir ve başlıca hedef molekülleri çoklu doymamış yağ asitleri ile proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir (28).

Normal koşullar altında SOR'un fizyolojik reaktivitesi detoksifikasyon mekanizmalarıyla hassas bir şekilde dengelenir ve bu dengede özellikle antioksidan savunma mekanizmaları önemli rol oynar. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz gibi bazı enzimler, E vitamini, C vitamini ve karotenler gibi antioksidan etkili vitaminler ile glutatyon ve tiyoller, selenyum gibi eser elementler ve ürik asit, bilirubin gibi düşük molekül ağırlıklı bileşikler antioksidan savunma mekanizmalarının en önemlilerini oluşturmaktadır (29).

### **2.1. Serbest Oksijen Radikalleri**

SOR; negatif yüklü elektron sayısının çekirdekteki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Temel kimyasal özellikleri dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içermeleridir. Eksik elektronlu olan bu moleküller, bulabilecekleri herhangi bir molekül ile iletişime girer ve bu molekülden ya bir elektron alır veya ona bir elektron verirler.



Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girip onların yapısını bozan bu moleküllere SOR denilmektedir (30).

### **2.1.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hücresel Hasarlar:**

#### **a. Lipid Peroksidasyonu**

Lipid peroksidasyonu, SOR tarafından başlatılan ve hücre membranlarının yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanır.

Fosfolipidlerin lipid kısımları çoklu doymamış yağ asitlerinden (PUFA) zengindir. PUFA'nın yapısındaki çift bağlar da membranlardaki oksidasyona en duyarlı yerlerdir. Bu nedenle, SOR'un etkisi ile oluşan radikal reaksiyonlarının en iyi bilineni ve üzerinde en fazla araştırma yapılanı PUFA'nın yapısındaki çift bağlarda meydana gelen lipid peroksidasyonudur (31).

Lipid peroksidasyonunun başlangıç döneminde oluşan konjuge dien, ilerleme döneminde oksijen ile birleşerek lipid peroksil radikalini ve devamında diğer lipidlerle zincirleme reaksiyonlar ile çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumuna yol açar. Reaksiyonlar lipid peroksidasyonunun en toksik ürünleri olan MDA ve 4-hidroksinonenal gibi aldehit yıkım ürünlerinin oluşumu ile sonlanır. Aldehit yapılı bu bileşikler hem yaşam sürelerinin uzun olması hem de hücre membranlarını kolayca geçebilmeleri nedeniyle hedef organlarda kolayca toksik etkilerini gösterebilirler. Lipid peroksidasyonu sırasında oluşan konjuge dien ve MDA düzeyleri, oksidatif hasarın en sık kullanılan indirekt göstergelerindendir (32,33).

#### **b. Protein Oksidasyonu**

Son yıllarda, ateroskleroz patofizyolojisinde lipid peroksidasyonunun yanısıra protein oksidasyonunun da rolü olduğu anlaşılmıştır. Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türleri veya oksidatif stres ürünleri ile modifikasyonu sonucu meydana gelir. Bu reaktif oksijen türleri aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein fragmentasyonuna neden olurlar (34).

Yapılan alışmalar vct proteinlerinin çok çeşitli ajanlar tarafından (SOR, MDA ve konjuge dien gibi lipid peroksidasyon ürünleri, aktive makrofajlar, demir ve bakır gibi redoks aktif metallere, UV (ultraviyole) ve gama ışınları, ozon, sigara, çeşitli ilaçlar ve metabolitleri vs.) okside edilebileceğini göstermiştir (35).

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları; enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir. Özelikle proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyona uğraması ile enzim fonksiyonlarında kayıplar, membranlardan iyon ve metabolit transportunda bozulmalar ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmaların olması ile önemli hücresel hasarlar oluşur (34).

SOR'a bağlı olarak gelişen protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil gruplarının dokulardaki ve plazmadaki düzeyleri oksidatif hasarın nisbeten stabil bir belirticidir ve bu karbonil düzeylerinin saptanması protein oksidasyonunu belirlemede duyarlı ve genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir (36).

SOR tarafından proteinlerin oksidatif modifikasyonu, çeşitli hastalıkların etyolojisi ve ilerlemesinde de rol oynar. Bu hastalıklar arasında başlıcaları; ateroskleroz, alzheimer, katarakt oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, pankreatit, kistik fibroz, diyabet, iskemi ve reperfüzyon hasarı, parkinson, romatoid artrit ve sepsis olarak sayılabilir (37,38).

### **c. Karbonhidrat Oksidasyonu**

SOR'un karbonhidratlara etkisiyle çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynayan ürünler oluşur. Glukoz ve diğer basit monosakkaritler fizyolojik koşullar altında oto-oksidasyona uğrayarak dikarbonil bileşikleri ile çeşitli serbest radikaller ve hidrojen peroksit oluşturabilirler. Bir aminoasit ile indirgeyici bir şeker (rn. glukoz) arasında oluşan kimyasal glikasyon reaksiyonu (Maillard reaksiyonu) sonucunda irreversibl "ileri glikasyon son rnleri" (AGEs) denilen moleküller oluşabilir.

Dokularda bu moleküllerin birikimi serbest radikallerin üretimini arttırdığı gibi özellikle diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının gelişimi ile ateroskleroz, renal yetmezlik, katarakt ve alzheimer hastalığı gelişiminde de önemli rol oynadıkları ileri sürülmektedir (39).

#### **d. DNA Hasarı**

Hem endojen hem de eksojen faktörler DNA'da oksidatif hasara yol açabilir. Özellikle mitokondrial DNA'nın serbest radikal hasarına daha duyarlı olduğu saptanmıştır. SOR; DNA proteinlerinde çapraz bağların oluşumuna, halat kırılmalarına, deoksiriboz-fosfat omurgasında hasar gelişimine, pürin ve pirimidin bazlarında spesifik kimyasal modifikasyonlara yol açabilir (40).

### **3. Antioksidanlar**

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan veya kısmen tamir eden moleküllere "antioksidanlar" denir. Sağlıklı bir organizmada oksidanların düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge (homeostazis) içinde bulunur (41). Oksidan ve antioksidanlar arasındaki bu dengenin bozulması birçok hastalığın oluşumuna yol açabilir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin ve antioksidanların etkisi son yıllarda en çok araştırılan konular arasındadır (27,42).

Antioksidanlar etkilerini başlıca şu yollarla gösterirler (32);

**Çöpçü (scavenging) etki:** SOR ile etkileşerek onları yakalama ve çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirme (Örn. Antioksidan enzimler).

**Söndürücü (quencher) etki:** SOR ile etkileşime girip onlara bir proton aktararak aktivitelerinin azaltılması veya inhibe edilmesi (Örn. Vitaminler).

**Zincir kırıcı (chain breaking) etki:** SOR ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri bağlayarak zincir reaksiyonlarının yavaşlatılması veya sonlandırılması (Örn. Transferrin, ferritin, seruloplazmin).

**Onarıcı (repair) etki:** Birçok antioksidan bu etkilerden birkaç tanesini bir arada gösterebilmektedir.

Antioksidan kapasite; SOD, katalaz, GPx, paraoksonaz (PON) gibi antioksidan enzimler ve antioksidan vitaminler (C, E, A ve diğer karetonoidler) ile sağlanır.

### 3.1. Antioksidan etkili enzimler

**Süperoksit Dismutaz:** SOD, süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştüğü reaksiyonu katalizler. Hücrede serbest radikaller oluşurken ilk basamakta süperoksit radikali meydana geldiği ve SOD enzimi bu radikalın dismutasyonunu sağladığı için, hücre içindeki ilk savunma sistemini bu enzim oluşturmaktadır. Süperoksit radikali kendi başına çok toksik olmamasına rağmen, serbest radikal zincir reaksiyonuna yol açabildiği için ortamdan uzaklaştırılması önemlidir (43).

**Katalaz:** Başlıca peroksizomlarda lokalize ve yapısında 4 “hem” prostetik grubu bulunan bir hemoproteindir. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahip olup, hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) su ve moleküler oksijene parçalar. SOD aracılığıyla oluşan  $H_2O_2$  bir radikal olmamasına ve toksisitesi düşük olmasına karşın, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığı ile son derece reaktif bir radikal olan hidroksil radikali oluşumuna yol açtığı ve membranlarda lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu başlattığı için GPx ve katalaz tarafından ortamdan uzaklaştırılması biyolojik yapıların oksidatif hasardan korunması açısından son derece önemlidir (44).

**Glutatyon Peroksidaz (GPx):** Sitoplazmada yerleşmiş, tetramerik yapılı, selenyum içeren bir hidroperoksidazdır. GPx enzimi, SOD enziminin katalizlediği tepkime sonucu oluşan  $H_2O_2$ 'i indirgenmiş glutatyonu (GSH) kullanarak suya indirger. GPx özellikle eritrositlerde lipid peroksidasyonunu engelleyerek membran lipidlerini ve hemoglobini peroksitler aracılığıyla oluşabilecek oksidasyona karşı korur ve oksidatif strese karşı en etkili antioksidanlardan birini oluşturur (45).

**Paraoksonaz (PON):** 354 aminoasitten oluşan 43 kDa ağırlığında ve glikoprotein yapısında olan bir esterazdır. Paration adlı organofosfatın vücuttaki aktif metaboliti olan paraoksonu paranitrofenol ve dimetilfosfata hidrolize ederek zararsız hale getirir. Serumda HDL'deki (yüksek dansiteli lipoprotein) Apo-AI' e bağlı olarak bulunur. HDL'nin antioksidan kapasitesine

katkıda bulunduğu ve LDL'yi oksidatif modifikasyona karşı koruduğu ileri sürülmektedir. Başlıca karaciğerde sentezlenen PON enzimi, ayrıca arilesteraz aktivitesine de sahiptir ve arilesteraz aktivitesinin PON aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (46). Makrofajlardan köpük hücre oluşumunu azaltarak ateroskleroz gelişimini önlediği ve serum PON aktivitesi ile KAH riski arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (47).

Aterosklerotik, hiperkolesterolemik, hipertansif ve diyabetik hastalarda da PON aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (48).

### 3.2. Antioksidan etkili vitaminler

**C Vitamini:** Hücre dışındaki en önemli suda çözünür antioksidandır. Suda çözünebilen diğer antioksidanlarla kıyaslandığında lipid peroksidasyonunu engelleyen en iyi antioksidandır. Membranları peroksidatif hasardan koruduğu gibi, çok güçlü bir indirgeme özelliğine de sahiptir. LDL oksidasyonunu önler ve eşleşmemiş elektronların hücre membranındaki E vitamini transferini sağlar. Oluşan E vitamini radikalini ise indirgeyerek aktif E vitamininin yeniden oluşmasını sağlar. Aktif nötrofil ve monositlerden kaynaklanan oksidanları nötralize ederek membranları oksidatif hasara karşı da korur (49,50).

**E Vitamini:** Güçlü bir antioksidan olan E vitamini tokoferol yapısındadır ve hücre membranlarında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal hasarına karşı korur.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  olmak üzere dört formu bulunmakta olup,  $\alpha$ -tokoferol antioksidan etkisi en fazla olanıdır. Başlıca LDL'nin yapısında bulunan  $\alpha$ -tokoferolün serbest radikallerin oluşturduğu lipoprotein oksidasyonuna karşı koruyucu etkileri vardır. Yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda da  $\alpha$ -tokoferolün lipid peroksidasyonunu ve endotelial disfonksiyonu önlediği trombosit adhezyon ve agregasyonunu da düzenlediği gösterilmiştir (51,52).

**A Vitamini:** A vitamini siklohekzenil halkası taşıyan bir poli izoprenoid bileşiktir. A vitamini terimi, bu vitaminin biyolojik aktivitesini gösteren hayvansal kaynaklı tüm bileşikler kapsayan genel bir terimdir. Bunlar retinol, retinoik asit ve retinaldir. A vitamininin metabolik ön maddesi

olan  $\beta$ -karoten antioksidan özelliklerini “quencher etki” ile göstermektedir. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumludur. Son derece güçlü bir  $O_2$  temizleyicisi olan  $\beta$ -karoten ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonunu önleyebilir (53).

#### 4. Sistatin C

Sistatin C non-glikolize, 122 aminoasit içeren, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir ve tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit oranda üretilmektedir (54-58).

İnsan sistatin süper ailesi, başlıca 3 major aileden oluşmuştur ve bilinen 12 protein içerir (59, 60). Bu proteinler içinde özellikle sistatin C, lizozomal katepsinler gibi sistein proteazların en güçlü inhibitörüdür (61).

**Tablo-2:** İnsan sistatin süper ailesi (60).

Family 1	Family 2	Family 3
Intracellular cystatins	Extracellular and/or transcellular cystatins	Intravascular cystatin
Cystatin A	Cystatin C	LMW-kininogen
Cystatin B	Cystatin D	HMW-kininogen
	Cystatin E	
	Cystatin F	
	Cystatin G	
	Cystatin S	
	Cystatin SA	
	Cystatin SN	

LMW: Düşük molekül ağırlıklı  
HMW: Yüksek molekül ağırlıklı

Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik pH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroprotein olarak bulunmaktadır. Sistatin C tüm vücut sıvılarında yer almasına rağmen serebrospinal sıvı ve seminal plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Plasenta bariyerini geçemez ve 1-50 yaşları arasında serum düzeyi sabittir. Normal plazma konsantrasyonu 1.0 mg/L, aralığı ise 0.6- 2.5 mg/L'dir (60).

Sistatin C tayini için plazma ya da serum dondurularak veya buzdolabında haftalarca/aylarca saklanabilir. Bunun tersine serebrospinal sıvı ve idrardaki sistatin C ise hızla parçalanır ve stabil değildir. Sistatin C düzeyini ölçmekte kullanılan iki farklı lateks immün çalışma yöntemi vardır. Turbidimetri (PETIA=particle-enhanced immuno-turbidimetric assay) ve nefelometri (PENIA=particle-enhanced immuno-nephelometric assay) metodları daha önce kullanılan yöntemlere göre daha basit, hızlı ve güvenilirdir (55).

İnsan sistein proteazları peptid ve proteinlerin hücre içi katabolizmasında, prohormonların proteolitik sürecinde, kollajen katabolizmasında ve normal dokunun malign hücrelerle penetrasyonunda önemli rol oynar. Bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C ise bu hücre içi enzimlerin bağ dokusunu hasarlamasını engeller.

Sistein proteaz aktivitesi üzerine olan etkilerinin yanısıra sistatin C, hücre proliferasyonunu düzenler, melanoma hücre motilitesini inhibe eder, normal ve kanser hücrelerinde transforming growth faktör- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) sinyalini antagonize eder (62-64). Ayrıca, bir akut faz proteini olmamasına rağmen sistatin C'nin travma ve immün yanıtla ilişkili olduğunu düşündüren bulgular da saptanmıştır (65).

Sistein proteazlar ile sistatinler arasındaki dengenin değişmesi inflamasyon, kanser, böbrek yetmezliği, astım ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (66-73).

#### **4.1. Sistatin C ve Ateroskleroz**

Ateroskleroz, şiddetli ekstrasellüler matriks yıkımı ile başlayarak, vasküler duvar yeniden şekillenmesi ile devam eden ve arteriyel vasküler yatağı tutan inflamatuvar bir hastalık olarak da kabul edilmektedir.

Aterosklerotik sürecin tüm gelişim aşamalarında proteolizis önemli bir faktör olarak yer almaktadır (74). Yapılan birçok çalışmada, aterosklerotik lezyon içerisinde kollajenaz, elastaz ve jelatinaz gibi proteolitik enzimlerin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda ise matriks metalloproteinazları (MMP) ve serin proteazlarının yanısıra lizozomal sistein proteazların da (özellikle katepsin K ve S'nin) bu süreçte önemli rol oynadıklarını bildiren

çalışmalar yapılmıştır (75,76). Katepsinler, hücre lizozomları ve endozomlarında fonksiyon gösteren ve “Lizozomal Sistein Proteazları” olarak adlandırılan bir proteaz ailesinin üyesi olan enzimlerdir. Fonksiyonları için en uygun pH'ya sahip yerler olan lizozom ve endozomlar esas buldukları hücre birimleri olmakla birlikte, ilginç olarak katepsinlerin bu organeller dışında da fonksiyon gösterdikleri tespit edilmiştir (77). Endotel hücresi, düz kas hücresi ve makrofajların kültür ortamlarında fonksiyonel katepsinlerin saptanması, bu enzimlerin hücre dışı faaliyetlerinin bir kanıtı olmuş ve ateroskleroz gelişimindeki rollerinin önemi anlaşılmasına başlanmıştır (78).

Aterosklerotik plağın yırtılması sonucu oluşan koroner iskemik olayların, ekstrasellüler matriksi yıkan bu proteazlar ile proteaz inhibitörleri arasındaki dengesizlik sonucu oluştuğunu ileri süren çalışmalar da vardır (79,80). Aterosklerozun inflamatuvar süreci sonucunda hasar görmüş arter duvarından salınan ve bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C, proinflamatuvar sitokinlerce indüklenen sistein proteaz artışını dengelemeye çalışır. Ayrıca, sistatin C'nin biyolojik sıvılarda yüksek konsantrasyonda bulunması nedeniyle doku yeniden şekillenmesinde de etkin rol oynadığına inanılmaktadır (65).

#### **4.2. Sistatin C ve İnflamasyon**

İnflamasyonun aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir ve inflamasyonla bağlantılı aterojenik değişikliklerin, sistatin C ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mekanizmalardan biri olabileceği ileri sürülmüştür (81-84).

İnflamatuvar olaylarda düzenleyici bir role sahip olduğu düşünülen sistatin C'nin nötrofillerin fagositik ve kemotaktik aktivitesini etkilediği, klasik kompleman yolunun aktivasyonunu düzenlediği, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (59,85). Son yıllarda yapılan çalışmalarda da yüksek sistatin C düzeylerinin CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek düzeyleri ile iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (86-88).



### 4.3. Sistatin C ve Kardiyovasküler İmmünohistokimyasal

#### Çalışmalar

Sukhova GK (89), Shi GP ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmalarda, insan aterosklerotik plaklarında bol miktarda bir sistein proteaz olan katepsin K ve S bulunmasına rağmen, normal arter duvarında çok az miktarda buldukları veya hiç bulunmadıkları belirtilmiştir. Katepsin K ve S'nin buldukları başlıca bölgeler; aterom plağındaki makrofajlar, fibröz kapsül düz kas hücreleri ve internal elastik lamina fragmantasyon bölgesi olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlar, bu enzimlerin damar duvarı elastik laminasının harabiyeti ile düz kas hücre göçünde ve ateromun fibröz kapsülündeki kollajenin yıkımıyla da plağın destabilizasyonunda rol aldıkları görüşünü ortaya koymaktadır. Ayrıca damar lümenini döşeyen endotel hücreleri ve plak içindeki mikrodamarların endotel hücreleri de katepsin S salgırlar ki, bu da bu proteazların plak büyümesi ve komplikasyonlarında rol oynayan neovaskülarizasyon sürecinde aktif rol aldıklarını düşündürmektedir (78). Aynı araştırmacılar immünohistokimyasal çalışmalarda, normal arter duvarının bol miktarda sistatin C içermesine karşılık aterosklerotik plaklar ve abdominal aort anevrizmalarından alınan örneklerde çok az miktarda sistatin C saptamışlardır (79). Genetik olarak ateroskleroza eğilimli Apo E defisitli farelerde, aterosklerotik lezyonlarda katepsin S, L ve B ekspresyonunda benzer bir artış gösterilmiştir (90).

Yapılan çeşitli hücre kültürü çalışmalarında da IL-1 $\beta$ , interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve TGF- $\beta$  gibi proinflamatuvar belirteçlerin katepsin S ve katepsin L gibi sistein proteazların gen ekspresyonunu artırarak aortik düz kas hücreleri ile makrofajlarda elastolitik ve kollojenolitik aktiviteyi hızlandırdığı, buna karşılık vasküler endotel hücrelerde bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C ekspresyonunu ise azalttığı gösterilmiştir (79). Elde edilen bu bulgular, aterosklerotik damar yapısında katepsinler ile sistatin C arasındaki dengenin, artmış proteoliz lehine bozulduğunu düşündürmektedir. Son dönem çalışmalar, yüksek serum sistatin C seviyelerinin asemptomatik yaşlı olgularda, kalp yetmezliği veya akut koroner sendromu olan hastalarda kardiyovasküler olay gelişim riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (91,92).

Avrupa Kardiyoloji Birliği (AKB) 2007 yılında, sistatin C ölçümünü, MI ve non-ST yükselmeli akut koroner sendromlu (AKS) hastaların uzun dönemde mortalite tahmini açısından önermiştir (93).

#### 4.4. Sistatin C ve Renal disfonksiyon

Renal disfonksiyon, önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve glomeruler filtrasyon hızı (GFR) böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde duyarlı bir yöntemdir. Ancak, ilginç olarak yapılan son çalışmalarda kardiyovasküler riskin GFR'nin normal değerleri içerisinde bile başlayabileceği gösterilmiştir (94). GFR duyarlı bir yöntem olmasına karşın, idrar toplamadaki zorluklar nedeniyle klinik kullanımda tahmini GFR daha yaygın olarak kullanılmaktadır ve ölçümü temel olarak serum kreatininine dayanmaktadır. Ancak GFR 50 ml/dakika/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmedikçe serum kreatinin konsantrasyonu değişmez ve bu nedenle serum kreatininin duyarlılığı hafif renal disfonksiyon tespitinde yeterli değildir (95). GFR belirteci olarak kabul edilen serum kreatinin seviyelerinin; yaş, cinsiyet, kas kitlesi, fiziksel aktivite ve diyet gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile son birkaç yılda serum sistatin C ölçümü önem kazanmıştır.

Sistatin C küçük molekül ağırlığı ve sabit oluşum hızı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sekrete edilmez ve tubuler epitel hücrelerden tekrar emilip hızla böbreklerden metabolize olur. Üriner konsantrasyonu ise çok düşüktür (0.03-0.3 mg/L). Gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur. Son çalışmalar sistatin C'nin orta derecede böbrek yetmezliğinin erken bir göstergesi olduğunu kanıtlamakta ve GFR'deki hafif bozulmalarda dahi yüksek duyarlılıkta bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Serum seviyesinin GFR ile iyi korele olduğunu belirten birçok çalışma yayımlanmıştır (55,59,60) ve serum sistatin C'nin ideal bir GFR belirteci olarak çalışılmasıyla GFR tahmini için yeni bir formül geliştirilmiştir (96).

$$\text{GFR}_{\text{cyc}} = 74.835 / \text{Sistatin C}^{1/0.75}$$

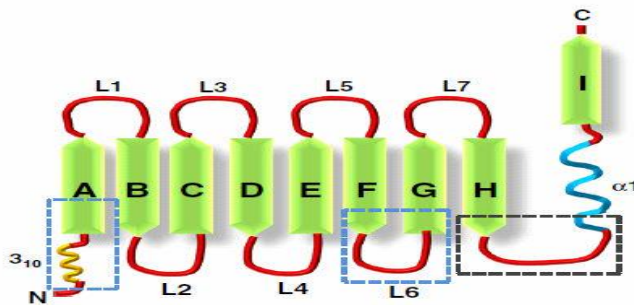
## 5. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

NGAL, lipokalin protein ailesinin bir üyesidir. Bu grubun üyeleri, küçük ve hidrofobik molekülleri bağlama özelliği olan ve hücre homeostazında rol oynayan ekstrasellüler proteinlerdir (97). Dr. Roland Strong, bu proteinleri; hücrelerin bazı molekülleri bağlayıp tekrar getirmesi için gönderdiği aracı proteinler olarak tanımlamıştır (98).

Lipokalin ailesinin başlıca üyeleri arasında; **NGAL**, **RBP** (Retinol-bağlayıcı protein), **RABP** (Retinoik asit bağlayıcı protein), **A2U** (alpha 2 globulin), **BLG** (beta-lactoglobulin), **Apo-D** (Apolipoprotein D), **PGDS** (Prostaglandin D sentaz) yer almaktadır (99).

### 5.1. NGAL Sentezi ve Yapısı

NGAL, 178 aminoasit içeren 25 kDa ağırlığında bir proteindir (97,99). 9q34 kromozom lokusunda yer alan bir gen tarafından kodlanır. NGAL geni en az beş fonksiyonel transkript üreten yedi ekzon içermektedir. Human NGAL protein dizisinin analizinde saptanan iki ana özellik; N-terminalde 20-aminoasitten oluşan bir sinyal peptit içermesi ve molekülün çoğunluğunu oluşturan bir lipokalin etki alanı (48-193 aminoasit) içermesidir. Lipokalin etki alanı (aynı zamanda "lipokalin fold" olarak da adlandırılır) lipokalin ailesinin karakteristik bir özelliği olan küçük lipofilik ligandları (retinoidler, steroidler ve demir) bağlayan ve taşıyan ligand bağlayıcı bölge içerir (Şekil-3) (100).



Şekil-2: "Lipokalin fold" şematik görünümü (100).

NGAL ilk olarak SV-40 ile enfekte primer fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (101). Daha sonra insandaki homolog

proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de bulunmuştur (102). İnsan nötrofil jelatinazına kovalent bağlanması ile keşfedildiği için, NGAL adını almıştır.

NGAL, nötrofillerde tip 4 kollajenaz (MMP) ile kovalent bağlı olarak bulunmaktadır ve bu sayede yıkımdan korunduğu düşünülmektedir (97,103). Proteazlara dirençlidir, parçalandığında N-asetil-glukozaminidaz ve beta 2-mikroglobuline metabolize olur. Fizyolojik şartlarda, glomerüllerden filtre olmakta, tamama yakını proksimal tubuldeki fırçamsı kenarda eksprese olan megalin reseptörleri aracılığıyla absorbe edilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuçta, sağlıklı bireylerde idrarda düşük miktarda (~5ng/mL) bulunmaktadır (104). Küçük moleküler ağırlığı nedeniyle, kolaylıkla idrara geçebilmekte ve artışın nedeni ne olursa olsun korele olarak plazma ve serumda tayin edilebilmektedir (97).

Goetz ve ark. (98,105) lipokalinlerin en önemli ligandlarının sideroforlar olduğunu göstermiştir. Sideroforlar, mikroorganizmalar tarafından salgılanan ve demire bağlanarak (özellikle ferrik demir, Fe<sup>3</sup>) hücre içine taşıyan çoğu non-ribozomal peptidlerdir. Sideroforların NGAL için endojen ligand olarak görev yaptıkları, ona karakteristik parlak kırmızı rengini verdikleri ve biyolojik etkilerinin çoğunu modüle ettikleri bilinmektedir (105). NGAL'in hücrel aktivite, spesifik hücre reseptörleri ile sağlanmaktadır. İki tip hücrel reseptör tanımlanmış olup; birisi 24p3R (brain-type organic cation transporter), diğeri ise esas olarak renal tubuler hücrelerin yüzeyinde bulunan megalin reseptörü olup, NGAL'in endositozunda ve hücrel trafiğinde esas role sahiptirler (104). Bunlara ek olarak NGAL'in, biyolojik aktivite henüz araştırma aşamasında olan hepatosit büyüme faktörü, gelatinase B ve ekstrasellüler protein kinazlar gibi diğere bazı reseptörler ve ligandlarla da etkileşimi olduğu gösterilmiştir (97,103).

## **5.2. NGAL Ekspresyonu**

NGAL sentezi sağlıklı insanlarda çok düşük miktarda meydana gelmektedir. Dolaşımdaki ana kaynağını nötrofiller oluşturmaktadır (97). Aynı zamanda düşük miktarlarda böbrek, prostat, akciğer, timus, karaciğer, solunum ve sindirim yolu epitelinde, ayrıca postpartum uterus dokusu gibi involusyona uğrayan dokularda da eksprese edildiği gösterilmiştir. NGAL

ekspresyonunu düzenleyen faktörler interlekin, TNF ve IFN gibi pro-inflamatuvar sitokinleri ve retinoik asit gibi vitaminleri içerecek şekilde çok sayıda ve çeşitlidir (100).

Yapılan çalışmalarda deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özefagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde ve aynı zamanda inflamatuvar, iskemik ve metabolik bozukluklar da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (100). Son yıllarda ise hem akut hem de kronik böbrek hasarına yanıt olarak NGAL ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (106,107).

### **5.3. NGAL'in Fonksiyonları**

#### **5.3.1. İntrasellüler Demir Depolarının Düzenlenmesi ve Bakteriyostatik Fonksiyonu:**

NGAL'in hücre içi aktivitesi, hücre içine protein yapısında (Apo-NGAL) ya da demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halinde (Holo-NGAL) alınıp alınmadığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Holo-NGAL, endozomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç etmekte, siderofor-demir kompleksi açığa çıkmakta ve demir bağımlı spesifik yollar aktive olmaktadır. Tersine, Apo-NGAL ise hücre içine alındıktan sonra hücre sel demiri ekstrasellüler aralığa yönlendirerek hücre sel demir havuzunun tüketimine yol açmakta ve muhtemelen apoptozise de aracılık etmektedir (108,109). Bu apoptotik etkinin, NGAL'in antibakteriyel etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir (110). NGAL, bakterilerin büyümeleri için gerekli olan demiri tüketmesi nedeniyle de bakteriyostatik etki göstermekte ve bundan dolayı doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilmektedir (111).

Yapılan fare deneylerinde, NGAL yoksunluğunun Gram (-) bakteri enfeksiyonu gelişimi ve sepsis sıklığında belirgin bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (111). Fizyolojik koşullarda bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı NGAL düzeylerinde artış saptanmış olup, antibakteriyel etkisi sayesinde doğal immunitede rol oynadığı düşünülmektedir (112).

### **5.3.2. İnflamasyon Fonksiyonu:**

NGAL'in pro-inflamatuar bir molekül olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yapılmış ve pro-inflamatuar uyarılara maruz kaldıktan sonra NGAL mRNA ve proteininin güçlü bir şekilde "upregüle" olduğu gösterilmiştir (113). NGAL'in inflamasyondaki işlevsel rolünü açıklamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden biri, akut ya da kronik iltihapta inflamasyon bölgelerinde granüositlerin biriktiği ve bu granüositlerin apoptozisi sonrası, NGAL içeren salgı granüllerinin serbest kaldığı ve bu şekilde lokal doku hasarına aracılık ettiği yönündedir. Bir akut faz proteini olarak NGAL'in önemi ise, intraperitoneal E. Coli enjeksiyonunu takiben, NGAL seviyelerinin 4 saat içerisinde serumda ve karaciğer dokusunda ve 6 saat içinde de dalakta yüksek olduğu gözlemi ile direkt olarak gösterilmiştir (100).

### **5.3.3. Antioksidan Fonksiyonu:**

NGAL'in reaktif oksijen türleri aracılığıyla oluşan oksidatif hücresel zararlara karşı koruyucu bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan çeşitli araştırmalarda, ektopik olarak NGAL eksprese eden hücrelerin in vitro hidrojen peroksidin sitotoksik etkilerine karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir. İnsan embriyosu böbrek hücrelerinde NGAL'in aşırı ekspresyonunun ise antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz ve hem oksijenazın mRNA ve protein düzeylerinde upregülasyona yol açtığı saptanmıştır (114,115).

NGAL'in antioksidan rolünün araştırıldığı deneysel bir çalışmada da, ortamda NGAL'in olmadığı koşullarda Fenton reaksiyonu yoluyla son derece aktif bir radikal olan hidroksil radikali oluşumunun arttırdığı gösterilmiş ve ardından ortama NGAL ilave edildiğinde de bu reaksiyonun inhibe olduğu saptanmıştır (116).

### **5.4. NGAL ve Renal Hastalıklar**

Hem akut hem de kronik böbrek hasarına yanıt olarak NGAL ekspresyonunda önemli bir artış olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmış ve bu artışın NGAL'in onarım ve nefrogenezdeki rolüyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (106,107). Bu konuda yapılan çoğu çalışma da göstermiştir

ki; böbrek hasarı olan hastaların hem erken tanısında hem de prognozu öngörmeye idrar ve serum NGAL ölçümü standart bir biyomarker haline gelmiştir (117). Literatürde de bu konuda pek çok olumlu veri bulunmaktadır (118-120). İnsanlarda renal tübüler hasara yanıt olarak artan NGAL üretiminin, tübüler hasarı sınırlayabileceği ve böbreği iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyabileceği de düşünülmektedir (121).

### **5.5. NGAL ve Aterosklerotik Hastalıklar**

İnflamasyon, aterosklerozun başlangıcından itibaren tüm aşamalarında rol oynayan önemli ve esas bir faktördür ve aterosklerotik plakta kararsızlığa yol açarak plağın fiziksel bozulmasına ve rüptürüne yol açmaktadır (122-124). Bu inflamatuvar süreçte nötrofillerin de yer aldığını gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Varlığı orijinal olarak insan nötrofil granüllerinde gösterilmiş olan NGAL'in, özellikle aterosklerotik plaklarda da ekspresyonunun arttığının saptanması NGAL'in KAH gelişimindeki direkt rolünü desteklemektedir (125). Ayrıca NGAL ile aterosklerotik risk faktörleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da NGAL'in bu rolünü destekler niteliktedir (126).

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar mediatörlerin aterom plakta kollajen üretimini inhibe ettiği ve MMP aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. MMPs ekstrasellüler matris elemanlarının yıkımına yol açar, fibröz kapsülün bozulmasına katkıda bulunur ve vasküler "remodeling"den sorumludur (127). Proteolitik bir faktör olan MMP-9, aterosklerotik plaktan eksprese edilen bir MMPs üyesidir ve hem insan çalışmaları, hem de deneysel modellemelerde aterosklerotik plak destabilizasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (128,129). Ayrıca yapılan çalışmalarda plazma MMP-9 düzeylerinin, bir kardiyovasküler mortalite göstergesi olduğu da belirtilmiştir (129).

Proteolitik bir faktör olan MMP-9'un aktivasyonu "tissue inhibitors of metalloproteinases -1" (TIMP-1) tarafından inhibe edilmektedir ve bu inhibisyondaki bir azalmanın plak rüptürüne neden olabileceği bildirilmiştir (103). Karotis arterlerinde plakları olan hastaların yer aldığı bir çalışmada NGAL'in, MMP-9'u TIMP-1 tarafından inhibisyondan koruyarak MMP-9/TIMP-1 oranını arttırdığı ve böylece NGAL'in aterosklerotik plak

destabilizasyonunda önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (128). NGAL'in ekspresyonu ise aterogenez esnasında vasküler hücreler tarafından indüklenmektedir.

Literatürde yer alan çalışmalar sıklıkla NGAL'in akut ve kronik böbrek hasarı ile ilişkisini araştıran çalışmalardır. Son yıllarda ise renal fizyopatolojinin yanısıra NGAL'in kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki rolünü anlamaya yönelik çalışmalarda yapılmaya başlanmıştır. Ancak, KAH ile NGAL ilişkisini ve özellikle hastalıklı damar sayısı ile NGAL düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (130,131).

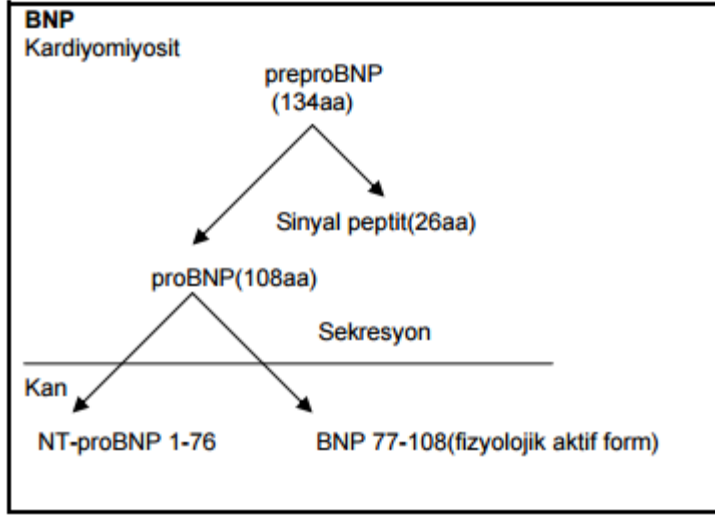
## **6. Natriüretik peptidler**

Natriüretik peptid ailesinin üyeleri; atriyal natriüretik peptid (ANP), brain natriüretik peptid (BNP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Her biri öncü bir hormon olarak sentezlenir ve birtakım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormonlar haline dönüşürler. Natriüretik peptidler 17 aminoasitten oluşan bir halka yapısına sahiptirler. Kardiyovasküler sistemin artmış volüm etkilerinden korunması natriüretik peptidler aracılığıyla olur. ANP ve BNP primer olarak kalpten salınmalarına rağmen, farklı dokuları etkilerler ve vazodilatasyon, ürezis, diürezisi arttırıcı etki yapan hormonlar olarak sistemik dolaşımda bulunurlar (132).

### **6.1. Brain Natriüretik Peptid**

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen BNP, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. Kardiyomiyositlerde 134 aminoasit içeren bir preprohormon (preproBNP) olarak sentezlendikten sonra, sinyal peptidin (26 aminoasit) ayrılmasıyla 108 aminoasitlik prohormona (proBNP) dönüşür. Kana sekresyonu sonrasında da aktif bir molekül olan 32 aminoasitlik BNP ve inaktif terminal aminoasit fragmanı olan N-terminal proBNP'ye (NT PRO BNP) parçalanır (133,134).





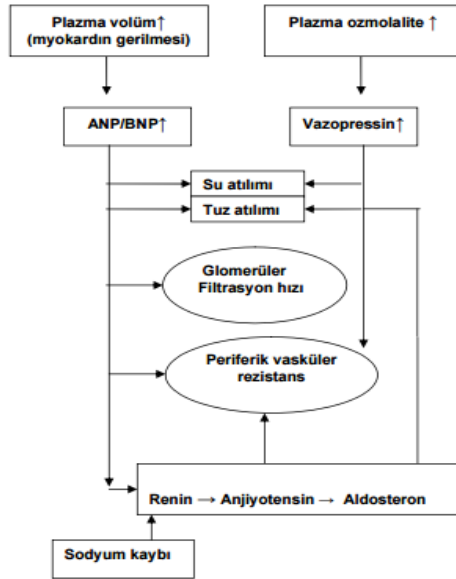
**Şekil-3:** BNP'nin sentez ve sekresyonu (135).

BNP volüm yükü veya basınç artışı sonucunda gelişen miyokardiyal duvar gerilimine yanıt olarak ventriküler miyokard hücrelerinde sentezlenir (136). Plazma BNP'sinin temel kaynağı ventriküller olduğu için ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (137,138). BNP'nin sentez ve salınımı genomik kontrol ile olur. Uyarı geldiğinde BNP, ventrikül içi basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimi ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (139). Bu nedenle BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP yıkıma ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (140). BNP etkilerini natriüretik peptid reseptör-A'ya bağlanıp siklik guanozin monofosfatı (cGMP) arttırarak gösterir.

#### **6.1.1. BNP'nin Etkileri:**

Santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri de vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tübüler etki ile olur (141). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon

ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübülde anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu inhibe ederken, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezini artırır. Vasküler düz kaslarda relaksasyon ile arter ve venlerde dilatasyona neden olarak kalp ard ve ön yükünü azaltır (142). Miyositlerde de relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokarda fibrotik ve proliferatif süreci önler (143,144). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCWP) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna da inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (144), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin de etkilerini bloke eder (145).



**Şekil-4:** Kardiyak natriüretik peptidlerin uyarılma mekanizmaları ve fizyolojik etkileri (146).

#### 6.1.2. N Terminal proBNP ve BNP:

Genel olarak BNP ve NT-pro BNP düzeyleri arasında bir kolerasyon vardır, ancak hastaları incelerken her iki molekül arasındaki farklılıkları anlamak gerekir (Tablo-3) (147).

**Tablo-3:** BNP ve NT pro BNP arasındaki farklılıklar (147).

	<b>BNP</b>	<b>NT pro BNP</b>
Aminoasit	32	76
Moleküler Ağırlık (kd)	3.5	8.5
Yarılanma Ömrü	22	60-120
Klirens		
Primer mekanizma	Nötral endopeptidazlar	Renal
Klirens reseptörü	NPR-C	Renal
Hemodiyaliz	Hayır	Hayır
GFR ile korelasyon	Moderate-orta	Güçlü
Biyolojik aktivite	Var	Yok
Klinik aralık (pg/ml)	0-5.000	0-35.000

BNP: Brain natriüretik peptid

NT pro BNP: N terminal pro BNP

NPR-C: Natriüretik peptid reseptör-C

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

BNP'nin yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakika olup sistemik dolaşımdan hızla temizlenmektedir. NT-pro BNP'nin yarılanma ömrü ise daha uzun olup, 1-2 saat civarındadır. Ayrıca 1:1 sekresyon oranına rağmen NT-pro BNP, BNP'ye kıyasla sistemik dolaşımda daha yüksek düzeye ve daha yavaş fluktuasyon hızına sahiptir. Her iki peptidin düzeyi de renal fonksiyonlardan etkilenmektedir (148). Natriüretik peptidlerin normal değerleri değişken olup, ölçüm için kullanılan test yöntemi ve bakılacak olan natriüretik tipine ve semptomatik yada subklinik sol ventrikül disfonksiyonu gibi farklı klinik özelliklere göre değişiklik göstermektedir. Kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde yapılan iki ayrı çalışmada, BNP değerleri ileri yaşlarda ve kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (149,150). Sağlıklı erişkinlerde % 90 oranında normal değerler, BNP<25 pg/mL ve NT-proBNP≤ 70 pg/mL şeklindedir (151).

### **6.1.3. BNP'nin Tanıdaki Kullanım Alanları:**

BNP ve NT-proBNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Plazma BNP düzeyi, genel olarak sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada ortalama BNP düzeyleri 55-64 yaş arasında  $26.2 \pm 1.8$  pg/mL, 65-74 yaş arasında  $31.0 \pm 2.4$  pg/mL, 75 yaş üzerinde ise  $63.7 \pm 6.0$  pg/mL olarak bulunmuştur. Kalp yetmezliği (KY)

bulunan kadınlarda ise BNP düzeyleri aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksektir (152).

**Tablo-4:** Kalp yetmezliği dışında BNP düzeyini yükselten durumlar (152).

• Sol ventrikul disfonksiyonu
• Gecirilmiş kalp yetersizliği
• İleri yaş
• Renal disfonksiyon
• Akut koroner sendrom
• Pulmoner hastalıklar ( ARDS, sağ kalp yetersizliği ile giden akciğer hastalıkları).
• Pulmoner emboli
• Yüksek kardiyak output durumları (sepsis, siroz, hipertirodizim)
• Atrial fibrilasyon

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

#### **6.1.4. BNP ile Kardiyak Patolojiler Arasındaki İlişki**

BNP, kardiyak volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi sonucunda ventriküllerden üretilip salındığı için sol ventrikül disfonksiyonunu erken evrede gösterir ve yapılan çalışmalarda da sol ventrikul disfonksiyonunun ciddiyeti arttıkça BNP düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. BNP'nin özellikle iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetersizliği için tanısal değeri net olarak ortaya konulmuştur. KY tanısındaki öneminin yanısıra BNP tanı ile birlikte prognoz tayini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılmaya başlanmıştır (153). BNP'nin kan düzeylerinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ters orantılı olduğu da gösterilmiştir (154).

Literatürde BNP'nin kapak hastalıkları ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar da yer almaktadır. Bunların arasında özellikle aort darlığı olan hastalarda, BNP düzeylerinin sol ventrikül diyastol sonu duvar basıncı ve sol ventrikül hipertrofi miktarı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (155,156).

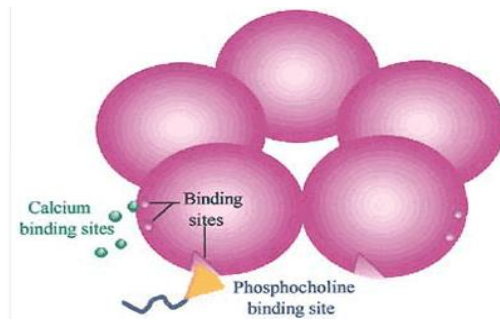
KAH'da, iskemik hasarı saptamak için bu hücrelerden salınan kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB fraksiyonu (CK MB), laktat dehidrogenaz (LDH) ve troponinler gibi biyokimyasal belirteçler tanısal amaçla kullanılmaktadır. Tüm bu belirteçlerin ortak özelliği hasar görmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. BNP ise bunlardan farklı olarak sadece ölmüş kas hücrelerinden

değil ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu canlı kas hücrelerinden de salınmaktadır. Buradan yola çıkarak BNP'nin KAH'da iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmış ve sonrasında da çeşitli klinik çalışmalarla BNP'nin KAH'ın ile ilişkisi araştırılmıştır (147,157). Jernberg ve ark. (158) ve James ve ark. da (159) BNP'nin AKS'de önemli bir prognostik değer taşıdığını bildirmişlerdir.

Omland ve ark. da (160) AKS'da erken dönem BNP yüksekliğinin kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığını göstermişlerdir. Galvani ve ark. (161) ise unstabil angina pectorisli hastalarda ilk 3 saatte saptanan BNP düzeyindeki yüksekliğin artmış kısa dönem mortalite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. MI tanısıyla yatırılan hastalarda saptanan BNP yüksekliğinin de erken dönem mortalite artışıyla birlikte olduğu ve BNP düzeyi yüksek olan grupta KY gelişimi ve ani kardiyak ölüm sıklığının da daha fazla olduğu saptanmıştır (162). AKS'daki erken dönem BNP artışının ise miyokard nekrozundan çok iskemiye maruz kalmış miyokard doku genişliği ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (163).

## 7. High-Sensitivity C-Reactive Protein (HS-CRP)

CRP, her biri 187 aminoasit içeren 5 alt üniteden oluşan, molekül ağırlığı 106 kD olan, pentraksin ailesine üye bir proteindir (164).

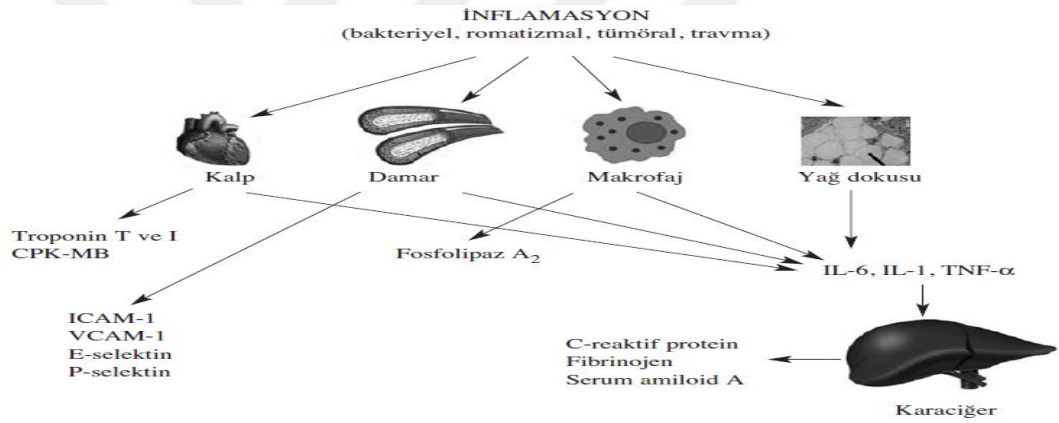


**Şekil-5:** Beş adet protomerden oluşan CRP molekülü (164).

İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından (165) akut infeksiyonu olan hastalarda Streptococcus Pneumonia'nın C polisakkaridine bağlanan bir

madde olarak bulunmuştur. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 19 saattir. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. İnflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda (1mg/L'den az) ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur (166-169).

CRP'nin başlangıçta IL-6'ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiğine inanılmasına rağmen, yeni bulgular adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiğini göstermiştir (Şekil-6) (170). Aterosklerotik plaktaki CRP mRNA'sı, karaciğerdekinin 7 katı, normal damarlardakinin ise 10 katı fazla bulunmuştur (171).

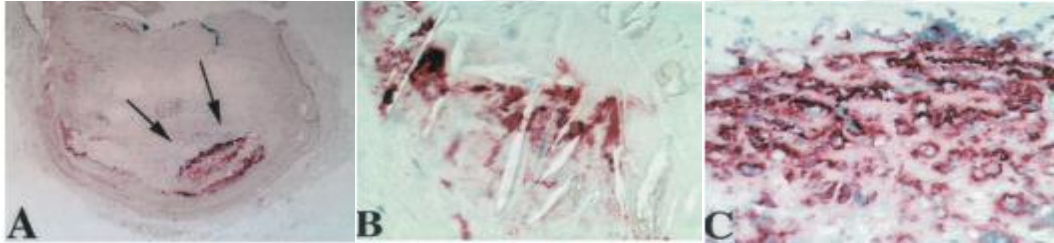


**Şekil-6:** İnflamasyon sırasında akut faz proteinlerinin sentezlenmesi (170).

CRP akut infeksiyon ve inflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektedir. Geleneksel ölçüm yöntemleri akut inflamasyonun neden olduğu yüksek (40-200 mg/L) CRP düzeylerini saptamak için uygundur. Oysa aterosklerozun subklinik inflamasyonunda aterom plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlılıklı testlere gerek vardır. Bugün pek çok laboratuarda hs-CRP, nefelometri ya da immünoturbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir (172). Bu testler 0.1-0.2 mg/L kadar düşük düzeyleri gösterebilmektedir (173).

Son yıllarda kardiyovasküler tıpta en önemli araştırma konularından biri vasküler inflamasyon olmuştur. Aterosklerotik olayın başlamasında, ilerlemesinde ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (174,175). Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar CRP ile ilişkilidir.

Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki inflamasyon ile sınırlı değildir (176,177). CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel NO biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımının etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (175,178). Ayrıca CRP'nin ince aterom kapsülünde bulunması ve plaklarda immünohistokimyasal CRP depozitlerinin saptanması, plak kararsızlığında serum CRP ile belirlenen inflamasyonun önemli bir komponent olduğu hipotezini de destekler (179).



**Şekil-7:** Karotis arterindeki aterosklerotik plakda immüno-histokimyasal yolla CRP depolanmalarının görünümü (179).

**A:** Daha düşük büyütme ile epikardiyal koroner arterde total e yakın tıkanıklığın olduğu alanda (→) yoğun CRP depolanması görülmekte.  
**B:** Alanın daha büyük büyütmesinde, kolesterol yarıkları ile bitişik CRP boyanması görülmekte.  
**C:** Lipid çekirdeğin kenarındaki makrofajların sitoplazmasında lokalize olmuş CRP görülmekte.

Geniş, randomize, prospektif birçok çalışmanın sonucu, bazal hs-CRP değerlerinin gelecekteki KAH riskini belirlemede önemli yeri olabileceğini düşündürmektedir (180-182). Kardiyovasküler ölüm ve MI riskini belirlemenin yanı sıra, ani ölüm, inme ve periferik damar hastalığı gelişimini tahmin etmede de yeri vardır; dolayısıyla, CRP global vasküler riskin önemli bir belirleyicisidir (183-185). Kardiyovasküler prognoz ile hs-CRP arasındaki

ilişki ilk kez AKS nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir. Kararsız anginası olup hs-CRP düzeyi >3 mg/L olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hs-CRP düzeyi <3 mg/L olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (186). Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında, CRP'nin KAH riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (175). Yüksek hs-CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlediği ve hs-CRP değerlerini düşürmenin koruyucu olabileceği düşünüldüğünde, hs-CRP değerlerini etkileyebilecek stratejiler önem kazanmaktadır. Öncelikle yaşam tarzı değişiklikleri (kilo vermek, egzersiz, diyet, sigaranın bırakılması gibi) uygulanmalıdır. Farmakolojik yaklaşımlardan ise hormon replasman tedavisi, aspirin ve lipid düşürücü ajanların, özellikle statinlerin, hs-CRP değerlerini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur (187-189).

**Tablo-5 : CRP düzeyini etkileyen faktörler (188).**

**CRP düzeyini arttıran faktörler**

- Kan Basıncının ↑
- Vücut kitle indeksi↑
- Metabolik sendrom / Diabet
- Düşük HDL /Yüksek Trigliserit
- Östrojen/progesteron kullanımı
- Akut inflamasyon (Bakteriyel enfeksiyonlar, Akut romatizmal ateş vb.)
- Kronik enfeksiyonlar (Sistemik lupus eritematozus, Reiter sendromu, vb.)
- Tütün kullanımı
- Obezite
- Doku Hasarı ( Travma, Cerrahi işlemler, Akut miyokard infarktüsü )

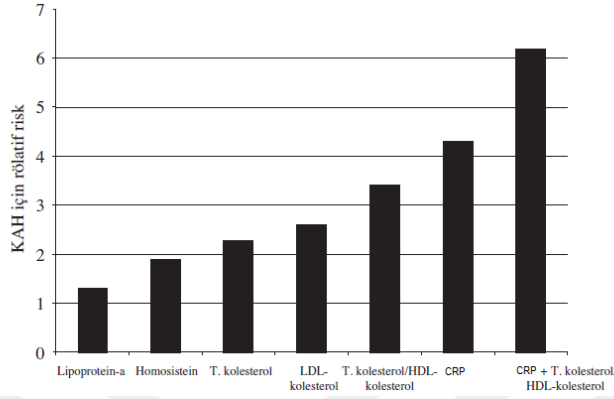
**CRP düzeyini azaltan faktörler**

- Alkol alımı
- Egzersiz
- Statinler
- Kilo verme

CRP, LDL-kolesterole göre KAH riskini daha iyi göstermektedir (Şekil-8) (190). Ridker ve ark. (182) tarafından yaklaşık 28.000 kadın üzerinde ortalama sekiz yıllık takip ile gerçekleştirilen bir araştırmada, CRP düzeyi, koroner arter hastalığı riskini tahmin için LDL düzeyinden daha



önemli olarak bulunmuştur. Bu araştırmaya göre, normal LDL ve yüksek CRP seviyesi olan kadınlarda, yüksek LDL ve normal CRP seviyesi bulunan kadınlara oranla, koroner arter hastalığı daha fazla görülmektedir.



**Şekil-8:** Koroner arter hastalığı için risk faktörlerinin karşılaştırılması (190).

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde inflamatuvar belirteç olarak kullanımı önerilmektedir (191). Önerilen yöntem, tercihen iki hafta ara ile en az iki kez hs-CRP tayininin yapılması ve bunların ortalamasının alınmasıdır. Sonuçlar mutlaka mg/L olarak ifade edilmelidir. Bulunan hs-CRP değerlerine göre üç risk kategorisi tanımlanmaktadır (191):

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
<1 mg/L	Düşük risk
1-3 mg/L	Orta risk
>3 mg/L	Yüksek risk

Bu ayırmda yüksek risk grubunun düşük risk grubuna göre iki kat daha fazla riske sahip olduğu söylenebilir. CRP değerinin 10 mg/L'den büyük olduğu değerlerin kardiyovasküler riski değerlendirmede kullanılmayacağı fikri kabul edilmektedir. Bu durumlarda diğer aktif inflamatuvar durumlar ekarte edilmelidir. Ancak yapılan son birkaç çalışmada hs-CRP>10 mg/L olan hastalarda risk grubuna dahil edilmiş, özellikle genç yaşdaki sağlıklı

bireylerde diğer aktif inflamatuvar durumlar ekarte edildikten sonra; bu yüksek değerlerin istenmeyen olayları göstermede başarılı olduğu saptanmıştır (192).

Sonuç olarak yüksek hs-CRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hs-CRP değerlerinin tespiti, klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir.

Genellikle sistatin C ve NGAL böbrek hasarını, BNP ise KY'ni değerlendirmek için kullanılan parametreler olmakla birlikte özellikle son yıllarda iskemik kardiyovasküler hastalıklarla bu parametrelerin ilişkisini araştıran çalışmalarda artış dikkat çekmektedir. Ancak, literatürde bu parametreler ile KAH'ın şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

**Bu tezin amacı;** koroner anjiyografi yapılarak KAH tanısı konulan ve herhangi bir böbrek hastalığı olmayan olgularda sistatin C, NGAL ve BNP düzeylerindeki değişimi ve bu parametrelerin KAH'nın şiddeti ile ilişkisini incelemek ve ayrıca oksidan ve antioksidan parametrelerdeki değişimi saptamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Gereç

#### 1.1. Olgular

Çalışmaya, yapılan koroner anjiyografi sonucu KAH tanısı konulmuş 93 hasta (71 erkek, 22 kadın; ortalama yaş  $62.6 \pm 9.6$ ) ile herhangi bir koroner lezyonun saptanmadığı 77 kontrol olgusu (47 erkek, 30 kadın; ortalama yaş  $56.4 \pm 10.4$ ) alındı.

Koroner anjiyografi tüm olgularda “Judkins” tekniği ile yapıldı ve anjiyografik değerlendirme iki ayrı kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. KAH, koroner anjiyografide majör epikardiyal koroner arterlerde %50 ve üzerinde darlık oluşu olarak kabul edildi. Hastalar, sol ön inen dal, sirkümfleks arter ve sağ koroner arter tutulumlarına göre bir, iki ve üç damar hastası olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

Trombositopeni (trombosit $<100.000/mm^3$ ) veya trombositoz (trombosit $>400.000/mm^3$ ), anemi (hemoglobin $<10$  g/dL), polisitemi (hematokrit $>50$ ), son 3 ay içinde MI veya felç geçirilmesi, son 1 ay içinde cerrahi operasyon geçirilmesi, KY, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, hematolojik hastalıklar ve kanser varlığı dışlama kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, kardiyovasküler risk faktörleri yönünden de incelendiler. Hipertansiyon; antihipertansif ilaç kullanımı veya 10 dakika dinlenme sonrası yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının  $>140$  mmHg, diyastolik kan basıncının  $>90$  mmHg olması, hiperlipidemi; antilipidemik ilaç kullanımı veya total-kolesterol ve trigliserid değerlerinin  $>200$  mg/dL olması, diyabet; antidiyabetik ilaç kullanımı veya açlık kan şekerinin farklı günlerde yapılan 2 veya 3 ölçümde  $\geq 126$  mg/dL bulunması, sigara; düzenli sigara içimi veya son üç yıl içinde sigarayı bırakma durumunda risk faktörü olarak kabul edildiler. Birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, 1. derece kadın akrabalarda ise 65 yaşından

önce geçirilmiş MI veya ani ölüm saptanması da pozitif aile öyküsü olarak değerlendirildi (193).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından da onaylanan (05 Ekim 2013 tarih ve 2013-18/37 karar no'su ile) çalışma hakkında tüm katılımcılara gerekli bilgi verilerek, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" doldurulup imzalanarak onayları alınmıştır.

### **1.2. Örnek Toplanması**

Kan örnekleri tüm olgulardan koroner anjiyografi öncesi ve bir gecelik açlığı takiben alındı. Kan örnekleri bir kuru tüp (Becton Dickinson, ABD) ve bir EDTA içeren tüpe (Becton Dickinson, ABD) 0.18 x 40 mm'lik iğne yardımı ile (Vacutainer, Becton Dickinson, ABD) ön kol antekübital bölge venlerinden alındı. EDTA'lı tüpe alınan kan örnekleri kan sayımı ve sistatin C, BNP, NGAL ölçümü için kullanıldı. Kuru tüplere alınan kan örnekleri ise 3000xrpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra bir kısmı rutin biyokimyasal analizler için kullanılırken, bir kısmı da küçük porsiyonlar şeklinde -80°C'de depolanarak protein karbonilleri, paraoksonaz, arilesteraz, katalaz, total karoten ve hs-CRP ölçümleri daha sonra topluca yapıldı.

### **1.3. Cihazlar**

- 1- "Architect" c8000, "Architect" C16000, "Architect" i1000, "Abbott Diagnostics" (A.B.D)
- 2- Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1601" (Japonya)
- 3- Su banyosu, "Julabo UC" (Almanya)
- 4- Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
- 5- Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
- 6- Otomatik pipet (10 mL), "Gilson" (ABD)
- 7- Otomatik pipet (20-200mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 8- Otomatik pipet (500-5000mL), "Eppendorf" (Almanya)

- 9- Otomatik pipet (200-1000 mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 10- Derin dondurucu (-20 °C) "Uğur" (Türkiye)
- 11- Derin dondurucu (-80 °C), "Sanyo" (Japonya)
- 12- Hassas tartı, "OHAUS analytical plus" (İsviçre)
- 13- Tartı, "Mettler PJ 3000" (İsviçre)
- 14- Elisa Okuyucu, "Analytic Jena AG" (Almanya)
- 15- HI8114 pH metre (Hanna Instruments, ABD)
- 16- Kan Sayım Analizörü "Cell Dyn 3700"-Abbott (ABD)

#### **1.4. Ticari Kitler**

- 1- CRP VARIO kiti (Abbott, ABD)
- 2- MULTİGENT sistatin C kiti (Abbott, ABD)
- 3- Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kiti (Boster, ABD)
- 4- BNP kiti (Abbott, ABD)

#### **1.5. Kimyasal Malzemeler**

- 1- Fosforik asit, "Aldrich" (Almanya) Kat. No: 215104
- 2- 2-Tiyobarbitürik asit (>% 98), "Sigma" (A.B.D.) Kat. No: T 5500
- 3- Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat. No: 6462
- 4- Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat. No: 6548
- 5- Di-Sodyum hidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat. No: 6576
- 6- Potasyum dihidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat. No: 4871
- 7- Glisin, "Merck" (Almanya) Kat. No: 4201
- 8- Tris, "Merck" (Almanya) Kat. No: 8387

9- Paraokson (Dietyl p-nitrofenil fosfat), "Sigma" (A.B.D.)

Kat. No: D9286

10- Fenil asetat (% 99), "Aldrich" (A.B.D.) Kat. No: 10,872-3

11- Hidroklorik asit, "Merck" (Almanya) Kat. No: 1.00314

12- 2, 4, Dinitrofenilhidrazin, "Riedel-De-Haen" (Almanya) Kat. No: 33145

13- Triklorasetik asit, "Sigma" (A.B.D.) Kat. No: S T9159

14- Etanol (% 97), "Merck" (Almanya) Kat. No: 983

15- Etil asetat, "Merck" (Almanya) Kat. No: 864

16- Guanidin HCL, "Sigma" (Almanya) Kat. No: S4505

17- Perklorik asit, "Merck" (Almanya) Kat. No: 5296132

18- 4-dimetil aminobenzaldehid, "Merck" (Almanya) Kat. No: 803057

19- Petrolyum eter, "Merck" (Almanya) Kat. No: 910

20- Amonyum molibdat, "Sigma" (A.B.D.) Kat. No: S A7302

## 2. Yöntemler

### 2.1. Kan Sayımı Ölçümleri

Kan sayımı ölçümleri "Cell-Dyn 3700" (Abbott, USA) analizöründe impedans yöntemi ile yapıldı.

### 2.2. Lipit Profili ile Glukoz, Kreatinin, Alanin Transaminaz (ALT) ve Aspartat Aminotransferaz (AST) Ölçümleri

Serum lipit profili için Abbott marka kitler kullanılarak C 16000'de ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. LDL-kolesterol düzeyleri "Friedewald" formülü ile hesaplandı (194).

Friedewald formülü:

LDL-kolesterol (mg/dL) = Total kolesterol - (HDL-kolesterol + VLDL-kolesterol)

VLDL-kolesterol (mg/dL) = Trigliserid (mg/dL) / 5

### **2.3. Protein Karbonillerinin Ölçümü**

Serum proteinlerinin oksidasyona duyarlılığı Reznick ve ark.'nın (195) tanımladığı yonteme göre ölçüldü (intra-assay CV %5, inter-assay CV %8.7).

Yöntemin prensibi: Serum proteinlerinin triklorasetik asit ile çöktürüldükten sonra dinitrofenilhidrazin ile okside edilmesi ve oluşan karbonil gruplarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

### **2.4. Paraoksonaz (PON) Aktivitesinin Ölçümü**

Serum PON aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (196) tanımladığı yonteme göre yapıldı (intra-assay CV %3.7, inter-assay CV %5.6).

Yöntemin prensibi: PON aktivitesinin ölçümü serumdaki paraoksonaz tarafından paraoksonun hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenolün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesidir.

### **2.5. Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü**

Serum arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (196) tanımladığı yonteme göre yapıldı (intra-assay CV %3.1, inter-assay CV% 4.9).

Yöntemin prensibi: Serumdaki arilesteraz tarafından fenilasetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenol miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesidir.

### **2.6. Katalaz Aktivitesinin Ölçümü**

Serum katalaz aktivitesi ölçümü Goth ve ark.'nın (197) tanımladığı yonteme göre yapıldı.

Yöntemin prensibi: Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile serumun inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin amonyum molibdat ile stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanır.

### **2.7. Total Karoten Düzeyinin Ölçümü**

Serum total karoten düzeyi Mc Cormick ve ark.'nın (198) tanımladığı yonteme göre ölçüldü (intra-assay CV %5.4, inter-assay CV %8.9).

Yöntemin prensibi: karotenlerin petrol etere ekstrakte edilmeleri prensibine dayanır.

### **2.8. Hs-CRP Ölçümü**

Serum hs-CRP düzeyi, Architect C8000 Analizöründe Abbott marka “CRP VARIO” kiti kullanılarak immünotürbidimetrik olarak ölçüldü.

### **2.9. Sistatin C Ölçümü**

Serum sistatin C düzeyi, Architect C8000 Analizöründe Abbott marka “MULTİGENT sistatin C” kiti kullanılarak immünotürbidimetrik olarak ölçüldü.

### **2.10. NGAL Ölçümü**

Serum NGAL düzeyi, “Analytic Jena AG” mikro-eliza okuyucu cihazında, BOSTER Immunoleader “Human Lipocalin-2/NGAL ELISA Kiti” ile micro-ELISA yöntemiyle ölçüldü.

### **2.11. BNP Ölçümü**

Serum BNP düzeyi, Architect i1000 Analizöründe Abbott marka BNP kiti kullanılarak kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkiki (CMIA) ile ölçüldü.

## **3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme için “SPSS 22.0” paket programı kullanıldı. Kantitatif değerler; normal dağılım gösteren parametreler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için ortanca (25-75 persentil) olarak verilirken, kalitatif değerler ise % olarak verildi. Gruplar arasında kantitatif değerlerin karşılaştırılması yapılırken, normal dağılım gösteren parametreler için ANOVA testi kullanıldı ve “post-hoc” karşılaştırmalar Scheffe testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Kruskal- Wallis testi ve ikili grup karşılaştırmaları için de Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kalitatif değerlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Çeşitli parametreler arasındaki korelasyon incelemesi için de Spearman korelasyon analizi yapıldı. Yapılan tüm testlerde  $p < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## BULGULAR

### 1. Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri

Koroner arter hastaları (1 damar, 2 damar, 3 damar) ve kontrol grubuna ait klinik özellikler ve risk faktörleri Tablo-6'da verilmiştir. Yapılan istatistiksel incelemeye göre vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken, yaş, EF, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile pozitif aile öyküsü açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. EF'nin damar lezyonu saptanan tüm hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı görülürken, hipertansiyon görülme yüzdesinin ise 3 damar hastalarında kontrol grubuna ( $p<0.01$ ) ve 2 damar grubuna ( $p<0.05$ ) göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Hiperlipidemi görülme yüzdesi ile pozitif aile öyküsü ise sadece 3 damar hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ( $p<0.05$ ) göstermiştir.

**Tablo-6:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında klinik özellikler ve risk faktörleri

Parametreler	Koroner Arter Hastaları (n=93)			
	Kontrol Grubu (n=77)	1 Damar (n=33)	2 Damar (n=30)	3 Damar (n=30)
Yaş (yıl)	56.4 ± 10.4	61.4 ± 10.3	66.7 ± 9.7 <sup>a#</sup>	59.8 ± 8.7 <sup>ct</sup>
Kadın / Erkek	30 / 47	9 / 24	7 / 23	6 / 24
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.8 ± 4.7	28.1 ± 3.7	27.9 ± 4.2	28.2 ± 4.0
EF (%)	60 ± 5	51 ± 7 <sup>a#</sup>	50 ± 8 <sup>a#</sup>	45 ± 8 <sup>a# bt.ct</sup>
Hipertansiyon (%) <sup>*</sup>	61	79	63	90 <sup>a# ct</sup>
Hiperlipidemi (%) <sup>*</sup>	48	50	57	67 <sup>at</sup>
Diyabet (%) <sup>*</sup>	27	36	27	43
Sigara (%) <sup>*</sup>	18	32	30	33
Aile Öyküsü (%) <sup>*</sup>	10	21	25	30 <sup>at</sup>

VKİ: Vücut kitle indeksi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

<sup>a</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırma    <sup>b</sup>: 1 damar grubu ile karşılaştırma

<sup>c</sup>: 2 damar grubu ile karşılaştırma    <sup>\*</sup>: ki-kare testi

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: † $p<0.05$ , ‡ $p<0.01$ , # $p<0.001$

## 2. Biyokimyasal ve Hematolojik Parametreler

Koroner arter hastaları ile kontrol grubuna ait biyokimyasal ve hematolojik parametreler Tablo-7’de gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo-7:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında biyokimyasal ve hematolojik parametreler

Parametreler*	<u>Koroner Arter Hastaları (n=93)</u>			
	Kontrol Grubu (n=77)	1 Damar (n=33)	2 Damar (n=30)	3 Damar (n=30)
Glukoz (mg/dl)	108 ± 37	125 ± 49	128 ± 47	132 ± 65
Kreatinin (mg/dl)	0.88 ± 0.23	0.92 ± 0.23	0.92 ± 0.16	0.94 ± 0.25
Üre (mg/dl)	32.6 ± 8.6	34.8 ± 12.1	36.1 ± 9.5	36.0 ± 10.8
AST (IU/L)	18.5 ± 4.5	20.2 ± 6.0	17.2 ± 3.3	18.1 ± 4.0
ALT (IU/L)	18.4 ± 6.1	20.5 ± 5.8	15.8 ± 4.3	19.5 ± 9.5
Total Kolesterol (mg/dl)	199 ± 44	204 ± 20	203 ± 47	200 ± 35
HDL-Kolesterol (mg/dl)	44 ± 10	38 ± 5	42 ± 11	39 ± 7
LDL-Kolesterol (mg/dl)	124 ± 37	122 ± 22	131 ± 44	126 ± 29
Trigliserit (mg/dl)	153 ± 66	177 ± 84	125 ± 39	167 ± 82
Eritrosit (M/μl)	4.9 ± 0.5	4.6 ± 0.3	4.7 ± 0.3	4.8 ± 0.4
Hemoglobin (g/dl)	13.9 ± 1.4	13.5 ± 0.6	13.2 ± 1.6	13.7 ± 1.4
Hematokrit (%)	41.9 ± 4.0	40.6 ± 2.7	41.6 ± 2.8	41.3 ± 4.3
Trombosit (K/μl)	246 ± 48	267 ± 72	253 ± 65	263 ± 46
Lökosit (K/μl)	7.6 ± 1.9	7.7 ± 1.8	7.2 ± 1.5	8.0 ± 2.0

\* Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin transaminaz

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Çalışmaya alınan tüm olguların kullandıkları ilaçlar, sayı (n) ve yüzde (%) olarak Tablo-8’de verilmiştir.

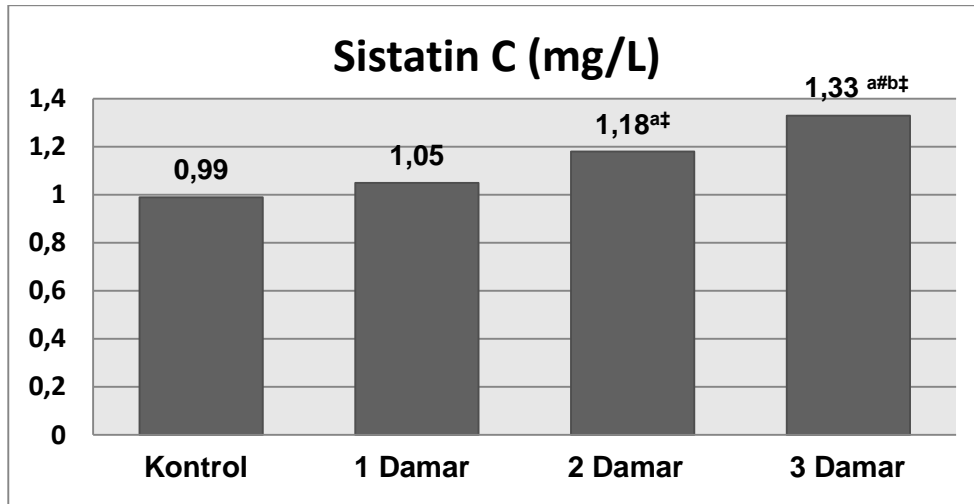
**Tablo-8:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında ilaç kullanımı

<b>Koroner Arter Hastaları (n=93)</b>				
	Kontrol Grubu (n=77)	1 Damar (n=33)	2 Damar (n=30)	3 Damar (n=30)
ACE inhibitörü, n (%)	10 (13)	6 (18)	2 (7)	11 (37)
Anjiotensin res. blokeri, n (%)	6 (8)	9 (27)	4 (13)	4 (13)
$\beta$ bloker, n (%)	9 (11)	13 (39)	14 (47)	14 (47)
Kalsiyum kanal blokeri, n (%)	12 (15)	8 (24)	3 (10)	9 (30)
Diüretik, n (%)	18 (23)	16 (48)	6 (20)	10 (33)
Lipid düşürücü ajan, n (%)	28 (36)	21 (63)	16 (53)	13 (43)
Aspirin, n (%)	30 (39)	18 (54)	17 (57)	16 (53)
Dijital türevleri, n (%)	2 (2)	1 (3)	2 (7)	3 (10)
Antitrombolitik, n (%)	7 (9)	8 (24)	4 (13)	5 (17)

ACE: Anjiotensin converting enzim

### 3. BNP, NGAL, Sistatin C ve Hs-CRP Düzeyleri

Koroner arter hastaları ile kontrol grubuna ait BNP, NGAL ve Sistatin C düzeyleri ile hs-CRP düzeyleri sırasıyla Şekil 9-12'de gösterilmiştir. Dört parametrenin de özellikle 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubuna ve/veya 1 damar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği bulunmuştur.

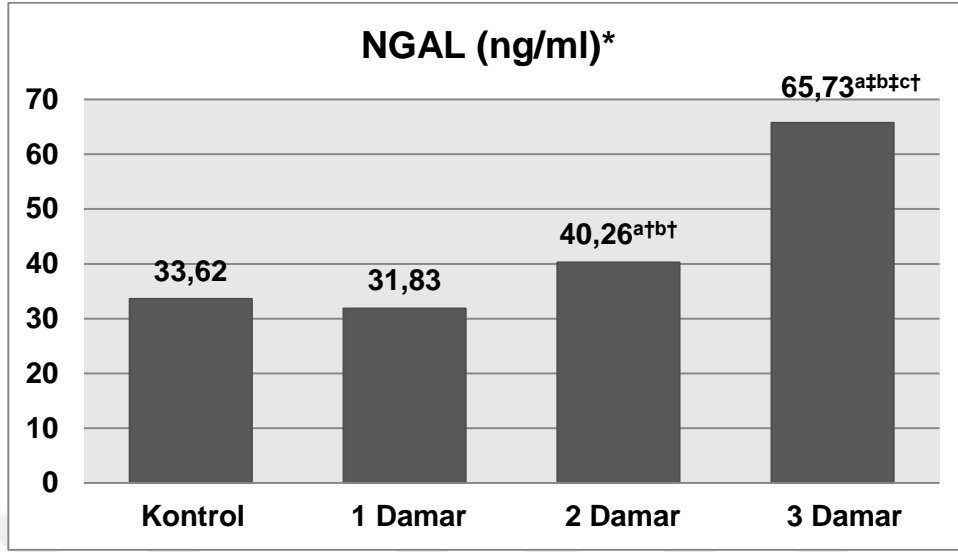


**Şekil-9:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında sistatin C değerleri

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırma      <sup>b</sup> 1 Damar grubu ile karşılaştırma

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ‡p<0.01, #p<0.001

Kontrol: 0.99 ± 0.23 1 Damar: 1.05 ± 0.32 2 Damar: 1.18 ± 0.29 3 Damar: 1.33 ± 0.41



**Şekil-10:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında NGAL değerleri

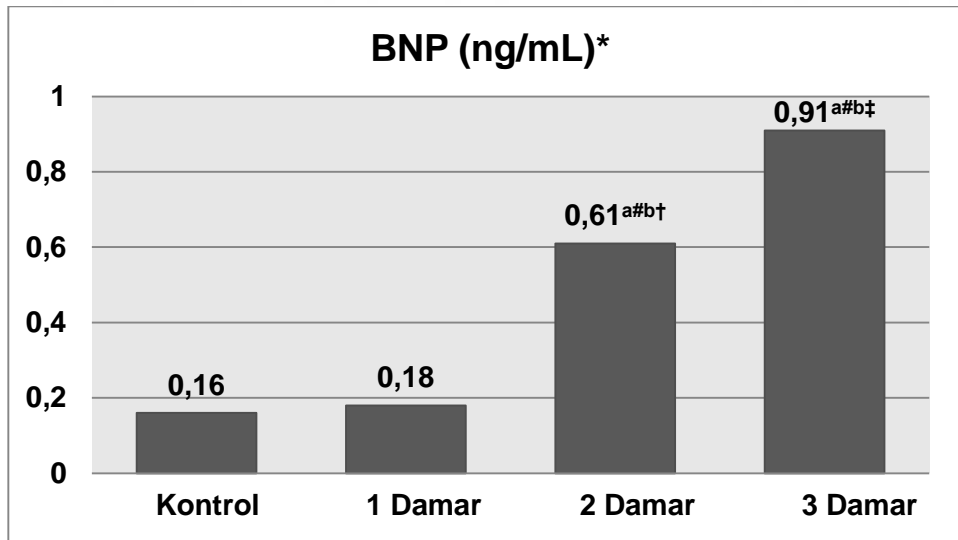
NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

\*ortanca; 25-75 persentil <sup>a</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırma <sup>b</sup>:1 damar grubu ile karşılaştırma <sup>c</sup>:2 damar grubu ile karşılaştırma

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: †p<0.05, ‡p<0.01, #p<0.001

Kontrol: 33.62 (20.76-61.40) 1 Damar: 31.83 (23.90-87.42)

2 Damar: 40.26 (30.53-92.26) 3 Damar: 65.73 (31.06-118.6)



**Şekil-11:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında BNP değerleri.

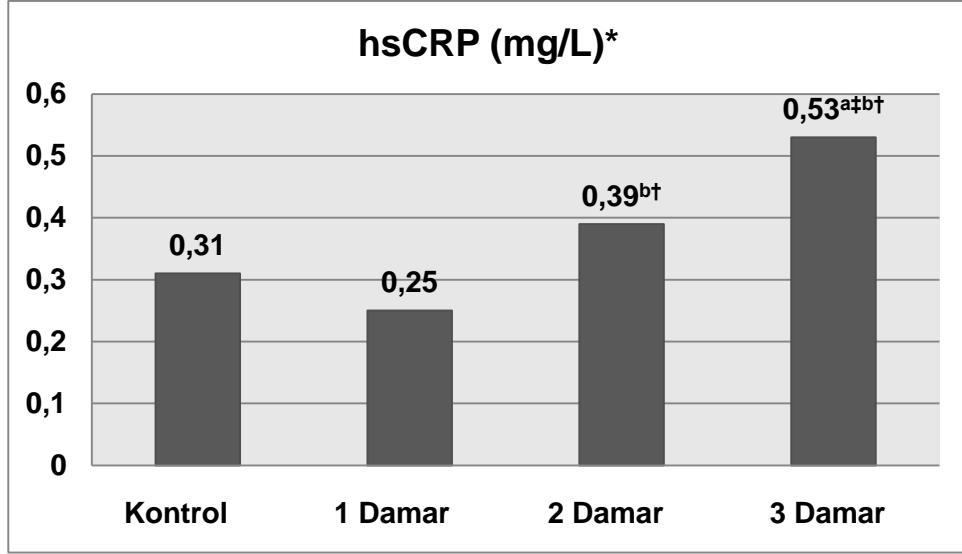
BNP: Brain natriuretic peptide

\*ortanca; 25-75 persentil <sup>a</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırma <sup>b</sup>:1 damar grubu ile karşılaştırma

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: †p<0.05, ‡p<0.01, #p<0.001

Kontrol: 0.16 (0.10-0.34) 1 Damar: 0.18 (0.10-0.60)

2 Damar: 0.61 (0.24-1.20) 3 Damar: 0.91 (0.18-2.08)



**Şekil-12:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında hs-CRP değerleri

HS crp: High sensitivity C reaktive protein

\*ortanca; 25-75 persenti <sup>a</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırma

<sup>b</sup>:1 damar grubu ile karşılaştırma

İstatistiksel anlamlılık düzeyi: <sup>†</sup>p<0.05, <sup>#</sup>p<0.01

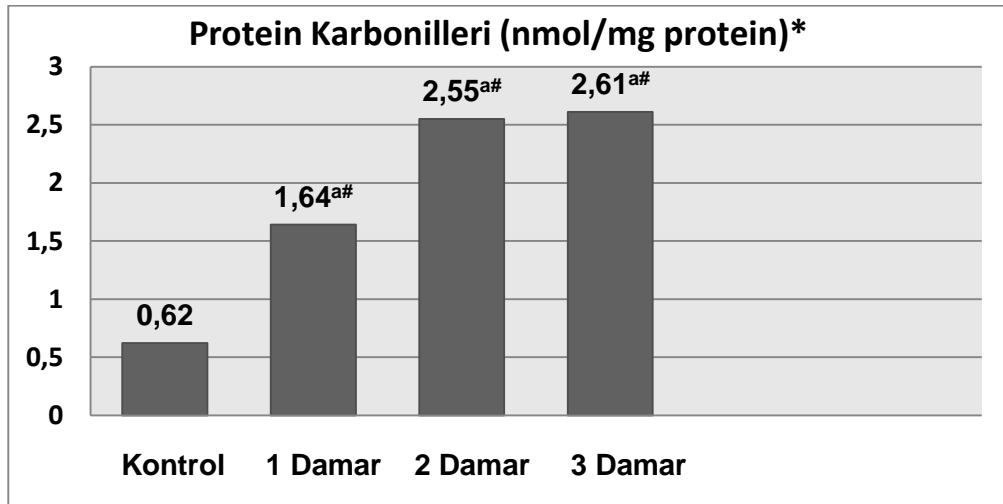
Kontrol: 0.31 (0.10-0.5) 1 Damar: 0.25 (0.12-0.55)

2 Damar: 0.39 (0.17-1.37) 3 Damar: 0.53 (0.16-1.69)

#### 4. Protein Karbonil Düzeyleri

Koroner arter hastaları ile kontrol grubuna ait protein karbonil düzeyleri Şekil-13'de gösterilmiştir.

Serum protein karbonil düzeylerinin damar lezyonu saptanan tüm hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdiği bulunmuştur.



**Şekil-13:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında protein karbonil değerleri

\*ortanca; 25-75 persentil <sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırma İstatistiksel anlamlılık düzeyi: <sup>#</sup>p<0.001

Kontrol: 0.62 (0.50-1.11) 1 Damar: 1.64 (1.11-2.66)

2 Damar: 2.55 (1.20-3.05) 3 Damar: 2.61 (1.49-3.88)

## 5. Antioksidan Enzim Aktiviteleri ve Total Karoten Düzeyleri

Koroner arter hastaları ile kontrol grubuna ait antioksidan enzim aktiviteleri ve total karoten düzeyleri Tablo-9'da gösterilmiştir.

PON, arilesteraz ve katalaz aktivitesi ile total karoten düzeylerinin 3 damar hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği bulunurken, istatistiksel anlamlılık düzeyi de PON, arilesteraz ve total karoten için  $p<0.05$ , katalaz için de  $p<0.01$  olarak bulunmuştur.

**Tablo-9:** Kontrol grubu ve koroner arter hastalarında antioksidan enzim aktiviteleri ve total karoten düzeyleri

Parametreler	Koroner Arter Hastaları (n=93)			
	Kontrol Grubu (n=77)	1 Damar (n=33)	2 Damar (n=30)	3 Damar (n=30)
Paraoksonaz (U/L)	171 ± 88	144 ± 81	152 ± 76	121 ± 55 <sup>a†</sup>
Arilesteraz (U/L)	115 ± 41	98 ± 42	99 ± 34	92 ± 35 <sup>a†</sup>
Katalaz (kU/L)	80 ± 41	65 ± 37	67 ± 32	51 ± 24 <sup>a‡</sup>
Total Karoten (µg/ml)	1.39 ± 0.71	1.21 ± 0.54	1.09 ± 0.61	0.97 ± 0.56 <sup>a†</sup>

<sup>a</sup>: Kontrol grubu ile karşılaştırma İstatistiksel anlamlılık düzeyi: <sup>†</sup> $p<0.05$ ,

<sup>‡</sup> $p<0.01$

## 6. Sistatin C, NGAL ve BNP Çeyreklerine Göre Parametrelerin Değişimi

Çalışmaya alınan tüm olgular sistatin C, NGAL ve BNP çeyreklerine göre yeniden gruplandırılarak çalışılan parametrelerin istatistiksel incelemesi yapılmış ve sonuçlar sırasıyla Tablo-10, 11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo-10'da; sistatin C düzeyleri arttıkça, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaş, hipertansiyon görülme yüzdesi, kreatinin, üre, hs-CRP, BNP ve protein karbonil düzeylerinin de arttığı, EF, ALT, HDL-kolesterol ve PON düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür.

Tablo-11'de; NGAL düzeyleri arttıkça, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sistatin C ve hs-CRP ile protein karbonil düzeylerinin de arttığı görülmüştür.

Tablo-12’de; BNP düzeyleri arttıkça, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaş, glukoz, kreatinin, hs-CRP ve sistatin C düzeylerinin de arttığı, EF ve ALT düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür.



**Tablo-10: Sistatin C çeyreklerine göre parametrelerin değişimi**

Parametreler	Sistatin C Çeyrekleri (mg/L) (n=170)				p**
	1 (n=43) (<0.90)	2 (n=48) (0.90-1.03)	3 (n=38) (1.04-1.25)	4 (n=41) (>1.25)	
Yaş (yıl)	54.3 ± 9.9	57.7 ± 8.9	60.8 ± 9.8	66.9 ± 10.1	< 0.001
Kadın / Erkek	14 / 29	16 / 32	9 / 29	13 / 28	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 ± 4.1	29.0 ± 4.5	28.4 ± 4.5	28.5 ± 3.9	0.425
EF (%)	57.8 ± 8.7	55.2 ± 7.1	58.4 ± 7.6	51.8 ± 12.5	< 0.05
Hipertansiyon (%)*	51	71	71	88	< 0.01
Hiperlipidemi (%)*	60	54	55	44	0.491
Diyabet (%)*	26	38	37	27	0.494
Sigara (%)*	33	31	32	22	0.690
Aile Öyküsü (%)*	28	19	24	20	0.717
Glukoz (mg/dl)	104 ± 28	126 ± 55	116 ± 46	129 ± 54	0.07
Kreatinin (mg/dl)	0.87 ± 0.27	0.84 ± 0.15	0.92 ± 0.18	1.03 ± 0.24	< 0.01
Üre (mg/dl)	30.1 ± 9.8	32.6 ± 8.7	35.1 ± 8.1	39.9 ± 10.6	< 0.001
AST (IU/L)	18.8 ± 4.4	18.5 ± 4.8	18.5 ± 4.2	18.2 ± 5.2	0.965
ALT (IU/L)	19.8 ± 6.5	19.9 ± 6.1	18.2 ± 7.7	15.9 ± 5.7	< 0.05
T-Kolesterol (mg/dl)	215 ± 40	196 ± 37	197 ± 43	196 ± 36	0.102
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45 ± 10	42 ± 10	39 ± 8	40 ± 9	< 0.05
LDL- Kolesterol (mg/dl)	136 ± 36	121 ± 35	124 ± 34	121 ± 35	0.214
Trigliserit (mg/dl)	155 ± 78	147 ± 63	151 ± 65	167 ± 76	0.689
hs-CRP (mg/dl)*	0.20 (0.10-0.45)	0.28 (0.12-0.60)	0.40 (0.14-0.70)	0.51 (0.20-0.96)	< 0.05
BNP (ng/ml)*	0.15 (0.10-0.58)	0.16 (0.10-0.42)	0.28 (0.13-0.90)	0.78 (0.26-1.37)	< 0.001
NGAL (ng/ml)*	32.6 (25.9-82.8)	35.5 (21.1-67.0)	35.2 (28.4-104.1)	80.1 (31.0-105.9)	0.102
Protein karbonilleri (nmol/mg protein)*	1.11 (0.51-2.56)	1.49 (0.50-2.55)	1.49 (0.62-2.63)	2.25 (1.05-2.97)	< 0.05
Paraoksonaz (U/L)	182 ± 76	154 ± 78	126 ± 72	137 ± 95	< 0.05
Ariesteraz (U/L)	115 ± 35	105 ± 44	94 ± 37	101 ± 38	0.126
Katalaz (kU/L)	60 ± 34	78 ± 40	68 ± 30	70 ± 41	0.174
Total Karoten (µg/ml)	0.43 ± 0.76	1.17 ± 0.68	1.18 ± 0.63	1.15 ± 0.52	0.232
Damar Tutulumu (%)					
0	63	53	39	19	
1	18	20	16	20	
2	12	13	18	30	
3	7	14	27	31	

\*ortanca (25-75 persentil)

\*\* ANOVA/ Kruskal-Wallis

Vki: vücut kitle indeksi , EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HS-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, BNP: Brain natriuretic peptide, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin



**Tablo-11: NGAL çeyreklerine göre parametrelerin değişimi**

Parametreler	NGAL Çeyrekleri ( ng/ml ) (n=170)				p**
	1 (n=43) (<26.12)	2 (n=44) (26.12-35.53)	3 (n=41) (35.54-85.85)	4 (n= 42) (>85.85)	
Yaş (yıl)	58.3 ± 10.1	60.7 ± 9.9	59.2 ± 11.7	60.8 ± 11.2	0.836
Kadın / Erkek	15 / 28	13 / 31	12 / 29	12 / 30	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ± 3.6	28.5 ± 4.7	28.1 ± 3.9	28.0 ± 3.7	0.388
EF (%)	57.2 ± 8.5	53.4 ± 9.5	58.9 ± 7.4	53.8 ± 1.7	0.128
Hipertansiyon (%)*	62	59	76	83	0.101
Hiperlipidemi (%)*	49	66	49	50	0.061
Diyabet (%)*	23	38	34	31	0.756
Sigara (%) *	23	29	29	36	0.349
Aile Öyküsü (%)*	16	25	27	21	0.614
Glukoz (mg/dl)	114 ± 44	120 ± 45	130 ± 58	121 ± 50	0.358
Kreatinin (mg/dl)	0.85 ± 0.18	0.94 ± 0.24	0.91 ± 0.18	0.98 ± 0.29	0.063
Üre (mg/dl)	33.8 ± 11.2	34.6 ± 8.4	34.5 ± 9.5	34.3 ± 10.7	0.995
AST (IU/L)	18.6 ± 4.4	18.3 ± 4.5	18.9 ± 4.8	18.6 ± 4.9	0.978
ALT (IU/L)	19.2 ± 6.8	19.9 ± 7.9	19.2 ± 5.9	17.1 ± 5.9	0.188
T- Kolesterol (mg/dl)	198 ± 38	205 ± 36	199 ± 45	203 ± 40	0.945
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41 ± 10	43 ± 10	44 ± 8	39 ± 8	0.273
LDL- Kolesterol (mg/dl)	121 ± 35	129 ± 30	123 ± 43	130 ± 33	0.819
Trigliserit (mg/dl)	147 ± 59	159 ± 70	162 ± 73	161 ± 81	0.706
hs-CRP (mg/dl)*	0.31 (0.10-0.65)	0.33 (0.12-0.67)	0.34 (0.13-0.72)	0.61 (0.17-1.18)	<0.05
Sistatin C (mg/L)	1.08 ± 0.29	1.06 ± 0.29	1.01 ± 0.32	1.28 ± 0.35	< 0.05
BNP (ng/ml)*	0.21(0.10-0.58)	0.34 (0.12-0.99)	0.25 (0.14-0.63)	0.27 (0.10-0.91)	0.689
Protein karbonilleri (nmol/mg rotein)*	0.99 (0.51-1.64)	1.20 (0.99-2.61)	1.64 (0.99-2.61)	2.25(0.51-2.66)	< 0.05
Paraoksonaz (U/L)	153 ± 83	167 ± 91	158 ± 89	139 ± 59	0.529
Ariesteraz (U/L)	108 ± 42	105 ± 39	104 ± 41	103 ± 43	0.973
Katalaz (kU/L)	68 ± 35	78 ± 41	71 ± 40	65 ± 34	0.592
Total Karoten (µg/ml)	1.30 ± 0.62	1.02 ± 0.57	1.15 ± 0.77	1.39 ± 0.65	0.165
Damar Tutulumu (%)					
0	74	43	41	20	
1	14	23	20	19	
2	7	21	22	25	
3	5	13	17	36	

\*ortanca (25-75 persentil)

\*\* ANOVA/ Kruskal–Wallis testi

VKi: vücut kitle indeksi , EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HS-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, BNP: Brain natriuretic peptide

**Tablo-12: BNP çeyreklerine göre parametrelerin değişimi**

Parametreler	<b>BNP Çeyrekleri (ng/ml) (n=170)</b>				p **
	1 (n=43) (<0.113)	2 (n=43) (0.113 - 0.248)	3 (n=42) (0.249 - 0.794)	4 (n=42) (>0.794)	
Yaş (yıl)	54.8 ± 10.0	58.6 ± 9.6	62.1 ± 11.6	63.6 ± 9.1	< 0.001
Kadın / Erkek	12 / 31	10 / 33	13 / 29	17 / 25	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29.0 ± 4.4	28.8 ± 3.9	27.1 ± 3.7	28.6 ± 4.9	0.137
EF (%)	57.6 ± 6.5	57.7 ± 7.7	56.9 ± 8.3	50.2 ± 12.5	< 0.01
Hipertansiyon (%)*	67	67	69	76	0.789
Hiperlipidemi (%)*	51	51	69	43	0.103
Diyabet (%)*	19	40	29	40	0.098
Sigara (%)*	42	28	29	19	0.142
Aile Öyküsü (%)*	25	26	17	21	0.724
Glukoz (mg/dl)	107 ± 38	113 ± 39	122 ± 48	135 ± 60	< 0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.85 ± 0.13	0.86 ± 0.14	0.93 ± 0.26	1.00 ± 0.30	< 0.01
Üre (mg/dl)	33.1 ± 8.9	32.3 ± 8.6	34.8 ± 10.9	37.2 ± 10.6	0.163
AST (IU/L)	18.5 ± 4.5	17.4 ± 4.5	19.9 ± 4.8	18.5 ± 4.6	0.154
ALT (IU/L)	20.7 ± 6.5	16.9 ± 5.3	19.2 ± 7.3	17.2 ± 6.8	< 0.05
T- Kolesterol (mg/dl)	208 ± 41	195 ± 39	202 ± 40	199 ± 38	0.534
HDL-Kolesterol (mg/dl)	41 ± 9	41 ± 8	43 ± 11	40 ± 8	0.598
LDL- Kolesterol (mg/dl)	128 ± 39	125 ± 35	125 ± 32	123 ± 34	0.938
Trigliserit (mg/dl)	177 ± 82	140 ± 63	144 ± 58	159 ± 73	0.102
hs-CRP (mg/dl)*	0.22 (0.11-0.39)	0.24 (0.10-0.58)	0.36 (0.14-0.58)	0.74 (0.24-1.98)	< 0.001
Sistatin C (mg/L)	0.96 ± 0.22	1.04 ± 0.25	1.09 ± 0.29	1.27 ± 0.41	< 0.001
NGAL (ng/ml)*	35.5 (23.2-90.1)	40.7 (28.5-81.6)	42.6 (25.3-84.7)	34.8 (28.0-97.8)	0.929
Protein karbonilleri (nmol/mg rotein)*	1.20 (0.80-2.25)	1.08 (0.51-2.79)	1.34 (0.51-2.58)	2.25 (0.99-3.10)	0.113
Paraoksonaz (U/L)	168 ± 64	146 ± 68	163 ± 95	130 ± 68	0.176
Ariesteraz (U/L)	112 ± 39	103 ± 35	113 ± 45	91 ± 36	0.052
Katalaz (kU/L)	73 ± 42	71 ± 32	75 ± 41	61 ± 34	0.318
Total Karoten (µg/ml)	1.45 ± 0.72	1.19 ± 0.59	1.19 ± 0.71	1.07 ± 0.54	0.086
Damar Tutulumu (%)					
0	33	35	14	9	
1	32	44	19	18	
2	28	12	29	20	
3	7	9	38	53	

\*ortanca (25-75 persentil)

\*\* ANOVA/ Kruskal-Wallis testi

Vki: vücut kitle indeksi , EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AST:Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HS-CRP: high-sensitivity C-reactive protein, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

## 7. Korelasyon İncelemeleri

Çalışmaya alınan tüm olgularda (n= 170) ve sadece koroner arter hastalarında (n= 93) Sistatin C, NGAL ve BNP ile çalışılan parametreler arasında yapılan korelasyon incelemesi Tablo-13 ve 14'te verilmiştir.

**Tablo-13:** Tüm olgularda (n=170) Sistatin C, NGAL ve BNP ile çalışılan parametreler arasında yapılan korelasyon incelemesi <sup>a</sup>

Parametreler	Sistatin C	NGAL	BNP
Yaş	0.41***	0.09	0.36***
Vücut Kitle İndeksi	0.09	-0.10	-0.11
Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.17*	0.02	-0.23**
Glukoz	0.17*	0.10	0.17*
Kreatinin	0.43***	0.13	0.20**
Üre	0.34***	-0.02	0.16*
Aspartat Aminotransferaz	-0.07	-0.02	0.02
Alanin Transaminaz	-0.22**	-0.11	-0.19*
Total Kolesterol	-0.10	0.06	-0.08
HDL- Kolesterol	-0.24**	-0.02	0.02
LDL- Kolesterol	-0.07	0.07	-0.05
Trigliserit	0.11	0.05	-0.10
hs-CRP	0.29***	0.07	0.26**
Protein Karbonilleri	0.21**	0.21**	0.19*
Paraoksonaz	-0.26**	-0.02	-0.18*
Aril Esteraz	-0.17*	-0.05	-0.11
Katalaz	0.06	-0.04	-0.06
Total Karoten	-0.09	-0.10	-0.19*

<sup>a</sup>Spearman Korelasyon p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001

hs-CRP: High sensitivity C reactive protein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

**Tablo-14:** Koroner arter hastalarında (n= 93) Sistatin C, NGAL ve BNP ile çalışılan parametreler arasında yapılan korelasyon incelemesi <sup>a</sup>

Parametreler	Sistatin C	NGAL	BNP
Yaş	0.38***	0.01	0.30**
Vücut Kitle İndeksi	0.17	-0.03	-0.06
Ejeksiyon Fraksiyonu	-0.24*	0.03	-0.26*
Glukoz	-0.03	-0.07	0.10
Kreatinin	0.48***	-0.01	0.17
Üre	0.45***	-0.10	0.26*
Aspartat aminotransferaz	-0.16	-0.07	-0.06
Alanin Transaminaz	-0.30**	-0.12	-0.23*
Total Kolesterol	-0.15	0.12	-0.28*
HDL- Kolesterol	-0.18	0.14	-0.03
LDL- Kolesterol	-0.03	0.11	-0.18
Trigliserit	0.01	0.01	-0.13
hs-CRP	0.23*	0.10	0.46***
Protein Karbonilleri	0.19*	0.23*	0.33**
Paraoksonaz	-0.22*	0.02	-0.11
Aril Esteraz	-0.15	-0.04	-0.01
Katalaz	-0.08	-0.01	-0.06
Total Karoten	0.06	0.12	-0.16

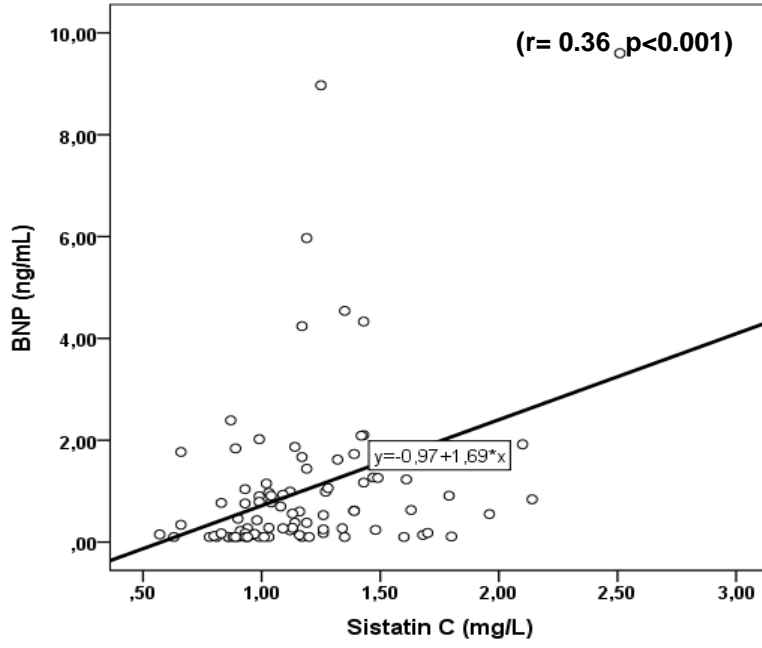
<sup>a</sup> Spearman Korelasyon \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.001

hs-CRP: High sensitivity C reactive protein

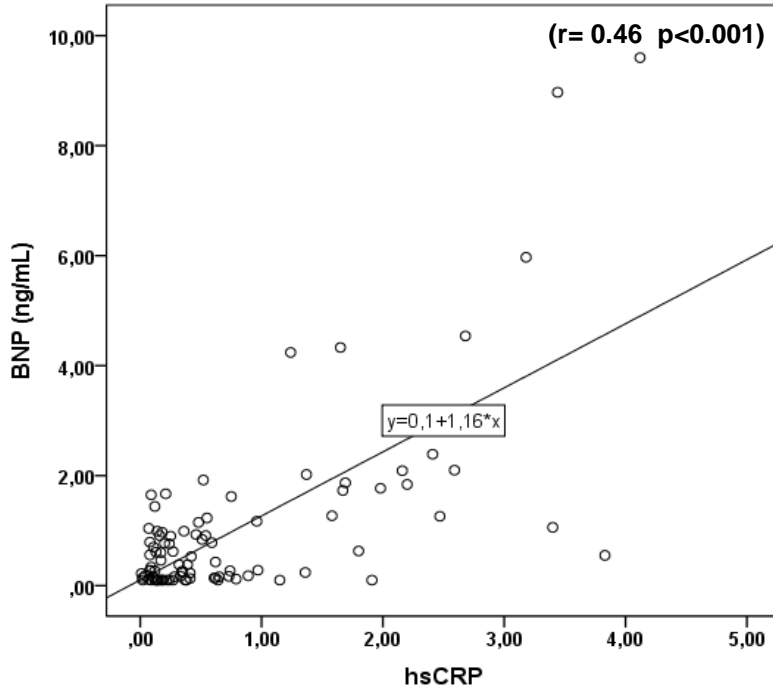
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

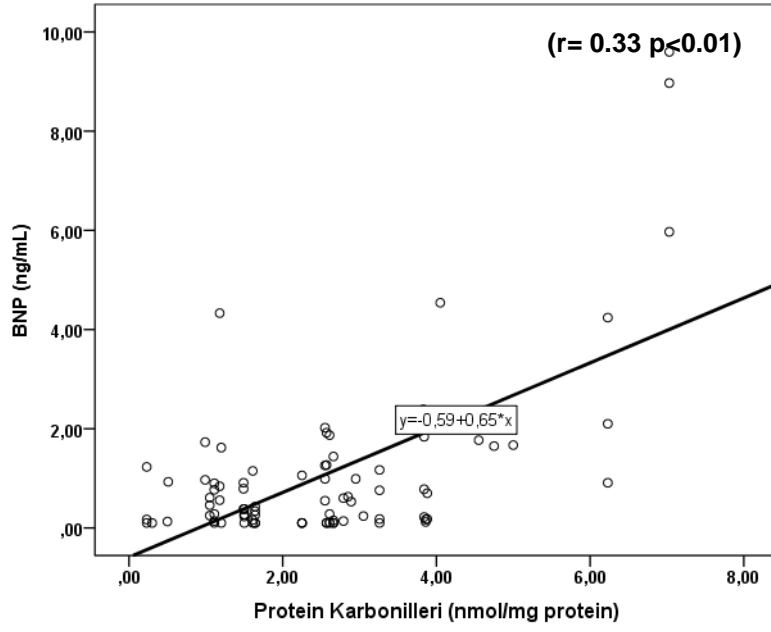
Koroner arter hastalarında yapılan korelasyon incelemelerinde, özellikle Sistatin C, NGAL ve BNP ile anlamlı korelasyonların bulunduğu bazı parametreler arasındaki ilişki ayrıca grafik olarak da verilmiştir (Şekil 14-19).



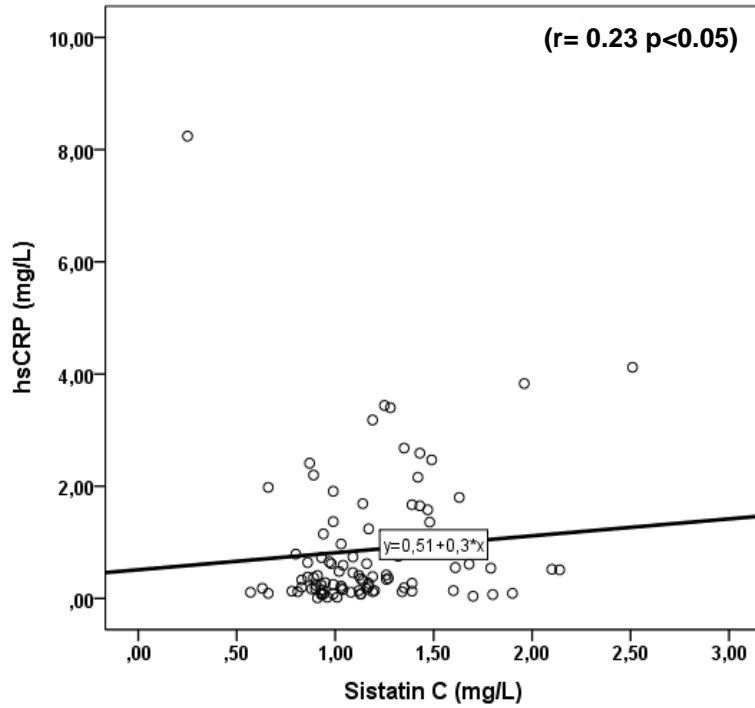
**Şekil-14:** Koroner arter hastalarında BNP ile Sistatin C arasında yapılan korelasyon incelemesi



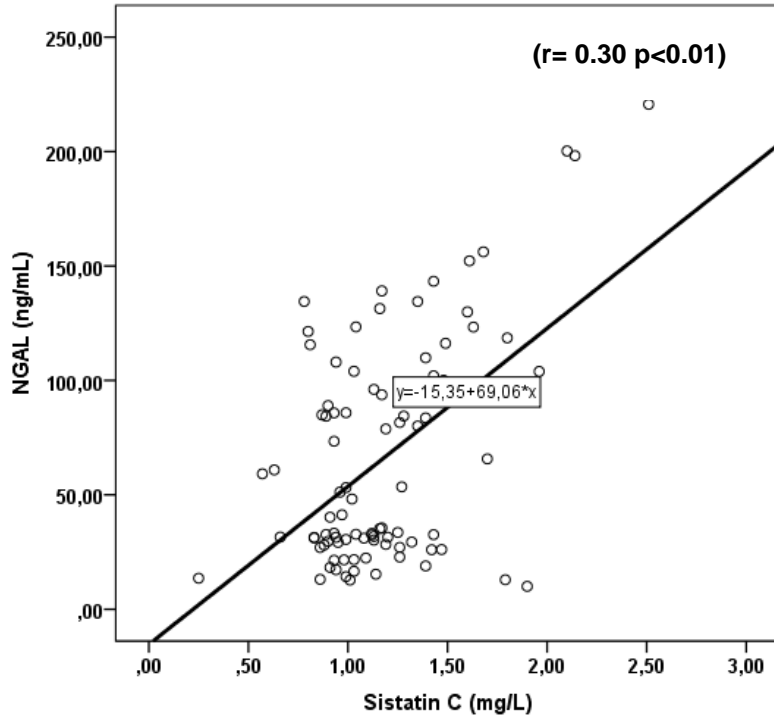
**Şekil-15:** Koroner arter hastalarında BNP ile hsCRP arasında yapılan korelasyon incelemesi



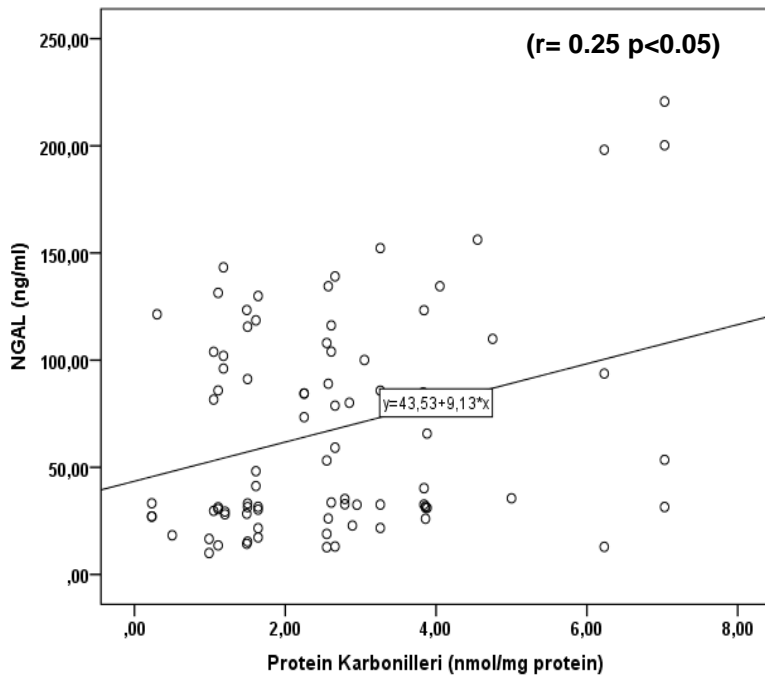
**Şekil- 16:** Koroner arter hastalarında BNP ile Protein Karbonilleri arasında yapılan korelasyon incelemesi



**Şekil-17:** Koroner arter hastalarında hs CRP ile Sistatin C arasında yapılan korelasyon incelemesi



**Şekil- 18:** Koroner arter hastalarında NGAL ile Systatin C arasında yapılan korelasyon incelemesi



**Şekil-19:** Koroner arter hastalarında NGAL ile Protein Karbonilleri arasında yapılan korelasyon incelemesi

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Artmış sistatin C düzeyleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki genellikle renal disfonksiyon üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak renal fonksiyonları tamamen normal olan KAH olanlarda da yüksek sistatin C düzeylerinin saptanması, kardiyovasküler hastalıklarda sistatin C'nin rolünü araştıran çalışmaların artmasına yol açmıştır. Bu amaçla, günümüzde sistatin C'nin hem kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli kişileri belirlemede hem de KAH'ın şiddet ve prognozunu tayinde yararlı bir belirteç olduğunu ileri süren çeşitli çalışmalar yapılmakla birlikte sonuçlar çelişkili ve yetersizdir (19,20,199,200).

Yaptığımız çalışmada, sistatin C düzeylerinin darlık saptanan koroner arter sayısındaki artışla paralel olarak arttığını ve özellikle 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubuna ve/veya 1 damar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini bulduk. Sistatin C düzeylerindeki bu anlamlı artış olasılıkla aterosklerotik süreç gelişiminde önemli rol oynayan ve proinflamatuvar sitokinlerce indüklenen sistatin proteaz artışını dengelemeye çalışmak ve vasküler duvarın yeniden yapılanmasını sağlamak içindir.

Çalışmamıza benzer şekilde KAH olan bireylerde sistatin C düzeylerini araştıran birçok çalışma yapılmış ve bunların önemli bir kısmında KAH olan bireylerde sistatin C düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Örneğin, Luc ve ark.'nın (201) yaptığı ve 5 yıl süren prospektif bir çalışmada (PRIME) iskemik koroner olay gelişen hastalarda sistatin C düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Yine Koenig ve ark. (199) yüksek sistatin C düzeylerini artan yaş, diyabet öyküsü, KAH'nın yaygınlığı ve CRP konsantrasyonu ile ilişkili bulmuşlar ve ayrıca sistatin C düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler olay gelişim riskinde 2 kat artış olduğunu bildirmişlerdir. Batra ve ark.'nın (202) koroner anjiyografi yapılan 150 Hintli hasta üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada ise yüksek sistatin C düzeylerinin ciddi KAH ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin renal fonksiyonları normal veya hafif bozulmuş olan hastalarda bile sürdüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada



sistatin C'nin KAH için yüksek riskli hastaların saptanmasında faydalı bir belirteç olabileceği sonucuna da varılmıştır.  $GFR \geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> olan kişilerde yüksek serum sistatin C düzeyleri ile artmış KAH prevalansı arasındaki pozitif ilişki de Dent ve ark. (203) tarafından gösterilmiştir.

Sukhova ve ark. (89) insanlarda normal ve aterosklerotik damar duvarından elde ettikleri örneklerde yaptıkları immüno-histokimyasal çalışmalarda, aterosklerotik plaklarda normal arterlere göre bir serin proteaz olan katepsinlerin çok daha fazla, sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C'nin ise çok daha az bulunduğunu göstermişlerdir. Aterosklerotik lezyon içerisinde sistatin C düzeyleri belirgin olarak düşük iken plazma sistatin C düzeylerini yüksek bulmalarının nedenini ise, periferik kandan alınan örneklerin tüm vücuda ait sistatin C düzeylerini yansıttığı ve koroner dolaşımdaki düzeylerden etkilenmediği şeklinde açıklamışlardır. Sistatin C, tüm çekirdekli hücrelerde sentezlenebilen ve sentezlendikten sonra dolaşıma kısa sürede salınan bir molekül olduğu için bu molekülün aterosklerotik lezyonlardaki düşük üretimi diğer vücut hücreleri tarafından telafi ediliyor olabilir ve böylece aterosklerozda sistein proteazların artmış salınımını dengelemek için sistatin C'nin "over ekspresyonu" söz konusu olabilir.

Yapılan çalışmalarda genellikle KAH olanlarda sistatin C düzeylerinin arttığı gösterilirken, KAH'ın şiddeti ile sistatin C düzeylerinin ilişkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birisinde Dandana ve ark. (204) sistatin C'nin artan düzeylerinin KAH'ın ortaya çıkışı ve şiddeti ile tutarlı ve güçlü bir ilişkisi olduğunu ileri sürmüştür. Tayeh ve ark. da (205) tıkalı damar sayısı arttıkça sistatin C düzeylerinin de artma eğiliminde olduğunu ve koroner aterosklerozu öngörmede faydalı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. Koç ve ark. nın (206) çalışmasında ise sistatin C ile KAH şiddeti arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Artan sistatin C düzeylerinin KAH ile korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi herhangi bir ilişki olmadığını (207) veya aksini bildiren ve dolayısıyla bizim bulgularımızla çelişen çalışmalar da vardır. Erikson ve ark. (208) ile Noto ve ark.'nın (209) bulguları bu anlamda dikkat çeken çalışmalardır. Her iki araştırmacı da MI geçirmiş hastalarda plazma sistatin C

düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır. Yine Doğaner ve ark.'nın (210) yaptığı çalışmada da düşük sistatin C düzeylerinin artmış KAH şiddeti ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Doğaner ve ark. (210) klinik olarak stabil olan KAH'da düşük olan sistatin C düzeylerindeki herhangi bir artışın, aterosklerotik plaktaki bir zedelenmeyi gösterebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Sistatin C düzeylerini çeyreklik dilimlere (percentil) ayırarak yaptığımız istatistiksel incelemede, sistatin C düzeyleri arttıkça daralmış ortalama koroner arter yüzdesindeki artış da, sistatin C ile KAH'ın şiddeti arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Benzer şekilde, yüksek sistatin C düzeylerinde yaş, hipertansiyon görülme yüzdesi ve düşük HDL gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gösterdiği ve ayrıca EF'nin de azaldığı bulunmuştur. Bu bulgular Parikh (211), Muntner (212), Kestenbaum (213) gibi çeşitli araştırmacıların sonuçları ile de uyumludur.

Sistatin C, nötrofillerin fagositik ve kemotaktik özelliklerini etkileyebilmesi nedeniyle inflamatuvar sürece katılabilir ve inflamatuvar yanıtları düzenleyebilir. Bu nedenle, aterojenik olaylarda rol oynadığı bilinen inflamasyon, sistatin C ve kardiyovasküler risk ile ilişkili mekanizmalardan biri olabilir. Bir inflamasyon belirteci olarak sistatin C'nin rolü tartışmalı olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda yüksek sistatin C konsantrasyonlarının CRP'nin yüksek düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (206,214).

Bu nedenle, sistatin C'nin kardiyovasküler olaylardaki yeri ve önemine ilişkin çalışmalar yapılırken, sistatin C ile birlikte genellikle CRP ilişkisi de sorgulanmış ve aterosklerotik lezyonlardaki inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinlerin (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP) sistatin C salınımını indüklediği ileri sürülmüştür (65,201). Knight ve ark. (215) tarafından yapılan bir çalışmada sistatin C ile CRP arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişkiden yola çıkarak sistatin C'nin ayrıca bir inflamasyon belirteci de olabileceği bildirilmiştir. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışmada da sistatin C ile CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (88).

Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlılığı zayıf ( $p < 0.05$ ) olmakla birlikte sistatin C'nin yüksek çeyreklik dilimlerinde hs-CRP

düzelelerinde de artış olduğunun gösterilmesi ve sistatin C ile hs-CRP arasındaki pozitif korelasyon nedeniyle, sistatin C düzeylerindeki artışın koroner arterlerdeki inflamatuvar süreçle ilişkili olabileceğini düşünebiliriz. Benzer şekilde Luc ve ark.'nın (201) KAH'da yaptığı çalışmada, CRP'nin yanısıra sistatin C ile IL-6 ve TNF gibi diğer inflamatuvar belirteçler arasında da güçlü pozitif korelasyonların bulunması, aterosklerotik lezyonlardaki inflamatuvar hücreler tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin sistatin C sekresyonunu uyarabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Anlamli korelasyon bildiren bu çalışmaların aksine Niccoli ve ark.'nın (216) KAH olan bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise, sistatin C ile CRP arasında bir korelasyon saptanamamış ve inflamatuvar mekanizmaların sistatin C ve koroner ateroskleroz arasındaki ilişkide rol oynamadığı ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca, hs-CRP düzeylerinin 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubuna ve/veya 1 damar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini de bulduk. Artmış hs-CRP düzeylerinin, koroner aterosklerozun şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğunu ileri süren birçok çalışma yapıldığı gibi (186,217-219), asemptomatik bireylerde kardiyovasküler risk gelişimi açısından değerli olduğunu bildiren çalışmalar da yapılmıştır (188,206). Geniş, randomize, prospektif birçok çalışmanın sonuçları, bazal hs-CRP değerlerinin gelecekteki KAH riskini belirlemede önemli yeri olabileceğini düşündürmektedir (180-182). Kardiyovasküler ölüm ve Mİ riskini belirlemenin yanı sıra, hs-CRP'nin ani ölüm, inme ve periferik damar hastalığı gelişimini tahmin etmede de yeri vardır; dolayısıyla, CRP global vasküler riskin önemli bir belirleyicisidir (184,185,188).

BNP, sadece KY gibi intrakardiak hemodinamiklerdeki bozulmayı yansıtan bir belirteç olmayıp, çeşitli kardiyak hastalıkların tanısında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle BNP'nin iskemik kalp hastalığındaki tanısal değerini ve prognoz ile ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (150,159,160). Hama ve ark.'nın (220) yaptığı bir çalışmada BNP'nin iskemik hücrelerden salındığı gösterilmiş ve AKS'da iskemi yaygınlığının tayininde yararlı bir parametre olabileceği vurgulanmıştır. 2014 ACC/AHA (American

College of Cardiology/American Heart Association) Kılavuzunda MI tanısı için ek prognostik gösterge olarak BNP ölçümü önerilmiş ve AKS şüphesi olan hastalarda risk belirlemede kullanılabileceği bildirilmiştir (221). Yapılan çeşitli in vitro çalışmalarda, natriüretik peptidlerin miyokardiyal iskemiye yanıt olarak kardiyomiyositlerden doğrudan salındığı bildirilmiş ve AKS olgularında daha çok iskemi yaygınlığını gösterme ve prognoz tayinindeki rolü üzerinde durulmuştur. (222,223). Artmış BNP düzeylerinin miyokardiyal iskeminin şiddeti ve derecesi ile ilişkili olabileceğini gösteren çeşitli klinik çalışmalar da yapılmıştır (224-226).

Goetze ve ark. (227) ventriküler BNP gen ekspresyonunun, BNP düzeylerinde artışla sonuçlanan miyokard hipoksisi ile düzenlendiğini bulmuşlar ve artmış BNP düzeylerinin sadece sol ventrikül duvar stresini yansıtmadığını, direkt kardiyak iskeminin bir sonucu olabileceğini de bildirmişlerdir.

Artan BNP düzeyleriyle hastalıklı damar sayısı arasında pozitif korelasyon bulan çalışmalarda da üstünde durulan genel hipotez; “koroner arter stenozu şiddetli olduğunda myokardial hipoksinin daha fazla iskemiye sonuçlanacağı ve bunun da ventriküler myositlerden BNP gen ekspresyonunu uyararak plazmaya salınan BNP düzeylerini arttıracak”ı şeklindedir (224,228).

Kiyosue ve ark. (229) ise sistatin C düzeyleri yüksek olan ve çoklu koroner damar tutulumu olan koroner arter hastalarında BNP düzeylerinin de anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlar ve bu iki parametrenin birlikte ölçümünün KAH tanısında değerli olabileceğini bildirmişlerdir.

Biz de çalışmamızda, BNP düzeylerinin özellikle 2 ve 3 damar hastalarında kontrol grubuna ve 1 damar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini bulduk. Kiyosue ve ark.’nın (229) çalışmasından farklı olarak, BNP düzeylerini çeyreklik dilimlere (percentil) ayırarak yaptığımız istatistiksel incelemede de BNP düzeyleri arttıkça daralmış ortalama koroner arter yüzdesinde artış olduğunu gördük ki, bu da BNP ile KAH’ın şiddeti arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yüksek BNP çeyreklerinde, hem sistatin C ve hs-CRP düzeylerinin anlamlı ( $p < 0.001$ )

olarak arttığının gösterilmesi hem de yapılan korelasyon incelemesinde BNP ile sistatin C ve hs-CRP arasında güçlü bir ( $p < 0.001$ ) korelasyonun varlığı nedeniyle, KAH tanısında bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

Yaptığımız çalışmaya benzer şekilde, BNP peptid düzeylerinin KAH'ın şiddetiyle orantılı ve hastalıklı damar sayısı ile korele olduğunu gösteren bazı araştırmalar olmakla birlikte (225,228,230-233), literatürde BNP'nin çeyreklik dilimlere ayrılarak sistatin C, NGAL ve hs-CRP ile birlikte değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır.

Genellikle böbrek hasarının erken tanısında değerli bir belirteç olan NGAL'in, aterosklerotik plaklardaki endotel hücreleri ve makrofajlardan eksprese edildiğinin gösterilmesiyle birlikte KAH ile ilişkisi de gündeme gelmiştir (125,234). Biz de yaptığımız tez çalışmasında bu ilişkiyi araştırmak amacıyla ölçtüğümüz plazma NGAL düzeylerinin 2 damar hastalarında, kontrol ve 1 damar grubuna göre, 3 damar hastalarında ise, hem kontrol hem de 1 ve 2 damar grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiğini bulduk.

Zografos ve ark.'nın (130) stabil KAH olanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonuçları da bizimkilerle uyumlu olup, serum NGAL düzeylerinin KAH tanısı konan hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak arttığı bulunmuş ve lümen darlığı olan koroner arterlerin sayısı ile serum NGAL düzeyleri arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Ancak kronik böbrek hastalığı olanların da çalışmada yer alması, çalışmamızdan ayrıldığı en önemli noktadır.

Katagiri ve ark. (235) kronik böbrek hastalığı ve KY olan olguları dışlayarak yaptıkları çalışmada, NGAL düzeyleri ile KAH şiddeti arasında anlamlı ve pozitif bir ilişkili bulmuşlardır.

Choi ve ark. (131) ise KAH riskinin değerlendirilmesinde NGAL ölçümünün faydalı bir yaklaşım olabileceğini bildirmişlerdir.

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarıyla çelişen ve NGAL düzeyleri ile KAH'ın şiddeti arasında anlamlı bir ilişkili bulmayan çalışmalar da vardır (236,237). Biz ise NGAL'in yüksek çeyreklik dilimlerinde 2 ve 3 damar

tutulm yüzdesinin daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca, sistatin C ve hs-CRP düzeylerinin de anlamlı ( $p<0.05$ ) olarak arttığını gördük. Yapılan korelasyon incelemesinde ise sadece NGAL ile sistatin C ( $p<0.01$ ) ve protein karbonilleri ( $p<0.05$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

NGAL'in KAH'daki olası rolü inflamatuvar yollar aracılığı ile açıklanabilir. NGAL pro-inflamatuvar bir molekül olması nedeniyle lokal doku hasarına aracılık etmekte ve aterosklerotik plakta kararsızlığa yol açarak plağın fiziksel bozulmasına ve rüptürüne yol açmaktadır (113-115). NGAL düzeylerini çeyreklik dilimlere (percentil) ayırarak yaptığımız istatistiksel incelemede de NGAL düzeylerindeki artışla birlikte önemli bir inflamatuvar belirteç olan hs-CRP düzeylerinde de anlamlı bir artışın ( $p<0.05$ ) olması bu rolü destekler niteliktedir.

NGAL'in bu prediktif rolünün bir başka açıklaması ise aterosklerotik plakta proteolitik aktivite artışı olabilir. Aterogenez esnasında vasküler hücreler tarafından ekspresyonu indüklenen NGAL, proteolitik bir faktör olan MMP aktivitesini arttırarak aterosklerotik plak destabilizasyonuna yol açmakta ve fibröz kapsülün bozulmasına katkıda bulunmaktadır (116-118). Hemdahl ve ark.'da (125), NGAL'in MMP-9'un proteolitik aktivitesini arttırdığı ve plak rüptürü riskinin artmasına yol açtığını göstermişlerdir.

İnflamasyon ve/veya proteolitik aktivitenin artmasının bir sonucu ise, koroner aterom plağın kararsız hale gelmesi ve bunun da mortalite ve majör kardiyak olaylarda artışa neden olmasıdır.

Oksidatif stresin ateroskleroz gelişimindeki öneminin ortaya çıkması ve oksidatif stresin yol açtığı hasarı dengelemede antioksidan savunma sistemlerinin önemli rol oynadığının belirlenmesiyle birlikte, bu konuda bizim sonuçlarımızla da uyumlu sonuçların elde edildiği pek çok araştırma yapılmıştır.

Oksidatif stresin erken aşamasında oluşan ve diğer stres parametrelerine göre dolaşımda daha uzun süre ve stabil kalabilen protein karbonillerinin ölçümü ise oksidatif stresin güvenilir bir göstergesi olarak önerilmektedir (36,195).

Bizim de bu amaçla ölçümünü yaptığımız protein karbonil düzeylerinin damar lezyonu saptanan tüm hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterdiğini bulmuş olmamız, proteinlerin oksidatif değişikliklere uğradığının bir göstergesidir.

Bulgularımıza benzer şekilde Upston ve ark.'da (238), insanlarda aterosklerotik lezyonlarda protein oksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Yine Türkoğlu ve ark.'da (239), yaptıkları bir çalışmada koroner kalp hastalığı olan kişilerde plazma protein karbonil değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış, antioksidan aktivitede ise anlamlı bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Serdar ve ark. (240) ise, protein karbonil düzeylerinin tıkalı damar sayısı arttıkça anlamlı bir artış gösterdiğini bulmuşlardır.

Benzer sonuçların alındığı bu çalışmalardan farklı olarak yaptığımız çalışmada, sistatin C ve NGAL'in yüksek çeyreklik dilimlerinde protein karbonil düzeylerinde de artış olduğunu bulmamız ve ayrıca KAH olan bireylerde sistatin C, NGAL ve BNP düzeyleri ile protein karbonil düzeyleri arasında da anlamlı pozitif korelasyonlar bulmamız nedeniyle, bu parametreler arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi gereken bir konu olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde de bu konuyla ilgili yeterli çalışmaya rastlanmamıştır.

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçlarından birinin proteaz inhibitör aktivitenin kaybı olması ve sistatin C de bir proteaz inhibitörü olması nedeniyle protein oksidasyon ürünlerince aktivasyon kaybına uğradığını ileri sürebiliriz. Ancak, sistatin C ile protein karbonilleri arasında bulmuş olduğumuz anlamlı pozitif korelasyon bu görüşümüzü desteklememektedir.

NGAL ile oksidatif stres ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda, NGAL'in oksidatif strese karşı koruyucu bir rolü olduğu bildirilmesine karşın bunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (115,241).

Tez çalışmamızda olguların antioksidan kapasitesini değerlendirmek amacıyla ölçümünü yaptığımız paraoksonaz, arilesteraz ve katalaz enzim aktivitesi ile total karoten düzeylerini beklendiği gibi KAH olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk. Bunun nedeni olasılıkla oksidatif strese yanıt olarak kullanımlarının artması veya inhibisyona uğramalarıdır.

Diğer çalışmalardan farklı olarak, sistatin C, NGAL ve BNP eyreklerine göre antioksidan parametrelerin değişimini incelediğimizde ise sadece sistatin C eyreklik dilimlerindeki artışla beraber PON enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğunu gördük. Yine KAH olanlarda sistatin C ile PON arasında anlamlı negatif bir korelasyon bulduk. KAH olanlarda sistatin C, NGAL ve BNP düzeyleri ile oksidan-antioksidan ilişkisinin daha geniş kapsamlı araştırmalarla incelenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; KAH olan bireylerde sistatin C, NGAL ve BNP düzeylerinin koroner aterosklerozun derecesi ile ilişkili olduğunu ve koroner aterosklerozu öngörmede faydalı belirteçler olarak kullanılabileceğini ileri sürmekle birlikte, yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalarla desteklenmeye de gereksinim vardır.



## KAYNAKLAR

- 1- Kher N, Marsh JD. Pathobiology of atherosclerosis- a brief review. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30 (6): 665-72.
- 2- Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaidis AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: A review. *Angiology* 2001; 52: 89-98.
- 3- Tousoulis D, Koutsogiannis M, Papageorgiou N, et al. Endothelial dysfunction: potential clinical implications. *Minerva Med.* 2010; 101(4): 271-84.
- 4- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an uptade. *N Engl J Med*, 1986; 314 (8): 488-500.
- 5- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial disfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III 27-32.
- 6- Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J. Exp.Clin. Med.* 2012; 29: 101-6.
- 7- Parthsarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. In Wilson PWF. *Atlas of atherosclerosis*. 2nd ed.Philadelphia; Current Medicine, 2000; 91-109.
- 8- Stocker R, Keaney JF Jr. Role of Oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-478.
- 9- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of trombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extrasellüler lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993; 69: 377-81.
- 10- *Atlas of Coroner Artery Disease*, Lippincott-Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54.
- 11- Benditt EP and Benditt JM. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973; 70(6): 1753-6.
- 12- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-6.
- 13- Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Braunholtz D, et al. Helicobacter pylori infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovascular Research* 1997; 35: 120-4.
- 14- Carlsson J, Miketic S, Brom J, et al. Prior Cytomegalovirus, Chlamydia or Helicobacter pylori infection and risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiology* 2000; 73: 165-71.
- 15- Farsak B, Yıldırım A, Akyon Y. Detection of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4408-11.
- 16- Toyoda M, Galfayan K, Galera OA, et al. Cytomegalovirus infection induces anti-endothelial cell antibodies in cardiac and renal allograft recipients. *Transplant Immunol* 1997; 5: 104-11.
- 17- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008 Jan 29; 117(4): 125-46.

- 18- WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
- 19- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–57.
- 20- Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, et al; ARIC Study Investigators. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1690-6.
- 21- Liu JL, Maniadakis N, Gray A, Rayner M. The Economic burden of coronary heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88: 597-603.
- 22- The global burden of disease: 2004 update, World Health Organization. <http://www.who.int>.
- 23- Onat A, Uğur M, Çiçek G, et al. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* - 2010; 38(3): 159-63.
- 24- Onat A, Karakoyun S, Akbaş T, et al. TEKHARF 2014 taraması ve Türkiye’de coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. *Türk Kardiyol Dern Arş*-2015; 43(4): 326–32.
- 25- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421.
- 26- Zima T, Stipek S, Tesar V, Nemecek K, Mechurova A. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. *Cas Lek Cesk* 1995; 134 (10): 291-5.
- 27- Elahi MM, Kong YX, Matata BM. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2009; 2(5): 259-69.
- 28- Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J*. 2011; 434(2): 201-10.
- 29- Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, et al. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 794-804.
- 30- Kuhn MA. Oxygen free radicals and antioxidants. *Am J Nurs* 2003; 103 (4): 58-62.
- 31- Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(4): 381-9.
- 32- Armstrong D. Free radical and antioxidant protocols. *Methods Mol. Biol*. 1998; 108: 299-313.
- 33- Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872-9.
- 34- Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324(1): 1-18.
- 35- Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 203-13.
- 36- Evans P, Lyras L, Halliwell B. Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods Enzymol* 1999; 300: 145-56.

- 37- Winterbourn CC, Bonham J, Buss H, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Elevated protein carbonyls as plasma markers of oxidative stress in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3(5): 375-82.
- 38- Butterfield DA, Kanski J. Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins. *Mech Ageing Dev* 2001; 122 (9): 945-62.
- 39- Edeas M, Attaf D, Mailfert AS, Nasu M, Joubet R. Maillard reaction, mitochondria and oxidative stress: potential role of antioxidants. *Pathol Biol (Paris)*. 2010; 58(3): 220-5.
- 40- Loft S, Hogh Danielsen P, Mikkelsen L, et al. Biomarkers of oxidative damage to DNA and repair. *Biochem Soc Trans*. 2008; 36(Pt 5): 1071-6.
- 41- Shapoval GS, Gromovaia VF. Mechanism of antioxidant protection of an organism from oxidative stress. *Ukr Biokhim Zh* 2003; 75(2): 5-13.
- 42- Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3(1): 159-71.
- 43- Abreu IA, Cabelli DE. Superoxide dismutases-a review of the metal-associated mechanistic variations. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1804(2): 263-74.
- 44- Heck DE, Shakarjian M, Kim HD, Laskin JD, Vetrano AM. Mechanisms of oxidant generation by catalase. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Aug; 1203: 120-5.
- 45- Toppo S, Flohé L, Ursini F, Vanin S, Maiorino M. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: variations of a basic scheme. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(11): 1486-500.
- 46- Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases 1, 2, and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1304–16.
- 47- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 319–24.
- 48- Camps J, Marsillach J, Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46: 83-106.
- 49- Krajcovicova-Kudlackova M, Paukova V, Bacekova M, Dusinska M. Lipid peroxidation in relation to vitamin C and vitamin E levels. *Cent Eur J Public Health* 2004; 12(1): 46-8.
- 50- Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2009 Aug; 157(7): 1097-110.
- 51- Devaraj S, Adams-Huet B, Fuller CJ, Jialal I. Dose-response comparison of RRR- $\alpha$ -tocopherol and all rac- $\alpha$ -tocopherol on LDL oxidation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 1997; 17 (10), 2273–9.
- 52- Keaney JF, Guo Y, Cunningham D, et al. Vascular incorporation of  $\alpha$ -tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996; 98 (2), 386–94.
- 53- Mayes PA, Murray RK, Granner DK, et al. Yağda çözünür vitaminlerin çatı ve işlevi. *Harper'ın Biyokimyası*. 24. Baskı. İstanbul: Barış kitabevi, 1996: 652-63.

- 54- Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, et al. Sirtatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients *Kidney Int.* 2002; 61(4): 1453-61.
- 55- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sirtatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem.* 2002; 48(5): 699-707.
- 56- Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem.* 1998; 44: 1334-8.
- 57- Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 393-7.
- 58- Price CP, Finney H. Development in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta.* 2000; 297(1-2): 55-66.
- 59- Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function- review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37: 389-95.
- 60- Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochem*, 2005; 38: 1-8.
- 61- Brguljan P M, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turk J Biochem*, 2007; 32 (3); 95–103.
- 62- Sun Q. Growth stimulation of 3T3 fibroblasts by cystatin. *Exp Cell Res.* 1989; 180(1): 150-60.
- 63- Tavera C, Leung-Tack J, Prevot D, et al. Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 182, 1082.
- 64- Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res.* 2004; 2(3): 183-95.
- 65- Leung-Tack J, Tavera C, Gensac M.C, Martinez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation.* 1990; 14(3): 247-58.
- 66- Warfel AH, Cardozo C, Yoo OH, Zucker-Franklin D. Cystatin C and cathepsin B production by alveolar macrophages from smokers and nonsmokers. *J Leukoc Biol.* 1991; 49(1): 41-7.
- 67- Chapman HA Jr, Reilly JJ Jr, Yee R, Grubb A. Identification of cystatin C, a cysteine protease inhibitor, as a major secretory product of human alveolar macrophages in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141(3): 698-705.
- 68- Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function. *Cancer Lett.* 2006; 235(2): 159-76.
- 69- Lah T, and Kos J. Cysteine proteases in cancer progression and their clinical relevance for prognosis. *Biol. Chem*, 1998; 379(2): 125-30.
- 70- Grubb, A. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv. Clin. Chem*, 2000; 35: 63-99.
- 71- Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* 2000; 300(1-2): 83-95.
- 72- Cimerman, N, Mesko Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, and Kos J. Serum concentration and circadian profiles of cathepsins B, H and L,

- and their inhibitors, stefins A and B, in asthma. *Clin. Chim. Acta*, 2001; 310, 113-22.
- 73- Cimerman, N, Mesko Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, and Kos J. Circadian and concentration profile of cathepsin S in sera from healthy subjects and asthmatic patients. *Pflugers Arch*. 2001; 442(6 Suppl 1): 204-6.
  - 74- Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med*. 2000; 247: 349-58.
  - 75- Falkenberg M, Tom C, De Young MB, et al. Increased expression of urokinase during atherosclerotic lesion development causes arterial constriction and lumen loss, and accelerates lesion growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(16): 10665-70.
  - 76- Dollery CM, Owen CA, Sukhova GK, et al. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: Production by macrophages. *Circulation*. 2003; 107: 2829-36.
  - 77- Punturieri A, Filippov S, Allen E, et al. Regulation of elastolytic cysteine proteinase activity in normal and cathepsin K deficient human macrophages. *J Exp Med*. 2000; 192: 789-99.
  - 78- Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal Cysteine Proteases in Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1359-66.
  - 79- Shi GP, Sukhova GK, Grubb A. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999; 104: 1191-7.
  - 80- Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008; 29: 1096–102.
  - 81- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868-74.
  - 82- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–21.
  - 83- Okura T, Jotoku M, Irita J, et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14: 584–8.
  - 84- Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk. *Clin Chem*, 2009; 55: 1932–43.
  - 85- Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*. 1992; 38: 20-7.
  - 86- Wittek N, Majewska E. Cystatin C modulator of immune processes. *Przegl Lek*. 2010; 67(7): 484-7.
  - 87- Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl JMed*, 2008; 358: 2107–16.
  - 88- Johnston N, Jernberg T, Lindhal B, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin. Biochem*, 2004; 37, 210-6.
  - 89- Sukhova GK, Shi GP, et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human thrombus and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1998; 102: 576-83.

- 90-** Jormsjo S, Wuttge DM, Sirsjo A, et al. Differential expression of cysteine and aspartic proteases during progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol.* 2002; 161: 939-45.
- 91-** Sarnak M, Stehman-Breen C, Fried L, et al. Cystatin-C as a risk factor for incident heart failure in older adults. *J Am Soc Nephrol,* 2004; 15: 125-30.
- 92-** Shlipak M, Fried L, Seliger S, et al. Cystatin-C and mortality risk in elderly adults. *J Am Soc Nephrol,* 2004; 15: 354-5.
- 93-** Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J,* 2007; 28: 1598–660.
- 94-** Levin A, Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. *Ann Intern Med,* 2005; 142: 586–8.
- 95-** Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem,* 1991; 37: 695–700.
- 96-** Grubb AO. Cystatin C for GFR. *Adr Clin Chem,* 2001; 35: 53-9.
- 97-** Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem,* 1993; 268: 10425-32.
- 98-** Strong RK, Bratt T, Cowland JB, et al. Expression, purification, crystallization and crystallographic characterization of dimeric and monomeric human neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL). *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 1998; 54(Pt 1): 93-5.
- 99-** Bolignano D, Donato V, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage ( review). *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(3): 595-605.
- 100-** Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra S.K. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Aug; 1826(1): 129-69.
- 101-** Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, Salomon C, Weil R. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. *Oncogene* 1989; 4(5): 601-8.
- 102-** Triebel S, Blaser J, Reinke H, et al. 25 kDa alpha 2-microglobulin related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992; 314: 386–8.
- 103-** Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258–65.
- 104-** Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005; 579(3): 773-7.

- 105-**Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002; 10(5): 1033-43.
- 106-**Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could neutrophil gelatinase associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney Blood Press Res.* 2007; 30(6): 408-15.
- 107-**Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 2008; 665–73.
- 108-**Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR. A cell surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005; 123: 1293-305.
- 109-**Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407-13.
- 110-**Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002; 10: 1045-56.
- 111-**Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-21.
- 112-**Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections. A study of the kinetics. *Acta Paediatr* 2005; 94: 661-6.
- 113-**Andre E, Stoeger E, Takenaka S, et al. Inhalation of ultrafine carbon particles triggers biphasic proinflammatory response in the mouse lung, *Eur. Respir. J.* 28, 2006; 275–85.
- 114-**Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, et al. Oxidative stress induced Lipocalin 2 gene expression, addressing its expression under the harmful condition. *J Radiat Res* 2007; 48: 39-44.
- 115-**Bahmani P, Halabian R, Rouhbakhsh M et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin induces the expression of heme oxygenase-1 and superoxide dismutase 1, 2. *Cell Stress and Chaperones* (2010) 15: 395-403.
- 116-**Bao G, Clifton M, Hoette TM, et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex, *Nat Chem Biol.* 2010 Aug; 6(8): 602-9.
- 117-**Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*, 2011; 23 (2): 194-200.
- 118-**Kim H, Hur M, Cruz DN, Moon HW, Yun YM. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis. *Clin Biochem.* 2013; 46: 1414-8.
- 119-**Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. NGAL as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2005; 365: 1231-8.
- 120-**Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 452-61.

- 121-**Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 15, 2006; 442–9.
- 122-**Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
- 123-**Davies MJ. Pathology of arterial thrombosis. *Br Med Bull.* 1994; 50: 789–802.
- 124-**Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
- 125-**Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 136-42.
- 126-**Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke.* 1996; 27: 1734-8.
- 127-**Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res.* 2002; 90: 251–62.
- 128-**Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption. *Stroke*, 2000; 31: 40-7.
- 129-**Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2003; 107(12): 1579-85.
- 130-**Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, et al. Association of neutrophil gelatinase-associated lipocalin with the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104(7): 917-20.
- 131-**Choi KM, Lee JS, Kim EJ, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 203-7.
- 132-**Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10: 1111-4.
- 133-**Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic hearth disease. *AmHeart J*, 1998; 135: 914- 23.
- 134-**Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-4.
- 135-**De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
- 136-**Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347(3): 161-7.
- 137-**Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an ‘emergency’ cardiac hormone against ventricular over load. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280-7.



- 138**-Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1997; 351: 3-4.
- 139**-Yoshimura M, Yasue H, Okamura K et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
- 140**-Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
- 141**-Levin ER, Gardner DG et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- 142**-Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
- 143**-Iltis H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
- 144**-Dloras JS. Sympatho-inhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
- 145**-Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
- 146**-Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
- 147**-Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29 (12): 707-69.
- 148**-Vickery S, Price CP, John RI, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis*, 2005; 46: 610-20.
- 149**-Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–82.
- 150**-Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90: 254-8.
- 151**-Daniels LB, Allison MA, Clopton P, et al. Use of natriuretic peptides in preparticipation screening of college athletes. *Int J Cardiol.* 2008; 124(3): 411-4.
- 152**-Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med*, 2001; 2: 13-8.
- 153**-Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
- 154**-Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation.* 1993; 88: 1004-9.
- 155**-Talwer S, Downie PF, Squire IB, et al. Plasma N terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Hear Fail.* 2001; 107: 1884-90.

- 156-**Prasad N, Bridges AB, Lang CC, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997; 133: 477-9.
- 157-**Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1996; 132: 101-7.
- 158-**Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 437-45.
- 159-**James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003; 108: 275-81.
- 160-**Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
- 161-**Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 110: 128-34.
- 162-**De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med* 2001; 345: 1014-21.
- 163-**Stewart RAH. Broader indication for B-type natriuretic peptide testing in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005; 26: 207-9.
- 164-**Macintyre SS. C-reactive protein. *Methods Enzymol*, 1988; 163: 383-99.
- 165-**Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. *J Exp Med*, 1930; 52(4): 561-71.
- 166-**Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005; 2(12): 580-6.
- 167-**Hamm CW, Nef HM, Rolf A, Möllmann H. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 465-7.
- 168-**Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4(3): 250-5.
- 169-**Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.* 1993; 82(2): 513-20.
- 170-**Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003; 108: 1930-2.
- 171-**Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49(8): 1258-71.
- 172-**Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol*, 2004; 29: 439-93.

- 173-**Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-8.
- 174-**Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340:115-26.
- 175-**Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*, 2002; 252: 283-94.
- 176-**Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2009; 37: 7-13.
- 177-**Verma S, Wang C-H, Li S-H, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
- 178-**Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102(18): 2165-8.
- 179-**Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105(17): 2019-23.
- 180-**Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*,2000; 321: 199-204.
- 181-**Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Atheroscler Tromb Vasc Biol*,2001; 21: 603-10.
- 182-**Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med*,2002; 347: 1557-65.
- 183-**Albert CM, Ma J Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002; 105: 2595-9.
- 184-**Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Massaro JM. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*, 2001; 32: 2575-9.
- 185-**Roivanen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*, 2000; 101: 252-7.
- 186-**Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*, 1994; 331: 417-24.
- 187-**Lauten WB, Khan QA, Rajagopalan S, et al. Usefulness of quinapril and irbesartan to improve the anti-inflammatory response of atorvastatin and aspirin in patients with coronary heart disease. *Am j Cardiol* 2003; 91(9): 1116-9.

- 188-**Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973-9.
- 189-**Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type-2 diabetes. *Arch Intern Med*, 2002; 162(14): 1568-76.
- 190-**Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
- 191-**Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003; 107: 499-511.
- 192-**Mittioni et al. Acute MI in young patients; Nutritional status and biochemical factors. *Int. Journal of Cardiology* 2005; 101: 185-90.
- 193-**Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*, 2001; 104: 1863-7.
- 194-**Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- 195-**Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-63.
- 196-**Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase / arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 1126-38.
- 197-**Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991; 196: 143-51.
- 198-**McCormick DB, Greene HL. Tietz Text Book of Clinical Chemistry. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Vitamins*. 3rd edition. Philadelphia: WB. Saunders Co; 1999. 999-1029.
- 199-**Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321-7.
- 200-**Keller T, Messow CM, Lubos E. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the Athero-Genestudy. *Eur Heart J* 2009; 30: 314-20.
- 201-**Luc G, Bard JM, Lesueur C, et al. Plasma cystatin C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006; 185: 375-80.
- 202-**Batra A, Kapoor A, Sharma RK, et al. Association of plasma cystatin C levels with angiographically documented coronary artery disease in patients of Indian origin. *J Cardiol*. 2012; 59: 182-9.

- 203-**Dent TH. Predicting the risk of coronary heart disease. II. The role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction. *Atherosclerosis* 2010; 213: 352-62.
- 204-**Dandana A, Gammoudi I, Chalghoum A, et al. Clinical utility of serum cystatin c in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014; 28(3): 191-7.
- 205-**Tayeh O, Rizk A, Mowafy A, Salah S, Gabr K. Cystatin-C as a predictor for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *The Egyptian Heart Journal*, 2012; 64, 87-95.
- 206-**Koc M, Batur MK, Karaarslan O, Abali G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease. *Cardiol J.* 2010; 17(4): 374-80.
- 207-**Albert MA, Rifai N, Ridker PM. Plasma levels of cystatin-C and mannose binding protein are not associated with risk of developing systemic atherosclerosis. *Vasc Med* 2001; 6: 145–9.
- 208-**Eriksson P, Deguchi H, Samnegard A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 551-7.
- 209-**Noto D, Cefalu' AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction Effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levell. *Int J Cardiol.* 2005; 101(2): 213-7.
- 210-**Doğaner YC, Aydogan U, Aydogdu A, et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity. *Coron Artery Dis.* 2013; 24(2): 119-26.
- 211-**Parikh NI, Hwang SJ, Yang Q, et al. Clinical correlates and heritability of cystatin C (from the Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1194-8.
- 212-**Muntner P, Mann D, Winston J, Bansilal S, Farkouh ME. Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008; 102: 54-7.
- 213-**Kestenbaum B, Rudser KD, De BI, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multiethnic study of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 501-8.
- 214-**Shlipak MG, Katz R, Cushman M, et al. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly. *Am J Med* 2005; 118: 1416. 25-31.
- 215-**Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum sistatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65(4): 1416-21.
- 216-**Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate. *Atherosclerosis.* 2008 Jun; 198(2): 373-80.
- 217-**Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4): 632-7.
- 218-**Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-

- sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115(12): 1528-36.
- 219-**Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996; 144(6): 537-47.
- 220-**Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
- 221-**2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Amsterdam E.A, Wenger N.K, Brindis R.G, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(24): 139-228.
- 222-**James SK, Lindback J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146-54.
- 223-**Bassan R, Potsch A, Maisel A, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 234-40.
- 224-**Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 44: 564-8.
- 225-**Weber M, Dill T, Arnold R, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004; 148: 612-20.
- 226-**Singh HS, Bibbins-Domingo K, Ali S, et al. N terminal pro-b-type natriuretic peptide and inducible ischemia in the Heart and Soul Study. *Clin Cardiol* 2009; 32: 447-53.
- 227-**Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003; 17: 1105-7.
- 228-**Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 666-75.
- 229-**Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma cystatin C concentration reflects the severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *Circ J.* 2010; 74(11): 2441-7.
- 230-**Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 225-9.
- 231-**Uslu N, Sayar N, Karabulut A. et al. Kronik koroner kalp hastalığında serum beyin natriüretik peptid düzeyi ile sol ventrikül diyastol sonu

- basıncı ve hastalığın derecesi arasındaki ilişki. Türk Kardiyol Dern Arşivi 2006; 34(7): 413-8.
- 232-**Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 553-7.
- 233-**Yeşil M, Postacı N, Arikan E, et al. Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina using NT-Pro BNP? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006; 6: 235-8.
- 234-**Soni SS, Cruz D, Bobek I, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42(1): 141-50.
- 235-**Katagiri M, Takahashi M, Doi K, et al. Serum NGAL concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without heart failure and chronic kidney disease. *Heart Vessels.* 2016; 31(10): 1595-602.
- 236-**Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease, *Coron Artery Dis.* 2011; 22(5): 333-8.
- 237-**Okyay K, Yıldırım A, Çiçek M, et al. Serum cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting the severity of coronary artery disease in diabetic patients. *Anatol J Cardiol* 2016; 16(10): 756-61.
- 238-**Upston JM, Niu X, Brown AJ, et al. Disease stage dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis. *Am J Pathol*, 2002; 160, 701-10.
- 239-**Türkoğlu ÜM, Akalın Z, İlhan E, et al. Koroner Kalp Hastalığı Olan Kisilerde Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004; 5(1): 55-8.
- 240-**Serdar Z, Yesilbursa D, Dirican M, Sarandöl E, Serdar A. Sialic acid and oxidizability of lipid and proteins and antioxidant status in patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 655-64.
- 241-**Roudkenar MH, Halabian R, Ghasemipour Z, et al. NGAL acts as a protective factor against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toxicity. *Arch Med Res* 2008; 39: 560-6.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Zehra SERDAR' a şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Esmâ GÜR 'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Melahat DİRİCAN, Sayın Prof. Dr. Emre SARANDÖL, Sayın Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA, Sayın Prof. Dr. Asuman TOKULLUGİL ve Sayın Prof. Dr. Engin ULUKAYA'ya eğitimime sağladıkları katkılarından ve üzerimdeki emeklerinden dolayı çok teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım.

Bilgisi, deneyimleri, dostluğu, sevecenliği ve ablalığı ile her zaman yanımda olan sevgili Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a, beraber görev yaptığım, dostluğunu ve tezimin her aşamasında destek ve yardımlarını unutmayacağım Dr. Sevda ÖZMEN'e ve güzel anılar biriktirdiğim asistan arkadaşlarıma, ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı personeline, Biyokimya Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Osman Akın SERDAR'a teşekkür ederim.

Rotasyon yaptığım tüm anabilim dallarında beraber çalıştığım öğretim üyesi, asistan, teknisyen ve tüm personele teşekkür ederim.

Sevgi, güven, ilgi ve destekleri ile bugünlere gelmemde en çok emeği geçen anne ve babama, kardeşlerime, sevgi, ilgi, sabır ve anlayışla her daim yanımda olan desteğini esirgemeyen hayat arkadaşşıma, minik kızım değerlim Azra Beril'e sevgilerimi sunar teşekkür ederim.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Erzurum'da dünyaya geldim. İlkokulu Nihat Kitapçı İlkokulu'nda, ortaokulu Yahya Kemal Ortaokulu'nda ve liseyi Atatürk Lisesi'nde tamamladım.

2001 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2007 yılında mezun oldum. 2012 yılından beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.

