T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu
Uz. Dr. Zafer BÜYÜKTERZİ

PERİAORTİK YAĞ DOKUSU VOLÜMÜ İLE SKLEROTİK AORT KAPAK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET MUŞTU

Tez Danışmanı
Uz. Dr. Zafer BÜYÜKTERZİ

KONYA, 2016

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocalarıma ve başasistandan çok abim, arkadaşım Uz. Dr. Zafer BÜYÜKTERZİ'ye saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı ekibin parçası olmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim ve tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen tüm uzmanlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Şamil ECİRLİ'ye Göğüs Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Taha Tahir BEKCİ'ye Nefroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. İbrahim GÜNEY'e ve Doç. Dr. Lütfullah ALTINTEPE'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımda birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan, hemşire, teknisyen arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve varlığıyla hayatıma anlam katan kıymetlim Yurdagül'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

PERİAORTİK YAĞ DOKUSU VOLÜMÜ İLE SKLEROTİK AORT KAPAK ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Mehmet MUŞTU

Uzmanlık Tezi

Konya, 2016

Giriş ve Amaç: Sklerotik aort kapak artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur. Total kolesterol, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), lipoprotein a, trigliserit düzeylerindeki yükseklik, azalmış HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyi, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı gibi bilinen ateroskleroz risk faktörlerinin sklerotik aort kapak oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada viseral yağlanma (peri aortik yağ dokusu dahil) ile özellikle komşu damar yatağında ateroskleroz gelişimi arasında bir ilişki olduğu da gözlemlenmiştir. Aortik skleroz ve ateroskleroz gelişimindeki ortak risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda; aortik kapak komşuluğundaki viseral yağ dokusu ile aortik skleroz gelişimi arasında ilişki olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada periaortik yağ dokusu hacminin, sklerotik aort kapak oluşumunun ön görülmesinde güvenilir bir marker olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma hastanemizde son 6 ay içinde çekilmiş sistemde kayıtlı eş zamanlı MSCT'si ve ekokardiyografisi olan 80 hasta değerlendirilmeye alınarak bir retrospektif kohort çalışması şeklinde yapılmıştır. Ekokardiyografi raporları, retrospektif olarak taranıp sklerotik aort kapağı açısından değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonundaki 80 kişi; 40 ı sklerotik aort kapağına sahip, diğer 40'ı da aort kapağı sklerotik olmayan (kontrol grubu) 2 gruba ayrılmıştır. Periaortik yağ volümünün hesaplanması amacıyla görüntüler bilgisayar destekli iş istasyonuna (Leanordo Workstation, Siemens, Erlangen, Germany) aktarılmış ve bilgisayar destekli volum programı yardımıyla konusunda deneyimli radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve hesaplamaları yapılmıştır.

Bulgular: Hasta grubunun yaş ortalaması 61.63±8.55 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 61.45±5.68 yıl olarak hesaplanmıştır (p=0.928). Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığında ise; hasta grubunda kan üre nitrojeni (42.42±13.55 vs. 34.70±13.07 mg/dL, p=0.011), ürik asit (6.76±1.87 vs. 5.71±1.10 ng/mL, p=0.003) ve LDL (126.5±40.16 vs. 96.27±39.84 mg/dL, p=0.001) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek

olduğu saptanmışır. Hasta ve kontrol grupları ekokardiyografik ve tomografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında periaortik yağ doku hacmi hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür (30.12±10.33 vs. 17.54±6.41 ml, p<0.001).

Aortik skleroz öngördürücülerinin çok değişkenli regresyon analizi sonucunda periaortik yağ doku hacminin (OR: 0.241, 95% CI: 0.143-0.946, p=0.001) aortik skleroz varlığının bağımsız öngördürücüsü olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada periaortik yağ doku hacminin komşu aortik kapakta skleroz varlığı ile bağımsız ilişkili olduğu ilk kez ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: periaortik yağ dokusu, aortik skleroz, ateroskleroz, viseral adipoz

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PERIAORTIC ADIPOSE TISSUE VOLUME AND AORTIC SCLEROSIS

Dr. Mehmet MUŞTU

Thesis of Cardiology

Konya, 2016

Aim: Aortic sclerosis was shown to be associated with increased cardiovascular mortality and morbidity. Atherosclerotic risk factors like increased total cholesterol, LDL (low density lipoprotein), lipoprotein a and triglyceride levels and decreased HDL (high density lipoprotein) level, male gender, hypertension, diabetes mellitus and smoking have been shown to accelerate aortic sclerosis. Numerous studies have also shown that visceral adiposity (including periaortic adipose tissue) is associated with development of atherosclerosis, especially in the adjacent vascular wall. When common risk factors for aortic sclerosis and atherosclerosis are considered, it can be hypothesised that visceral adipose tissue adjacent to aortic valve may be associated with aortic sclerosis. In this study we aimed to investigate the relationship between aortic sclerosis and periaortic adipose tissue volume adjacent to aortic valve.

Material and Method: In this retrospective study, 80 patients with a concurrent MSCT and echocardiography in the last 6 months were enrolled. Echocardiographic examinations were retrospectively evaluated regarding the presence of aortic sclerosis. 80 patients were divided into two groups that patient group consisted 40 patients with aortic sclerosis and control group consisted 40 patients without aortic sclerosis. Periaortic adipose tissue volume was calculated on a computer assisted work station (Leonardo Workstation, Siemens, Erlangen, Germany) by an experienced radiologist.

Results: Patient group had a mean age of 61.63±8.55 years and control group's mean age was 61.45±5.68 years (p=0.928). Patient group had significantly higher blood urea nitrogen (42.42±13.55 vs. 34.70±13.07 mg/dL, p=0.011), uric acid (6.76±1.87 vs. 5.71±1.10 ng/mL, p=0.003) and LDL levels (126.5±40.16 vs. 96.27±39.84 mg/dL, p=0.001) when compared to control group. Patient group had also significantly higher periaortic adipose tissue volume when compared to the control group (30.12±10.33 vs. 17.54±6.41 ml, p<0.001). When these parameters were evaluated in a multivariate regression model, periaortic adipose tissue volume

was found to be an independent predictor of aortic sclerosis (OR: 0.241, 95% CI: 0.143-0.946, p=0.001).

Conclusion: In this study we demonstrated for the first time that periaortic adipose tissue volume was independently associated with the presence of sclerosis in the adjacent aortic valve.

Key Words: periaortic adipose tissue, aortic sclerosis, atherosclerosis, visceral adipose tissue

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER ii
ÖZET iii
ABSTRACT v
ŞEKİLLER viii
TABLOLAR……..……ix
KISALTMALAR x
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
1.BÖLÜM- Yağ Dokusu
2.1.1.Giriş…….……13
2.1.2.Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler…….…….……13
2.1.3.Perivasküler Yağ Dokusu……..……14
2.1.4.Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri…….……16
2.1.5.Adipokininler……..……17
2.BÖLÜM- Sklerotik Aort Kapak
2.2.1.Tanım……..……... 24
2.2.2.Aort Kapağın Yapısı…….……..25
2.2.3.Aortik Sklerozun Patofizyolojisi…….26
3.MATERYAL VE METOD ……...32
4.BULGULAR ……..24
5.TARTIŞMA 30
6.SONUÇLAR 43
7.KAYNAKLAR 44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Beyaz ve kahverenği yağ dokusu adipositleri……..……**12**

Şekil 2. Adipoz dokunun adipokinin salınımındaki rolü ……...**13**

Şekil3. Perivasküler yağ dokusu çeşitleri……...**14**

Şekil 4. Adipokininler ve metabolik etkileri……**15**

Şekil5. Leptinin fonksiyonları……... ……..……..…..**19**

Şekil 6. Normal ve sklerotik aort kapağı eko görüntüleri…….....**24**

Şekil7. Aort kapağın yapısı ……..**25**

Şekil 8. Aort sklerozunun oluşum mekanizmasının şematize edilmiş hali…….**26**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1……. Çalışma populasyonunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 2……..…… Çalışma grubunun ekokardiyografik ve tomografik özellikleri

Tablo 3……...…….. Aortik skleroz öngördürücülerinin tek değişkenli regresyon analizi

Tablo 4…….... Aortik skleroz öngördürücülerinin çok değişkenli regresyon analizi

Tablo 5……. Aortik velositenin bazal özelliklerle korelasyon analizi

Tablo 6……. Aortik sklerozun yaş ve VKİ değerine göre dağılımı

Tablo 7. ……..……Aortik sklerozun kan üre nitrojen ve LDL değerlerine göre dağılımı

Tablo 8. …. Aortik sklerozun preiaortik yağ dokusu volümü ve ürik asit değerine göre dağılımı

Tablo 9…… Periaaortik yağ dokusu hacmi ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi

Tablo 10. ……. Kan üre nitrojeni ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi

Tablo 11. ……..Ürik asit ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi

KISALTMALAR

KYD	: Kahverengi yağ dokusu
BYD	: Beyaz yağ dokusu
PVAT	: Perivasküler adipoz doku
UCP	: Uncoupling protein 1
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
SVO	: Serebrovasküler olay
CRP	: C reaktif protein
DM	: Diyabetes Mellitus
IL-6	: İnterlokin 6
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
TNF-A	: Tümör nekrozis faktör alfa
PBEF	:Pre b cell enhanching faktör
PAI	: Plazminojen aktivatör inhibitör
VKI	: Vucut kütle indeksi
SAA	: Serum Amiloid A
HOMA-IR	: Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance
PEDF	: Pigment epithelium-derived factor (PEDF**)**
TGF-B	: Tümor growth faktör beta
NO	: Nitrik oksit
FGF	: Fibroblast growth faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
BMG	:Bone morfogenic protein
MMPs	: Matrix metalloproteinase
VCAM-1	: Vasküler cell adezyon molekül
ACE	: Anjiotensin converting enzim

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bölgesel yağlanmanın istenmeyen metabolik ve kardiovasküler risk profilinin oluşumunda önemli bir etkiye sahip olduğu görüşü artan sayıda vaka ile desteklenmektedir. Bu yüzden, iç organlardaki yağlanma artışı, günümüzde metabolik sendrom olarak adlandırılan durumu tanımlayıcı karakteristik özellik olarak görülmektedir.Oluşan yağlanma artışı metabolik sendromun oluşumunda belirleyici bir etken olarak görülmektedir(1,2).Yağ dokusunun lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğunun anlaşılması yağ dokusu araştırmalarına ilginin artmasına neden olmuştur(2,3). Benzer yapısal özelliklerine rağmen, değişik tipteki yağ dokularının özellikle subkutan ve viseral yağ depolarının farklı fonksiyonel özellikleri olduğu anlaşılmıştır(4,5).İlginin çoğu karın içi viseral yağlanmanın önemine yönlendirilmiş olmakla birlikte mediastinal ve epikardiyal bölgelerdeki bir takım abdomen dışı viseral yağ depoları üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır.(6)

Sklerotik aort kapak, kapak hareketlerinde belirgin kısıtlılığın eşlik etmediği kalınlaşma, ekojenite artışı ve kalsifikasyonla karekterizedir(7,8) . Sık rastlanan bir durum olup 65 yaşın üzerindeki popülasyonda %21-26, 85 yaşın üzerindeki popülasyonda ise %48 sıklıkta görülmektedir(9,10). Sklerotik aort kapağın önemi, cerrahi olarak tedavi edilmediği sürece prognozu kötü olan semptomatik aort darlığının öncü lezyonu olmasıdır. Kalsifik aort kapak hastalığı, hafif derece sklerotik aort kapaktan ileri derece aort stenozuna kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan bir hastalığı ifade eder. Sklerotik aort kapak, akut koroner sendrom, anjina pektoris, konjestif kalp yetmezliği, SVO ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmuştur.(9)

Total kolesterol, LDL, lipoprotein a, trigliserid düzeylerindeki yükseklik, azalmış HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) düzeyi, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı gibi bilinen ateroskleroz risk faktörlerinin sklerotik aort kapak oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada viseral yağlanma (peri aortik yağ dokusu dahil) ile özellikle komşu damar yatağında ateroskleroz gelişimi arasında bir ilişki olduğu da gözlemlenmiştir. Aortik skleroz ve ateroskleroz gelişimindeki ortak risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda; aortik kapak komşuluğundaki viseral yağ dokusu ile aortik skleroz gelişimi arasında ilişki olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada periaortik yağ dokusu hacminin, sklerotik aort kapak oluşumunun öngörülmesinde güvenilir bir marker olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

1.BÖLÜM- Yağ Dokusu

2.1.1. Giriş

Son yıllarda özellikle yeme alışkanlığındaki değişiklillerden dolayı obezite ve obeziteye bağlı hastalıkların insidansında hızlı bir artış gözlemlenmektedir. Obezitenin en karakteristik özelliği ise yağ dokusundaki aşırı artıştır. Yağ dokusunun enerji depolamak dışındaki fonksiyonlarının ortaya çıkmasıyla beraber bu dokunun önemi gün geçtikçe artmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar; tip 2 DM, obezite ve metabolik sendrom ile oldukça ilişkilidir(11). Hipertansiyon, dislipidemi, artmış viseral yağ kütlesi, obezite, artmış kan şekeri, insülin rezistansı gibi koroner arter hastalığı ve ateroskleroz risk faktörleri aynı zamanda kalp ve damarlar çevresindeki artmış yağ doku kütlesi ile de ilişkilidir (12-14). Klinik birikimler ve epidemiyolojik kanıtlara rağmen artmış yağ doku kütlesinin, kardiyovasküler hastalıkların patogenezindeki katkısı hala belirsizliğini korumaktadır (15).

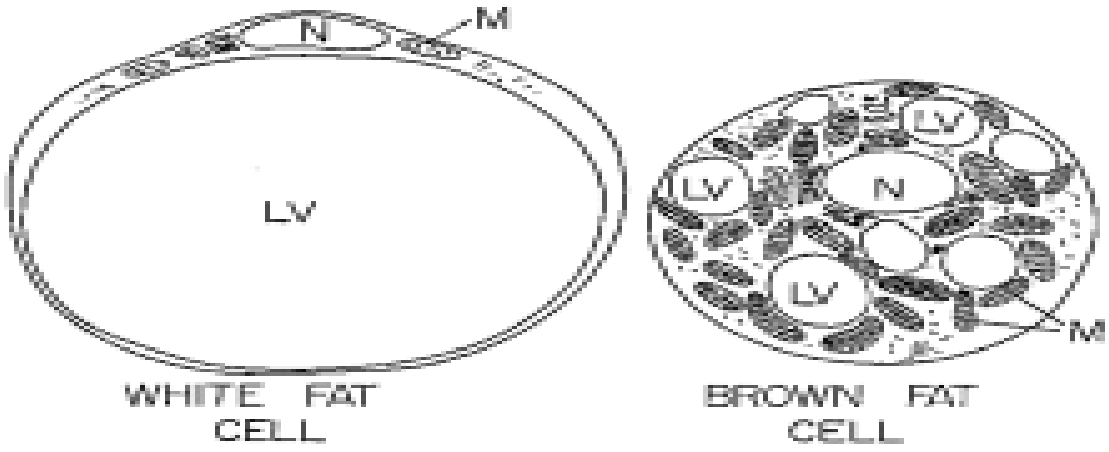
2.1.2. Yağ Dokusu İle İlgili Genel Bilgiler

Yağ dokusu, kendine ait sinir uyarımı ve damarlanması olan ayrı bir yapıdır. Salgıladığı maddeler ve enerji homeostazisinde oynadığı rol nedeniyle günümüzde artık bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir.

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin birbirine gevşek olarak bağlanmasıyla oluşur. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış hücreler) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilir. Yağ dokusu hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır.

Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunur. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından ”taşlı yüzük” manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içerir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı

paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünür.



Şekil 1. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu adipositleri

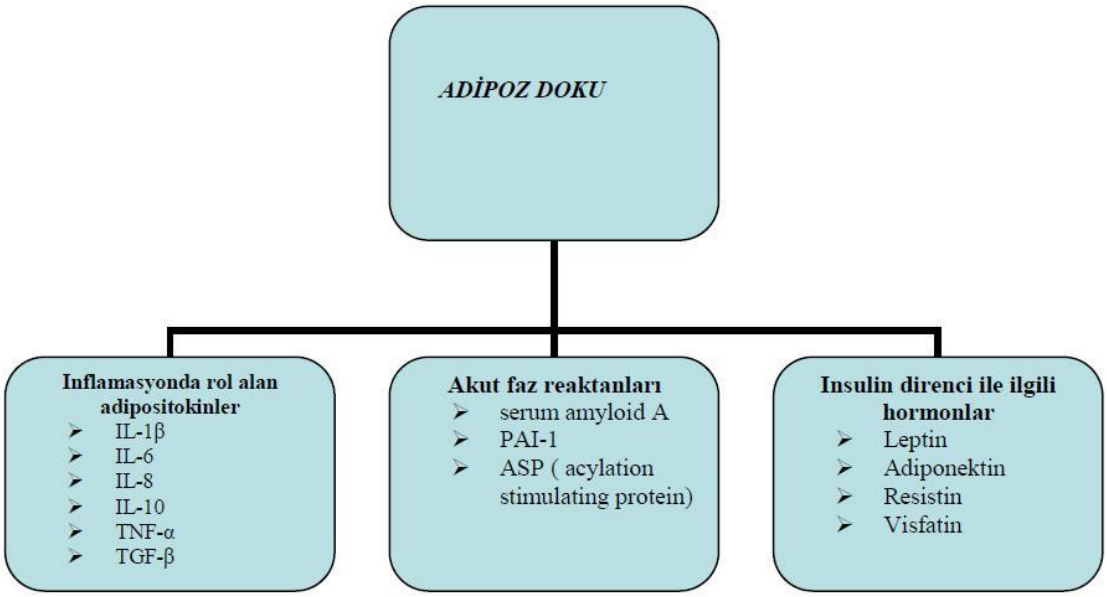
Kahverengi yağ dokusunun (KYD) temel görevi enerji üretimini ve termogenezisi sağlamaktır. KYD küçük memelilerde ve neonatal dönemde insanda bulunur. Yenidoğan vucut ağırlığının %2-3'ü KYD'dur; ancak daha sonra ısı düzenleme merkezinin devreye girmesiyle beraber KYD, beyaz yağ dokusuna (BYD) dönüşür. KYD çok sayıda UCP1 içeren mitokondriye ve ısı dengesini korumak için yaygın kapiller ağa sahiptir. KYD; vücutta özellikle toraksta, perikard çevresinde, intraskapular aralıkta, sinoatriyal düğümde ve böbrek üstü bezi çevresinde bulunur (16,17).

BYD ise yoğun olarak cilt altında ve intraperitoneal alanda bulunur. Vucut ağırlığının %10-20'sini oluşturur. BYD'nin görevi ise trigliserit yani enerji depolamaktır. Bunun yanı sıra adipokin denen peptid ve hormonları salgılar (16,17).

Yağ dokusu matür adipositler, pre-adipositler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi pek çok hücre tipinden meydana gelir. Bu hücre tiplerinden bazıları adipokin sekresyonunda görev alırken bazıları pasiftir. Ayrıca yağ dokusunun içeriği metabolik kapasiteye bağlı olarak değişir.

Depo yağlarının adipokin sentezi daha fazladır. Ancak bilinmesi gereken önemli nokta ise dolaşımdaki adipokinlerin tamamının adipoz doku kökenli olmadığıdır.(18-20)

Yağ dokusunun arttığı ve azaldığı durumlar patolojik olup hiperlipidemi, insülin direnci, tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salgıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir.(18,19)



Şekil 2. Adipoz dokunun adipokin salınımındaki rolü

Obezite ile birlikte CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin artması obezitenin 'hafif dereceli inflamatuvar bir hastalık' olarak nitelendirilmesine yol açmıştır. Özellikle viseral yağlanma sonucunda meydana gelen sistemik inflamasyon sonucunda kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 DM'nin meydana gelebileceği görülmüştür (20).

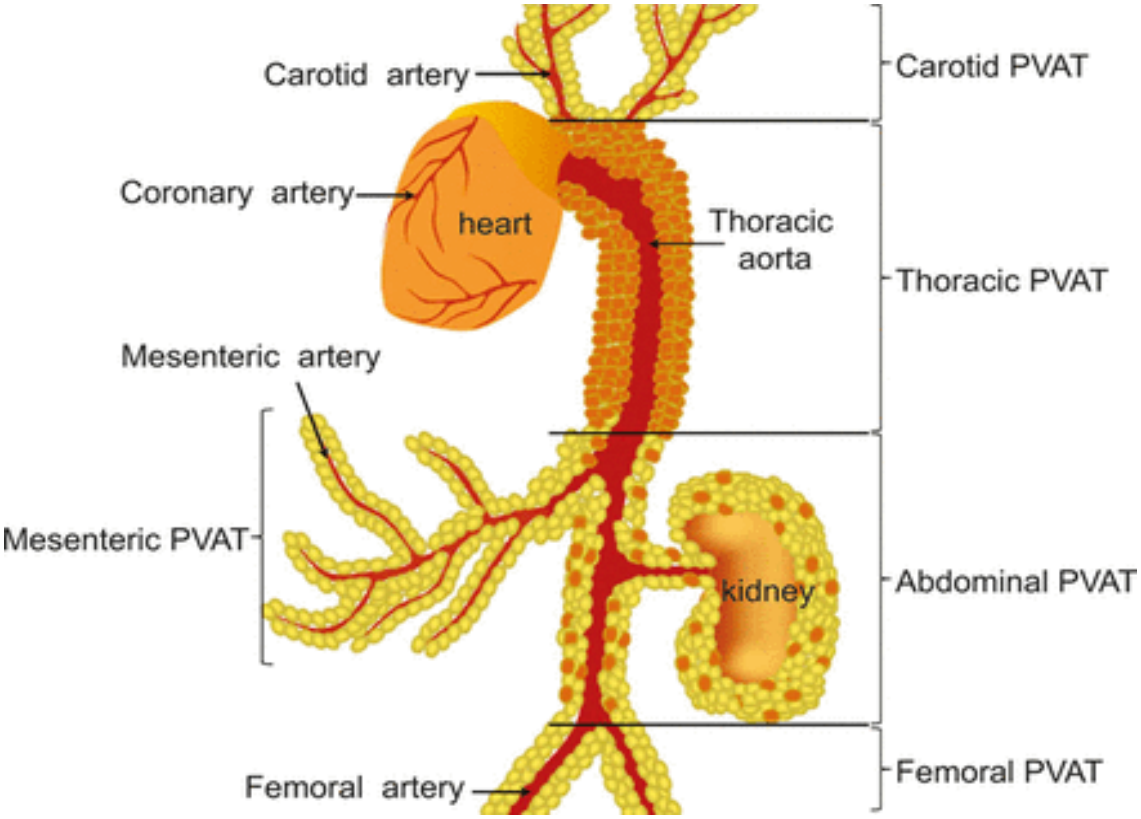
.

2.1.3. Perivasküler Yağ Dokusu

Viseral yağ dokusu sadece pasif bir lipid deposu değil, adipokin adında aktif peptidler salgılayan bir endokrin organdır(21,22). Subkutanöz yağ dokusu toplam vücut yağ deposunun büyük bölümünü oluşturmasına rağmen viseral yağ dokusu aterosklerozun patofizyolojisiyle ilgisi salgılama fonksiyonuna sahiptir(22-25).Viseral yağ dokusunun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır(26,27). Periadvensiyal yağ dokusu anadamarlar ve mikrovasküler damar yatağı etrafında bulunan viseral yağ dokusunun özel bir formudur(28,29).Damar duvarlarının etrafına periadvensiyadaki yağ dokusunun salgıladığı adipokininlere bağlı, vasküler fizyolojide ve aterosklerozuda içeren patofizyolojik değişimlerde rol aldığı gösterilmiştir(30-33).

Perivasküler yağ dokusu kan damarlarının etrafını sarar ve damar duvarından yağ dokusunu ayıran bir fasyaya sahip değildir. Aynı zamanda adipositlerin adventisyanın dışına infiltre olduğu gösterilmiştir(34). Perivasküler yağ dokusu aynı zamanda vaso vasorum denen küçük beslenme damar ağlarıyla sarılıdır. PVAT daki adipositler çeşitli

çalışmalarda subkutanöz ve viseral adipoz dokudaki adipositlerle karşılaştırılmış ikisinden de homojen olmayan farklılıklarla ayrıldığı gözlemlenmiştir. Perivasküler adipositler insan ve kemirgenleri içeren farkı çalışmalarda subkutanöz ve visceral adipositlerden farklı olarak irregular şekilli ve daha küçük boyutta olduğu gösterilmiştir(34). Günümüzde hala PVAT'ın kahverengi yağ dokusu mu yada beyaz yağ dokusu sınıfından mı olduğu konusunda tartısmalar mevcuttur. Subkutanöz ve perirenal yağ dokusuyla karşılaştırıldığında özellikle kahverengi yağ dokusundan salgılanan positive-regulatory-domaincontaining 16, peroxisome proliferator activated receptor co-activator 1 ve uncoupling protein 1 (UCP-1) in perivasküler yağ dokusundan salınımının daha yuksek olduğu gösterilmiştir(34,35). Farklı çalışmalar da PVAT'da beyaz adiposit fenotipinin baskın olduğunu desteklemektedir(36).

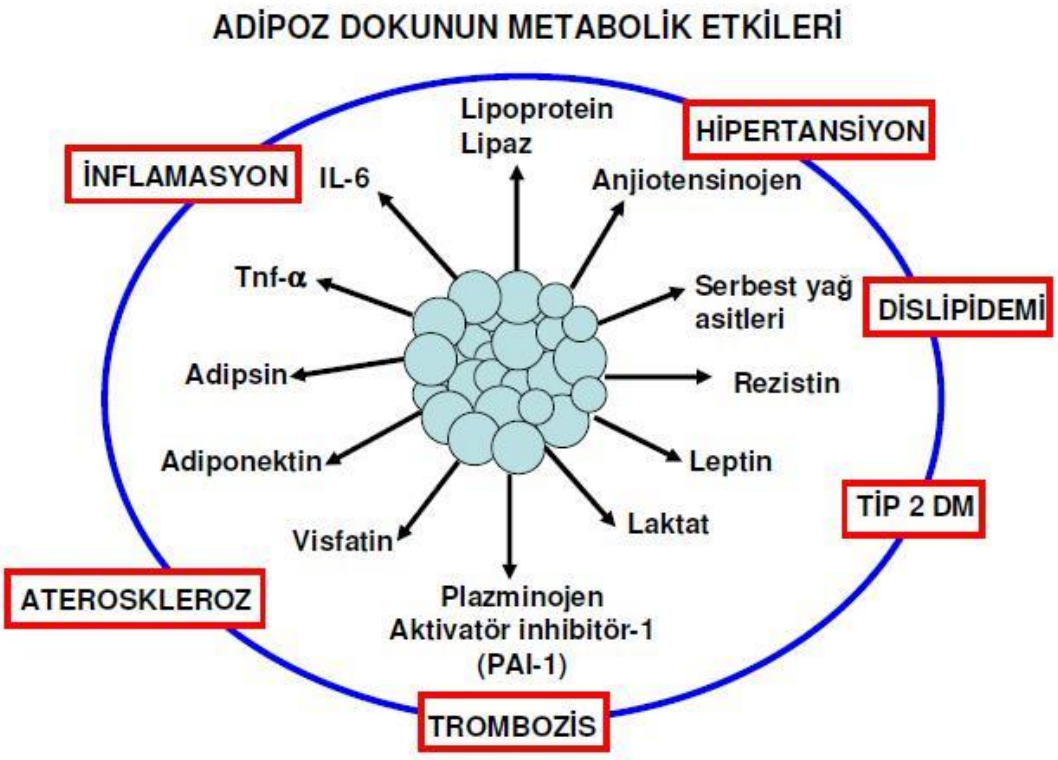


Şekil 3. Perivasküler yağ dokusu çeşitleri. PVAT anatomik yerleşkesine göre kahverengi ve beyaz olarak sınıflandırılabilir. Kemirgenlerde torasik aort çevresi kahverengi,küçük damarlar etrafındaki PVAT ise beyazdır.

2.1.4. Adipoz Dokunun Metabolik Etkileri

Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve termogenezis gibi görevleri mevcuttur. Bunlara ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu da gösterilmiştir(37).

Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostaziste, immün cevapta, vazoregülasyonda ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesiyle birlikte artmaktadır ve obezitenin sebep olduğu birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve rezistin) aktivitesinde artışın, obezitede görülen insülin rezistansının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (38).



Şekil 4. Adipokinler ve metabolik etkileri

2.1.5 Adipokininler

Adipokinler yağ dokusundan salınan hücreden hücreye sinyal taşıyan proteinlere verilen isimdir. Adipokinler santral olarak iştah ve enerji tüketimini regüle ederken periferde insülin duyarlılığı, oksidatif kapasite ve lipid alımını etkiler. Adipoz dokunun endokrin bir organ olduğu, adipokinlerden leptinin ilk olarak 1994 yılında bulunması ile anlaşılmıştır(39).

Sonraki yıllarda adipoz dokunun birçok adipokin salgıladığı keşfedilmiştir. Adipokinler yağ dokusundaki adiposit dışındaki hücrelerden de salgılanırlar. Yağ dokudaki makrofajlardan salgılanan tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ve interlökin 6 (IL-6) da adipokin olarak değerlendirilmektedir. Vücuttaki yağ dokusu artışı obeziteye sebebiyet verirken kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetin morbiditesini de arttırmaktadır. Bu nedenle yağ dokunun endokrin organ gibi çalıştığının keşfedilmesinden sonra konu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

2.1.5.1 Adiponektin

1995 yılında bulunan adiponektin "iyi adipokin" olarak adlandırılır(40). Adipositlerden sentezlenen 244 aminoasitten oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur(41). İnsülin duyarlılığını arttırdığı iddia edilmiştir(42,43). Antiaterojenik ve anti-inflamatuvar özelliği vardır(44).Makrofaj hücrelerinin köpük hücrelerine dönüşmesini engeller dolayısıyla damar koruyucu etkisi vardır (45).Obezite, Tip II diyabet ve koroner arter hastalığında düşük olduğu tespit edilmiştir (46). Obezite ve visseral yağ dokusu artışı ile konsantrasyonunun düştüğü ve kilo kaybı ile konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir(47).Adiponektin vasküler düz kaslarda depolanır ve damar duvarını koroner arter hastalığı riskine karşı korur(48,49).

Pek çok adipokinin tersine adiponektin sadece adipositler tarafından sentezlenir. Düşük adiponektin seviyeleri diğer metabolik sendrom risk faktörleri yokluğunda dahi dislipidemi ile ilişkilidir(50).

Yüksek adiponektin düzeyleri koroner kalp hastalığı için orta derecede azalmış risk ile birliktedir. Bu ilişkinin daha çok HDL düzeyindeki etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir(51).

Adiponektin kas dokusunda insüline bağlı glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırarak ve bunun yanında hepatik glikoz outputunu azaltarak insülinin metabolik etkilerini arttırıcı etkilere sahiptir(52).

2.1.5.2 Apelin

Metabolizma üzerinde olumlu etkileri olan bir adipokinindir. Kan basıncını düşürür, kalp kasılma gücünü hipertrofi yapmadan arttırır (53). Hayvanlarda insülin rezistansını azalttığı gösterilmiştir (54). Adiposit farklılaşmasında ekspresyonu artar. Ayrıca apelinin anjiogenik rolü vardır. Kan basıncını düşürür. Vazopressini inhibe ederek diüretik etki gösterir. Obez bireylerde hiperinsülinemi ile birlikte artışı gözlenir(55).

2.1.5.3 İnterlökin-6(IL-6)

İnsülin direncine neden olan adipokinlerdendir. İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kDa'luk bir sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitelyum hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından da sentez edilir.(56)

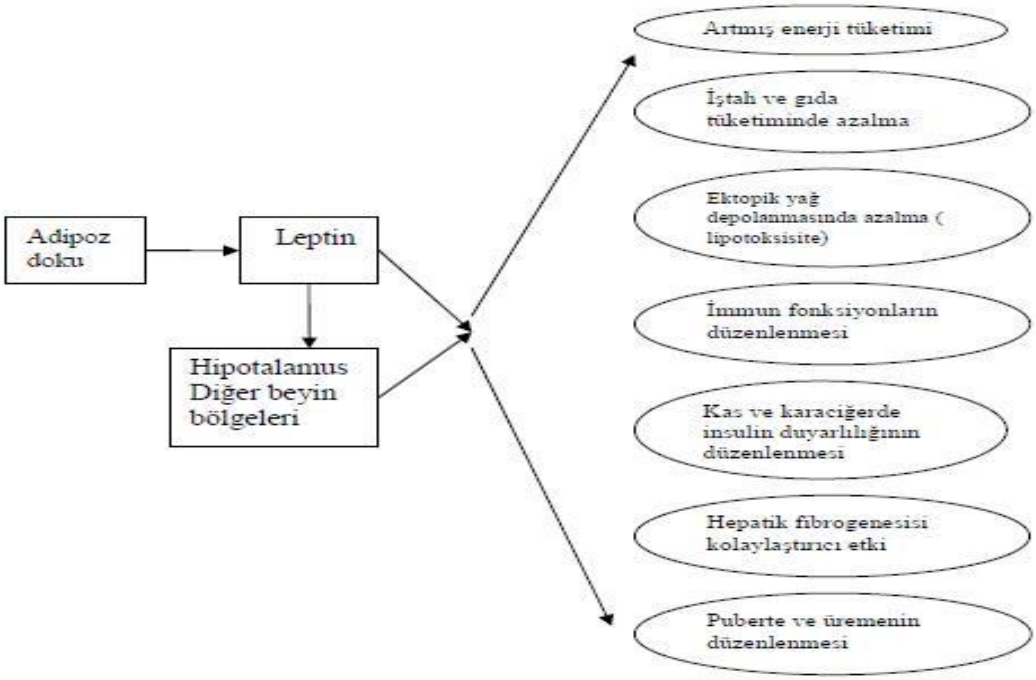
Visseral yağ dokusundan salgılanan IL-6 obezite ile artış gösterir. İnsülin direncini artırdığı düşünülmektedir. Trigliserid sekresyonu ve prokoagülan madde sentezini düzenler. Yine koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelyal adezyon moleküllerini artırdığı gözlenmiştir(57). Visseral yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonu deri altı yağ dokusundaki IL-6 konsantrasyonundan yüksektir(58). Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve atheroskleroz ile ilişkilidir(59).Yağ dokusu, enflamasyon olmasa bile IL-6 üretiminin %15-30'dan sorumludur. Diğer adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Adiponektin salgısını azaltır(60).

2.1.5.4 Leptin

İlk olarak 1994 yılında hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada leptin üretiminden sorumlu *ob* geninin 8 yıllık bir çalışma sonucu bulunması ile keşfedilmiştir (61). Leptin latince *leptos (zayıf, ince*) kelimesinden türetilmiştir. Ağırlıklı olarak subkutan beyaz yağ dokusundaki adipositlerden üretilir (62). Ana etkisi merkezi sinir sistemi üzerine etki ederek yağ dokusu büyümesini kontrol etmesidir(63). 1996 yılında yayımlanan bir hayvan çalışmasında adiposit dışından (karaciğer) salgılanması sağlanan leptinin tüm vücut yağlarını bir hafta içinde erittiği gösterilmiştir (64). 2004 yılında yapılan bir çalışmada adenovirüs ile yapılan gen tedavisisonucunda karaciğerde üretilen leptinin adipositleri mitokondriden zengin yağ yakan hücrelere dönüştürdüğü gösterilmiştir(65). Hayvan çalışmalarında leptin üretiminden sorumlu gen mutasyonunda obesite geliştiği ve bu hayvanlara leptin verildiğinde kilo kaybı yaşandığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında leptinin obeziteyi kontrol etmede önemli bir katkısının olabileceği düşünülürken obez

hastaların önemli bir bölümünde kan leptin seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (66). Bu nedenle hiperleptinemisi olan obez hastaların endojen leptine karşı rezistans geliştirdiği düşünülmüştür. Dışarıdan leptin verilmesi her obez hastada kilokaybını sağlamaz. Bazı obez hastalarda hiperleptinemiye rağmen yağ dokusunda artış devam etmektedir. Bunun sebebi leptine karşı direnç gelişmesidir. Leptin rezistansının sebepleri olarak; leptinin kan beyin bariyerini geçememesi, hedef nöronlarda etki oluşturamaması ve leptine bağlı uyarılmayı inhibe eden bazı proteinlerinde artış olması gösterilmiştir. Antiobez etkisinden bağımsız olarak antidiyabetik etkisi olduğu belirtilmiştir. Hayvan çalışmalarında Tip 1 ve Tip 2 diyabeti düzelttiği gösterilmiştir. İnsanlarda insülin duyarlılığını arttırdığı ve glukoz düzeyinin kontrolüne katkı sağladığı belirtilmiştir (67).

Leptinin makrofaj aktivasyonu, TNF-α ve reaktif oksijen ürünleri oluşumu, nitrik oksit sentaz sentezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68,69). Bu bulgular obeziteye bağlı gelişen hiperleptineminin kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Koroner aterosklerozu olan kişilerde gelecekte gelişebilecek kardiovasküler olaylara karşı lipit profiline ve CRP değerlerine bakılmaksızın leptinin tek başına belirli olabileceği düşünülmektedir.(70)



Şekil 5. Leptinin fonksiyonları(71)

2.1.5.5 Rezistin

12.5 kDa ağırlığında bir proteindir (72). İnsülin rezistansına sebep olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır (73). Farelerde tip 2 diyabete neden olduğu gösterilmiştir (72). Endotel hücrelere direkt olarak hasar verdiği gösterilmiştir (74). Morbid obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre rezistin düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (75).

2.1.5.6 Tümör Nekrozis Faktör-α (Kaşektin)

Yağ dokusunun genişlemesinin makrofaj ve diğer enflamatuar hücrelerin filtrasyonuna sebep olduğu bilinmektedir(76).Bu durum düşük yoğunluklu kronik enflamasyonla benzerlik gösterir(77). Yani makrofajlar aktive olur ve sitokinler salgılanır.

TNF-α kaşektin olarak da adlandırılan, 17-70 kDa ağırlığında bir sitokindir(78). TNF-α enflamatuar hücre aktivasyonunda merkezi bir role sahiptir. İskelet kasında ve yağ dokusunda insülin rezistansına yol açar(79). Diğer adipokinler üzerinde düzenleyici etkisi vardır. Adiponektin düzeyini azaltır, leptin ve chemerin düzeylerini arttırır. Hayvan çalışmasında TNF-α'nın etkisinin bloke edilmesi obezite gelişimini azaltmış, insülin ve leptin düzeylerini düşürmüştür (80,81).

TNF-α proinflamatuar bir adipokin olup, yağ dokusundan trigliseritlerin dolaşıma salınmasını ve iskelet kasında proteinlerin yıkımını arttırır, anaerobik glikolizi uyarır ve septik şokun patogenezinde etkilidir(82).

2.1.5.7 Visfatin (PBEF)

Visfatin öncesinde pre B cell colony enhancing factor (PBEF) olarak bilinen ve 2005 yılında Fukuhara tarafından tanımlanmış bir sitokindir **.** Visseral yağ dokusunda üretilir. İlk olarak glukoz düşürücü etkisi fark edilmiştir (83). Daha sonraki çalışmalarda obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gösterilmiştir(84).Lökosit adezyonunu arttırdığı için aterojenik olduğu öne sürülmektedir (85).

2.1.5.8 Omentin

Visseral beyaz yağ dokusunun damar hücrelerinden salgılanır. Visseral yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını arttırır(86). Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 Diabetus Mellitus ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir.

Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omentum adipositlerinde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır(86).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını modüle etmektedir. Diğer taraftan, omentin, kan dolaşımı ile kas, karaciğer ve subkutan yağ dokusu gibi uzak mesafelerde de insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Bu şekilde, omentin besin depolanması ve kullanılmasında daha önemli bir rol oynamaktadır(87).

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden daha düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, VKI ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kosterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı bulunmuştur(88).Obezitede, omentin gen ekspresyonu azalmıştır. Azalmış plazma omentin düzeyleri, artan obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, omentin düzeyleri obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar ve ko-morbiditelerde belirteç olarak kullanılabilir(88). Koroner hastalığı olanlarda da düşük seviyede olduğu gösterilmiştir(89).

2.1.5.8 Anjiotensinojen

Anjiotensinojen peptitlerin öncülüdür. Anjiotensin I ve II'yi meydana getirir. Anjiotensin II'nin kan basıncında regülatör rolü vardır. Anjiotensinojen primer olarak karaciğerde sentezlenir. Karaciğer dışında üretildiği başlıca yer adipoz dokudur. Adipoz doku kaynaklı angiotensinojen miktarının obezlerde arttığı gösterilmiş ve obezite ile HT arasındaki ilişkinin sebebi olabileceği belirtilmiştir (90).

Çocuklarda ve yetişkinlerde vücut kitle indeksi ile anjiotensinojen seviyesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir(91,92).Adiposit kaynaklı anjiotensinojenin sistemik renin-anjiotensinojen sistemine ve kan basıncının kontrolüne katkı sağladığı gösterilmiştir(93).

2.1.5.9 Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)

Primer olarak hepatosit ve endotelden salgılanır. Visseral beyaz yağ dokusundan salgılanır. Plazminojenin aktive olmasını inhibe ederek vasküler homeostazda rol alır. Fibrinolitik kapasiteyi azaltarak kardiyovasküler riskin artmasına neden olur(94). Santral obezitesi olanlarda arttığı ve kilo kaybı ile azaldığı gösterilmiştir (95,96).

Tip 2 diyabeti olan hastaların hem kendisinde hem de çocuklarında PAI-1 seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (97). Bu nedenle obezite ile PAI-1 seviyesi artışı birlikteliğinin tip 2 diyabet gelişme riski için bir belirteç olduğu iddia edilmiştir (98).

2.1.5.10 Serum Amiloid A (SAA)

Primer olarak adipositlerden salgılanan bir adipokindir (99). Obezitede arttığı, sistemik inflamasyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100,101).SAA' nın düşük molekül ağırlıklı lipoprotein ile kompleks oluşturabildiği ve enflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(102).Kardiyovasküler hastalıkların önceden belirlenmesinde faydalı olabileceği belirtilmiştir.Amiloid A ve LDL kompleksinin direkt enflamasyon göstergesi olduğu ve stabil koroner arter hastalığı olanlarda prognozu tahmin etmede daha duyarlı olabileceği belirtilmiştir(103).

2.1.5.11 Vaspin (Visseral Adipose Tissue-Derived Serine Protease Inhibitor)

Visseral yağ dokusunda üretilir. Hayvan obezite modelinde Vaspin uygulamasının insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (104). İnsan çalışmalarında ise kilo kaybı ile Vaspin seviyesinin azaldığı ve insülin direncinde düzelme olduğu gösterilmiştir (105). Merkezi sinir sistemine Vaspin verildiğinde yiyecek tüketiminin akut olarak azaldığı hayvan çalışmasında gösterilmiştir (106).

2.1.5.12 Retinol Bağlayıcı Protein 4 (RBP-4)

Primer üretildiği yer yağ dokusu olmamasına rağmen visseral yağ dokusunda önemli miktarda üretilir (107). Obez ve tip 2 diyabet hastalarında arttığı gösterilmiştir (108). İnsülin direncinde rol aldığı gösterilmiştir (109).

2.1.5.13 Chemerin

İmmün hücreler üzerinde kemoatraktan özelliği vardır (110). 2007 yılında adipokin özelliği keşfedilmiştir. Hücreden hücreye farklı etki gösterir (111). Yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını arttırır (112). Kas hücrelerinde insülin rezistansına sebep olur (113).

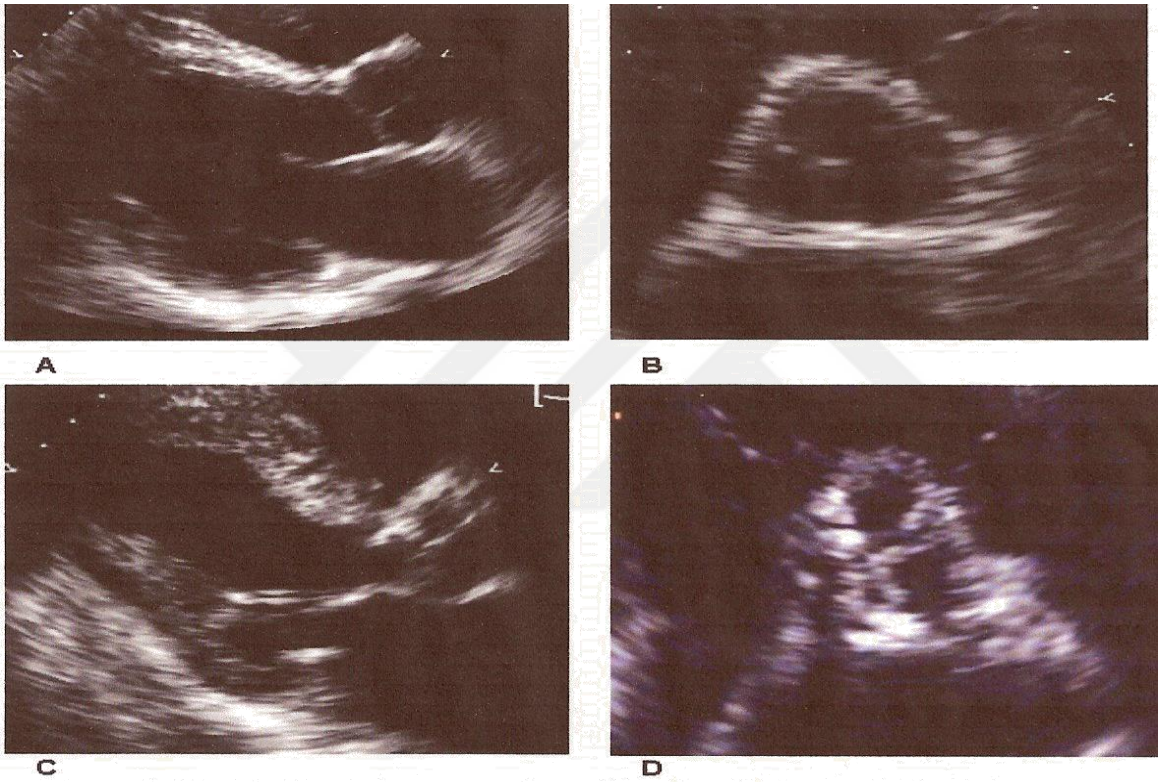
2.1.5.14 Pigment epithelium-derived factor (PEDF)

Yağ hücrelerinde bol bulunan adipokinlerdendir. PEDF seviyesinin artışı insülin rezistansı ve obezite ile ilişkili olduğu kilo verme ile serum seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Metabolik sendromda ve tip 2 diabette serum seviyesi artar. PEDF metabolik sendrom ve metabolik sendromun obezite dahil tüm komponentleri ile yakından ilişkilidir. Vasküler hasara ve ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir (114,115).

2.BÖLÜM- Sklerotik Aort Kapak

2.2.1 Tanım

Sklerotik aort kapak ekokardiyografik olarak aort kapağında ekojenite artışı ve kalınlaşmanın gözlendiği fakat kapak mobilitesinde kısıtlanmanın olmadığı ve doppler ekokardiyografi ile aort ileri akım hızının 2.0 m/sn'yi geçmediği bir durumla karakterizedir(9). Kalsifik aort kapak hastalığı, hafif derece sklerotik aort kapaktan ileri derece aort stenozuna geniş bir yelpazeyi kapsayan bir hastalığı ifade eder.



Şekil 6. Şekil Ave B'de normal C ve D'de ise sklerotik aort kapağın parasternal uzun ve kısa aks kesitlerden transtorasik ekokardiyografi görüntüleri

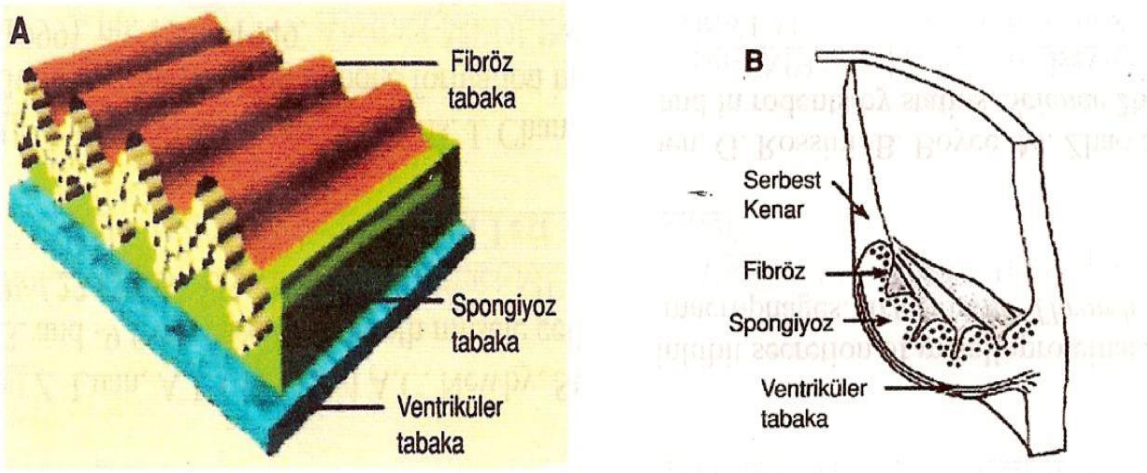
AKs klinikte sıkça rastlanan ve 65 yaş üstü populasyonun %21-26'sını etkileyen bir durumdur. Bu sıklık 75 yaş üstünde %37 ye kadar çıkmaktadır. Aort stenozu ise 65 yaş üstünde %2.6, 85 yaş üstünde %4 sıklıkta görülür(9).

Faggiano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sklerotik aort kapak bulunan ortalama yaşı 68 ve aort ileri akım hızı ortalaması 1.79 m/sn olan 400 hasta 4 yıl boyunca izlenmiştir. Takip sonucunda aort ileri akımında ortalama 0.073 m/sn/yıl artış gözlenmiş bunların

%6'sında aort ileri akımında hızlı artış (>0.3 m/sn/yıl) izlenmiştir.% 2.5 vakada ileri aort stenozu (aort velositesi >4 m/sn), %5.2'sinde orta derece aort stenozu (aort velositesi > 3m/sn), %25 vakada ise hafif aort stenozu (aort velositesi >2m/sn) toplamda 1/3 hastada değişik derecede aort stenozu gözlenmiştir ve sklerotik aort kapağın progresif bir hastalık olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada 70 yaş üzeri, erkek cinsiyet ve artmış vücut kitle indeksi (30 kg/m^2) aort ileri akım hızındaki artış hızı ile ilişkili bulunmamıştır(116).

2.2.2. Aort kapağın yapısı

Aort kapağın ventrikül ve aort yüzeyini endotel kaplar. Endotel tabakalarının arasında üç tabaka daha mevcuttur. Fibröz tabaka, aort kapağın sertliğini sağlar. Fibröz tabaka, kapak kenarına paralel kollojen liflerden oluşur. Ventriküler tabaka aort kapağın elastikiyetini sağlar. Kapağın kenarına dik uzanan elastik liflerden oluşur. Gevşek bağ dokusundan oluşan spogiyoza tabakası aort kapağın 1/3 proksimal tabanını yapar(117).



Şekil7. Aort kapağın yapısı **A**.Kollagen fibrillerin ve tabakaların dizilişi **B**.Aort kapağı oluşturan tabakaların yandan görünüşü.

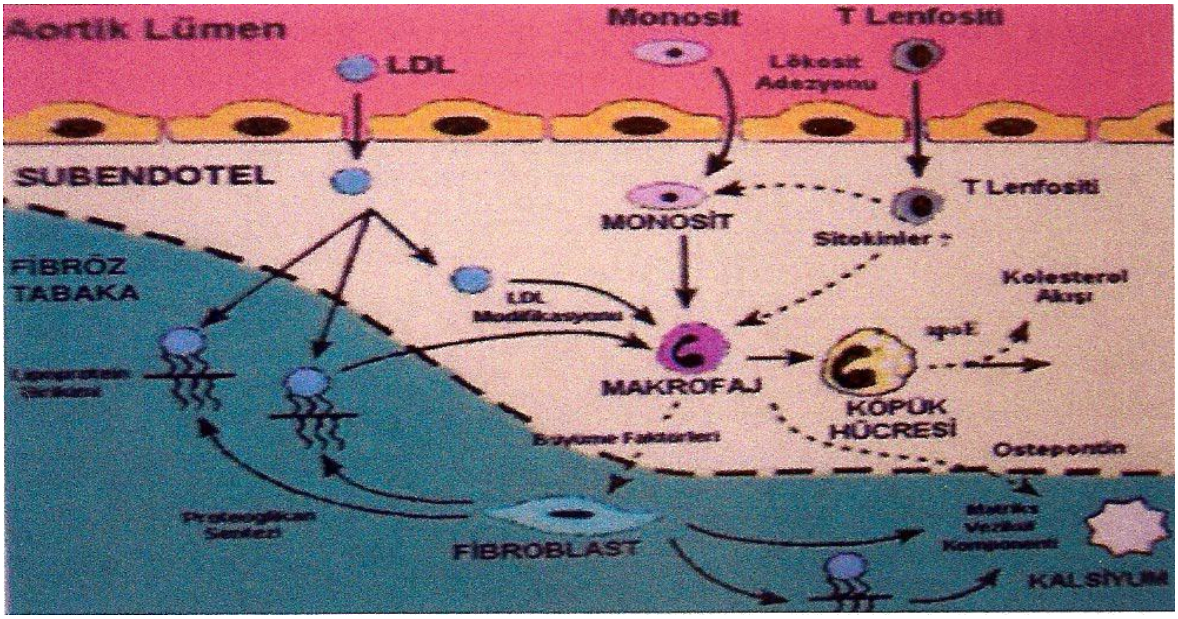
2.2.3 Aortik sklerozun patofizyolojisi

Makroskopik olarak yaşlılıkla birlikte aort kapak diffüz olarak kalınlaşır. Arantiüs nodülü belirginleşir. Aort sklerozunun erken döneminde ise doku düzeyinde endotelde bozulma, subendotel bölgede intraselüler ve interselüler lipid birikimi ve makrofaj infiltrasyonu izlenir. Endotele komşu fibröz tabakada kalınlaşma lipid, protein ve kalsiyum birikimi vardır. Bu değişiklikler özellikle kapağın bazal kısmında oluşur. Aort sklerozu ilerledikçe bu değişimler daha belirgin hale gelir. Kalsiyum depolanması en fazla kapak motilitesinin en fazla olduğu kapağın aort kökü ile birleştiği bölgenin aortik yüzeyinde oluşur(118).

Aort sklerozunun öncü lezyonu, mekanik stres bölgelerinde oluşan endotel hasarıdır. Endotel hasarının olduğu bölgeden plazma lipoproteinleri subendotelyal bölgeye infiltre olur. Okside LDL oluşumu ile bu bölgeye makrofaj göçü başlar ve bunlar da köpük hücrelerine dönüşürler. Okside LDL ayrıca fibroblastlardan kalsifikasyonun başlaması için çekirdek oluşturacak maddelerin de salgılanmasını uyarır. İnfiltrasyon bölgesine göç eden T lenfositlerinin salgıladığı TGF- β ekstraselüler matriks sentezini tetikler ve osteoblast benzeri hücreler oluşur ve osteopontin, osteonektin sentezi başlar. Osteopontin, kemikleşmede rol oynayan bir proteindir. Kalsifiye aort kapakçıklarında lameller kemik oluşumu ve fibroblastları osteoblastlara dönüştürme gücü olan gen ekspresyonları gösterilmiştir.

Aort kapakçıklarındaki düzensiz kalınlaşmanın dejeneratif aort darlığının öncüsü olduğuna inanılmaktadır. Kapak kalınlaşması öncü lezyon olup lipid birikimi, hücre infiltrasyonu ve ekstraselüler maddelerin toplanmasıyla açıklanmaktadır. İleri dönemde kalsiyum birikimi ön plana geçmektedir. Lezyonun çapı arttıkça lipid çekirdek belirgin hale gelir. İnflamatuar hücreler azalır kalsifikasyon başlar. Aort darlığı, yaprakların annulusa bağlandıkları yerde biriken kalsiyumun yaprak hareketlerini kısıtlaması ile oluşur. Dejeneratif aort stenozunda tabandan uca doğru ilerleyen ve gerçek bir kommissural füzyon olmadan yaprakların mobilitesini kısıtlayan bir kalsifikasyon mevcuttur(118).

.



Şekil 8. Aort sklerozunun oluşum mekanizmasının şematize edilmiş hali

Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabetes mellitus, artmış total kolesterol, LDL, lipoprotein (a), trigliserid ve düşük HDL düzeyi gibi ateroskleroz risk faktörleri yapılan araştırmalarda artmış aort kapak sklerozu sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (119,120).Bununla birlikte diyalize bağımlı son dönem kronik böbrek yetmezliği, paget hastalığı biküspid aort kapak ve hiperparatiroidi gibi hastalıkların da artmış sklerotik aort kapak sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(121,122).

Endotel disfonksiyonunda NO ve prostasiklinin endotel üzerindeki etkilerini kaybetmeleri önemli rol oynar. Bu moleküller aynı zamanda damardaki inflamatuar aktiviteyi de düzenlerler(123). Artmış inflamatuar aktivite sklerotik aort kapak oluşumunda çok önemli bir rol oynamaktadır(124). Sklerotik aort kapaklarda inflamatuar sitokin düzeyleri yüksek bulunmuş ve T lenfositler belirlenmiştir(125,126). Tüm bunlar kapakta sürekli bir hasar-onarım sirkülasyonunun olduğunu gösterir. Vasküler hücre adezyon molekülü 1 gibi normal kapakta bulunmayan adezyon molekülleri de hasta kapaktan eksprese edilmeye başlanmıştır. Monositler bu adezyon moleküllerine yapışarak subendotelyal bölgeye kemotaksik moleküllerin yardımıyla geçmekte ve makrofajlara dönüşmektedirler(127,128,129).

Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda kalsifik aort kapakta normal kapağa göre armış miktarda TGF β1 miktarı bulunmuştur(130) ve TGF β1'in kapaktaki kalsifikasyon oluşumunda önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. TGF β1 osteogenezisi uyaran bir sitokindir(131,132). Sklerotik kapakta TGF β1 ekstraselüler matrikste TGF β1 bağlayıcı proteine bağlı olarak bulunur ve matriks metalloproteinazların aktivitesiyle serbest hale

geçer(133,134). Çalışmalar, artmış TGF β1'in hücresel migrasyonu, agregasyonu ve alkalen fosfataz aktivitesi içeren apopitotik kalsifikasyon oluşumunu uyardığı belirlenmiştir(130,135).

Sklerotik aort kapakta geçmişte lipidlerin rolü bilinmekte idi fakat kapakta skleroz oluşumu ile ilişkisinin mekanizması bilinmemekte idi. Bugünkü kanıtlar ise dokudaki lipidlerin kalsifikasyonu uyardığını göstermektedir(136,137). Aort kapağın kalsiyum içeriği dokudaki kolesterol düzeyi ile ilişkilidir ve kolesterol kapakta kalsiyum depolanmasına neden olur(138). 25 OH kolesterol gibi okside kolesterol ürünlerinin de kapak kalsifikasyonunu in vitro çalışmalarda hızlandırdığı ortaya çıkmıştır(135). Sklerotik aort kapağın erken lezyonlarında okside lipidler yer alır ve kapaktaki ateroskleroz sürecini inflamasyon, apopitozis ve MMPs ekspresyonunu arttırmak gibi mekanizmalar üzerinden uyarmaktadır(136,139,140). Yüksek kolestrollü diyetle beslenen tavşanların aort kapağında makrofaj seviyesinin arttığı ve kemik matriks proteinlerin oluştuğu görülmüş ve bu etkiler atorvastatin kullanımı ile önlenebilmiştir(141).

Vasküler düz kas hücrelerinin aterosklerotik plaklarda fibröz doku gelişimi ve kalsifikasyonunda rolü olduğu bilinmektedir. Aort kapağın interstisyel alanında vasküler düz kas hücrelerine benzer miyofibroblastlar bulunmaktadır. Miyofibroblastların kollojen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerini salgılayan sekretuar hücreler olduğu düşünülmektedir. Aort kapağın yapısal bütünlüğüne destek olmaktadırlar. İn vitro ortamda miyofibroblast hücre kültüründe yapılan incelemede bazı hücrelerde spontan fenotipik farklılaşmaların olduğu ve osteoblastlara benzeyen hücrelere dönüşüp kalsifik nodüller oluşturdukları görülmüştür(135). Buna benzer etkiler vasküler düz kas hücrelerinde de görülebilir(142,143). Kalsiyum nodülleri canlı olmayan miyofibroblast ve kalsiyum kristallerinden oluşmaktadır ve çevresini osteoblast benzeri aktivite gösteren canlı hücreler çevrelemektedir. Bu hücrelerin osteoblastik özelliklerini alkalen fosfataz ve ekstrasellüler kemik matriks proteini salgılamaları belirler. TGF β1'in miyofibroblast hücre kültürüne eklenmesinde de benzer dönüşüm izlenmiştir.

Aort kapak bütünlüğünü koruyabilmek için interstisyel alanda fizyolojik bir yıkım ve remodeling sürecini devam ettirmek zorundadır. Bu remodeling sürecinin ana düzenleyicileri MMPs ve MMPs doku inhibitörleridir. MMPs ekstrasellüler matriks bileşenlerini yıkıma uğratan endopeptidazlardır(144,145). MMPs'ler vasküler yapıyı etkileyen pek çok süreçte etkileri izlenmiş moleküllerdir(144,146,147). Kardiyovasküler sistemde başlıca endotelyal hücreler ve vasküler düz kas hücreleri MMPs salgılar. MMPs-1, MMPs-2, MMPs-3 ve MMPs-9 sklerotik aort kapakta en fazla tespit edilen

MMPs'lerdir(148,149). İnflamatuar hücreler bu patolojik süreçte MMPs'lerin kaynağıdır ve katepsin gibi başka proteazlar da salgılarlar. Aktive makrofajların MMPs'si gen ekspresyonunu arttırıcı sitokinler salgıladığı gösterilmiştir ve bu süreçte öncelikle okside lipoprotein varlığında harekete geçmektedir(146). Reaktif oksijen radikalleri interstisyel alanda ekstraselüler matriksi yıkmak için bekleyen MMPs zimojenlerini harekete geçirmektedir(150). T lenfositlerininde MMPs sentezini indüklediği belirlenmiştir(151). MMPs-2 salınımı endotel hücrelerindeki VSAM-1 varlığına bağlıdır ve VSAM-1 sklerotik aort kapakta bulunan bir moleküldür(129).

Tenascin-c değişik dokularda genellikle MMPs ile birlikte sentezlenen bir ekstrasellüler matriks glikoproteinidir ve alkalen fosfataz aktivitesinin ve kalsiyum bağlayıcı etkisinin bulunduğu gösterilmiştir(152). Ayrıca tenascin-c'nin MMPs sentezini artırdığı, tip1 kollajenin MMPs tarafından yıkımının da transkripsiyon seviyesinde tenastin-c sentezini uyardığı gösterilmiştir(153). Jian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kalsifiye aort kapağında tenascin-c'nin MMPs-2 ve alkalen fosfataz aktivitesini artırmış olduğu görülmüştür. Kalsifik olmayan kapakta ise tenascin-c seviyesinin önemli derecede düşük olduğu ve alkalen fosfataz, MMPs aktivitesine rastlanmadığı belirtilmiştir(149).

Kalsifik aort kapakta ektopik kalsifikasyonun öncülük yapmış olduğu lameller kemik dokusuna rastlanmış(154) ve bu dokunun bulunduğu bölgede kemik iliğine benzer hemopoetik hücrelere de rastlanmıştır. Kemik büyümesi ve kırık iyileşmesi pasif bir süreç değildir. Önce kemiğe ait ekstrasellüler matriksin sentezi gerçekleşmekte ve bu kalsifikasyon için bir çatı oluşturmaktadır(155). Kalsifiye olmaya başlamış aort kapak da ekstrasellüler kemik protein matriksini içerir bunlar başlıca; osteopontin, osteonektin, bone morfogenic protein (BMP) ve gama karboksiglutamatdır. Kalsifikasyon sürecinde önemli rol oynamaktadırlar(154,156,157,158). Bugünkü bilgiler göstermektedir ki; vasküler endotelyal growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), insülin growth factor ve platelet derived growth factor A, aort kapaktaki kalsifikasyon sürecinde önemli rol üstlenmektedirler(159,160).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ürünlerinin de proinflamatuar etkilerinin bulunduğu ve aterosklerozda rol oynadığı bilinmektedir. O'Brien ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sklerotik aort kapakta ACE aktivitesinde artış gözlenmiştir(161). AT-1 reseptörü anjiyotensin II için ana reseptördür ve aort kapak lezyonlarında bu reseptöre rastlanmıştır(161). Sklerotik kapaklardaki anjiyotensin II düzeyi ile apoprotein B düzeyi arasında ilişki belirlenmiştir(161). Bu bulgular ile artmış ACE düzeylerinin sklerotik aort

kapak oluşumunda gözlenen inflamasyona katkıda bulunduğu ve kapak interstisyel alanında görülen lipid yüklü makrofajların gelişiminde büyük rol oynadıkları sonucuna varılmıştır(161) .

Genetik D vitamini reseptör polimorfizmi, kapaklarda kalsifikasyona yol açar. Bununla birlikte apolipoprotein A1, B ve E polimorfizmi de lipid birikimine yol açarak sklerotik aort kapak patogenezinde rol oynar(162).

FDA şimdiye kadar skerotik aort kapak hastalığında herhangi bir medikal tedavi protokolüne onay vermemiştir fakat yapılan bazı çalışmalarda medikal tedavinin aort kapak sklerozunun ilerlemesini yavaşlattığı savunulmuştur. 2 retrospektif(163,164) ve bir prospektif(165) çalışma statin tedavisinin sklerozun progresyonunu yavaşlattığını göstermiş fakat bu etki tam olarak plazma lipid düzeylerindeki azalma ile açıklanamamıştır. Aort sklerozunun derecesinin elektron beam bilgisayarlı tomografi (EBBT) ile kantite edildiği iki çalışmada kapak kalsiyum içeriğinin statin kullananlarda kullanmayanlara göre daha yavaş arttığı belirtilmiştir(166,167). MMPs-1, MMPs-2, MMPs-3 ve MMPs-9 düzeylerini statinlerin düşürdüğü ve bu etkinin statinlarin pleotropik etkilerine bağlı olduğu ve bu etki ile kapağı korumada katkısı olduğu savunulmuştur(168,169,170). Statinler sklerotik kapak lezyonunu stabilize edip kalsifikasyonu geciktiriyor olabilirler bununla birlikte in vitro ortam çalışmalarında statinlerin kemik oluşumunu uyardığı(171) ve kırık riskine karşı koruyucu etkisinin bulunduğu bazı çalışmalarda savunulmuştur(172,173,174). Bu nedenle statinlerin sklerotik aort kapak oluşumunun erken safhasında faydalı olabileceği düşünülmekle birlikte kalsifiye kapak üzerine etkisi tartışmalıdır. Ayrıca ateroskleroz risk faktörlerinin tedavisinin aort kapak skleroz progresyonunu yavaşlatacağı aşikardır.

Ciddi aort stenozu cerrahi olarak tedavi edilmediği sürece prognozu kötü olan bir durumdur(175). Buna karşın aort stenozuna neden olmayan aort kapak sklerozunun önemli bir hemodinamik sonuç doğurmadığı durumda kardiyovasküler olay riskini arttırıp arttırmadığı Otto ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır(176). 65 yaş üstü 5888 kişinin ortalama 5.5 yıl izlendiği bu randomize çalışmada aort kapak sklerozu bulunanların bulunmayanlara göre artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Aort kapak sklerozu bulunan grupta %50 risk artışı görülmüştür. Bu risk artışı özellikle randomizasyon sırasında kanıtlanmış aterosklerotik kalp hastalığı bulunmayan grupta daha belirgindir. Veriler istatistiksel olarak yaş, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi göz önünde bulundurulduğunda bile fark anlamlılığını korumaktadır. Bu çalışmanın sonucunda aort kapak sklerozunun ekokardiyografi ile tespit edilen benign bir bulgu olmadığı, artmış kardiyovasküler riskin bir belirteci olabileceği

vurgulanmaktadır. Aort stenozu nedeniyle opere olacak hastalara yapılan koroner anjiyografide vakaların sadece %50'sinde anlamlı luminal çap daralması izlenmiştir. Bu bulgular aort kapak sklerozu, koroner arter hastalığı ve sistemik aterosklerozun ortak risk faktörlerine sahip olmaları bu nedenle de oluşumlarının ortak patogenetik mekanizmalar üzerinden gelişiyor olduğunu düşündürür.

Adler ve arkadaşlarının yaptığı, sklerotik aort kapak bulunan hastalarda, artmış SVO riskinin nedeninin araştırıldığı 3949 vakalı çalışmada, sklerotik aort kapak bulunan ve bulunmayan vakalarda karotis arter aterosklerozu Doppler USG ile araştırılmış ve sklerotik aort kapak bulunan hastalarda karotis arter ateroskleroz sıklığının artmış olduğu gözlenmiştir(176,177).

Clandra ve arkadaşlarının yaptığı bir klinik çalışmada ise acil servise göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran 415 hastada, sklerotik aort kapak varlığına göre iki grup oluşturulmuş, sklerotik aort kapak bulunan grupta bir yıllık kardiyovasküler olay oranı ile koroner arter hastalığı sıklığı daha yüksek bulunmuş ve bu grupta CRP düzeyleri anlamlı derecede yüksektir(124). Sonuç olarak sklerotik aort kapak ile artmış kardiyovasküler olay ilişkisinin artmış sistemik inflamasyona bağlı olduğu savunulmuştur.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma popülasyonu hastanemizde son 6 ay içinde çekilmiş sistemde kayıtlı MSCT si ve ekokardiyografisi olan 50 yaş üstü 80 hastadan oluşmaktadır. Çalışma retrospektif kohort çalışması şeklinde yapılmıştır. Hastaların 40' ı sklerotik aort kapağı olan, diğer 40'ı sklerotik aort kapağı olmayan şeklinde (kontrol grubu) 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma popülasyonu seçilirken ekokardiyografik bulgu olarak; iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopatisi (dilate, hipertrofik, restriktif vd.),romatizmal kapak hastalığı, opere veya opere olmamış konjenital kalp hastalığı, herhangi bir nedene bağlı aort kapak yetersizliği ve mitral kapak yetersizliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme

Ekokardiyografi raporları, retrospektif olarak taranıp sklerotik aort kapağı açısından değerlendirilmiştir. Aort kapak sklerozu, aort kapakçıklarında bölgesel ekojenite artışı, kapakçık hareketinde kısıtlanmaya neden olmayan kalınlaşma olarak tanımlanmıştır. Kapakçıklarda azalmış sistolik açılma ve kapakta artmış sistolik akım hızı (>2,0 m/s) ile birlikte olan kapak kalınlaşması aort kapak darlığı diye tarif edilmiş ve çalışma dışı bırakılmıştır.

Radyolojik değerlendirme

Hastaların son 6 ay içinde çekilmiş sistemde kayıtlı MSCT(Somatom Sensation 64, Siemens) görüntüleri retrospektif taranmış, ilk aşamada karinadan subdiyafragmatik seviyeye kadar değerlendirilmeye alınmış, ≤-200 ve ≤-50 Hounsfield unitesi arasındaki dokular yağ dokusu olarak kabul edilmiştir. Periaortik yağ dokusu volümü, anteriorda özafagus, posteriorda vertabra corpus marjini, sağda lateral vertebra korpusu ve solda kostavertabral eklem ile sınırlandırılan torasik aortu çevreleyen yağ dokusu, Leonardo workstation (Siemens) ve volum analiz pogramı (Argus; Siemens Medical Solutions) kullanarak manuel çizimle hesaplanmıştır. Görüntüler konusunda deneyimli radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Klinik ve laboratuar değerlendirme

Arşiv ve sistem taramasından hastaların antropometrik ölçümleri (boy ve kilo) ve kronik hastalıkları tarandı. Antropometrik ölçümler alındıktan sonra vücut kitle indeksi (VKİ) VKİ= vücut ağırlığı (kg) / boy (m^2) formülüyle hesaplandı. Hastaların son 6 ay içinde hastanemiz laboratuvarında bakılan açlık kan şekeri, lipit, bazal kreatinin, üre, crp,

ürik asit, hemogram değerleri kaydedildi. Glomerüler filtrasyon hızı Cockcroft-Gault formülüyle hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin homojenitesi ve normal dağılım Shapiro- Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılan ve dağılmayan parametreler sırasıyla ortalama± standart sapma ve ortanca (minimum- maksimum) şeklinde belirtilmiştir. Kategorik değişkenler, frekans ve yüzdeler ile belirtilmiştir ve ki- kare testi ile karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler, Mann- Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki, Spearman ve Pearson korelasyon analizleri ile incelenmiştir. Aortik sklerozun bağımsız öngörücüleri, binomiyal regresyon analizi ile belirlenmiştir. Analizler SPSS istatistik yazılımı (versiyon 21.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ile yapılmıştır. p değerinin 0.05'den küçük olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak aortik sklerozu bulunan 40 katılımcı; kontrol grubu olarak ise yaş ve cinsiyet bakımından benzer özelliklere sahip aortik sklerozu bulunmayan 40 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 61.63±8.55 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 61.45±5.68 yıl olarak hesaplanmıştır (p=0.928).

Hasta ve kontrol grupları klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; hasta grubunun vücut kitle indeksinin (VKİ) kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görülmüştür (29.82±5.77 vs. 26.04±4.98, p=0.004). VKİ dışında kalan sigara kullanımı, diabetes mellitus ve hipertansiyon varlığı gibi klinik özellikler ise iki grup arasında benzer olarak saptanmıştır (Tablo 1).

	Aortik Skleroz (-) (n=40)	**Aortik Skleroz (+) (n=40)**	**p değeri**
Demografik Özellikler			
Cinsiyet: erkek (%)	20(% 50)	20(%50)	1.000
Yaş (yıl)	61.45±5.68	61.63±8.55	0.928
Klinik Özellikler			
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26.04±4.98	29.82±5.77	0.004*
Halen sigara içenler (%) Daha önce sigara içip sigarayı bırakanlar	5(%12.5) 15 (%37.5)	5(%12.5) 15 (%37.5)	1.000
Periferik Arter Hastalığı	3 (%7.5)	3 (%7.5)	1.000
Diyabetes Mellitus	10 (25)	10 (25)	1.000
Hipertansiyon	12 (30)	12 (30)	1.000

Tablo 1. Çalışma populasyonunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığında ise; hasta grubunda kan üre nitrojeni (42.42±13.55 vs. 34.70±13.07 mg/dL, p=0.011), ürik asit (6.76±1.87 vs. 5.71±1.10 ng/mL, p=0.003) ve LDL (126.5±40.16 vs. 96.27±39.84 mg/dL, p=0.001) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmışır. C reaktif protein değerleri de hasta grubunda daha yüksek ölçülmekle birlikte; bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (11.54±4.81 vs. 8.88±4.34 mg/L, p=0.070). Diğer biyokimyasal parametreler hasta ve kontrol grupları arasında benzer olarak ölçülmüştür (Tablo 1,6,7,8).

	Aortik Skleroz (-) (n=40)	Aortik Skleroz (+) (n=40)	p değeri
Laboratuvar Parametreleri			
Beyaz Küre Sayısı ($x10^9$/L)	9.25±3.14	9.46±2.97	0.760
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	121.25±35.15	123.15±33.96	0.806
Serum kreatinin (mg/dL)	0.89±0.26	0.95±0.28	0.325
Kan Üre Nitrojeni (mg/dL)	34.70±13.07	42.42±13.55	0.011*
Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk)	86.57±23.31	91.17±25.56	0.403
LDL kolesteroll (mg/dL)	96.27±39.84	126.5±40.16	0.001*
C Reaktif Protein (mg/L)	8.88±4.34	11.54±4.81	0.070
Ürik asit (ng/mL)	5.71±1.10	6.76±1.87	0.003*

Tablo 1. Çalışma populasyonunun bazal demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta ve kontrol grupları ekokardiyografik ve tomografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda aortik velosite kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (119.5±16.00 vs. 88.02±40.75 cm/s, p<0.001). Periaortik yağ doku hacmi de hasta grubunda anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür (30.12±10.33 vs. 17.54±6.41 ml, p<0.001). Diğer ekokardiyografik parametreler her iki grupta benzer olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Ekokardiyografik Parametreler	**Aortik skleroz (-)**	**Aortik skleroz (+)**	
Asentan Aorta Çapı (cm)	3.29±0.41	3.18±0.41	0.230
Aortik Anulus Çapı (cm)	2.81±0.4	2.82±0.518	0.885
Aortik Velosite (cm/sn)	88.02±40.75	119.5±16.00	<0.001*
Sol Atrium Çapı (cm)	3.59±0.32	3.61±0.37	0.772
Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı (cm)	4.88±0.38	5.0±0.305	0.351
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	60(60-66)	60(60-69)	0.724
IVRT (ms)	52 (42-95)	52 (42-100)	0.767
Deserelasyon Zamanı (ms)	187.5 (72-380)	185 (72-380)	0.254
Periaortik Adipoz Doku Hacmi (mL)	17.54±6.41	30.12±10.33	<0.001*

Tablo 2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik ve Tomografik Özellikleri

Aortik skleroz varlığının öngördürücülerini belirlemek için yapılan tek değişkenli regresyon analizinde VKİ (OR: 0.119, 95% CI: 0.039-0.239, p=0.009), kan üre nitrojeni (OR: 0.045, 95% CI: 0.011-0.097, p=0.018), LDL (OR: 0.019, 95% CI: 0.007-0.038, p=0.004), ürik asit (OR: 0.496, 95% CI: 0.210-0.905, p=0.002) ve periaortik adipoz doku hacmi (OR: 0.167, 95% CI: 0.114-0.248, p=0.001) ile aortik skleroz varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 3).

Değişkenler		
	OR (95% CI)	**p değeri**
Yaş	0.002 (-0.053-0.061)	0.933
Sol Atriyum Çapı	0.707 (-0.217-1.918)	0.124
Vücut Kitle İndeksi	0.119 (0.039-0.239)	0.009*
Kan Üre Nitrojeni	0.045 (0.011-0.097)	0.018*
LDL	0.019 (0.007-0.038)	0.004*
Ürik Asit	0.496 (0.210-0.905)	0.002*
C Reaktif Protein	0.091 (-0.11-0.202)	0.074
Periaortik Adipoz Doku Hacmi	0.167 (0.114-0.248)	0.001*

Tablo 3. Aortik Skleroz Öngördürücülerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi

Bu parametreleri içeren çoklu regresyon analizi sonucunda ise kan üre nitrojeni (OR: 0.075, 95% CI: 0.024-0.324, p=0.011), ürik asit (OR: 0.600, 95% CI: 0.05-2.166, p=0.027) ve periaortik adipoz doku hacminin (OR: 0.241, 95% CI: 0.143-0.946, p=0.001) aortik skleroz varlığının bağımsız öngördürücüleri olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

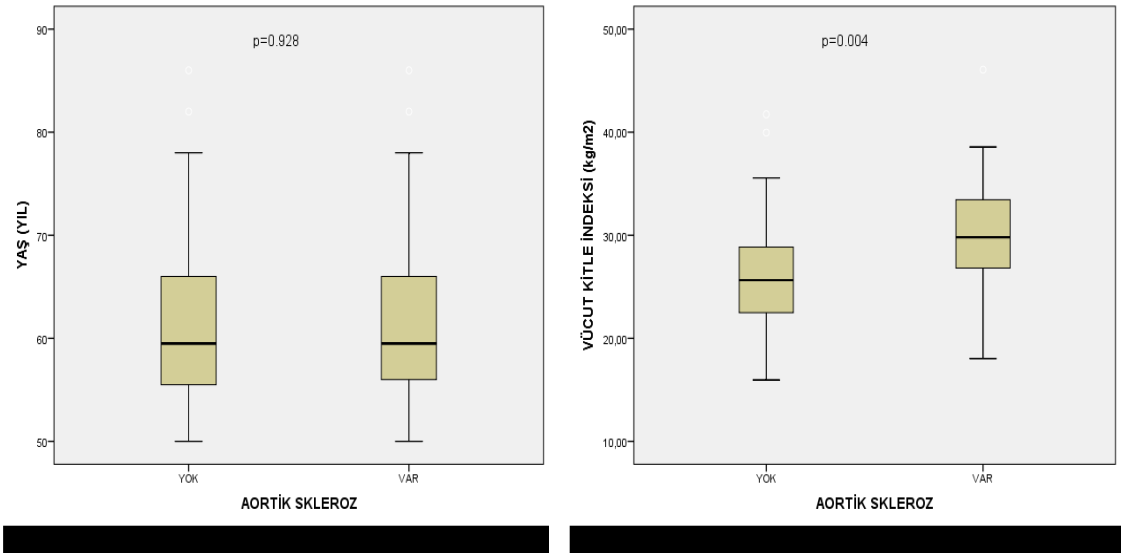
Değişkenler		
	OR (95% CI)	**p değeri**
Vücut Kitle İndeksi	-0.083 (-0.495-0.164)	0.405
Kan Üre Nitrojeni	0.075 (0.024-0.324)	0.011*
LDL	0.014 (-0.011-0.086)	0.232
Ürik Asit	0.600 (0.05-2.166)	0.027*
C Reaktif Protein	0.134 (-0.22-0.635)	0.088
Periaortik Adipoz Doku Hacmi	0.241 (0.143-0.946)	0.001*

Tablo 4. Aortik Skleroz Öngördürücülerinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi

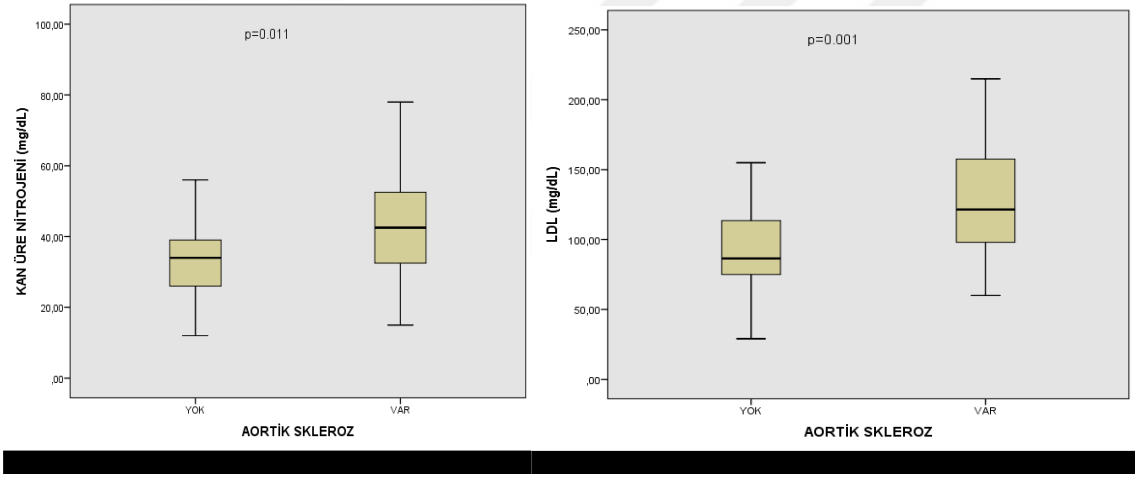
Aortik velosite ile bazal özellikler arasındaki korelasyonların incelendiği analiz sonucunda da aortik velosite ile kan üre nitrojeni (r: 0.247, p=0.027), ürik asit (r: 0.308, p=0.005) ve periaortik adipoz doku hacmi (r: 0.448, p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 5,9.10,11).

	r Değeri	P Değeri
Yaş (yıl)	0.076	0.504
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	0.211	0.060
Beyaz Küre Sayısı (x10^9/L)	-0.087	0.442
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	0.083	0.465
Serum kreatinin (mg/dL)	0.175	0.120
Kan Üre Nitrojeni (mg/dL)	0.247	0.027*
Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk)	-0.038	0.738
LDL (mg/dL)	0.155	0.169
C Reaktif Protein (mg/L)	0.092	0.415
Ürik asit (ng/mL)	0.308	0.005*
Periaortik Adipoz Doku Hacmi	0.448	<0.001*

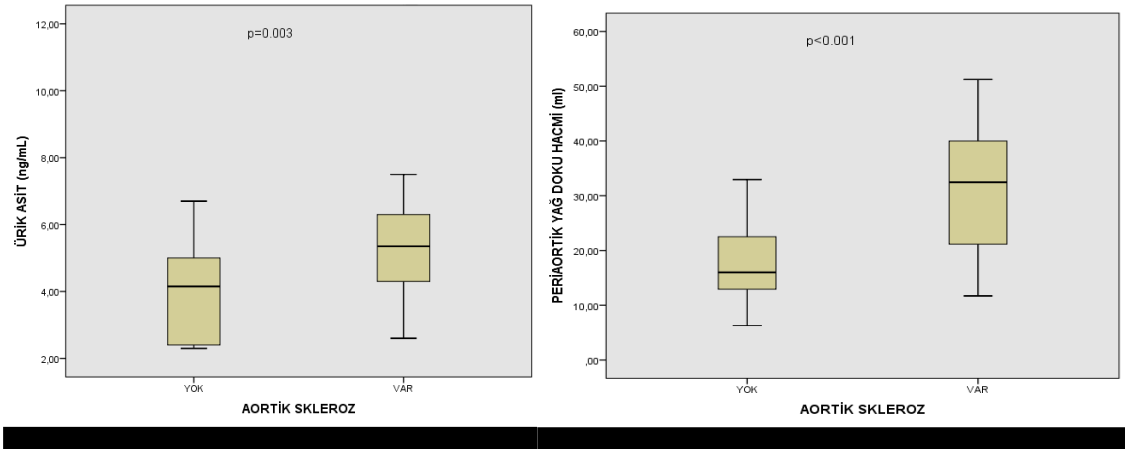
Tablo 5. Aortik Velositenin Bazal Özelliklerle Korelasyon Analizi



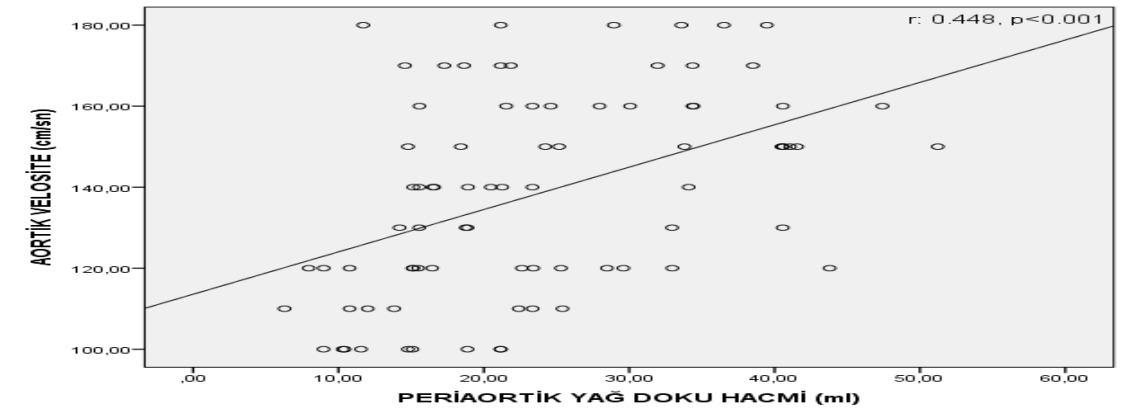
Tablo 6. Aortik sklerozun yaş ve VKİ değerine göre dağılımı



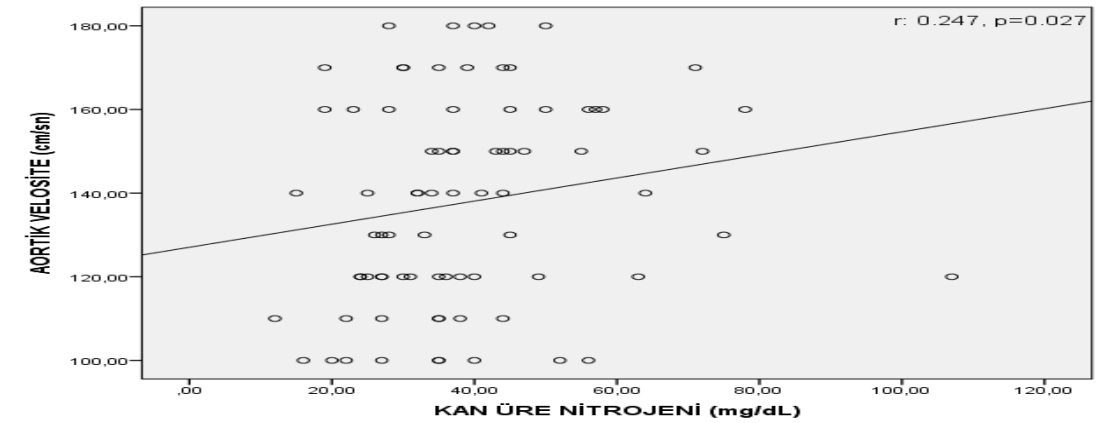
Tablo 7. Aortik sklerozun kan üre nitrojen ve LDL değerlerine göre dağılımı



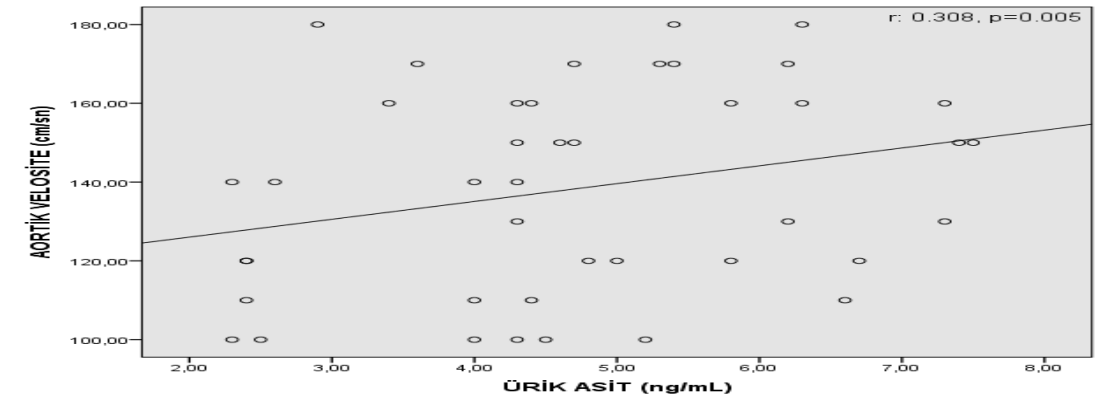
Tablo 8. Aortik sklerozun preiaortik yağ dokusu volümü ve ürik asit değerine göre dağılımı



Tablo 9. Periaaortik yağ dokusu hacmi ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi



Tablo 10. Kan üre nitrojeni ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi



Tablo 11. Ürik asit ve aortik velosite arasındaki korelasyon analizi

5.TARTIŞMA

Yağ dokusunun arttığı ve azaldığı durumlar patolojik olup hiperlipidemi, insülin direnci, tip2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok metabolik hastalık ile doğrudan ilişkilidir. Yağ dokusunun, salğıladığı adipokinlerin miktarındaki değişiklikler sonucunda bu hastalıkların patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (18,19).

Subkutan yağ dokusu toplam vücut yağ deposunun büyük bölümünü oluşturmasına rağmen; viseral yağ dokusu ateroskleroz ve insülin direnci patofizyolojisiyle ilgili salgılama fonksiyonuna sahiptir (22-25). Viseral yağ dokusunun kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren kanıtlar her geçen gün artmaktadır (26,27).

Günümüzde kardiyovasküler bir risk faktörü olarak kabul edilen metabolik sendromun tanı kriterlerinden olan abdominal yağlanmanın pratik bir ölçümü sayılan bel çevresi değerlerinin aslında her zaman gerçeği yansıtmadığı, bize subkutan yağ dokusu ile viseral yağlanmanın ayrımını yapma konusunda yardımcı olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu durum araştırmacıları bel çevresi ölçümü yerine kullanılabilecek daha değerli bir marker bulmaya yönlendirmiştir.

Yapılan çalışmalarda periaortik yağ dokusu volümü ile metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (178). Bir endokrin organ olarak tasvir edilen perivasküler yağ dokusunun, komşu damar duvarında ateroskleroz gelişimine neden olduğu ve salgıladığı inflamatuar mediatörler aracılığıyla ile kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda aktif bir role sahip olduğu savunulmuştur (179).

Aort kapak sklerozunun önemli bir hemodinamik sonuç doğurmadığı durumda kardiyovasküler olay riskini arttırıp arttırmadığı Otto ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır(176). 65 yaş üstü 5888 kişinin ortalama 5.5 yıl izlendiği bu randomize çalışmada aort kapak sklerozu bulunanların bulunmayanlara göre artmış kardiyovasküler olay ve ölüm riskine sahip oldukları gösterilmiştir. (176,179)

FDA şimdiye kadar skerotik aort kapak hastalığında herhangi bir medikal tedavi protokolüne onay vermemiştir fakat yapılan bazı çalışmalarda medikal tedavinin aort kapak sklerozunun ilerlemesini yavaşlattığı savunulmuştur. 2 retrospektif (163,164) ve bir prospektif (165) çalışmada statin tedavisinin sklerozun progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiş; fakat bu etki tam olarak plazma lipid düzeylerindeki azalma ile açıklanamamıştır (163,164,165,176,179).

Perivasküler yağ dokusunun komşu damar duvarı üzerindeki aterosklerotik etkileri ve ateroskleroz ile aortik skleroz patofizyolojisindeki benzerlikler göz önünde

bulundurulduğunda; periaortik yağ dokusunun sklerotik aort kapak oluşumunda hem direkt etkisi olabileceği (lokal ve sistemik inflamatuar yanıttan dolayı) hem de ortak risk faktörlerinden dolayı, birbirlerinin gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesini aklımıza getirmiştir. Bu ihmal edilmiş dokunun vasküler ve metabolik etkisi, onun metabolik ve kardiyovasküler 'marker' olarak işe yarayabileceğini düşündürmüştür (176,179).

Hipertansiyon, diyabet, sigara içimi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin aortik stenoz ile ilişkisi önceki çalışmalarda gösterilmiştir (119,120,180,181). Bizim çalışmamızda mevcut bu risk faktörleriyle sklerotik aort kapak arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışma populasyonunun sayısının az olması bunda etkin olmuş olabilir.

Yang N. ve ark.nın, 1260 hastayı içeren aortik skleroz ve lipoproteinler arasındaki ililşkiyi inceleyen çalışmalarında aortik skleroza sahip hasta grubunda LDL anlamlı şekilde kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde LDL (126.5±40.16 vs. 96.27±39.84 mg/dL, p=0.001) düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur fakat yapılan çoklu regresyon analizinde LDL istatiksel anlamını kaybetmiştir (182) (OR: 0.014, 95% CI: (-0.011-0.086, p=0.232).

Demir B ve ark.larının (183) oksidatif stress ve endotel disfonksiyonu ile ilşikisi olan ürik asidin kalsifik aort darlığı ile ilişkisini araştıran 64 hastayı içeren çalışmalarında, ürik asit seviyesi yüksekliği ile kalsifik aort darlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde ürik asit seviyesi ile sklerotik aort kapağı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (6.76±1.87 vs. 5.71±1.10 ng/mL, p=0.003). Koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkili bulunan kan üre nitrojeni yüksekliği (182) çalışmamızda sklerotik aort kapak grubunda istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (42.42±13.55 vs. 34.70±13.07 mg/dL, p=0.011). Bu anlamlı yükseklik ortak etyopatogenez düşünülünce kan üre nitrojeni yüksekliği ile sklerotik aort kapağı arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Aortik velosite ile bazal özellikler arasındaki korelasyonların incelendiği analiz sonucunda da aortik velosite ile kan üre nitrojeni (r: 0.247, p=0.027) ve ürik asit düzeyleri (r: 0.308, p=0.005) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Brinkly T ve arkadaşlarının (184), 435 hastayı içeren, periaortik yağ dokusunun kardiyak risk üzerindeki ilişkisini araştıran çalışmalarında yüksek kardiyovasküler riske sahip olanlarda periaortik yağ dokusu volümü anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($P < 0.05$).

Efe D. ve ark.larının (185) 323 hastayı içeren koroner arter hastalığı ve periaortik yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında periaortik yağ dokusu ve koroner arter hastalığı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Maurovic P. Ve ark.larının (186) perikoroner yağ dokusu volümü koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştıran 342 hastayı kapsayan çalışmalarında perikoroner yağ doku volümü aterosklerotik koroner damarlarda anlamlı yüksek bulunmuştur ($P<0.001$).

Rossi A. Ve ark.larının(187) aortik skleroz ve koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi değerlendiren 675 hastayı içeren çalısmalarında da aortik skleroz ile koroner arter hastalığı arasında istatiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (95% CI 8.1 63.6 $p<0.0001$).

Benzer yapılan birçok çalışmada perivasküler yağ dokusu ile ateroskleroz arasında anlamlı ilişki gözlemlenmiştir. Bu noktada, ateroskleroz ve sklerotik aort kapak oluşumunda ortak risk farktörlerinin olması, periaortik yağ dokusu hacmi ile aortik skleroz arasında ilişki olabileğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda aortik kapak sklerozu olan grupta kontrol grubuna göre periaortik yağ dokusu hacmi anlamlı şekilde daha yüksek ölçülmüştür (30.12 ± 10.33 vs. 17.54 ± 6.41 ml, $p<0.001$). Yapılan çoklu regresyon analizi sonucunda ise periaortik yağ dokusu hacminin (OR: 0.241, 95% CI: 0.143-0.946, $p=0.001$) aortik skleroz varlığının bağımsız öngördürücülerinden olduğu ilk kez saptanmıştır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada aortik kapak sklerozu ile periaortik yağ dokusu hacmi arasındaki ilişki ilk kez ortaya konulmuştur. Çalışma sonucunda aortik kapak sklerozunun etyolojinde katkısı olan diğer değişkenlerdenden bağımsız olarak periaortik yağ dokusu hacmi ile sklerotik aort kapak oluşumu arasında bağımsız bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar periaortik yağ dokusunun komşu aortik kapak dokusunda skleroz gelişimi üzerinde direkt ya da indirekt etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Periaortik yağ dokusu ile komşu aortik kapakta meydana gelen sklerotik değişiklikler arasındaki ilişkinin net biçimde ortaya konulabilmesi için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilişkinin net biçimde ortaya konulması yaşlanan toplumlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kalsifik aort kapak hastalığının önlenmesi veya yavaşlatılmasına yönelik yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Grundy SM *et al.* (2004) Definition of metabolic syndrome: report of theNationalHeart theNationalHeart,Lung,and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition.*Circulation* 109: 433– 438

2. Carr DB *et al.* (2004) Intra-abdominal fat is a majordeterminant of the National Cholesterol Educati on Program Adult Treatment Panel III criteria for themetabolic syndrome. *Diabetes* 53: 2087–2094

3. Kershaw EE *et al.* (2004) Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548–2556

4. Dusserre E *et al.* (2000). Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytesin human subcutaneous and visceral adipose tissues.*Biochim Biophys Acta* 1500: 88–96

5. Wajchenberg BL (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome.*Endocr Rev* 2: 697–738

6. Sharma AM (2004) Mediastinal fat, insulin resistance,and hypertension. *Hypertension* 44**:** 117–11849.

7. Stewart BF, Siscovick D, Lind B, Gardin J, Gottdiener J, Smith V, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve diseasecardiovascular health study. J Am Coll Cardiol 1997;29:630-4.

8.Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderlyan echocardiographic study of a random population sample. J Am Coll Cardiol 1993;21:1220-5.

9.Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999;341:142-7.

10.Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus, and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. Am J Cardiol 1987;59:998-9.

11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640–5.

12. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007; 153: 907–17.

13. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22: 1311–9.

14. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. Obes Rev. 2007; 8: 253–61.

15. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, et al. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24: 595–603

16. Sonisky A,Gagnan AM. Clinical İmplications of Adipose Tissue. Canadian Journal of Diabetes 2002; 26(3):232-40

17. Wisse BE, Kim F, Swartzt MW. Physiology An İntegrity view of obesity. Science 2007; 318: 928-9

18. Rayhurn p, Bing C, Wodd IS. Adipose tissue and adipokinesis-energy regulation from the human perspective. J Nutr 2006;136;1935-9

19. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. Obes Res 2003;11(6):699-708
20. Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. A role for periadipocytes as macrofage-like cells. FASEB J 1999;13(2):305-12
21. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004; 92:347-355.
22. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64:355-365
23. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. Curr Diabetes Rev. 2006; 2: 367-373.
24. Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome? CurrPharm Des. 2007; 13: 2169-2175.
25. Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Relationship between metabolic syndrome and early stage coronary atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2007; 14: 294-302.
26. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb. 2005; 12: 295-300.
27. Kortelainen ML. Myocardial infarction and coronary pathology in severely obese people examined at autopsy. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26: 73-79.
28. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. Cytokine. 2005; 29:251-255.
29. Erinca EC, Bakkar W,Smulders YM, Serne EH,Yudkins JS:Regulation of vasculer functions and insulin sensivity by adipose tissue:focus on perivasculer adipose tissue.micocirculation, 2007;14:389-402
30. Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM: Do cardiac and peri- vascular adipose tissue play a role in atherosclerosis ? Curr Diab Rep, 2008; 8: 20-24
31.Gollasch M, Dubrovska G: Paracrine role for periadventi- tial adipose tissue in the regulation of arterial tone. Trends Pharmacol Sci, 2004; 25: 647-653
32. Thalmann S, Meier CA: Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. Cardiovasc Res, 2007; 75: 690- 701
33. Vela D, Buja LM, Madjid M, Burke A, Naghavi M, Will- erson JT, Casscells SW, Litovsky S: The role of periadven- titial fat in atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med, 2007; 131: 481-487
34. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of highfat feeding. Circ Res. 2009; 104: 541–9.
35. Galvez-Prieto B, Bolbrinker J, Stucchi P, et al. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue. J Endocrinol. 2008; 197: 55–64
36. Fluchter S, Haghi D, Dinter D, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. Obesity. 2007; 15: 870–8
37.Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opin Biol Ther, 2003; 3:705-713.
38. Chen X.D, Lei T, Xia T, Gan L, Yang Z.Q. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor-alpha in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. Diabetes Obes Metab, 2004; 6:271-279.
39. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-432.
40. Scherer PE, Williams S, Flogiano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively by adipocytes. J Biol Chem 1995;270:26746–26749.

41.Matsuzawa Y.Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease Atherosclerosis Supplements 2005;67–14.
42.Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002;8:1288-1295.
43. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. Endocr Rev 2005;26:439-451.
44. Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2009; 13; 107-109.
45. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Adipocytederived
plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation in class A scavenger receptors expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation 2001;103:1057-1063.
46.Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2714-2718.
47. Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL, Scherer PE. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. Diabetologia 2011;54:2515-2524.
48. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. Hepatology. 2004; 40:177-84.
49. Chinetti G, Zawadski C, Fruchart J.C, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPARalpha, PPARgamma, and LXR. Biochem Biophys Res Commun. 2004;314:151-58.
50. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yashino, G. Serum adiponectin is associated with high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein particle size in young healthy men. Metabolism, 53 (5), 589-593, 2004.
51. Berg, A.H, Combs, T.P, Scherer P.E. ACRP30/ adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends in Endocrinology and Metabolism; 13: 84-89, 2002.
52. Chen H, Montagnani M, Funahashi T. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. J Biol Chem 2003; 278:45021-45026.
53. Ashley EA, Powers J, Chen M, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. Cardiovasc Res 2005;65:73-82.
54. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insülin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. Regul Pept 2005;132:27-32.
55.Kralisch S, Klein J, Bluther M, et al. Therapeutic perspectives of adi pocytokines. Expert Opin Pharmocother 2005;6:863-72.
56.Sönmez B. (2008). ―Plazma Adiponektin Düzeyi ve Diger İnsülin Rezistansı Parametreleri ile Mide Kanseri Arasındaki İliski, Uzmanlık Tezi.
57. Zulet Ma, Puchau B, Navarro C. Inflamotory biomarkers. The link between obesity and associated pathologies. Nutr Hosp 2007;22:511-27.
58.de Maat M.P, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. Atherosclerosis, 1996;121:185-91.
59. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. J Thromb Haemost, 2004;2:1453-59.
60. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissuederived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;285:E257-533.

61. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425-432.
62. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. Endocrinology 2004;14:52273-52282.
63. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. Science 1995;269:546-549.
64. Chen G, Koyama K, Yuan X, Lee Y, Zhou YT, O'Doherty R, Newgard CB, Unger RH. Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy. Proc Natl Acad Sci USA. 1996 10;93(25):14795-14799.
65. Orci L, Cook WS, Ravazzola M, Wang MY, Park BH, Montesano R, Unger RH. Rapid transformation of white adipocytes into fat-oxidizing machines. Proc Natl Acad Sci USA. 2004 17;101(7):2058-2063.
66. Vazquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. Arch Med Res 2008;39:715-728.
67. Coppari R, Bjorbaek C. Leptin revisited: its mechanisms of action and potential for treating diabetes. Nat Rev Drug Discov 2012;11:692-708
68. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J 1998;12:57-65.
69. Konstantidines S, Schafer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism of atherothrombotic disease in obesity. J Clin Invest 2001;108:1533-1540.
70. Wolk R, Berger P, Lennon R.J. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2004; 44:1819-1824.
71. Tayfur Ö. Yağlı Karaciğer Hastalarının Metabolik Sendrom Kriterleri Yönünden HCV Enfeksiyonu Olanlarla Karşılaştırılması. 2008, Hacettepe Üniversitesi, iç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 81 sayfa, İstanbul.
72. Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2009; 13; 107-109.
73. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001;409:307-312.
74. Verma S, Li SH,Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine–endothelial interaction. Circulation 2003;108:736-740.
75. Kusminski CM, Meternan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insülin resistance and Type II diabetes. Clinical Science 2005;109:243-256.
76. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796-1808.
77. Lumeng C, Bodzin J, Saltiel A. Obesity induces phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest 2007;117:175-184.
78. Male D, Cooke A, Owen M, Trowsdale J, Champion B. Advanced Immunology, St Louis, .V. Mosby, 1996.
79. Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Vila-Bedmar R, et al. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. J Anim Sci 2008;86:E94-104.
80. Romanatto T, Roman EA, Arruda AP, et al. Deletion of the tumor necrosis factor-α receptor 1 (TNFR1) protects against diet-induced obesity by means of increased thermogenesis. J Biol Chem 2009;284:36213-36222.
81. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity linked-insulin resistance. Science 1993;259:87-91.

82. Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. C R Seances Soc Biol Fil 1995; 7:485-496.
83. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005;307:426-430.
84. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity type 2 diabetes mellitus insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systematic review. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:515-527.
85. Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2008;1783:886-895.
86. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;290:E1253-1261.
87. De Souza Batista C.M, Yang R.Z, Lee M.J, Glynn N.M, Yu D.Z, Pray J. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes 2007; 56: 1655-1661.
88. Tan B.K, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K.C, O'Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. Diabetes 2008; 57: 801-808.
89. Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. Acta Pharmacol Sin 2011;32:873878.
90. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. FASEB J 2001;15:2727-2729.
91. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. J Clin Invest. 1995;95(3):948-953.
92. Forrester T, McFarlane-Anderson N, Bennet F, Wilks R, Puras A, Cooper R, Rotimi C, Durazo R, Tewksbury D, Morrison L. Angiotensinogen and blood pressure among blacks: findings from a community survey in Jamaica. J Hypertens. 1996;14(3):315- 321.
93. Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A, and Cassis LA. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure inmice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2012;302:R244-R251.
94. Juan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. Diabetologia 1991;34:457-462.
95. Appel SJ, Harrell JS, Davenport ML. Central obesity, the metabolic syndrome and plasminogen activator inhibitor-1 in young adults. J Am Acad Nurse Pract 2005;17:535-541.
96. Siklova-Vitkova M, Klimcakova E, Polak J, Kovacova Z, Tencerova M, Rossmeislova L, et al. Adipose tissue secretion and expression of adipocyte-produced and stromavascular fraction-produced adipokine vary during multiple phases of weightreducing dietary intervention in obese women. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1176-1181.
97. Gurlek A, Bayraktar M, Kirazli S: Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. Diabetes Care. 2000;23(1):88-92.
98. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 2002;51:1131-1137.

99. Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE. Hyperglycemia induced production of acute phase reactants in adipose tissue. J Biol Chem 2001;276:42077-42083.
100. Poitou C, Viguerie N, Cancello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, Coussieu C, Gauthier E, Courtine M, Zucker JD, et al. Serum amyloid A: production by human white adipocytes and regulation by obesity and nutrition. Diabetologia 2005;48:519- 528.
101. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, Pepine CJ, et al. Serum amyloid A as a predictor of coronary heart disease and cardiovascular utcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004;109:726-732.
102. Ogasawara K, Mashiba S, Wada Y, et al. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary artery disease. Atherosclerosis 2004;174:349–56.
103. King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2011;22:302-307.
104. Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensititizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10610-10615.
105. Chang HM, Lee HJ, Park HS, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modifications by insulin resistance. Obesity 2010;18:2105-2110.
106. Kloting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. Diabetologia 2011;54:1819-1823.
107. Kloting N, Graham TE, Berndt J, et al. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intraabdominal
obesity fat mass. Cell Metab 2007;6:79-87.
108. Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol binding protein 4 contributes to insülin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. N Engl J Med 2006;354:2552-2563.
109. Hammarstedt A, Graham TE, Kahn BB. Adipose tissue dysregulation and reduced insulin sensitivity in non-obese individuals with enlarged abdominal adipose cells. Diabetol Metab Syndr 2012 19;4(1):42. doi: 10.1186/1758-5996-4-42.
110 . Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, et al. Specific recruitment of antigenpresenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. J Exp Med 2003;198:977-985.
111. Goralski KB,McCarthy TC, Hanniman EA, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. J Biol Chem 2007;282:28175- 28188.
112. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi FN, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1adypocytes. FEBS Lett 2008;582:573-578.
113. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. Diabetes 2009;58:2731-2740.
114. Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV. PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal differentiative activity. Experimental eye research. 1991;53(3):411-4.
115. Yüksel R. Homozigot Hbss Erişkin Orak Hücre Anemili Hastalarda Serum PEDF Düzeyleri ile hsCRP Arasındaki ilişkinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, 2014
116. Faggiano P,Antonini-Canterin F,Erlicher A., Progression of Aortic Valve Sclerosis to Aortic Stenosis. The American Journal of Cardiology Vol. 91 Jan 1,2003: pp 99-101

117. Emile R. Mohler III MD.,Mechanisms of aotic valva calsification.,The American Journal of Cardiology.,Vol 94,Issue 11, 1 December 2004, pages 1396-1402
118.Tezel T.Kalp Kapak Hastalıkları:Nobel Tıp Kitabevleri. 1.Baskı; 2005:115-147
119. Mohler E.R., III, Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification?. *Lancet* (2000) 356 : pp 524-525.
120. Lindroos M., Kupari M., Valvanne J., Strandberg T., Heikkila J., Tilvis R., Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* (1994) 15 : pp.865-870.
121.S.A. Strickberger, S.P. Schulman and G.M. Hutchins, Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease, *Am J Med* 82 (1987), pp. 953–956.
122.S. Palta, A.M. Pai, K.S. Gill and R.G. Pai, New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention, *Circulation* 101 (2000), pp. 2497–2502.
123. *Tedgui A., Mallat Z., Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. Circ Res (2001) 88 : pp 877-887.*
124. Harish R, James A, Nivedita C, Adverse Outcome in Aortic Sclerosis Is asociated With Coronary Artery Disease and Inflamation,JACC,2004,Vol 43,pp 169-175
125. L. Wallby, B. Janerot-Sjoberg, T. Steffensen and M. Broqvist, T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves, *Heart* 88 (2002), pp. 348–351.
126. C.M. Otto, J. Kuusisto, D.D. Reichenbach, A.M. Gown and K.D. O'Brien, Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies, *Circulation* 90 (1994), pp. 844–853
127. C.N. Shahi, N.K. Ghaisas, M. Goggins, B. Foley, P. Crean, D. Kelleher and M. Walsh, Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in patients with nonrheumatic aortic stenosis, *Am J Cardiol* 79 (1997), pp. 980–982.
128. N.K. Ghaisas, J.B. Foley, D.S. O'Briain, P. Crean, D. Kelleher and M. Walsh, Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease *Cardiol* **3**6: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement, *J Am Coll* (2000), pp. 2257–2262.
129. A.M. Muller, C. Cronen, L.I. Kupferwasser, H. Oelert, K.M. Muller and C.J. Kirkpatrick, Expression of endothelial cell adhesion molecules on heart valves: upregulation in degeneration as well as acute endocarditis, *J Pathol* 191 (2000), pp. 54–60
130. B. Jian, N. Narula, Q.Y. Li, E.R. Mohler III and R.J. Levy, Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis, *Ann Thorac Surg* 75 (2003), pp. 457– 465
131. K. Hishikawa, T. Nakaki and T. Fujii, Transforming growth factor-beta(1) induces apoptosis via connective tissue growth factor in human aortic smooth muscle cells, *Eur J Pharmacol* 385 (1999), pp. 287–290
132. L.F. Bonewald, Regulation and regulatory activities of transforming growth factor beta, *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 9 (1999), pp. 33–44.
133. J.S. Munger, J.G. Harpel, P.E. Gleizes, R. Mazzieri, I. Nunes and D.B. Rifkin, Latent transforming growth factor-beta: structural features and mechanisms of activation, *Kidney Int* 51 (1997), pp. 1376–1382.
134. J.P. Annes, J.S. Munger and D.B. Rifkin, Making sense of latent TGFbeta activation, *J Cell Sci* 116 (2003) (pt 2), pp. 217–224
135. E.R. Mohler, M.K. Chawla, A.W. Chang, N. Vyavahare, R.J. Levy, L. Graham and F.H. Gannon, Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves, *J Heart Valve Dis* 8 (1999), pp. 254–260
136. L.L. Demer, Lipid hypothesis of cardiovascular calcification, *Circulation* 95 (1997), pp. 297–298.
137. L.L. Demer, Cholesterol in vascular and valvular calcification, *Circulation* 104 (2001), pp. 1881–1883

138. S. Sarig, T.A. Weiss, I. Katz, F. Kahana, R. Azoury, E. Okon and H. Kruth, Detection of cholesterol associated with calcium mineral using confocal fluorescence microscopy, *Lab Invest* 71 (1994), pp. 782–787
139. M. Olsson, J. Thyberg and J. Nilsson, Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999), pp.1218–1222.
140. D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, *Nat Med* 8 (2002), pp. 1211–1215
141. N.M. Rajamannan, M. Subramaniam, M. Springett, T.C. Sebo, M. Niekrasz, J.P. McConnell, R.J. Singh, N.J. Stone, R.O. Bonow and T.C. Spelsberg, Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve, *Circulation* 105 (2002), pp. 2660–2665
142. K.E. Watson, K. Bostrom, R. Ravindranath, T. Lam, B. Norton and L.L. Demer, TGF-β1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify, *J Clin Invest* 93 (1994), pp. 2106–2113.
143. F. Parhami, K. Bostrom, K. Watson and L.L. Demer, Role of molecular regulation in vascular calcification, *J Atheroscler Thromb* 3 (1996), pp. 90–94.
144. Z.S. Galis and J.J. Khatri, Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly, *Circ Res* 90 (2002), pp. 251–262.
145. K. Brew, D. Dinakarpandian and H. Nagase, Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function, *Biochim Biophys Acta* 1477 (2000), pp. 267–283.
146.Z.S. Galis, G.K. Sukhove, M.W. Lark and P. Libby, Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix-degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques, *J Clin Invest* 94 (1994), pp. 2493–2503.
147. P. Carmeliet, L. Moons, R. Lijnen, M. Baes, V. Lemaitre, P. Tipping, A. Drew, Y. Eeckhout, S. Shapiro, F. Lupu and D. Collen, Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation, *Nat Genet* 17 (1997), pp. 439– 444
148.M.E. Edep, J. Shirani, P. Wolf and D.L. Brown, Matrix metalloproteinase expression in nonrheumatic aortic stenosis, *Cardiovasc Pathol* 9 (2000), pp. 281–286
149.B. Jian, P.L. Jones, Q. Li, E.R. Mohler III, F.J. Schoen and R.J. Levy, Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis, *Am J Pathol* 159 (2001), pp. 321–327
150.S. Rajagopalan, X.P. Meng, S. Ramasamy, D.G. Harrison and Z.S. Galis, Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro Implications for atherosclerotic plaque stability, *J Clin Invest* 98 (1996), pp. 2572–2579
151.A.M. Romanic and J.A. Madri, The induction of 72-kD gelatinase in T cells upon adhesion to endothelial cells is VCAM-1 dependent, *J Cell Biol* 125 (1994), pp. 1165–1178.
152. E.J. Mackie and S. Ramsey, Modulation of osteoblast behaviour by tenascin, *J Cell Sci* **1**09 (1996) (pt 6), pp. 1597–1604.
153.P.L. Jones, F.S. Jones, B. Zhou and M. Rabinovitch, Induction of vascular smooth muscle cell tenascin-C gene expression by denatured type I collagen is dependent upon a beta3 integrin-mediated mitogen-activated protein kinase pathway and a 122-base pair promoter element, *J Cell* ***Sci*** **112** (1999) (pt 4), pp. 435–445
154. E.R. Mohler, F.H. Gannon, C. Reynolds, R. Zimmerman, M.G. Keane and F.S. Kaplan,Bone formation and inflammation in cardiac valves, *Circulation* 103 (2001), pp. 1522–1528.
155.G. Karsenty, The complexities of skeletal biology, *Nature* 423 (2003), pp. 316–318.
156.E.R. Mohler, L.P. Adam, P. McClelland, L. Graham and D.R. Hathaway, Detection of osteopontin in calcified human aortic valves, *Arterioscler Thromb Vasc* ***Biol*** **17** (1997), pp. 547–552.

157.K.D. O'Brien, J. Kuusisto, D.D. Reichenbach, M. Ferguson, C.M. Giachelli, C.E. Alpers and C.M. Otto, Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions, *Circulation* 92 (1995), pp. 2163–2168.
158.S.S. Srivatsa, P.J. Harrity, P.B. Maercklein, L. Kleppe, J. Veinot, W.D. Edwards, C.M. Johnson and L.A. Fitzpatrick, Increased cellular expression of matrix proteins that regulate mineralization is associated with calcification of native human and porcine xenograft bioprosthetic heart valves, *J Clin Invest* 99 (1997), pp. 996–991009.
159.H.P. Gerber, T.H. Vu, A.M. Ryan, J. Kowalski, Z. Werb and N. Ferrara, VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation, *Nat Med* **5** (1999), pp. 623–628.
160.A. Montero, Y. Okada, M. Tomita, M. Ito, H. Tsurukami, T. Nakamura, T. Doetschman, J.D. Coffin and M.M. Hurley, Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation, *J Clin Invest* 105 (2000), pp. 1085–1093
161.K.D. O'Brien, D.M. Shavelle, M.T. Caulfield, T.O. McDonald, K. Olin-Lewis, C.M. Otto and J.L. Probstfield, Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma, *Circulation* 106 (2002), pp. 2224–2230
162.Otto M,Why Is Aortic Sclerosis Associated With Adverse Clinic Outcomes?, JACC, 2004,vol 43,No 2, pages 176-178.
163.G.M. Novaro, I.Y. Tiong, G.L. Pearce, M.S. Lauer, D.L. Sprecher and B.P. Griffin, Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis, *Circulation* 104 (2001), pp. 2205–2209.
164.W.S. Aronow, C. Ahn, I. Kronzon and M.E. Goldman, Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons, *Am J Cardiol* 88 (2001), pp. 693–695
165.M.F. Bellamy, P.A. Pellikka, K.W. Klarich, A.J. Tajik and M. Enriquez-Sarano, Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community, *J Am Coll Cardiol* 40 (2002), pp. 1723–1730
166. D.M. Shavelle, J. Takasu, M.J. Budoff, S. Mao, X.Q. Zhao and K.D. O'Brien, HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium, *Lancet* 359 (2002) (9312), pp. 1125–1126.
167. K. Pohle, R. Maffert, D. Ropers, W. Moshage, N. Stilianakis, W.G. Daniel and S. Achenbach, Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors, *Circulation* 104 (2001), pp. 1927–1932.
168. S. Bellosta, D. Via, M. Canavesi, P. Pfister, R. Fumagalli, R. Paoletti and F. Bernini, HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998), pp. 1671–1678
169.U. Ikeda, M. Shimpo, R. Ohki, H. Inaba, M. Takahashi, K. Yamamoto and K. Shimada, Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells, *Hypertension* 36 (2000), pp. 325–329
170.Z. Luan, A.J. Chase and A.C. Newby, Statins inhibit secretion of metallo-proteinases-1,-2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages,
Arterioscler Thromb Vasc Biol 23 (2003), pp. 769–775
171. G. Mundy, R. Garret, S. Harris, J. Chan, D. Chen, G. Rossini, B. Boyce, M. Zhao and G. Gutierrez, Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins, *Science* 286 (1999), pp. 1946–1949
172.K.A. Chan, S.E. Andrade, M. Boles, D.S. Buist, G.A. Chase, J.G. Donahue, M.J. Goodman, J.H. Gurwitz, A.Z. LaCroix and R. Platt, Inhibitors of hydroxymethylglutarylcoenzyme A reductase and risk of fracture among older women, *Lancet* **355** (2000), pp. 2185–2188.

173.S.R. Cummings and D.C. Bauer, Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture?, *JAMA* 283 (2000), pp. 3255–3257.
174.T.P. van Staa, S. Wegman, F. de Vries, B. Leufkens and C. Cooper, Use of statins andrisk of fractures, *JAMA* 285 (2001), pp. 1850–1855.
175.Frank S,Johnson A,Ross J.Natural History of Aortic Stenosis. Br Heart J 1973;35:41-6
176. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med 1999;341:142-7.
177. Adler Y., Levinger U., Koren A., Tanne D., Fink N., Vaturi M., Iakobishvili Z., Battler A., Zelikovski A., Sagie A., Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis . *Am J Cardiol* (2000) 86 : pp 1102-1105 .

178. Yun CH, Longenecker CT, Chang HR, Mok GS. The association among peri-aortic root adipose tissue, metabolic derangements and burden of atherosclerosis in asymptomatic population. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Jan-Feb;10(1):44-51. doi: 10.1016/j.jcct.2015.10.002. Epub 2015 Oct 22.

179. Kathryn A , Caroline S . Perivascular adipose tissue and vascular disease. Clin Lipidol. 2011 Feb; 6(1): 79–91.doi: 10.2217/clp.10.89

180. Howard E. , Venkatraman K. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. Journal of Chronic Diseases Volume 37, Issue 5, 1984, Pages 407-415

181. Emile R, Nicholas MD. Development and progression of aortic valve stenosis: Atherosclerosis risk factors—a causal relationship? a clinical morphologic study.Clinical Cardiology, Dec 1991, 10.1002/clc.4960141210.

182.Yang N,Zhang G,Li X,Zhou L. Correlation analysis between serum lipoprotein (a) and the incidence of aortic valve sclerosis. *Int J Clin Exp Med. 2015* Oct 15;8(10):19318-24. eCollection 2015

183. Demir B ,Çağlar IM,Uğurlucan M,Ozde C.The relationship between severity of calcific aortic stenosis and serum uric acid levels.*Angiology.2013 Feb;64(2):163.*183. Prem Kumar .T., 2Muthu kumaran.B. Blood Urea Nitrogen and Clinical Data Analysis Caronary Heart Disease in Nagapattinam District. International Journal of Current Advanced Research Vol.1, Issue, 2, pp.26 - 29, October, 2012

184.Brinkley TE,Leng X,Chughtai HL,Nicklas BJ. Periaortic fat and cardiovascular risk: a comparison of high-risk older adults and age-matched healthy controls.*Int J Obes (Lond). 2014 Nov;38(11):1397-402. doi: 10.1038/ijo.2014.29. Epub 2014 Feb 14.*
185.Efe D,Aygün F,Ulucan Ş,Keser A. Relationship of coronary artery disease with pericardial and periaortic adipose tissue and their volume detected by MSCT. *Hellenic J Cardiol.2015Jan-Feb;56(1):44-54.*
186. Maurovich-Horvat P,Kallianos K,Engel LC,Szymonifka J. Relationship of thoracic fat depots with coronary atherosclerosis and circulating inflammatory biomarkers. *Obesity (Silver Spring). 2015 Jun;23(6):1178-84. doi: 10.1002/oby.21080. Epub 2015 May 9.*

187. Rossi A,Gaibazzi N,Dandale R,Agricola E,Moreo A. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease**.** *Int J Cardiol. 2014 Mar 15;172(2):364-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.024. Epub 2014 Jan 22.*