

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER KALSİYUM SKORU VE
SERUM KALSİYUM EĞİLİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF YAZGAN ARI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. EMRULLAH KIZILTUNÇ

ANKARA
NİSAN 2026

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER KALSİYUM SKORU VE
SERUM KALSİYUM EĞİLİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF YAZGAN ARI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. EMRULLAH KIZILTUNÇ

ANKARA
NİSAN 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve desteğiyle bana yol gösteren; tezimin planlanması ve yürütülmesinde değerli katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Emrullah Kızıltunç'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bir üyesi olmaktan onur duyduğum Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında, uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Rıdvan Yalçın olmak üzere; Prof. Dr. Adnan Abacı, Prof. Dr. Hüseyin Murat Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Cemri, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu, Prof. Dr. Gülten Taçoy, Prof. Dr. Asife Şahinarslan, Doç. Dr. Salih Topal, Doç. Dr. Emrullah Kızıltunç, Prof. Dr. Mehmet Kadri Akboğa, Doç. Dr. Burak Sezenöz, Doç. Dr. Serkan Ünlü, Doç. Dr. Mustafa Candemir ve Dr. Öğr. Üyesi Özden Seçkin'e teşekkür ederim.

Tez sürecindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Gürsel Biberoğlu'na ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Öktem'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu ve yoğun süreçte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; nöbetleri, klinik sorumlulukları ve asistanlık hayatının tüm zorluklarını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji kliniğinin tüm hemşire, teknisyen, sekreter ve sağlık çalışanlarına içtenlikle teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana inanan, beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olan, sevgi, şefkat ve ilgilerini asla esirgemeyen canım aileme; sevgili annem Sultan

Yazgan’a, sevgili babam Mustafa Yazgan’a ve değerli ablalarım sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Her koşulda bana inanan, desteğini ve sevgisini daima hissettiren, varlığıyla bana güç veren canım eşim Sercan Arı’ya sonsuz teşekkür ederim.

Bir kadın olarak özgürce var olabilmemize, çağdaş yaşamın ve bilimin ışığında eğitim alıp mesleğimizi icra edebilmemize olanak sağlayan, Türkiye Cumhuriyeti’nin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e saygı, minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Elif Yazgan Arı

Ankara, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Koroner Arterin Yapısı	5
2.1.1. Koroner Arteri Oluşturan Hücre Tipleri	5
2.1.1.1. Endotelyal Hücreler	5
2.1.1.2. Düz Kas Hücreleri	5
2.1.2. Koroner Arterin Katmanları	6
2.1.2.1. Tunica İntima	6
2.1.2.2. Tunica Media	6
2.1.2.3. Tunica Adventisya	7
2.2. Ateroskleroz	7
2.2.1. Aterosklerozun Tanımı	7
	3

2.2.2. Aterosklerozun Patofizyolojisi	7
2.2.3 Aterosklerozun Komplikasyonları	9
2.2.3.1. Arteriyel Stenoz ve Kronik Komplikasyonlar	9
2.2.3.2. Plak Bozulması ve Tromboz Mekanizmaları	9
A. Plak R��pt��r��	9
B. Y��zeyssel Erozyon	10
2.2.4. Subklinik Ateroskleroz	11
2.3. Ateroskleroz Risk Fakt��rleri	12
Değiştirilemeyen Risk Fakt��rleri	12
Değiştirilebilir Risk Fakt��rleri	12
2.4. Kalp Damar Hastalığı Risk Skorlama Y��ntemleri	13
2.5. Damarsal Kalsifikasyon	16
2.5.1. İntimal kalsifikasyon	16
2.5.2 Medial kalsifikasyon (M��nckeberg sklerozu)	17
2.5.3 Damarsal Kalsifikasyonda H��cresel ve Molek��ler Mekanizmalar	18
2.5.3.1 Y��ksek Fosfatlı Ortamlarda Damar D��z Kas H��crelerinin Fenotipik Farklılaşması	18
2.5.3.2. H��cre Dışı Vezik��ller.	20
2.5.3.3 Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi	20

2.5.3.4 Otofaji İnhibisyonu	21
2.5.3.5 Apoptozis	21
2.5.4 Damarsal Kalsifikasyonu Artıran Azaltan Faktörler	22
2.5.4.1 Kalsifikasyon İnhibitörleri	22
2.5.4.2 Kalsifikasyon Uyarıcıları	23
2.5.5 Damarsal Kalsifikasyonu Görüntüleme Yöntemleri	24
2.5.5.1 Bilgisayarlı Tomografi Koroner Anjiyografi (BTKA)	24
2.6. Serum Kalsiprotein Partikülleri ve Serum Kalsifikasyon Eğilimi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu	29
3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	29
3.3. Klinik Veri Toplama	30
3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi	31
3.5. Serum Kalsifikasyon Eğiliminin Ölçümü	31
3.6. Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi ve Kalsiyum Skoru	35
3.7. Kalp Damar Hastalığı Olayları Yönünden Takip	35
3.8. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
4.1. Hasta Özellikleri	38

4.2. Serum Kalsifikasyon Eğilim Değişkenleri ile Koroner Kalsiyum Skoru Arasındaki İlişki	40
4.3. KAK Gruplarına Göre Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerinin Karşılaştırması	41
4.4. ROC Analizi	44
4.5. Lojistik Regresyon Analizi	47
4.6. Serum Kalsifikasyon Değişkenleri ile Mineral Metabolizması Arasındaki İlişki	49
4.7. Koroner Anjiyografi, Revaskülarizasyon ve Uzun Dönem İzlem Bulguları	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64
8. ÖZET	74
9. SUMMARY	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Koroner Arter Tromboz Mekanizmaları	11
Şekil 2. Hiperfosfatemik Koşullar Altında Damar Düz Kas Hücreleri	19
Şekil 3. Temsili Hastalara Ait Serum Kalsifikasyon Eğrileri	34
Şekil 4. KAK Skoru = 0 Olan Hastaları Öngörmede Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Eğrileri.	46
Şekil 5. KAK Skoru >400 Olan Hastaları Öngörmede Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Eğrileri.	46

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Kalp Damar Hastalığı Risk Kategorileri	15
Tablo 2. Media ve İntima İle İlişkili Damarsal Kalsifikasyonların Temel Özellikleri	18
Tablo 3. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	39
Tablo 4. KAK Skoru ile Serum Kalsifikasyon Eğilim Değişkenleri Arasındaki Spearman İlişki Analizi	41
Tablo 5. KAK Skoruna Göre Gruplarda Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerinin Karşılaştırması	43
Tablo 6. Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Analizi Sonuçları	45
Tablo 7. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (n=269)	48
Tablo 8. Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin Magnezyum, Kalsiyum ve Fosfor ile Spearman İlişki Analizi	49
Tablo 9. T50 ₆₃₅ Gruplarına Göre Koroner Anjiyografi ve Revaskülarizasyon Bulguları	51

KISALTMALAR

ABI	: Ayak Bileği–Kol İndeksi
ACC	: American College of Cardiology (Amerikan Kardiyoloji Koleji)
AHA	: American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AKT/PKB	: Protein kinaz B
AMİ	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ASA	: Asetilsalisilik Asit
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein (Bone Morphogenetic Protein)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BTKA	: Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi
CABG	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi (Coronary Artery Bypass Grafting)
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DM	: Diyabetes Mellitus
DXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Çift enerjili X-ray absorbsiyometri)
EAA₅₅₀	: 550 nm dalga boyunda eğri altı alan
EAA₆₃₅	: 635 nm dalga boyunda eğri altı alan
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü-23
GA	: Güven aralđı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IVUS	: İntravasküler Ultrason
KAH	: Koroner arter hastalđı
KAKS	: Koroner arter kalsiyum skoru
KBH	: Kronik böbrek hastalđı
KPP I	: Birincil kalsiprotein partikülü
KPP II	: İkincil kalsiprotein partikülü
KPP	: Kalsiprotein partikülü
KVH	: Kalp damar hastalđı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)
MGP	: Matrix Gla protein
MMP	: Matrix metalloproteinaz
NETs	: Nötrofil Ekstrasellüler Tuzakları
NPD	: Negatif öngörü değeri
OCT	: Optik Koherens Tomografi
OPN	: Osteopontin
OR	: Odds ratio (olasılık oranı)

PI3K	: Fosfoinositid 3-kinaz
PKG	: Perkütan koroner girişim
PPD	: Pozitif öngörü değeri
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
ROC	: Receiver Operating Characteristic (Alıcı işlem karakteristiği)
RUNX2	: Runt-related transcription factor 2
SCORE2	: Systematic Coronary Risk Estimation 2
STEMI	: ST yükselmeli miyokard enfarktüsü
SVO	: Serebrovasküler olay
T50₅₅₀	: 550 nm dalga boyunda ölçülen T50 değeri
T50₆₃₅	: 635 nm dalga boyunda ölçülen T50 değeri
TNAP	: Dokuya özgü olmayan alkalın fosfataz
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VSMC	: Damar düz kas hücresi (Vascular Smooth Muscle Cell)

1. GİRİŞ

Kalp damar hastalıkları (KVH) dünya genelinde en sık ölüm nedenidir. 2017’de yaklaşık 18 milyon kişi KVH nedeniyle yaşamını kaybetmiştir.(1) Kalp damar hastalıkları Türkiye’de de temel ölüm nedenlerinden biridir.(2) Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2024 yılı ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde, aynı yıl gerçekleşen ölümlerin yaklaşık %36’sının dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı olduğu görülmektedir. Dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı ölümler içinde değerlendirildiğinde ise, ölümlerin %42,9’unun iskemik kalp hastalıkları nedeniyle meydana geldiği bildirilmektedir.(2) Bu veriler, koroner arter hastalığının (KAH) toplum sağlığı üzerindeki belirgin yükünü ortaya koymaktadır.

Koroner arter hastalığının temel patolojik zemini aterosklerozdur.(3) Ateroskleroz; lipit birikimi, inflamasyon ve damar kalsifikasyonu gibi birden fazla mekanizmayı içeren aktif bir damarsal hastalık olarak kabul edilmektedir. Uzun süre sessiz seyredebilen, kronik bir hastalıktır.(3, 4)

Koroner arter hastalığı olan bireylerin yaklaşık yarısında, hastalık ilk kez akut miyokard infarktüsü (AMİ) ya da ani ölüm ile kendini göstermektedir.(5) Akut koroner sendromların (AKS) temel mekanizması, aterosklerotik plağın ani komplikasyona uğraması ve buna bağlı koroner trombus oluşumudur.(6) Bu süreçte iki ana yol tanımlanmaktadır: ince fibröz kapaklı, geniş lipit çekirdekli plaklarda meydana gelen fibröz kapak rüptürü ve endotel kaybına bağlı gelişen yüzeysel erozyondur.(6) Plak rüptürü, akut miyokard enfarktüsü vakalarının yaklaşık üçte

ikisinden sorumlu olup makrofaj kaynaklı matriks metalloproteinaz aktivasyonu ve düz kas hücresi apoptozunun fibröz başlığı mekanik olarak zayıflatması sonucu gelişir.(6) Yüzeysel erozyon, nötrofil aracılı endotel hasarı ve nötrofil ekstrasellüler tuzak oluşumuyla karakterizedir.(6) Hipertansiyon, dislipidemi ve sigara gibi aterosklerotik risk faktörlerinin etkin kontrolü, plak ilerlemesini ve bu komplikasyonlara zemin hazırlayan inflamatuvar süreci yavaşlatarak AKS riskini anlamlı ölçüde azaltabilir.(7) Birincil korunma ile plak ilerlemesi durdurulabilir, hatta plak gerilemesi sağlanabilir. Bu nedenle lipit düşürücü tedavinin subklinik ateroskleroz saptandığı anda başlatılması gerekir.(8) Plak ilerlemesinin erken dönemde engellenmesi ve akut miyokard infarktüsü gibi ciddi kalp damar olaylarının azaltılabilmesi için bireysel kalp damar hastalığı riskinin doğru şekilde tahmin edilmesi büyük önem taşımaktadır. Günümüzde bu amaçla Framingham Risk Skoru, SCORE ve SCORE2 gibi klinik risk hesaplama modelleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak söz konusu skorlar, bireysel aterosklerotik plak yükünü ve damar duvarındaki subklinik hastalık varlığını doğrudan göstermemektedir. (9, 10) Risk hesaplama yöntemlerinin sınırlılıkları, bu amaçla farklı tetkiklerin de kullanımını zorunlu kılmıştır. Bunun ötesinde, bireyler anjina veya benzeri semptomlar ile geldiğinde doğru tanı koyabilmek için girişimsel olmayan tanı testleri kullanmak gerekir. Efor testi, stres ekokardiyografi, nükleer görüntüleme yöntemleri ve girişimsel olmayan koroner görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi veya manyetik rezonans koroner anjiyografi) gibi tetkikler ile hem koroner arter hastalığının tanısı konulabilmekte hem de bireylerin gelecekte kalp damar hastalık riski tahmin edilebilmektedir.(11-14) Bu tanı testlerinin hepsinin

kendisine özgün yüksek yanılma oranı, radyasyon maruziyeti, yüksek maliyet gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle basit, ucuz, yan etkisi az ve kolay ulaşılabilir tarama ve tanı testlerinin geliştirilmesi çok değerlidir.

Koroner arter kalsifikasyonu genellikle ileri ateroskleroz gelişimine eşlik eder. Koroner arter kalsifikasyonu varlığı ve yükü, KAH varlığını ve yaygınlığını doğrudan gösterir ve eşlik eden kalp damar hastalığı risk faktörlerinden bağımsız olarak, bu hastalık için kullanılan diğer tüm girişimsel olmayan biyobelirteçlerden daha güçlü biçimde gelecekteki olayları öngörür.(9)

Bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi (BTKA) KAH tanısını koymada alternatif bir girişimsel olmayan tanı yöntemidir. BTKA ile koroner arterlerde aterosklerotik plak var olup olmadığı, var ise plağın morfolojisi, darlık ciddiyeti, koroner arter hastalığının yaygınlığı ortaya konulabilir. (15)

1990 yılında Agatston ve Janowitz koroner arterlerdeki kalsiyum miktarının rakamsal olarak ifade edilebileceğini ortaya koymuşlardır.(15) Bundan sonra koroner arter kalsiyum skorunun (KAKS) koroner arter hastalığının ilerlemesini tahmin etmedeki değerini ortaya koyan veriler tıp bilimsel yazınlara girmiştir.(12) Bununla birlikte BTKA, iyonizan radyasyon içermesi ve kontrast madde kullanımını gerektirmesi nedeniyle her hasta için ideal bir tarama yöntemi değildir.

Damar kalsifikasyonu, damar yaşlanmasının önemli bir göstergesi olup diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaş gibi durumlarda daha sık izlenmektedir.(16-18) Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda damar kalsifikasyonu belirgin şekilde artmış olup, bu hasta grubunda

serum kalsifikasyon eğiliminin ölçülebileceği gösterilmiştir.(18,19) Serum kalsifikasyon eğilimi, kalsiprotein partiküllerinin (KPP) birincil formdan ikincil forma dönüşüm süresini yansıtan T50 ve eğri altında kalan alan (EAA) gibi değişkenlerle değerlendirilebilmektedir.(20, 21) Bu ölçümlerin, kronik böbrek hastalarında ve genel çalışma grubunda kalp damar hastalığı mortalite ve morbiditesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(18, 19, 21, 22)

Mevcut bilimsel yazınlarda serum kalsifikasyon eğiliminin öngörücü değeri gösterilmiş olmakla birlikte, bu çalışmaların büyük bölümü kronik böbrek hastalığı olan seçilmiş hasta gruplarında yapılmıştır. Günlük klinik pratikte karşılaşılan genel hasta popülasyonunda, serum kalsifikasyon eğilimi ile koroner kalsifikasyon miktarı arasındaki ilişkiye dair veriler oldukça sınırlıdır. Ayrıca bu ilişkinin varlığı ve kuvveti net olarak ortaya konulmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, günlük klinik pratikte karşılaşılan hasta popülasyonunda koroner kalsiyum skoru ile serum kalsifikasyon eğilimi (T50 ve EAA) arasındaki ilişkinin varlığını, yönünü ve gücünü değerlendirmektir. Ayrıca türbidimetrik yöntemle farklı dalga boylarında elde edilen T50 ve eğri altı alan (EAA) değerlerinin karşılaştırılması ve daha erişilebilir bir ölçüm yaklaşımının klinik kullanıma katkısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız, mevcut bilimsel yazınlardaki önemli bir boşluğu doldurmayı ve koroner arter hastalığı risk değerlendirmesinde yeni bir biyobelirtecini olası kullanımını ortaya koymayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterin Yapısı

Koroner arterler temel olarak müsküler arter grubunda yer alır.(23) Normal koroner arter hücresel ve yapısal olarak oldukça karmaşıık bir yapıya sahiptir.(6)

2.1.1. Koroner Arteri Oluşturan Hücre Tipleri

2.1.1.1. Endotelyal Hücreler

Arter duvarının kanla temas eden yüzeyini oluşturan endotelyal hücreler, damar sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar. Sağlıklı bir endotel, kanın damar içerisinde normal bir şekilde akmasını sağlayan molekülleri salgılayarak antiagregan, antikoagülan ve fibrinolitik etki sağlar.(6) Endotel yüzeyinde pıhtılaşımayı artıran ve engelleyen mekanizmalar arasında hassas bir denge bulunur ve bu dengenin bozulması arteriyel hastalıkların gelişiminde önemli bir basamaktır. Her ne kadar endotelyal hücreler köken olarak benzer olsa da fonksiyonel farklılıklar gösterebilir ve bu durum aterosklerozun belirli damar bölgelerinde daha sık görülmesini kısmen açıklamaktadır.(6)

2.1.1.2. Düz Kas Hücreleri

Arter duvarının ikinci temel hücre grubu olan düz kas hücreleri, damar tonusunun düzenlenmesi ve kan akımının kontrolünden sorumludur. Düz kas hücreleri, arteriyel ekstrasellüler matriksin ana üreticisidir ve bu özellikleriyle hem normal damar yapısının korunmasında hem de aterosklerotik lezyonların

gelişiminde önemli rol oynar. Göç ve çoğalma yetenekleri sayesinde ateroskleroz, stent restenozu ve ven grefti anastomoz hiperplazisi gibi patolojik süreçlere katkıda bulunurlar.(6, 23)

2.1.2. Koroner Arterin Katmanları

Yapısal olarak üç tabakadan oluşur.

2.1.2.1. Tunica İntima

Arterin en iç tabakasını oluşturan intima, doğumda oldukça ince bir yapıdadır. Ancak erişkin dönemde yalnızca tek katlı endotelden ibaret değildir; bazal membran üzerinde yer alan endotelyal hücrelerin yanı sıra düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matriks bileşenlerini içeren daha kompleks bir yapı haline gelir. Yaşla birlikte intima kalınlaşır ve bu durum genellikle diffüz intimal kalınlaşma olarak tanımlanır. Bu süreç her zaman lipid birikimi ile ilişkili olmayıp, ateroskleroz olmaksızın da gelişebilir. Özellikle bazı arter segmentlerinde, proksimal sol ön inen koroner arterde olduğu gibi, bu kalınlaşma daha belirgin olabilir. İntima, alttaki media tabakasından internal elastik lamina ile ayrılır.(6)

2.1.2.2. Tunica Media

Tunica media esas olarak düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Elastik lif içeriği elastik arterlere göre daha sınırlıdır.(23) Düz kas hücreleri, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yoluyla koroner kan akımının ayarlanmasına katkıda bulunur.(23) Normal koşullarda koroner arterlerde düz kas hücre proliferasyonu düşüktür ve hücre çoğalması ile hücre ölümü arasında denge

mevcuttur. Aynı şekilde ekstrasellüler matriks sentezi ile yıkımı arasında da bir denge bulunur. (23) Tunica media dıştan eksternal elastik lamina ile sınırlandırılır ve bu yapı adventisya tabakasına geçişi sağlar.(23)

2.1.2.3. Tunica Adventisya

Arter duvarının en dış tabakasıdır ve gevşek kollajen yapısı, vasa vasorum ve sinir uçlarını içerir. Hücresel yoğunluğu diğer tabakalara göre daha azdır; fibroblastlar ve mast hücreleri bu tabakada bulunur.(6)

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. Aterosklerozun Tanımı

Ateroskleroz, endotelial disfonksiyonla başlayan; lipid birikimi, inflamasyon ve bağışıklık yanıtı ile ilerleyen kronik ve dinamik bir süreçtir. (23) Oldukça eski bir hastalık olup, mumyalarda dahi izlerine rastlanmıştır.(24) 20. yüzyılda enfeksiyon ve malnütrisyona bağlı erken ölümlerin azalmasıyla yaşam süresinin uzaması; kentleşme, doymuş yağdan zengin beslenme ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşmasıyla birlikte ateroskleroz daha sık görülür hale gelmiştir.

2.2.2. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Ateroskleroz arter duvarında erken ve birbirini tetikleyen biyolojik olaylarla başlar. Önce özellikle kolesterol ve doymuş yağdan zengin bir ortamda, lipoprotein partikülleri intimada birikir ve burada proteoglikanlara bağlanarak tutulur. Bu tutulum, lipoproteinlerin damar duvarında daha uzun süre kalmasına ve oksidatif

modifikasyonlara uğramasına yol açar; bu değişiklikler erken aterogenez için kritik kabul edilir. (6)

Bunu takiben, inflamatuvar hücrelerin damar duvarına çekilmesi başlar. Normal koşullarda endotelyum lökosit yapışmasına dirençlidir. Fakat hiperkolesterolemi ile birlikte özellikle monositler ve T lenfositleri endotelyuma tutunarak intimaya göç eder. Bu süreç, VCAM-1 ve ICAM-1 gibi adezyon molekülleri ile kemokinler tarafından düzenlenir. İntimaya geçen monositler burada tutulur, lipit alarak makrofajlara ve köpük hücrelerine dönüşür.(6)

Köpük hücrelerinden zengin bu lezyonlar yağlı çizgiler olarak adlandırılır. Bu evrede henüz fibrozis, tromboz veya kalsifikasyon yoktur. Bu nedenle erken aterosklerotik değişiklikler, uygun koşullarda kısmen geri dönüşümlü olabilir. (6)

Aterosklerotik plağın temel özelliği, doğal ve kazanılmış bağışıklığın birlikte rol oynadığı kronik inflamasyondur. Köpük hücreleri lipit depolamanın yanı sıra sitokinler ve oksidanlar salgılayarak doğal bağışıklık yoluyla inflamasyonu sürdürür. Buna paralel olarak kazanılmış bağışıklık devreye girer; özellikle Th1 hücreleri plağın ilerlemesini artırırken, Treg hücreleri inflamasyonu sınırlayıcı etki gösterebilir(25)

Plak gelişiminin ilerleyen aşamalarında düz kas hücreleri, medyadan intimaya göç eder ve ekstrasellüler matriks üretirler. Düz kas hücrelerinin çoğalması ve ölümü arasındaki denge, plağın büyümesini belirler. Plakların hacmini büyük ölçüde ekstrasellüler matriks oluşturur.(26)

Plak büyüdükçe anjiyogenez gelişir. Yeni oluşan mikrodamarlar,

inflamasyonu artırarak plak içi kanama ve ani plak progresyonuna yol açabilir. Son aşamalarda ise ateromlarda kalsifikasyon ortaya çıkar. Sonuç olarak aterosklerotik plak, inflamasyon, hücresel dönüşüm, matriks yeniden şekillenmesi ve kalsifikasyonun birlikte rol oynadığı çok aşamalı bir süreçtir (27)

2.2.3 Aterosklerozun Komplikasyonları

Aterosklerozun komplikasyonları, temel olarak lezyonun kronik ilerlemesi sonucu oluşan lümen daralması ve plağın ani şekilde bütünlüğünün bozulmasıyla gelişen tromboz olmak üzere iki ana kategoride incelenir. (6)

2.2.3.1. Arteriyel Stenoz ve Kronik Komplikasyonlar

Aterosklerotik plaklar yıllar içinde büyür. Damarın dışı doğru genişleme (pozitif remodelling) kapasitesi aşıldığında lümen daralmaya başlar. Lümenin %60'ından fazlasını kapatan stenozlar, özellikle miyokardiyal oksijen talebinin arttığı durumlarda (egzersiz gibi) akım kısıtlamasına yol açar. Bu durum stabil anjina pectoris ile sonuçlanır (6)

2.2.3.2. Plak Bozulması ve Tromboz Mekanizmaları

Akut miyokard enfarktüsü ve diğer akut koroner sendromların temel nedeni, darlığın derecesinden bağımsız olarak gelişen plak bütünlüğünün bozulması ve buna ikincil gelişen trombozdur.(6) İki ana mekanizma öne çıkar:

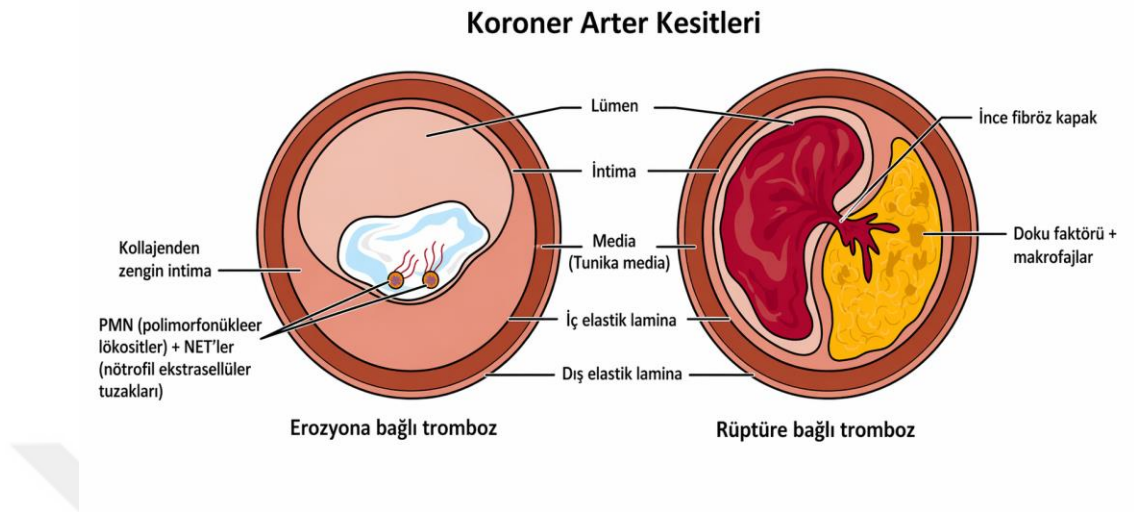
A. Plak Ruptürü

AMI vakalarının yaklaşık üçte ikisinden sorumludur. Hassas plak

morfolojisi büyük bir lipit havuzu, ince fibröz kapak ve yoğun makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir. Aktive makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazlar (MMP-1, MMP-8 ve MMP-13), fibröz kapaktaki interstisyel kolajeni yıkarak mekanik dayanıklılığı azaltır. Buna ek olarak T lenfositlerinden salınan interferon-gamma (IFN- γ), düz kas hücrelerinde kolajen sentezini inhibe ederek kapağın onarım kapasitesini bozar.(6, 23, 25) Fibröz kapağın yırtılmasıyla birlikte kan, lipit çekirdeğinde yüksek konsantrasyonda bulunan doku faktörü ile temas eder ve fibrin açısından zengin trombüs oluşur; bu süreç sıklıkla tam lümen oklüzyonu ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ile sonuçlanır. (28)

B. Yüzeysel Erozyon

Rüptüre plakların aksine, bu lezyonlar ekstrasellüler matriks (proteoglikan ve glikozaminoglikan) açısından zengindir, lipit çekirdeği küçük veya yoktur ve makrofaj sayısı azdır. Endotel hücrelerinin apoptozu veya dökülmesi sonucu bazal membran kolajeni açığa çıkar. Burada nötrofiller baskındır ve ölen nötrofillerin saldığı nötrofil ekstrasellüler tuzakları (NETs) trombozu tetikler. Genellikle lümeni tam tıkamayan, mural, "beyaz" (trombosit zengini) bir trombüs oluşur ve sıklıkla ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ile ilişkilidir.(6, 28)



Şekil 1. Koroner Arter Tromboz Mekanizmaları (6)

2.2.4. Subklinik Ateroskleroz

Subklinik ateroskleroz, arter duvarında ateroskleroz başlamasına rağmen kişinin semptomunun olmadığı ve çoğu zaman rutin muayene/standart testlerle fark edilmeyen ateroskleroz evresidir. Bu evrede önce damar duvarında pozitif yeniden şekillenme olarak lümen stenozu engellenmeye çalışılır. Yapısal hastalık vardır fakat klinik olarak henüz semptom yoktur. Fakat yine de bu plak komplike olabilir ve akut koroner sendroma yol açabilir.(29) 2021 yılında Bergström ve arkadaşları tarafından yürütülen SCAPIS çalışması, genel popülasyonda subklinik aterosklerozun yaygınlığını çarpıcı biçimde ortaya koymuştur. Bu çalışmada subklinik aterosklerozun toplumun neredeyse yarısını etkileyen yaygın bir patoloji olduğu kanıtlanmıştır. (29)

Girişimsel olmayan subklinik ateroskleroz değerlendirmesinde koroner

bilgisayarlı tomografi ile hesaplanan Agatston skoru ve koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTKA) kullanılır. Bunun yanı sıra, karotis ultrasonografisi ile intima-media kalınlığındaki artış ve periferik arter hastalığını yansıtan ayak bileği-kol indeksi (ABI) düşüklüğü de subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılan diğer önemli girişimsel olmayan yöntemlerdir.

2.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz, kronik bir inflamatuvar hastalık olup gelişiminde çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Bu süreçte etkili olan risk faktörleri, klasik olarak değiştirilebilir ve değiştirilemeyen faktörler olarak sınıflandırılır.(23, 30, 31)

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Genetik yatkınlık / aile öyküsü

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- Dislipidemi
- Arteriyel hipertansiyon
- Diyabetes mellitus
- Sigara kullanımı
- Fiziksel inaktivite
- İnflamasyon

Ek Risk Faktörleri

- Hiperhomosisteinemi
- Lipoprotein(a) yüksekliği
- Artmış prokoagülan düzeyleri
- C-reaktif protein (CRP)
- Tip A kişilik

2.4. Kalp Damar Hastalığı Risk Skorlama Yöntemleri

Aterosklerotik plak gelişimi uzun süre belirti vermeden seyretmektedir. Klinik bulgular ortaya çıktığında hastalık çoğu zaman ileri ve geri dönüşü zor bir evreye ulaşmıştır. Bu nedenle yalnızca semptomlara dayalı yaklaşım yetersiz kalmaktadır; nitekim ilk klinik olay sıklıkla ilk ve aynı zamanda ölümcül olay olabilmektedir. Kalp damar hastalıklarının yüksek görülme sıklığı ölüm oranı ve morbidite üzerindeki belirgin etkisi ve oluşturduğu ekonomik yük göz önüne alındığında, hastalığın klinik evreye ulaşmadan, subklinik ateroskleroz aşamasında saptanması ve bu dönemde birincil korunma stratejilerinin uygulanması büyük önem taşımaktadır.

Klinik uygulamada kalp damar hastalıklarının önlenmesine ilişkin mevcut tüm kılavuzlar, toplam kalp damar hastalığı riskinin değerlendirilmesini önermektedir. Bilinen kalp damar hastalığı bulunan, diabetes mellitus, ailesel hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı (KBH) saptanan bireyler mevcut kılavuzlar doğrultusunda yüksek ve çok yüksek risk kategorisinde değerlendirilmektedir.(30)

Bu bireylerin dışında görünüşte sağlıklı bireylerde kullanılmak üzere birçok kalp damar hastalığı risk değerlendirme sistemi mevcuttur; bunlar arasında Framingham, SCORE, ASSIGN, Q-Risk, JBS3, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), Reynolds Risk Score, ve Pooled Cohort Equations yer almaktadır. Bu sistemlerin her birinin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları vardır.(31)

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan kalp damar hastalığı olay riskini hesaplamak için SCORE2 skarlama sistemini önermektedir. Bu yöntemde yaş, sistolik kan basıncı, non-HDL kolesterol düzeyi, cinsiyet temel değişkenler olarak kullanılır. Bazı hastalarda tedavi kararı verilirken ek risk değiştirici faktörlerin de yardımcı olabileceğini vurgular. Kılavuzda belirtilen risk değiştirici faktörler; ırk, sosyoekonomik çevre, psikososyal durum, aile öyküsü, koroner arter kalsiyum skoru, karotis ultrasonografisi, ayak bileği- kol indeksi ölçümü olarak belirtilmiştir.(7)

Tablo 1. Kalp Damar Hastalığı Risk Kategorileri

Risk Kategorisi	Klinik Kriterler
Çok Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı: • Kanıtlanmış aterosklerotik kalp damar hastalığı (klinik veya görüntüleme ile). Önceki akut koroner sendrom (miyokard infarktüsü veya kararsız angina), kronik koroner sendromlar, koroner revaskülarizasyon (perkütan koroner girişim, koroner arter baypas cerrahisi ve diğer arteriyel revaskülarizasyonlar), inme ve geçici iskemik atak, periferik arter hastalığı. Görüntülemede kesin bulgular: koroner anjiyografi veya bilgisayarlı tomografide anlamlı plak^a, karotis veya femoral ultrasonografide plak ya da belirgin yüksek koroner arter kalsiyum skoru^b. • Hedef organ hasarı olan^c veya en az üç ciddi risk faktörü olan ya da uzun süreli (>20 yıl) tip 1 diyabetes mellitus. • Şiddetli kronik böbrek hastalığı (tahmini glomerüler filtrasyon hızı <30 mL/dk/1,73 m²). • Hesaplanmış SCORE2 veya SCORE2-OP $\geq$ %20: 10 yıllık fatal veya non-fatal kalp damar hastalığı riski. • Ailesel hiperkolesterolemi + aterosklerotik kalp damar hastalık veya başka bir ciddi risk faktörü.
Yüksek Risk	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı: • Belirgin yüksek tekil risk faktörleri: Total kolesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol >4,9 mmol/L (>190 mg/dL) veya kan basıncı $\geq$ 180/110 mmHg. • Başka ciddi risk faktörü olmayan ailesel hiperkolesterolemi. • Hedef organ hasarı olmayan, diyabet süresi $\geq$ 10 yıl veya ek risk faktörü olan diyabetes mellitus. • Orta derece kronik böbrek hastalığı (tahmini glomerüler filtrasyon hızı 30–59 mL/dk/1,73 m²). • Hesaplanmış SCORE2 veya SCORE2-OP $\geq$ %10 ve < %20: 10 yıllık fatal veya non-fatal kalp damar hastalık riski.
Orta Risk	Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı: • Genç hastalar (tip 1 diyabet <35 yaş; tip 2 diyabet <50 yaş), diyabet süresi <10 yıl, ek risk faktörü yok. • Hesaplanmış SCORE2 veya SCORE2-OP $\geq$ %2 ve < %10: 10 yıllık fatal veya non-fatal kalp damar hastalık riski.
Düşük Risk	• Hesaplanmış SCORE2 veya SCORE2-OP < %2: 10 yıllık fatal veya non-fatal kalp damar hastalık riski.

^a Genellikle >%50 stenoz olarak tanımlanır.

^b Örn. koroner arter kalsiyum skoru >300.

^c Hedef organ hasarı: mikroalbuminüri, retinopati veya nöropati.

Kaynak:(32)'den uyarlanmıştır.

2.5. Damarsal Kalsifikasyon

Genel sağlık durumunun önemli bir öngördürücüsü olan damar

kalsifikasyon (VC) hidroksiapatit (kalsiyum-fosfor) kristallerinin patolojik olarak birikmesi ile seyretmektedir. Bu birikimin yanında patofizyolojisinde aktif hücre aracılı bir bileşen de mevcuttur. (33, 34)

Damar kalsifikasyonu, geleneksel kalp damar hastalığı risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm oranının güçlü bir öngörücüdür (35)

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek yetmezliği ve ileri yaş gibi durumlar damarsal kalsifikasyon riskini artıran durumlardır ve damar kalsifikasyon arttıkça istenmeyen kalp damar hastalığı olay riski artar (14, 16, 17, 35)

Kronik böbrek yetmezliği hastaları, hem hastalığın doğası gereği bozulmuş olan kalsiyum dengesi hem de renal replasman tedavisinde kullanılan diyalizatların içeriği nedeniyle damarsal kalsifikasyon açısından çok yüksek bir risk altındadır. (36, 37)

Geleneksel olarak, kalsifikasyon, mineralin biriktiği yere bağlı olarak iki forma ayrılır.

2.5.1. İntimal kalsifikasyon

İnflamasyon, patogenezin temelini oluşturur. Lipoproteinler, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu gibi aterojenik faktörler nedeniyle damar düz kas hücreleri osteojenik farklılaşma sürecine girer. Damarsal kalsifikasyonun ilerlemesi ve şiddeti ile kalsifiye olan bölgede bulunan inflamatuvar sitokinlerin aşırı aktivitesi doğru orantılıdır. (38-40)

İnflamatuvar sitokinlerin etkisiyle VSMC'ler ve makrofajlar apoptoza uğrar.

Bu hücrelerden salınan kalsifiye edici matriks vezikülleri, kalsiyum ve fosfatın birikmesi için çekirdeklenme noktaları oluşturur. Damarsal kalsifikasyon sürecinde, normalde kemik oluşumunda görev yapan bazı proteinler ve transkripsiyon faktörleri de damar düz kas hücrelerinde ifade edilmeye başlar. Bunlar arasında kemik morfogenetik proteini-2 (BMP-2), osteokalsin (OC), osteopontin (OPN) ve RUNX2 sayılabilir.(40)

İntimal kalsifikasyon yaygın olarak aterom ile ilişkilidir, aterosklerozun yerine geçen bir belirteç olarak kullanılabilir ve gelecekteki kalp damar hastalığı riskini tahmin edebilir (15, 41-43)

2.5.2 Medial kalsifikasyon (Mönckeberg sklerozu)

Media tabakasının kalsifikasyonu diyabet, böbrek hastalığı, hipertansiyon ve osteoporoz ile ilişkilidir. Medial kalsifikasyonunun sonucu, arter duvarının sertleşmesi, buna bağlı olarak kan basıncında artış ve kalp damar hastalığı nedeniyle ölüm riskinin artmasıdır.(44) Mönckeberg medial sklerozu, en yaygın VC varyantıdır.(45) Medial kalsifikasyon inflamasyondan ziyade metabolik dengesizlikler ve hücrel fenotip değişikliği ile karakterizedir. İntimal kalsifikasyonda görülen yaygın lokalizasyonun aksine, elastik lamina boyunca görülür.(45)

Tablo 2. Media ve İntima İle İlişkili Damarsal Kalsifikasyonların Temel Özellikleri

VC türleri	Topografya		Lezyon kalsifikasyonu		Risk faktörleri		Ana moleküler kademe	
	Sistemik	Bölgesel	Erken	Geç	Geleneksel	Diğer	İltihaplı	Çeşitli

Medya	X	XX	XXX		X	XX	X	XXX
İntima	XXX			XXX	XXX		XXX	

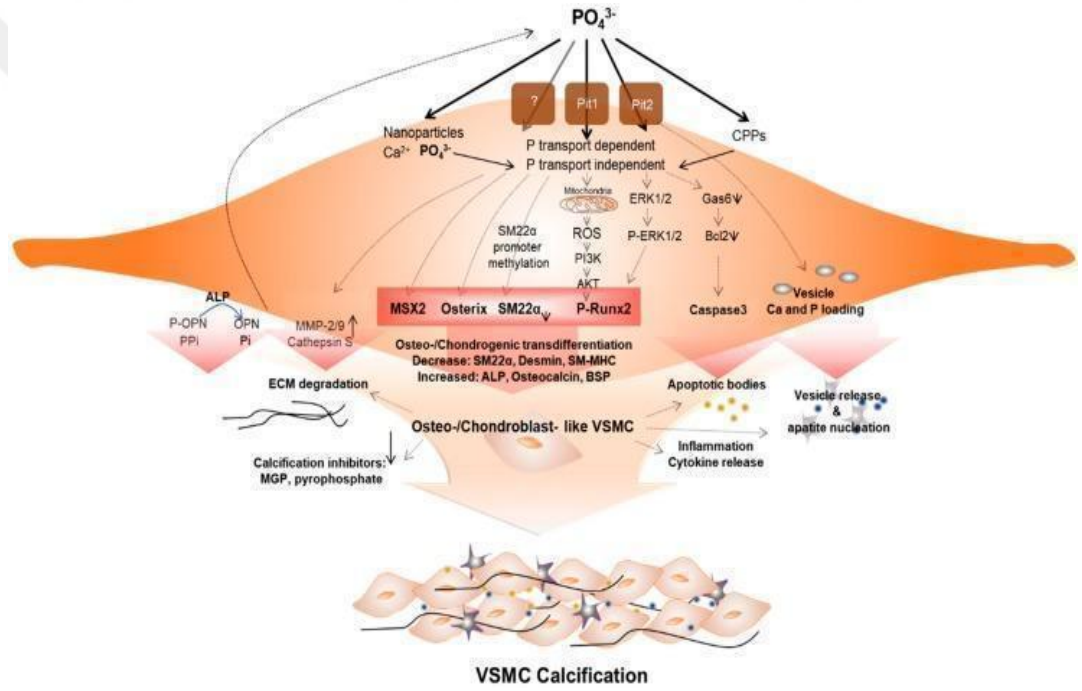
Kaynak: (41)'den uyarlanmıştır

2.5.3 Damarsal Kalsifikasyonda Hücresel ve Moleküler Mekanizmalar

2.5.3.1 Yüksek Fosfatlı Ortamlarda Damar Düz Kas Hücrelerinin Fenotipik Farklılaşması

Fosfat komplekslerinin kalsifikasyona eğilim oluşturarak hücre içi sinyal yollarını aktive ettiği bilinmektedir. (46, 47). KBH'de artan damarsal kalsifikasyonu kalsiyum ve fosfat seviyelerinin artması ile ilişkilendirilmiştir.(48) Ayrıca normal böbrek fonksiyonunda serumda artmış fosfatın artmış koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu da fosfatın VC patofizyolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir.(49) Hiperfosfatemik ortam, fosfatı, fosfat taşıma (Pit1 veya Pit2) bağımlı, bağımsız (nanopartiküller olarak) veya kalsiprotein partikülü (KPP) şeklinde VSMC'lere ileterek VSMC değişimini artırır. Bunu takiben, VSMC'lerin kalsifikasyona duyarlılığını artıran çeşitli sinyal yolları ile osteojenik/kondroblast benzeri VSMC'lere fenotipik farklılaşma meydana gelir. Bu süreç, osteojenik transkripsiyon faktörleri *Msh Homeobox 2* (MSX2), Osterix, runt-ilşkili transkripsiyon faktörü 2 (Runx2) ve alkalın fosfatazın (ALP) ekspresyonunu indükleyen sinyal yollarını içerir. Bu değişiklikler, kalsifikasyon inhibitörlerinin seviyelerini hızlandırılmış bir şekilde azaltır. Ek olarak, fosfat kaynaklı mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun ürettiği ROS,

fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (PKB veya AKT) sinyalleme yoluyla Runx2'yi aktive eder ve artan apoptoz, apoptotik cisimlerin veya veziküllerin salınımını teşvik eder. Ayrıca, hücre dışı matriks (ECM) bozulması ve inflamatuvar sitokin salınımı artar. Bu faktörler, damarsal kalsifikasyona katkıda bulunan kalsifikasyonu destekleyici bir ortam oluşturur.(38)



Şekil 2. Hiperfosfatemik Koşullar Altında Damar Düz Kas Hücreleri

Kaynak: (41)' den alıntıdır

2.5.3.2. Hücre Dışı Veziküller.

Hücre dışı veziküller (EV), hücrelerin aktif olarak salgıladığı, lipid çift tabakalı zarla çevrili hücresel iletişimi sağlayan parçacıklardır.(50) Damar

kalsifikasyonunda kalsifikasyonun çekirdeğini oluştururlar. Normal koşullarda VSMC'ler tarafından salgılanan matriks vezikülleri (MV) dengeyi korur ve kalsiyum tamponlamasında görev alır. Bununla birlikte, patolojik ortamlarda, VSMC'ler daha fazla kalsifikasyonla ilişkili belirteç ve daha az kalsifikasyon inhibitörü içeren ekstrasellüler veziküller salgılar.(51) Aterosklerotik plaklarda, kollajen reseptörü eksikliği olan VSMC'ler, kalsifiye ekstrasellüler veziküllerin salınımında ve kollajen ve minerallerin çökmesinde artış gösterir.(51) Kalsifiye ekstrasellüler veziküller daha sonra osteojenik genleri (*RUNX2*, *SMAD1*, osterix (*SP7*), doku spesifik olmayan alkalın fosfataz (*TNAP*) ve proinflamatuvar genleri indükleyebilir.(52, 53)

2.5.3.3 Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi

ER protein sentezi, protein katlanması, kalsiyum depolanması ve lipid biyosentezinden sorumlu temel organeldir. ER stresi protein katlanma ihtiyacı karşılanamadığında, kalsiyum dengesinde bozulma olursa tetiklenir.(54) ER stresi olduğunda hücrede açılmış protein yanıtı devreye girer. Bu yanıtın fizyolojik olarak kemikte kalsifikasyona neden olmasına benzer bir yolak ile VC'ye yol açtığı düşünülmektedir. (55) ER; PERK yolak sinyalleme, anormal *XBPI* eklemesi yoluyla, ATF4 aracılı kalsifikasyona yol açabilir. (56, 57)

2.5.3.4 Otofaji İnhibisyonu

Otofaji, yanlış katlanmış proteinlerin, hasarlı organellerin veya istenmeyen metabolitlerin lizozomal enzim yoluyla uzaklaştırılması için gereklidir.(58) Normal fizyolojik denge altında, uygun protein döngüsünü ve hasarlı organellerin geri

dönüşümünü sağlamak için her zaman düşük seviyelerde bazal otofaji mevcuttur.(59) Ancak stresle karşılaşıldığında otofaji yolu hızlanır.

Yaşlanmaya ve apoptoza neden olabilen yanlış katlanmış proteinler ve işlevsiz organeller gibi hücre kalıntılarını ortadan kaldıran otofaji, genç hücrelerin adaptasyon yeteneğinin korunmasında önemli bir rol oynar. (60) Tersine, otofaji engellendiğinde, otofaji eksikliği hücrelerde zararlı maddelerin birikmesine, hücre yaşlanmasına, damar yapıda değişikliklere, vazomotor fonksiyonun anormalleşmesine ve VC sıklığının artmasına yol açar. Otofaji, faydalı etkilerinin kapsamının ötesine geçtiğinde ve/veya aşırı aktive olduğunda, VSMC'ler içindeki hücre ve organel hasarı, hücre ölümünü tetikleyerek damar kalsifikasyonuna yol açabilir.

2.5.3.5 Apoptozis

Programlanan hücre ölümüdür. Apoptotik süreç, sodyum bağımlı bir fosfat kotransporter (Pit-1) aracılığıyla inorganik fosfat (Pi) alımını içeren yollardan biridir.(61) Özellikle, VSMC apoptozu, Pi ile damarsal kalsifikasyona önemli ölçüde katkıda bulunur.(62) Bu nedenle, VC, kalsiyum fosfat birikiminin çekirdeği görevi gören apoptotik ve canlı VSMC'lerden üretilen apoptotik cisimler ve matriks veziküllerinin varlığında başlatılır.(63)

2.5.4 Damarsal Kalsifikasyonu Artıran Azaltan Faktörler

2.5.4.1 Kalsifikasyon İnhibitörleri

Normal koşullar altında kan damarı hücreleri mineralleşmeyi engelleyici

moleküller üretir. Kronik böbrek hastalığında olduğu gibi, bunların ifadesinin kaybı kendiliğinden kalsifikasyona ve artan ölüm oranına yol açar.(64)

Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) FGF-23, kemik kaynaklı ve etkilerini Klotho kofaktörü aracılığıyla gösteren bir fosfat düzenleyici hormondur.(65) FGF-23 1 α -hidroksilaz aktivitesini azaltarak kalsidiolün aktif formuna dönüşümünü azaltır.(66) Böylece, kalsiyum ve fosfatın gastrointestinal emilimi azalır. FGF-23 eksikliği hiperkalsitriolemi ve VC ile ilişkilendirilmiştir.(65)

Fetuin-A (FET-A): Fet-A, ektopik damarsal kalsifikasyonu inhibe eden ve karaciğer tarafından üretilen, sistemik etkiye sahip 59 kDa'lık bir serum glikoproteinidir. Hidroksiapatit oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür ve kalsiyum ve fosfor içeren in vitro çözeltilerde kristal oluşumunu azaltır (64, 67-69)

Osteopontin (OPN): Osteopontin (OPN), genellikle kemikler ve dişler gibi mineralize dokularda bulunan bir fosfoproteindir.(64) Hidroksiapatit oluşumunu bloke ederek ve osteoklast fonksiyonunu aktive ederek mineralizasyonu engeller. (70)

Osteoprotegerin (OPG): OPG, RANK/RANKL yolunu engelleyerek kemik yıkımını düzenleyen bir çözünebilir reseptördür.(71, 72) Birçok dokuda sentezlenir ve damar dokuda kalsifikasyona karşı koruyucu etki gösterir.(65)

Osteokalsin (OC): Osteokalsin, K vitaminine bağımlı bir matriks proteinidir ve hidroksiapatite yüksek bağlanma gücü gösterir.(72)

Matriks Gla Proteini (MGP): MGP, K vitaminine bağımlı bir protein olup damarsal kalsifikasyonun en güçlü lokal inhibitörlerinden biridir (72) MGP eksikliği yaygın arteriyel kalsifikasyon ile sonuçlanır.(51) MGP, kalsiyum kristallerine bağlanarak kristal büyümesini engeller ve BMP-2'yi inhibe ederek VSMC'lerin osteojenik dönüşümünü sınırlar. (73)

2.5.4.2 Kalsifikasyon Uyarıcıları

Hiperfosfatemi ve hiperkalseminin yanı sıra, KBH'li hastaların kan serumunda kalsifikasyonu uyarabilen maddelerin de bulunduğunu öne süren çalışmalar vardır.(54)

Alkalın Fosfataz: Alkalın fosfataz (ALP), osteoblastik fenotip belirteçlerinden biridir ve damarsal kalsifikasyon sürecinde temel olarak kabul edilir. (64)

Çekirdek Bağlayıcı Faktör Alfa 1: Çekirdek bağlayıcı faktör alfa 1 (Cbfa1), kemik hücresi farklılaşmasının ana düzenleyicisidir (64)

Kemik morfojenetik protein-2 (BMP-2), TGF- β ailesine ait olup hem kemik oluşumunda hem de damarsal kalsifikasyonda önemli rol oynar.(64, 65) BMP-2, Smad sinyal yolu üzerinden osteoblast farklılaşmasını ve mineralizasyonu destekler.(58, 74)

RANKL: RANK reseptörü üzerinden NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek kemik rezorpsiyonunu artırır.(75)

Anormal Mineral Metabolizması:

Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi hücresele düzeyde VSMC 'nin osteoblastik dönüşümünü artırmasının yanında, ECM mineralizasyonu, apoptozis artırarak VC'yi artırır. Aynı zamanda serumda kalsiyum-fosfat kristallerinin birleşmesi ve serum kalsiprotein partikülleri (KPP) oluşumu yoluyla sistemik olarak bu yolu katalizler. Düşük Mg seviyesi ise serum kalsiprotein olgunlaşmasını hızlandırarak VC'yi artırabilir. (19, 44)

2.5.5 Damarsal Kalsifikasyonu Görüntüleme Yöntemleri

Konvansiyonel radyografi, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DXA), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrason, damar içi ultrason (IVUS) ve optik koherens tomografi (OCT) arteriyel kalsifikasyonu gösteren yöntemlerdir.(76) Klinik ortamda sıklıkla çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi kullanılır ve kantitatif bir kalsiyum skoru oluşturur.

2.5.5.1 Bilgisayarlı Tomografi Koroner Anjiyografi (BTKA)

Daha önce de belirtildiği üzere koroner arterlerde subintimal kalsiyum birikimi tipik olarak aterosklerotik plağın olduğu alanlarda gerçekleşen organize ve kontrollü bir süreç olup, ateroskleroz için tanı koydurucu kabul edilmektedir

BTKA koroner arter lümeninin ve duvarının doğrudan anatomik olarak görüntülenmesine kontrast madde kullanılarak olanak tanır. 2024 ESC kılavuzunda semptomu olan düşük ve orta riskli hastalarda tanısal test olarak kullanılmasını önermektedir.(30)

BTKA'nın yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü sayesinde koroner arter anatomisi ayrıntılı ve girişimsel olmayan yöntemle değerlendirilirken yalnızca lümen darlığı değil, plak varlığı, yaygınlığı ve kompozisyonu da değerlendirilebilir. Bunun yanında, TAVI ve diğer transkateter yapısal kalp girişimleri gibi invaziv işlemlerin planlanmasında kullanılır.(77)

BTKA önerilmeyen durumlar:

eGFR <30 ml/dk/1.73 m²

Dekompanse KY

Yaygın/ağır koroner kalsifikasyon

Hızlı veya düzensiz ritim (AF kontrolsüz)

Ağır obezite

Nefes tutamayan hasta(30)

Ayrıca BTKA ile plak kalsifikasyonu olup olmadığı ve var ise kalsifikasyonun şiddetini ve yaygınlığını ortaya konulabilir. Koroner arter kalsiyum skrolama aterosklerozun girişimsel olmayan yolla görüntülenme tekniğidir. Agatston ve arkadaşları ilk olarak 1990 yılında koroner kalsiyum skrolama sistemini tanımlamışlardır. (15) KAK skoru KAH risk sınıflamasında tek başına yararlı olmasının yanı sıra diğer girişimsel olmayan testlere ek prognostik katkı sağlamaktadır.(78)

Koroner arter kalsifikasyonunu görüntülemek için çok kesitli BT sistemleri kullanılabilir. Çok kesitli BT sistemlerinde KAK skoru hesaplanırken kontrast madde verilmez. Görüntüleme sırasında hasta 3-5 sn nefesini tutar. Kalbi en

hareketsiz fazı olan erken diyastolde görüntüleyebilmek için prospektif EKG gating yöntemi (79) kullanılır. Aynı zamanda bu yöntem radyasyon maruziyetini de azaltmaktadır.(80)

KAK skoru 0 olan düşük-orta risk grubu hastalarda obstrüktif koroner arter hastalığı tanısı %99 oranında yüksek negatif öngörü düzeyi ile dışlanabilmektedir(80)

Günümüzde KAKS için Agatston skorlaması kullanılmaktadır. Farklı çalışmalarda farklı eşik değerler alınabilse de, koroner kalsiyum skorunun 0 olması, koroner kalsifikasyonun olmadığı, 1-10 arasında olması minimal koroner kalsifikasyon, 11-100 arasında olması hafif derece koroner kalsifikasyon, 101-400 arasında olması orta derece koroner kalsifikasyon ve 401 ve üzeri ise yoğun koroner kalsifikasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. (15, 81)

KAK skoru medikal tedavilerin yönetimine de katkı sağlar. 2019 ACC/AHA Birincil Korunma Kılavuzunda ASCVD risk skoruna göre orta risk grubunda olan hastalarda KAK skoru 100 ve üzerinde ise statin tedavisi önerilmektedir.(82)

KAKS sonuçta esas olarak asemptomatik hastada risk sınıflaması ve statin tedavisi kararını netleştirmek için; seçilmiş durumlarda ise semptomatik hastada ileri testlere yönlendirmek için kullanılır.(6)

2.6. Serum Kalsiprotein Partikülleri ve Serum Kalsifikasyon Eğilimi

Normalde kalsiyum ve fosfat yalnızca kemik ve dişlerde mineralize olur; yumuşak dokuda kalsifikasyon görülmez. (83) Serumdaki kalsiyum ve fosfat iyonları hidroksiapatit oluşturmaya yetecek konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte, fizyolojik koşullarda endojen tamponlama sistemleri bu minerallerin kanda çökmesini engeller.(84) Bu dengeyi bozan patolojik durumlar yumuşak doku ve damarsal kalsifikasyonlara yol açar. (83)

Serumda kalsiyum ve fosfat iyonları, başta fetuin-A olmak üzere inhibitör proteinlerle birleşerek amorf yapıda birincil kalsiprotein partiküllerini (KPP-I) oluştururlar. Bu sayede kalsiyum ve fosfat, çözünür bileşikler hâlinde tutularak damarsal kalsifikasyona neden olmaları önlenmiş olur.(20, 69) KPP-I'ler zararsız kabul edilmektedir. Ancak zaman içinde bu amorf yapılar kendiliğinden bir araya gelir ve kristalleşmiş kalsiyum fosfat içeren, daha büyük ve düzensiz şekilli ikincil kalsiprotein partiküllerine (KPP-II) dönüşür.(20)

KPP-II'ler iğne benzeri kristallerden oluşur ve KPP-I'lere kıyasla yapısal olarak daha büyüktür. KPP-I'lerin aksine KPP-II'ler damar düz kas hücrelerinde kalsifikasyona ve proinflamatuvar etkilere neden olabilir; arter duvarlarında ve aort kapaklarında kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesiyle ateroskleroz ve damarsal kalsifikasyona yol açabilirler. (55, 85)

KPP-I'den KPP-II'ye dönüşümü etkileyen başlıca faktörler arasında sıcaklık, pH, fetuin-A ve albümin derişimi, kalsiyum (Ca^{2+}) ve fosfat iyonları, magnezyum, pirofosfat ile sitrat düzeyleri sayılabilir. (20, 83, 86, 87)

Serumdaki kalsifikasyon tamponlama kapasitesini değerlendirmek amacıyla Pasch ve arkadaşları tarafından 2012 yılında bir in vitro test geliştirilmiştir. Bu testte serum örneklerine fizyolojik üstü miktarda kalsiyum ve fosfat eklenerek KPP-I oluşumu tetiklenmekte; ardından KPP-I'den KPP-II'ye spontan dönüşüm için geçen süre ölçülmektedir. Bu dönüşümün yarı maksimuma ulaştığı zaman noktası T50 (yarı dönüşüm süresi, dakika) olarak tanımlanmaktadır. T50 değeri ne kadar kısa ise serum kalsifikasyon eğilimi o kadar yüksek, tamponlama kapasitesi ise o kadar düşük demektir.(20)

T50 testi tek bir değişkeni değil, kalsifikasyon engelleyicileri ile uyarıcıları arasındaki bütüncül dengeyi yansıtmaktadır. Fosfor ve kalsiyum iyonları KPP dönüşümünü hızlandırarak T50'yi kısaltan başlıca uyarıcılardır. (20) Buna karşın fetuin-A, magnezyum, albümin, bikarbonat ve pirofosfat bu dönüşümü yavaşlatan engelleyiciler arasında yer almaktadır. (20, 84-87)

Kalsiprotein kristalleşme süresi (T50), serum kalsifikasyon eğilimi için yeni bir biyobelirteç olarak önerilmiştir. (20)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yürütülen prospektif, gözlemsel, tek merkezli bir çalışmadır. Çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve sorumlu hekim tarafından yapılan değerlendirme sonrasında bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi veya koroner arter kalsiyum skorlaması istenmiş olan yetişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar prospektif olarak izlenmiştir.

3.2. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş olmak
- Sorumlu hekim tarafından BTKA veya KAK skorlaması

istenmiş olmak

- Yazılı onam vermek

Dışlama Kriterleri

- BTKA veya KAK skorlaması için uygun aday olmama

- Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 60 mL/dk/1,73 m²
(kronik böbrek hastalığı)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Aktif malignite
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Kontrolsüz aritmi
- Ciddi veya orta derece aort stenozu
- Mitral anüler kalsifikasyon
- Hiperparatiroidi (paratiroidektomi öyküsü dahil)
- Daha önce koroner bypass cerrahisi (CABG) veya perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmış olmak

3.3. Klinik Veri Toplama

Çalışmaya dahil edilen hastalara ilişkin demografik özellikler, kalp damar hastalığı risk faktörleri, tıbbi geçmiş ve kullanılan ilaçlar standart hasta kayıt formları aracılığıyla kayıt altına alınmıştır. Kayıt edilen klinik değişkenler; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede erken kalp damar hastalık öyküsü, periferik arter hastalığı ve geçirilmiş serebrovasküler olay varlığıdır. Hastalar poliklinikte sorumlu kardiyolog tarafından değerlendirilmiş; başvuru şikayetleri, mevcut ilaç kullanımı ve eşlik eden hastalıklar kayıt edilmiştir.

3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi

Tüm hastalara en az sekiz saatlik açlık sonrasında venöz kan örneği alınmıştır. Rutin biyokimyasal değişkenler arasında tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri yer almaktadır. Glomerüler filtrasyon hızı, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

3.5. Serum Kalsifikasyon Eğiliminin Ölçümü

Serum kalsifikasyon eğilimi, kalsiprotein partikülleri (KPP) aracılığıyla değerlendirilmiştir. Bu yöntemde, birincil kalsiprotein partikülleri (KPP I; amorf kalsiyum fosfat içerir) kendiliğinden ikincil kalsiprotein partikülleri (KPP II; kristalize kalsiyum fosfat içerir) dönüşmektedir. Bu dönüşüm için geçen yarı süre (T50) ile dönüşüm eğrisinin altında kalan alanın hesaplanması (EAA), serum kalsifikasyon eğiliminin nicel göstergesi olarak kullanılmaktadır. Reaksiyon sırasında oluşan bulanıklık mikropilaka okuyucu da türbidimetrik olarak veya absorbans ölçümüne dayanarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir

Serum Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan alınan açlık kan örnekleri 2000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri aynı gün içerisinde -80 °C'de hastanemiz Çocuk Metabolizma Laboratuvarı'nda analiz zamanına kadar saklanmıştır.

Reaktifler

Sodyum klorür (NaCl): 140 mmol/L

Kalsiyum solüsyonu: 40 mM CaCl₂ + 100 mM HEPES + 140 mM NaCl (pH 7,4)

Fosfat solüsyonu: 19,44 mM Na₂HPO₄ + 4,56 mM NaH₂PO₄ + 100 mM HEPES + 140 mM NaCl (pH 7,4)

HEPES: 100 mM, pH: 7,4

Tüm reaktifler analitik saflıkta hazırlanmış ve kullanılmıştır.

Analiz Prosedürü

Analizler polipropilen 96-kuyucuklu plaklarda gerçekleştirilmiş olup tüm örnekler çift çalışılmıştır. Analiz için mikropilaka okuyucu (Varioskan, Thermo Fisher Scientific) 37 °C'ye ayarlanmış ve tüm ölçümler 37 °C'de gerçekleştirilmiştir.

Analiz protokolü aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

- Serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra 10.000 g'de 30 dakika santrifüjlenmiştir
- Bütün godelere 20 µL NaCl ve 80 µL serum pipetlenerek 1 dakika shakerda 250 rpm de çalkalanmıştır
- 50 µL fosfat solüsyonu eklenir ve 1 dakika shakerda 250 rpm de çalkalanmıştır
- 50 µL kalsiyum solüsyonu eklenir ve 1 dakika shakerda 250 rpm de çalkalanmıştır

Karışımın ardından ölçümler 550 nm ve 635 nm dalga boylarında eş zamanlı olarak gerçekleştirilmiştir. 550 nm dalga boyundaki ölçümler absorbens ağırlıklı sinyali yansıtırken, 635 nm dalga boyundaki ölçümler partikül oluşumuna bağlı türbiditeyi daha belirgin şekilde yansıtmaktadır.

Başlangıç (0. dakika) ölçümünü takiben 1., 2., 4., 6., 8. ve 10. saatlerde tekrar ölçümler yapılarak absorbens-zaman eğrileri oluşturulmuştur.

Değişkenlerin Hesaplanması

Elde edilen absorbens-zaman eğrilerinden T50 ve eğri altı alan (EAA) değerleri hesaplanmıştır:

T50, absorbens eğrisinin başlangıç değeri ile maksimum (plato) değeri arasındaki farkın %50'sine ulaşılan zaman noktası olarak tanımlanmıştır. Bu değer, ilgili iki ölçüm noktası arasında lineer interpolasyon yöntemi kullanılarak dakika cinsinden hesaplanmıştır.

EAA, absorbens-zaman eğrisi altında kalan toplam alan olarak belirlenmiş ve ardışık ölçüm noktaları arasındaki alanlar trapez yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

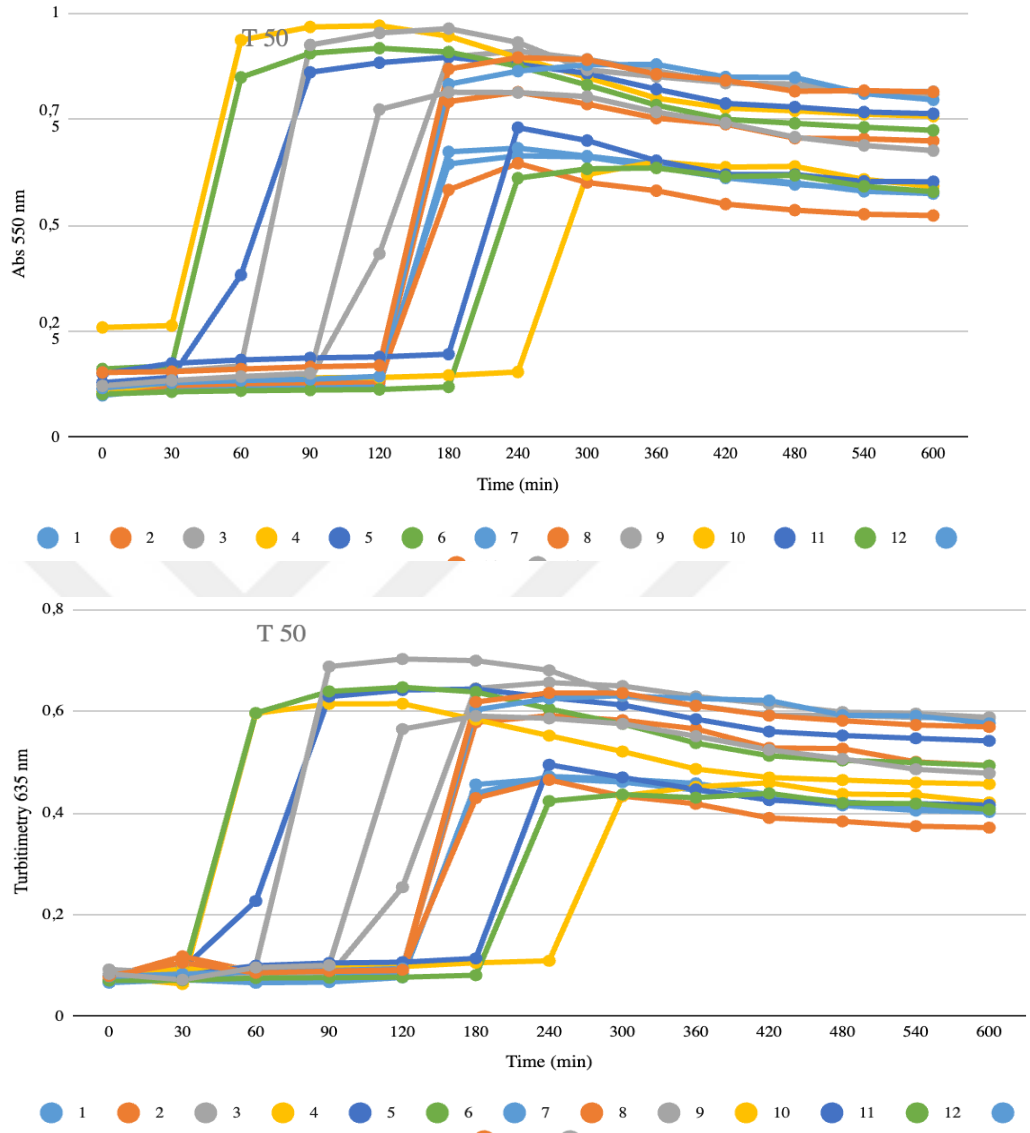
Bu doğrultuda elde edilen değişkenler şu şekilde tanımlanmıştır:

T50-635: 635 nm'de elde edilen T50 değeri

T50-550: 550 nm'de elde edilen T50 değeri

EAA-635: 635 nm ölçümüne ait eğri altı alan

EAA-550: 550 nm ölçümüne ait eğri altı alan



Şekil 3. Temsili Hastalara Ait Serum Kalsifikasyon Eğrileri

Üst panel 550 nm, alt panel ise 635 nm dalga boyunda elde edilen optik yoğunluk ölçümlerini göstermektedir. X eksenini reaksiyon süresini (dakika), Y eksenini optik yoğunluk değerlerini göstermektedir. Her eğri farklı bir hastaya ait serum örneğini temsil etmekte olup, bu eğriler kullanılarak serumun kalsifikasyon yatkınlığını gösteren T50 (birincil kalsiprotein partiküllerinin ikincil kalsiprotein

partiküllerine dönüşüm yarı zamanı) ve eğri altında kalan alan (EAA) hesaplanmaktadır.

3.6. Bilgisayarlı Tomografik Koroner Anjiyografi ve Kalsiyum Skoru

BTKA yorumlaması ve koroner kalsiyum skoru hesaplanması, hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda kardiyak BT yorumlaması konusunda deneyimli öğretim üyeleri tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan cihaz: 3. Nesil çift kaynaklı, çift enerjili 192 dedektör sıralı Bilgisayarlı Tomografi (Somatom Force, Siemens Healthineers, Almanya).

Kalsiyum skoru analiz sistemi: Syngo.Via VB 60A (Siemens Healthineers, Almanya).

Koroner kalsiyum skoru, Agatston yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Kalsiyum skoru sınıflaması şu şekilde yapılmıştır: 0 = kalsifikasyon yok; 1-99 = minimal kalsifikasyon; 100-400 = orta derece kalsifikasyon; >400 = yoğun kalsifikasyon.

3.7. Kalp Damar Hastalığı Olayları Yönünden Takip

Hastalar; hastane kayıtları, rutin kontrol vizitleri ve gerektiğinde telefon görüşmeleri aracılığıyla takip edilmiştir. Takip döneminde kaydedilen sonlanım noktaları şunlardır: koroner revaskülarizasyon (PKG veya CABG), inme, kararsız angina pectoris/miyokard enfarktüsü ve ölüm. Sonlanım noktalarından herhangi birinin gelişmesi durumunda olay tarihi kayıt altına alınmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics versiyon 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Tüm sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandığından ($p < 0,05$), bu değişkenler ortanca (Q1-Q3) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

Koroner kalsiyum skoru ile serum kalsifikasyon eğilim değişkenleri arasındaki ilişki Spearman ilişki analizi ile değerlendirilmiştir. Dört KAK grubu arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

KAK skoru = 0 ve KAK skoru >400 olan hastaları öngörmede serum kalsifikasyon değişkenlerinin diagnostik performansı ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrilerinin karşılaştırılmasında DeLong testi kullanılmıştır. Optimal eşik değerleri Youden İndeksi [(duyarlılık + özgüllük) - 1] esas alınarak belirlenmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PPD) ve negatif öngörü değeri (NPD) hesaplanmıştır. Farklı yöntemler ile elde edilen ROC eğrilerinin, KAK skoru 0 ve KAK skoru >400'ü öngörmede birbirlerine üstünlüğünün olup olmadığını tespit etmek için DeLong testi kullanılmıştır. Bu test, MedCalc programı ile yapılmıştır.

KAK skoru = 0 ve KAK skoru >400 için bağımsız prediktörlerin belirlenmesinde ikili lojistik regresyon analizi (Enter yöntemi) kullanılmıştır. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiş; odds oranları (OR) ve

%95 güven aralıkları (GA) raporlanmıştır. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplam 269 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 59 (51-66) yıl olup %50,2'si erkekti. Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde hastaların büyük çoğunluğunun (%63,9) anjina ile başvurduğu, %24,2'sinin dispne ve %4,1'inin çarpıntı şikayeti ile geldiği görülmüştür. Hastaların tüm klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Kalp damar hastalığı risk faktörleri incelendiğinde hastaların %59,5'inde hipertansiyon, %36,1'inde diyabetes mellitus ve %37,9'unda hiperlipidemi saptanmıştır. Sigara kullanımı değerlendirildiğinde hastaların %35,7'si aktif içici, %9,3'ü ise eski sigara içicisi olarak tespit edilmiştir. Aile öyküsü hastaların %26,4'ünde mevcuttu.

Çalışma kapsamında 139 hastaya (%51,7) koroner anjiyografi yapılmış olup bu hastaların %19,0'ına perkütan koroner girişim, %5,9'una ise koroner bypass cerrahisi uygulanmıştır. Takip süresince hastaların %2,2'sinde ölüm ve %2,2'sinde inme gelişmiştir.

Serum kalsifikasyon eğilim değişkenleri açısından hastaların ortalama T50₆₃₅ değeri 207,9 (107,6-454,0) dakika, ortalama EAA₆₃₅ değeri ise 192,3 (139,6-253,2), ortalama T50₅₅₀ değeri 151,23 (104,97-267,01) dakika, ortalama EAA₅₅₀ 275,75 (211,55-355,74) olarak saptanmıştır. Koroner arter kalsiyum skoru değerlendirildiğinde ortalama değer 72 (0-400) Agatston birimi olduğu görülmüştür. KAK skoru = 0

olan hasta sayısı 87 (%32,3), KAK skoru 1-99 arası 57 (%21,2), KAK skoru 100-400 arası 58 (%21,6) ve KAK skoru >400 olan hasta sayısı 67 (%24,9) olarak saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Değişken	n=269
Demografik Özellikler	
Yaş (yıl), ortalanca (Q1-Q3)	59 (51-66)
Cinsiyet, Erkek n (%)	135 (50,2)
Kalp Damar Hastalığı Risk Faktörleri	
Hipertansiyon, n (%)	160 (59,5)
Diyabet, n (%)	97 (36,1)
Hiperlipidemi, n (%)	102 (37,9)
Aile Öyküsü, n (%)	71 (26,4)
Sigara (Aktif), n (%)	96 (35,7)
Sigara (Eski sigara içicisi), n (%)	25 (9,3)
Geçirilmiş SVO, n (%)	22 (8,2)
Periferik Arter Hastalığı, n (%)	10 (3,7)
Klinik Özellikler	
Şikayet (Anjina), n (%)	172 (63,9)
Anjiyografi yapılan, n (%)	139 (51,7)
Revaskülarizasyon (PCI), n (%)	51 (19,0)
Revaskülarizasyon (CABG), n (%)	16 (5,9)
ASA Kullanımı, n (%)	144 (53,5)
Statin Kullanımı, n (%)	92 (34,2)
Laboratuvar Değişkenleri	
Kreatinin (mg/dL), ortalanca (Q1-Q3)	0,80 (0,70-1,00)
GFR (mL/dak), ortalanca (Q1-Q3)	>90 (82->90)
Sodyum (mEq/L), ortalanca (Q1-Q3)	141 (139-143)
Potasyum (mEq/L), ortalanca (Q1-Q3)	4,30 (4,10-4,60)
Magnezyum (mg/dL), ortalanca (Q1-Q3)	1,90 (1,80-2,00)
Albümin (g/dL), ortalanca (Q1-Q3)	4,50 (4,30-4,70)
Fosfor (mg/dL), ortalanca (Q1-Q3)	3,40 (3,20-3,70)

Kalsiyum (mg/dL), ortanca (Q1-Q3)	9,60 (9,10-9,90)
Hemoglobin (g/dL), ortanca (Q1-Q3)	14,00 (13-15)
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$), ortanca (Q1-Q3)	259 (213-320)
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), ortanca (Q1-Q3)	6420 (4505-7960)
LDL (mg/dL), ortanca (Q1-Q3)	109 (76-138)
HDL (mg/dL), ortanca (Q1-Q3)	43 (35-52,5)
Trigliserit (mg/dL), ortanca (Q1-Q3)	147 (107-208)
Ana Çalışma Değişkenleri	
KAK Skoru (Agatston), ortanca (Q1-Q3)	72 (0-400)
T50 ₆₃₅ (dk), ortanca (Q1-Q3)	207,96 (107,64-464,00)
EAA ₆₃₅ , ortanca (Q1-Q3)	192,34 (139,60-253,25)
T50 ₅₅₀ (dk), ortanca (Q1-Q3)	151,23 (104,97-267,01)
EAA ₅₅₀ , ortanca (Q1-Q3)	275,75 (211,55-355,74)
Takip Süresindeki Olaylar	
Exitus, n (%)	6 (2,2)
İskemik İnme (SVO), n (%)	6 (2,2)
Akut Koroner Sendrom, n (%)	0 (0)

KAK: Koroner Arter Kalsiyum Skoru; GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı; SVO: Serebrovasküler Olay; Q1-Q3: Birinci ve Üçüncü Çeyrek

4.2. Serum Kalsifikasyon Eğilim Değişkenleri ile Koroner Kalsiyum Skoru Arasındaki İlişki

Serum kalsifikasyon eğilim değişkenleri ile koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki Spearman ilişki analizi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 4'de sunulmuştur. T50₆₃₅ değeri ile KAK skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta-güçlü negatif bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,518$, $p < 0,001$). Bu bulgu, T50₆₃₅ değeri düştükçe koroner kalsifikasyon yükünün arttığını ortaya koymaktadır.

Benzer şekilde T50₅₅₀ değeri ile KAK skoru arasında da anlamlı negatif ilişki tespit edilmiştir ($r = -0,305$, $p < 0,001$). EAA₆₃₅ ve EAA₅₅₀ değerleri ile KAK

skoru arasında ise pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r = +0,273$ ve $r = +0,236$; her ikisi için $p < 0,001$). Tüm değişkenler arasında en güçlü ilişkinin T50₆₃₅ ile KAK skoru arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 4. KAK Skoru ile Serum Kalsifikasyon Eğilim Değişkenleri Arasındaki Spearman İlişki Analizi

Değişken	r	p
T50 ₆₃₅ (dakika)	-0,518	<0,001
EAA ₆₃₅	0,273	<0,001
T50 ₅₅₀ (dakika)	-0,305	<0,001
EAA ₅₅₀	0,236	<0,001

r: Spearman ilişki katsayısı; KAK: Koroner Arter Kalsiyum Skoru

4.3. KAK Gruplarına Göre Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerinin Karşılaştırması

Hastalar KAK skoru = 0 (n=87), KAK 1-99 (n=57), KAK 100-400 (n=58) ve KAK >400 (n=67) olmak üzere dört gruba ayrılarak karşılaştırılmış; sonuçlar Tablo 5'te sunulmuştur.

Serum kalsifikasyon değişkenleri değerlendirildiğinde T50₆₃₅, EAA₆₃₅, T50₅₅₀ ve EAA₅₅₀ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). T50₆₃₅ değerinin sıralı ortalamaları incelendiğinde KAK grupları arasında kademeli bir düşüş eğilimi göze çarpmaktadır. Bu bulgu, KAK skoru arttıkça serum kalsifikasyon eğiliminin belirgin şekilde yükseldiğini göstermektedir.

Demografik değişkenler açısından yaşın gruplara göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,001$). KAK = 0 grubunun ortalanca yaşı 52 (45-59) yıl iken bu değer KAK >400 grubunda 65 (55-71) yıla yükselmiştir. Böbrek fonksiyon göstergelerinden kreatinin ($p=0,003$), glomerüler filtrasyon hızı ($p=0,001$) ve magnezyum ($p=0,001$) düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Buna karşın sodyum, potasyum, albümin, fosfor, kalsiyum, hemoglobin, platelet, lökosit, LDL, HDL ve trigliserit değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kategorik değişkenler incelendiğinde diyabetes mellitus ($p=0,005$) ve hiperlipidemi ($p=0,001$) sıklığının KAK skoru arttıkça belirgin şekilde yükseldiği görülmüştür. Hipertansiyon sıklığı ise gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte belirgin bir artış eğilimi izlenmemiştir. Koroner anjiyografi ($p<0,001$), revaskularizasyon ($p<0,001$), antiagregan kullanımı ($p<0,001$) ve statin kullanımı ($p<0,001$) oranları da gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. Cinsiyet, geçirilmiş serebrovasküler olay, aile öyküsü, periferik arter hastalığı ve sigara kullanımı açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 5. KAK Skoruna Göre Gruplarda Klinik ve Laboratuvar Değişkenlerinin Karşılaştırması

Değişken	KAK = 0 (n=87)	KAK 1-99 (n=57)	KAK 100-400 (n=58)	KAK > 400 (n=67)	p
Sayısal Değişkenler — Ortanca (Q1-Q3)					
Yaş (yıl)	52 (44,8-59)	58 (53,5-66)	63 (58,8-68)	65 (55-71)	<0,001
T50 ₆₃₅ (dk)	454 (209-600)	213 (147-505)	151 (106-275)	110 (88-194)	<0,001
EAA ₆₃₅	160 (115-234)	182 (134-254)	203 (161-262)	220 (170-270)	<0,001
T50 ₅₅₀ (dk)	209 (109-454)	154 (107-379)	149 (104-204)	111 (86-181)	<0,001
EAA ₅₅₀	242 (182-333)	267 (201-362)	291 (241-355)	307 (249-375)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,80 (0,70-0,90)	0,80 (0,70-0,90)	0,90 (0,70-1,00)	0,90 (0,80-1,00)	0,003
GFR (mL/dk)	90 (88,8-90)	90 (85-90)	90 (77,8-90)	88 (76-90)	0,001
Sodyum (mEq/L)	141 (139-143)	141 (139-143)	141 (139-143)	141 (139-142)	0,594
Potasyum (mEq/L)	4,3 (4,1-4,5)	4,3 (4,1-4,5)	4,4 (4,2-4,6)	4,3 (4,1-4,6)	0,912
Magnezyum (mg/dL)	2,0 (1,8-2,1)	2,0 (1,9-2,1)	1,95 (1,8-2,0)	1,8 (1,7-2,0)	0,001
Albümin (g/dL)	4,5 (4,3-4,7)	4,4 (4,4-4,7)	4,4 (4,2-4,6)	4,5 (4,3-4,7)	0,338
Fosfor (mg/dL)	3,4 (3,1-3,7)	3,4 (3,2-3,75)	3,4 (3,2-3,6)	3,5 (3,3-4,0)	0,203
Kalsiyum (mg/dL)	9,5 (9,1-9,9)	9,6 (9,1-9,9)	9,4 (9,0-9,9)	9,6 (9,2-10,0)	0,271
Hemoglobin (g/dL)	14 (13-15)	14 (13-15)	14 (13-15)	14 (13-15)	0,603
Platelet (x10 ³ /μL)	270 (211-316)	287 (231-342)	253 (221-320)	242 (200-303)	0,095
Lökosit (x10 ³ /μL)	6200 (4660-7600)	6240 (4500-8350)	6475 (4300-7863)	6900 (4850-8080)	0,498
LDL (mg/dL)	114 (88-139)	117 (81-138)	94 (64-128)	97 (63-139)	0,069
HDL (mg/dL)	44 (37-54)	45 (36-53)	43 (36-50)	40 (34-52)	0,735
Trigliserit (mg/dL)	146 (113-202)	123 (94-185)	175 (110-223)	157 (116-221)	0,051
Kategorik Değişkenler — n (%)					
Cinsiyet — Erkek, n (%)	48 (55,8)	29 (50,9)	26 (44,8)	32 (47,8)	0,143
Hipertansiyon, n (%)	48 (55,8)	26 (45,6)	18 (31,0)	17 (25,4)	<0,001
Diyabet, n (%)	24 (27,9)	19 (33,3)	23 (39,7)	31 (46,3)	0,003
Hiperlipidemi, n (%)	19 (22,1)	20 (35,1)	26 (44,8)	34 (50,7)	<0,001
Geçirilmiş SVO, n (%)	7 (8,1)	5 (8,8)	8 (13,8)	2 (3,0)	0,078
Aile Öyküsü, n (%)	23 (26,7)	15 (26,3)	15 (25,9)	18 (26,9)	0,970
Periferik Arter Hast., n (%)	4 (4,7)	2 (3,5)	3 (5,2)	1 (1,5)	0,500
Sigara, n (%)	47 (54,7)	32 (56,1)	29 (50,0)	40 (59,7)	0,780
Koroner Anjiyografi, n (%)	13 (15,1)	21 (36,8)	40 (69,0)	65 (97,0)	<0,001
Revaskülarizasyon, n (%)	5 (5,8)	13 (22,8)	20 (34,5)	29 (43,3)	<0,001
ASA Kullanımı, n (%)	26 (30,2)	28 (49,1)	41 (70,7)	49 (73,1)	<0,001
Statin Kullanımı, n (%)	10 (11,6)	18 (31,6)	26 (44,8)	38 (56,7)	<0,001
Exitus, n (%)	2 (2,3)	1 (1,8)	0 (0)	3 (4,5)	0,291
Takip SVO, n (%)	2 (2,3)	1 (1,8)	0 (0)	3 (4,5)	0,589

Sayısal değişkenler için Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. KAK: Koroner Arter Kalsiyum Skoru (Agatston); T50: Serum Kalsifikasyon Yarı Süresi; EAA: Eğri Altında Kalan Alan, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı; SVO: Serebrovasküler Olay; ASA: Asetilsalisilik Asit

4.4. ROC Analizi

Serum kalsifikasyon değişkenlerinin KAK skoru = 0 ve KAK skoru >400 olan hastaları öngörmedeki diagnostik performansı ROC analizi ile değerlendirilmiş; sonuçlar Tablo 6'da sunulmuştur.

KAK skoru = 0 olan hastaları öngörmede en yüksek eğri altı alan (AUC) değeri T50₆₃₅ için saptanmıştır (AUC = 0,746; %95 GA: 0,689-0,797). Bu değişken için optimal eşik değeri $\geq 208,0$ dakika olarak belirlenmekte olup duyarlılık %77,9 ve özgüllük %63,4 olarak hesaplanmıştır. T50₅₅₀ (AUC = 0,635), EAA₆₃₅ (AUC = 0,636) ve EAA₅₅₀ (AUC = 0,615) değişkenlerinin tanısal performansı ise T50₆₃₅'e kıyasla daha düşük kalmıştır.

KAK skoru >400 olan hastaları öngörmede de en yüksek AUC değeri yine T50₆₃₅ ile elde edilmiştir (AUC = 0,770; %95 GA: 0,715-0,819). Optimal kesim değeri $\leq 209,3$ dakika olarak belirlenmiş; duyarlılık %85,1 ve özgüllük %58,9 olarak hesaplanmıştır. T50₅₅₀ (AUC = 0,667), EAA₆₃₅ (AUC = 0,624) ve EAA₅₅₀ (AUC = 0,617) bu grupta da T50₆₃₅ gerisinde kalmıştır.

Dört serum kalsifikasyon değişkeninin tanısal performansı DeLong testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Her iki klinik durumda da (KAK skoru = 0 ve KAK

skoru >400) en yüksek AUC değeri T50₆₃₅ yöntemi ile elde edilmiş olup bu yöntemin üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

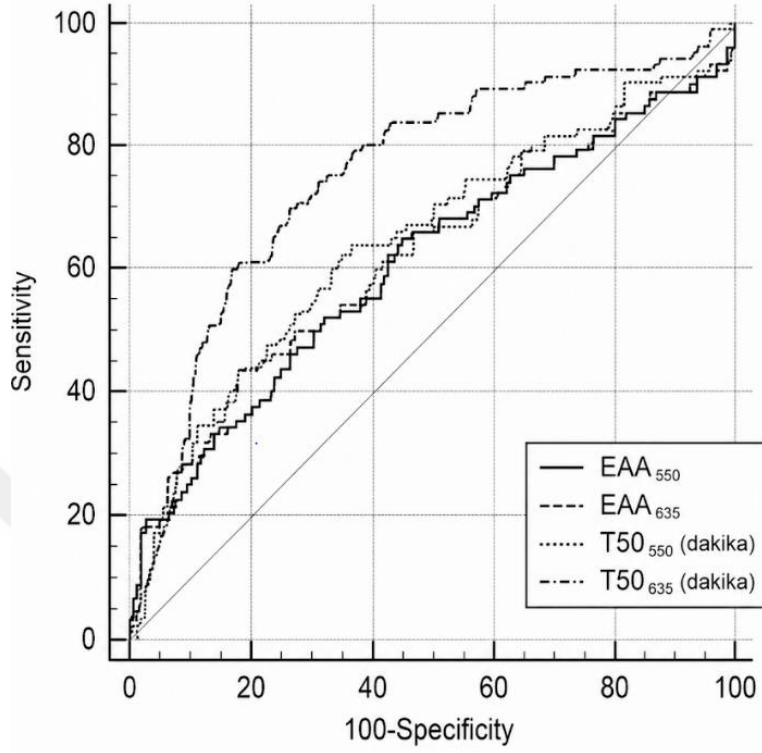
ROC analizine ek olarak T50₆₃₅ için hesaplanan öngörü değerleri incelendiğinde; KAK skoru = 0 için negatif öngörü değerinin (NPD) %85,9, KAK skoru >400 için ise %91,5 olduğu saptanmıştır. Buna karşın pozitif öngörü değerlerinin (PPD) sırasıyla %50,0 ve %40,3 düzeyinde kaldığı görülmüştür.

Bu bulgular, T50₆₃₅ değerinin özellikle koroner kalsifikasyon yokluğunu ve ileri düzey kalsifikasyonu dışlamada güçlü bir belirteç olduğunu; ancak tek başına doğrulayıcı (rule-in) bir test olarak kullanımının sınırlı olduğunu göstermektedir.

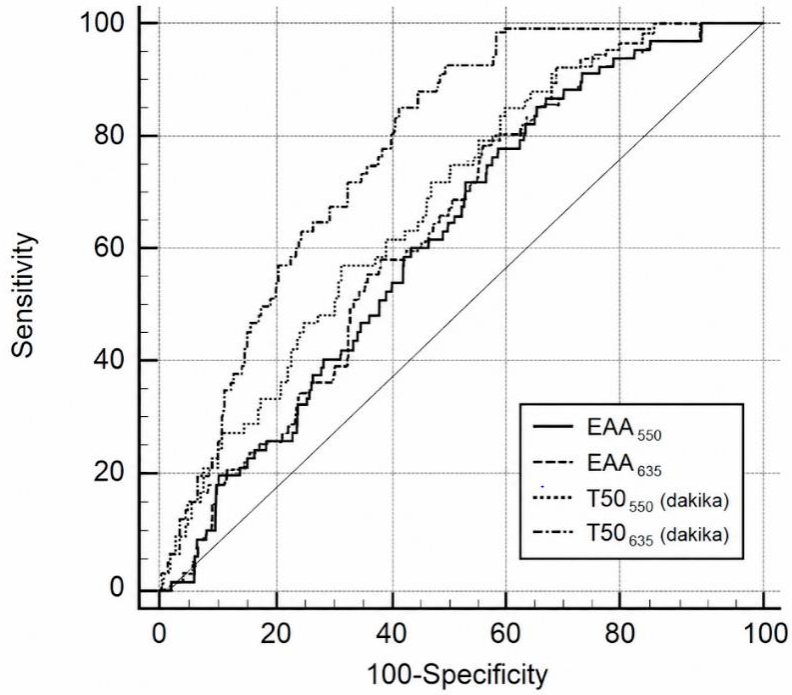
Tablo 6. Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Analizi Sonuçları

Değişken	AUC	Optimal Eşik	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
KAK Skoru = 0 (Koroner Kalsifikasyon Yok) — n=87				
T50 ₆₃₅ (dakika)	0,746	≥ 208,0 dk	77,9	63,4
T50 ₅₅₀ (dakika)	0,635	≥ 162,3 dk	60,5	34,4
EAA ₆₃₅	0,636	≤ 160,2	51,2	73,2
EAA ₅₅₀	0,615	≤ 203,4	34,9	85,8
KAK Skoru > 400 Agatston (Yoğun Koroner Kalsifikasyon) — n=67				
T50 ₆₃₅ (dakika)	0,770	≤ 209,3 dk	85,1	58,9
T50 ₅₅₀ (dakika)	0,667	≤ 209,2 dk	85,1	40,6
EAA ₆₃₅	0,624	≥ 140,8	92,5	31,7
EAA ₅₅₀	0,617	≥ 245,7	77,6	44,1

KAK: Koroner Arter Kalsiyum Skoru; T50: Serum Kalsifikasyon Yarı Süresi; EAA: Eğri Altında Kalan Alan



Şekil 4. KAK Skoru = 0 Olan Hastaları Öngörmede Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Eğrileri.



Şekil 5. KAK Skoru >400 Olan Hastaları Öngörmede Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin ROC Eğrileri.

4.5. Lojistik Regresyon Analizi

Serum kalsifikasyon değişkenlerinin ve diğer klinik değişkenlerin KAK skoru = 0 ve KAK skoru >400 üzerindeki bağımsız etkisi ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 7’de sunulmuştur.

KAK skoru = 0 için oluşturulan modelde Nagelkerke $R^2 = 0,425$ ve Hosmer-Lemeshow uyum testi $p = 0,143$ olarak saptanmış; modelin genel doğruluk oranı %82,2 olarak hesaplanmıştır. Bu modelde yaş (OR = 0,907; %95 GA: 0,874-0,942; $p < 0,001$) ve $T50_{635}$ (OR = 1,005; %95 GA: 1,003-1,008; $p < 0,001$) bağımsız prediktörler olarak belirlenmiştir. Kreatinin (OR = 0,056; $p = 0,019$) ve glomerüler filtrasyon hızı (OR = 0,940; $p = 0,014$) da modelde bağımsız prediktör olarak yer almıştır. Bu bulgular; yaş arttıkça ve böbrek fonksiyonları bozuldukça KAK skoru = 0 olasılığının azaldığını, buna karşın $T50_{635}$ değeri yükseldikçe kalsifikasyon yokluğu olasılığının arttığını göstermektedir.

KAK skoru >400 için oluşturulan modelde ise Nagelkerke $R^2 = 0,368$ ve Hosmer-Lemeshow uyum testi $p = 0,625$ olarak saptanmış; genel doğruluk oranı %79,9 olarak hesaplanmıştır. Bu modelde $T50_{635}$ (OR = 0,990; %95 GA: 0,986-0,994; $p < 0,001$) ve EAA_{635} (OR = 0,993; %95 GA: 0,987-0,999; $p = 0,020$) bağımsız prediktörler olarak belirlenmiştir. Yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, magnezyum ve LDL düzeyleri ise modelde bağımsız prediktör olarak anlamlılığa ulaşamamıştır. Bu sonuçlar; diğer tüm klinik ve laboratuvar değişkenlerden bağımsız olarak $T50_{635}$ ve

EAA₆₃₅ değerlerinin yoğun koroner kalsifikasyonu öngörmede bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 7. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (n=269)

Değişken	B	S.E.	Wald	p	OR (Exp B)	95% GA
KAK Skoru = 0 için Lojistik Regresyon						
<i>Nagelkerke R² = 0,425 Hosmer-Lemeshow p = 0,143 Genel Doğruluk = %82,2</i>						
Yaş	-0,098	0,019	26,240	<0,001*	0,907	0,874-0,942
T50₆₃₅	0,005	0,001	21,648	<0,001*	1,005	1,003-1,008
Kreatinin	-2,886	1,235	5,458	0,019*	0,056	0,005-0,628
GFR	-0,062	0,025	6,081	0,014*	0,940	0,895-0,987
EAA ₆₃₅	0,005	0,003	3,508	0,061	1,005	1,000-1,010
Hipertansiyon	-0,039	0,365	0,011	0,916	0,962	0,470-1,968
Diyabet	-0,254	0,406	0,390	0,532	0,776	0,350-1,720
Hiperlipidemi	0,037	0,391	0,009	0,924	1,038	0,482-2,233
Sigara	-0,001	0,266	0,000	0,997	0,999	0,593-1,683
Magnezyum	0,330	0,828	0,159	0,690	1,391	0,274-7,048
LDL	0,004	0,004	1,220	0,269	1,004	0,997-1,012
KAK Skoru > 400 için Lojistik Regresyon						
<i>Nagelkerke R² = 0,368 Hosmer-Lemeshow p = 0,625 Genel Doğruluk = %79,9</i>						
T50₆₃₅	-0,010	0,002	21,606	<0,001*	0,990	0,986-0,994
EAA₆₃₅	-0,007	0,003	5,403	0,020*	0,993	0,987-0,999
Yaş	0,029	0,018	2,544	0,111	1,029	0,993-1,066
Hipertansiyon	0,182	0,402	0,206	0,650	1,200	0,546-2,638
Diyabet	0,275	0,364	0,570	0,450	1,316	0,645-2,686
Hiperlipidemi	0,168	0,364	0,211	0,646	1,182	0,579-2,415
Sigara	-0,250	0,258	0,940	0,332	0,779	0,469-1,291
Kreatinin	1,775	1,266	1,967	0,161	5,902	0,494-70,558
GFR	0,019	0,023	0,648	0,421	1,019	0,974-1,066
Magnezyum	-1,427	0,777	3,373	0,066	0,240	0,052-1,101
LDL	0,000	0,004	0,002	0,966	1,000	0,993-1,007

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı bağımsız prediktör.

B: Regresyon katsayısı; S.E.: Standart hata; OR: Odds Ratio; GA: Güven aralığı; GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı; LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein; KAK: Koroner Arter Kalsiyum Skoru

4.6. Serum Kalsifikasyon Değişkenleri ile Mineral Metabolizması Arasındaki İlişki

Serum kalsifikasyon değişkenlerinin biyokimyasal belirleyiciler ile ilişkisi Spearman ilişki analizi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 8’de sunulmuştur. T50₆₃₅ değerinin magnezyum ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği saptanmıştır ($r=0,174$; $p=0,004$). T50₆₃₅ ile kalsiyum arasında zayıf düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,126$; $p=0,038$); ancak bu ilişkinin klinik anlamlılığı sınırlı düzeydedir. Fosfor düzeyi ile T50₆₃₅ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir ($r=-0,064$; $p=0,297$).

Benzer şekilde T50₅₅₀ değeri de magnezyum ile anlamlı pozitif ilişki göstermiştir ($r=0,157$; $p=0,010$). EAA₆₃₅ ve EAA₅₅₀ değerleri ile magnezyum, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Tablo 8. Serum Kalsifikasyon Değişkenlerinin Magnezyum, Kalsiyum ve Fosfor ile Spearman İlişki Analizi

Değişken	Magnezyum r (p)	Kalsiyum r (p)	Fosfor r (p)
T50 ₆₃₅	$r = 0,174$ $p = 0,004^*$	$r = -0,126$ $p = 0,038^*$	$r = -0,064$ $p = 0,297^*$
T50 ₅₅₀	$r = 0,157$ $p = 0,010^*$	$r = -0,076$ $p = 0,216^*$	$r = 0,019$ $p = 0,757^*$
EAA ₆₃₅	$r = -0,010$ $p = 0,876^*$	$r = 0,087$ $p = 0,154^*$	$r = 0,000$ $p = 0,995^*$
EAA ₅₅₀	$r = -0,018$ $p = 0,765^*$	$r = 0,071$ $p = 0,243^*$	$r = 0,012$ $p = 0,844^*$

* $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı ilişkiyi göstermektedir. r: Spearman ilişki katsayısı.

4.7. Koroner Anjiyografi, Revaskülarizasyon ve Uzun Dönem İzlem

Bulguları

Hastalar T50₆₃₅ değerlerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrıldığında, koroner anjiyografi uygulanma sıklığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Düşük T50₆₃₅ grubundaki hastaların %78,9'una, orta gruptakilerin %60,0'ına ve yüksek gruptakilerin %16,9'una koroner anjiyografi uygulanmıştır.

Revaskülarizasyon işlemleri incelendiğinde, düşük T50₆₃₅ grubunda stent takılma oranı %27,8 ve koroner bypass cerrahisi oranı %12,2 iken, yüksek T50₆₃₅ grubunda bu oranlar sırasıyla %5,6 ve %1,1 olarak saptanmıştır. Revaskülarizasyon uygulanmayan hasta oranı düşük T50₆₃₅ grubunda %60,0, yüksek T50₆₃₅ grubunda ise %93,3 olarak bulunmuştur.

Ortanca 630 (373–818) günlük izlem süresinde toplam 11 sonlanım noktası (ölüm veya inme) gözlenmiştir. Kaplan–Meier sağkalım analizinde T50₆₃₅ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (düşük–orta: $p=0,498$; düşük–yüksek: $p=0,372$; orta–yüksek: $p=0,739$). Olay sayısının sınırlı olması nedeniyle ileri düzey istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 9. T50₆₃₅ Gruplarına Göre Koroner Anjiyografi ve Revaskülarizasyon Bulguları

	T50 ₆₃₅ Düşük (n=90)	T50 ₆₃₅ Orta (n=90)	T50 ₆₃₅ Yüksek (n=89)	p
Koroner Anjiyografi				
Yok	19 (%21,1)	36 (%40,0)	74 (%83,1)	<0,001
Var	71 (%78,9)	54 (%60,0)	15 (%16,9)	
Revaskülarizasyon				
Yok	54 (%60,0)	65 (%72,2)	83 (%93,3)	<0,001
Stent	25 (%27,8)	21 (%23,3)	5 (%5,6)	
CABG	11 (%12,2)	4 (%4,4)	1 (%1,1)	

T50₆₃₅: 635 nm dalga boyunda ölçülen serum kalsifikasyon yarı süresi; CABG: Koroner Arter Bypass Cerrahisi. p değerleri ki-kare testi ile hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı, serum kalsifikasyon eğiliminin farklı ölçüm yöntemleriyle elde edilen değişkenlerinin koroner arter kalsiyum skoru, kalp damar hastalığı risk faktörleri ve ilgili biyokimyasal değişkenlerle ilişkisini incelemektir. Çalışmaya dahil edilen 269 hastada yapılan analizler sonucunda, 635 nm dalga boyunda türbidimetrik yöntem ile elde edilen $T50_{635}$ değerinin koroner kalsifikasyonla en güçlü ilişkiyi gösteren değişken olduğu saptanmıştır. $T50_{635}$ değeri ile KAK skoru arasında orta-güçlü düzeyde negatif ilişki saptanmıştır ($r=-0,518$, $p<0,001$). KAK skoru arttıkça $T50_{635}$ değerinin belirgin biçimde azaldığı görülmüştür. ROC analizinde $T50_{635}$, hem $KAK=0$ hem de $KAK>400$ için en yüksek AUC değerini sergilemiş; lojistik regresyon analizinde ise diğer klinik ve biyokimyasal değişkenlerden bağımsız olarak koroner kalsifikasyonun bağımsız belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bu bulgular serum kalsifikasyon eğiliminin koroner kalsifikasyonla olan ilişkisini desteklemekte ve $T50_{635}$ 'nin klinik bir biyobelirteç olarak olası değerini ortaya koymaktadır.

Aterosklerozun önemli bir bileşeni olan damarsal kalsifikasyon, bireyin aterosklerotik olaylara eğilimini ve koroner arter sağlığını öngörmede kullanılabilecek değerli bir göstergedir. Hem genel toplumda hem de kronik böbrek hastalığı olan bireylerde damarsal kalsifikasyonun kalp damar hastalığı mortalite ve morbidite ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir.(88)

Damarsal kalsifikasyon süreci, amorf kalsiyum fosfat içeren birincil kalsiprotein partiküllerinin, daha kararlı ve biyolojik olarak daha zararlı olan

kristalin ikincil partiküllere dönüşümü ile karakterizedir. Bu dönüşüm süreci, çok sayıda kalsifikasyon engelleyici ve uyarıcının etkisi altında düzenlenen karmaşık ve dinamik bir mekanizmadır. Serumun bu süreci tamponlama kapasitesi bireyler arasında farklılık göstermekte olup, T50 testi bu dönüşüm sürecinin hızını yansıtarak serumun kalsifikasyon eğilimini değerlendiren işlevsel bir ölçüt olarak kabul edilmektedir. (20) Daha kısa T50 süresi, serumun kalsifikasyon engelleyici kapasitesinin yetersiz olduğunu ve kristal oluşumuna eğilimin arttığını göstermektedir.(20)

Günlük klinik pratikte aterosklerozun girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri koroner arter kalsiyum skoru ölçümüdür. Çalışmamızda, T50₆₃₅ değeri ile koroner arter kalsiyum skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı, orta-güçlü düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,518$, $p < 0,001$). Bu bulgu, serum kalsifikasyon eğilimi arttıkça (yani T50 kısaldıkça) koroner kalsifikasyon yükünün arttığını göstermektedir.

Bilimsel yazınlarda T50 ile koroner kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan biri olan CRIC çalışmasında (Bundy et al., 2019), düşük T50 değerlerinin daha yüksek koroner kalsifikasyon şiddeti ve ilerlemesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak CRIC çalışmasında yer alan hastalar, eGFR 20–70 mL/dk/1.73 m² arasında olan kronik böbrek hastalarından oluşmaktadır. Bu hasta grubu, bozulmuş mineral metabolizması ve artmış vasküler kalsifikasyon yükü nedeniyle genel popülasyondan farklıdır. Bu hastalar, günlük klinik pratikte böbrek fonksiyon

bozukluğu nedeniyle kontrastlı koroner BT anjiyografi değerlendirmesinde çoğu zaman tercih edilmeyen hastalardır.(89) Bu çalışmada ise böbrek hastalığı olmayan, günlük pratikte karşılaşılan genel kardiyolojik hasta popülasyonu incelenmiştir. Kronik böbrek hastalarına benzer bir ilişkinin gösterilmiş olması, bulgularımızı klinik açıdan değerli kılmaktadır

Yine bu bulguları destekler nitelikte, yakın zamanda yayımlanan Meer ve arkadaşlarının yürüttüğü kesitsel EARLY-HFpEF çalışmasında tip 2 diyabetli bireylerde T50 değerinin koroner kalsifikasyon ve periferik arter hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EARLY-HFpEF çalışmasında tip 2 diyabetli 771 bireyden oluşan bir kohort incelenmiş; düşük T50 değerlerinin artmış koroner kalsifikasyon riski ve periferik arter hastalığı (ayak bileği–kol indeksi $\leq 0,9$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya sadece diyabetik bireyler alınmıştır. Çalışma grubu gündelik hayatta kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar değildir. Diyabetik hastaların bulunduğu bir kohorttan seçilmiş hasta grubudur.(90) Bu nedenle çalışma popülasyonumuz gündelik hayatta karşılaşılan hastaları daha iyi yansıtmaktadır.

Pasch ve arkadaşları tarafından geliştirilen orijinal, referans kabul edilen T50 ölçüm yöntemi nefelometrik olarak gerçekleştirilmektedir. Nephelostar ile yapılan bu yöntemde KPP I'den KPP II'ye dönüşüm nefelometri ile izlenmekte ve T50 bu eğriden hesaplanmaktadır. Nefelometride partikül oluşumu, ışığın belirli bir açıyla saçılımı üzerinden değerlendirilir. (20) Bilimsel yazınlarda çoğu çalışmada nefelometrik yöntem kullanılmış ve bu dönüşüm sürecinin yarı zamanı alınmış ve T50 tayin edilmiştir.

Bazı çalışmalarda Pasch ve arkadaşları tarafından tanımlanan biyokimyasal protokol korunarak ölçümün türbidimetrik (mikroplaka okuyucu tabanlı) olarak gerçekleştirildiği değiştirilmiş yöntemler de kullanılmıştır.(91) Nefelometri ve türbidimetri aynı yöntemler olmamakla birlikte, benzer biyofiziksel süreçleri farklı optik prensiplerle değerlendiren yakın ilişkili tekniklerdir; yöntem seçimi uygulama ve cihaz erişimine göre belirlenir. (92) Çalışmamızda standart bir mikroplaka okuyucu kullanılarak iki farklı dalga boyunda türbidimetrik ve absorbens ölçümü yapıldı. 550 nm dalga boyundaki ölçümler absorbens ağırlıklı sinyali yansıtırken, 635 nm dalga boyundaki ölçümler partikül oluşumuna bağlı türbidimetrik değişimi göstermektedir. Her iki dalga boyundan elde edilen optik yoğunluk-zaman eğrilerinden KPP-I'in KPP-II'ye dönüşüm süresinin yarısı ve bu dönüşüm sırasındaki absorbens eğrisinin altında kalan alanı hesaplandı. T50 ve eğri altı alan değerleri her dalga boyu için ayrı ayrı hesaplanmış ve bu sayede dört farklı değişken elde edilmiştir. Bu yaklaşım, özel nefelometri cihazına ihtiyaç duyulmadan serum kalsifikasyon eğiliminin değerlendirilebilmesine imkan tanımaktadır. Böylelikle nefelometre cihazına erişimin sınırlı olduğu merkezlerde mikroplaka okuyucu kullanımı, bu tür ölçümlerin daha geniş uygulama alanı bulmasına olanak sağlayabilir.

EAA değişkeni, KPP oluşum ve dönüşüm sürecinin eğri altındaki toplam optik yanıt üzerinden değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşım bilimsel yazınlarda sınırlı sayıda çalışmada yer almakta olup, özellikle Ishida ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bahsedilen çalışmada 550 nm dalga boyu altında absorbens değişimi izlenmiş elde edilen eğriden T50 ve EAA hesaplanmıştır.

EAA'nın T50'den daha güçlü bir şekilde aort kalsifikasyonu ile ilişki gösterdiği görülmüştür. (21) Çalışmamızda hem 550 nm hem de 635 nm dalga boyunda EAA değişkeni hesaplanmış ve T50 değerleriyle birlikte değerlendirilmiştir. EAA₆₃₅ ve EAA₅₅₀ değerlerinin her ikisi de KAK skoru ile anlamlı pozitif ilişki göstermiştir. Bu bulgu beklenen bir ilişkiyi yansıtmaktadır; yüksek kalsifikasyon eğilimine sahip bireylerde KPP dönüşümü hem daha hızlı hem de daha fazla miktarda gerçekleşmekte, bu durum eğri altında kalan toplam alanın artmasına yol açmaktadır.

Tüm değişkenlerin ilişki gücü kıyaslandığında T50 türbidimetrik yöntemde belirgin olarak daha yüksek olması, bu yöntemin kalsifikasyon yükünü yansıtmaya açısından daha üstün olabileceğine işaret etmektedir. Bu durum ROC analizinde de desteklenmiştir. Dört serum kalsifikasyon değişkeni karşılaştırıldığında KAK = 0 ve KAK >400 olan her iki klinik durumda da en yüksek AUC değeri T50₆₃₅ yöntem ile elde edilmiştir. KAK skoru = 0 için AUC 0,746 (%95 GA: 0,689–0,797), KAK skoru >400 için ise 0,770 (%95 GA: 0,715–0,819) olarak saptanmıştır.

Dört KAKS grubu karşılaştırıldığında T50₆₃₅ değerinin KAK skoru arttıkça belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. T50₆₃₅ değeri için KAKS= 0 grubundan KAKS >400 grubuna doğru kademeli bir düşüş eğilimi görülmektedir. KAKS=0 grubunda 454 (209-600) dakika olan T50 değeri KAKS>400 grubunda 110 (88-194) dakikaya gerilemiş olup bu dört katlık düşüş serum kalsifikasyon eğilimi ile koroner kalsifikasyon yükü arasındaki ilişkiyi net biçimde ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizinde, T50₆₃₅ değerinin hem koroner kalsifikasyon yokluğunu (KAK = 0) hem de ileri düzey kalsifikasyonu (KAK >400) öngörmede bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, T50'nin yalnızca kalsifikasyon ile ilişkili bir biyobelirteç olmadığını, aynı zamanda diğer klinik ve biyokimyasal değişkenlerden bağımsız olarak kalsifikasyon yükünü yansıtabildiğini ortaya koymaktadır.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi klasik kalp damar hastalığı risk faktörleri tek değişkenli analizlerde kalsifikasyon ile ilişkili olmakla birlikte, çok değişkenli analizde bağımsız öngörücü olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Nitekim Mencke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kalsifikasyon eğiliminin yüksek olduğu (düşük T50) STEMI hastalarının daha düşük LDL kolesterol, sistolik kan basıncı ve trigliserit düzeylerine sahip olduğu görüldü. Bu durumun kalsifikasyon stresinin, geleneksel lipid stresinden bağımsız bir miyokard infarktüsü yolağı olabileceğine işaret edebileceği düşünülmüştür. (93) Bu bulgu, bizim çalışmamızdaki lojistik regresyon sonuçlarıyla doğrudan örtüşmektedir. Serum kalsifikasyon eğiliminin koroner arter hastalığının patofizyolojisinde klasik risk faktörlerinden farklı rol oynayan ve bunları tamamlayıcı bir mekanizmayı oluşturduğunu gösteriyor olabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, çalışmamızda klasik risk faktörlerinin çok değişkenli analizde bağımsız öngörücü olarak anlamlılığa ulaşmaması bilimsel yazınlar ile uyumlu görünmektedir.

Ayrıca çalışmamızda serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile T50 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bilimsel yazınlarda fosfor düzeyi ile T50 arasında negatif ilişki bildiren çalışmalar olmakla birlikte, bu verilerin büyük kısmı kronik böbrek hastalığı veya hemodiyaliz gruplarına aittir.(19) Bu gruplarda mineral metabolizmasının belirgin şekilde bozulmuş olması, fosforun kalsifikasyon süreci üzerindeki etkisini daha da belirginleştirmektedir. Bizim çalışmamızda ise yalnızca normal böbrek fonksiyonuna sahip bireylerin yer alması ve fosfor düzeylerinin dar bir fizyolojik aralıkta seyretmesi, bu ilişkinin ortaya konamamasını açıklayabilir. Nitekim genel toplumda gerçekleştirilen PREVEND çalışmasında fosfor ile T50 arasında ters yönlü bir ilişki saptanmış olmakla birlikte, çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin magnezyum gibi diğer değişkenlere kıyasla daha zayıf olduğu ortaya konmuştur.(18)

Öte yandan, T50 tek bir mineral değişkenini değil, serumdaki kalsifikasyon engelleyici ve uyarıcıları arasındaki dengeyi yansıtan işlevsel bir belirteçtir. Smith ve arkadaşları da serumun kalsifikasyon dengeleme kapasitesinin kalsiyum veya fosfor düzeylerinden ziyade; fetuin-A, pirofosfat, albümin ve magnezyum gibi engelleyicilerinin birleşik etkisiyle belirlendiğini vurgulamıştır.(86)

Magnezyum, T50'nin en güçlü biyokimyasal belirleyicilerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda T50₆₃₅ ile magnezyum arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($r=+0,174$, $p=0,004$). Bu bulgu, magnezyumun serum kalsifikasyon eğilimini azalttığını gösteren deneysel ve klinik verilerle uyumlu olsa da bu ilişkinin klinik önemi bilinmemektedir. Bressendorff ve arkadaşları diyaliz

hastalarında yüksek magnezyumlu diyalizat kullanımının T50'yi anlamlı biçimde uzattığını göstermiş; ter Braake ve arkadaşları ise magnezyumun KPP engelleme yoluyla damar kalsifikasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiğini bildirmiştir.(87, 94) PREVENT çalışmasında T50 ve Mg arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir.(18) Bununla birlikte Meer ve arkadaşlarının yakın zamanda yürüttüğü rastgele kontrollü çalışmada, normal böbrek fonksiyonuna sahip T2DM hastalarında 6 aylık oral magnezyum takviyesinin T50'yi anlamlı iyileştirmede gösterilmiştir. Yazarlar bu bulguyu, normomagnezemik bireylerde takviye edilen magnezyumun büyük ölçüde idrarla atılması ve serum düzeyinin yeterince yükseltilmemesiyle açıklamıştır.(90)

T50₆₃₅ için belirlenen eşik değerlerinde tanısal performans değerlendirildiğinde, özellikle negatif öngörü değerlerinin dikkat çekici derecede yüksek olduğu görülmüştür. KAK=0 için ≥ 208 dakika eşik değerinde duyarlılık %77,9, özgüllük %63,4, pozitif öngörü değeri %50,0 ve negatif öngörü değeri %85,9 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde, KAK>400 için $\leq 209,3$ dakika eşik değerinde duyarlılık %85,1, özgüllük %58,9, pozitif öngörü değeri %40,3 ve negatif öngörü değeri %91,5 bulunmuştur.

Negatif öngörü değerinin yüksek olması klinik açıdan önemlidir. T50 değeri yüksek olan bir hastada koroner kalsifikasyonun olmama olasılığı yüksek görünmektedir. Benzer şekilde, ağır kalsifikasyonun da büyük ölçüde dışlanabildiği söylenebilir. Bu durum, T50'nin özellikle kalsifikasyonu dışlamaya yönelik bir ölçüm olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Pozitif öngörü değerlerinin daha düşük olması büyük ölçüde çalışma grubundaki hastalık sıklığı ile ilişkilidir. Bu çalışmada sadece KAKS için koroner kalsifikasyonu değerlendirildi. Ancak biliyoruz ki, koroner kalsifikasyonu olmadan diğer vasküler yapılarında kalsifikasyonu olabilir ve mevcut çalışmamızda böyle hastalar olabilir. O nedenle pozitif öngördürücü değerinin düşük saptanması beklenen bir bulgudur. Dolayısıyla T50'nin tek başına tanı koydurucu değil daha çok dışlama amacıyla kullanılabilecek bir biyobelirteç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönü serum kalsifikasyon eğiliminin dört farklı değişken ile eş zamanlı olarak değerlendirilmesidir. T50₆₃₅, T50₅₅₀, EAA₆₃₅ ve EAA₅₅₀ değişkenlerinin farklı ölçüm yöntemlerinin karşılaştırmalı analizi yapılmış ve en güçlü değişken belirlenmiştir

Bilimsel yazınlara bakıldığında koroner kalsifikasyon miktarı ile serum kalsifikasyon eğilimi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çok kısıtlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmaların çoğu kronik böbrek hastalığı olan hastaları dahil etmiş olup günlük pratikte gördüğümüz hastaların büyük bir kısmını yansıtmamaktadır.

Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü, böbrek fonksiyonları normal olan bir grupta yapılmış olmasıdır. Bu sayede bilimsel yazınlarda ağırlıklı olarak yer alan kronik böbrek hastalığı çalışmalarından farklı olarak daha genel bir hasta grubuna katkı sunulmuştur.

Ayrıca serum örneklerinin türbidimetrik çalışılması bu teste ulaşılabilirliği artırabilir.

Son olarak, EAA değişkeninin koroner kalsifikasyon ile ilişkisinin değerlendirilmiş olması çalışmamıza özgünlük kazandırmaktadır.

Serum kalsifikasyon eğiliminin değerlendirilmesi klinik açıdan önemli faydalar sunmaktadır. Koroner arter kalsiyum skorunun belirlenmesi için bilgisayarlı tomografi gerektiğinden hastalar gereksiz radyasyona maruz kalmaktadır. Ayrıca bu tetkik her merkezde ulaşılabilir olmayabilir. Buna karşı T50 türbidimetri testi basit bir kan örneğinden gerçekleştirilen görece düşük maliyetli ve daha ulaşılabilir bir yöntemdir. Bu zelliği T50'yi özellikle tekrarlayan değerlendirmelerde ve genç hastalarda cazip bir alternatif haline getirmektedir.

Subklinik aterosklerozun erken dönemde saptanması, günümüzde kalp damar hastalığı risk yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Güncel kılavuzlarda birincil korunmada risk sınıflamasını iyileştirmek amacıyla koroner arter kalsiyum skoru önemli bir risk değiştirici olarak öne çıkmaktadır. Özellikle klasik risk faktörleri ile karar verilemeyen gri zon hastalarda, koroner kalsifikasyon varlığı tedavi yolunun belirlenmesinde yönlendirici olabilmektedir. Bu bağlamda T50, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ek gidişatı ngren bilgi sağlayabilecek olası bir biyobelirteç olma potansiyeline sahiptir.

Öte yandan kalsifikasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılması yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir. KPP dönüşümünü hedef alan kalsifikasyon modlatrleri araştırma aşamasındadır. T50 bu müdahalelerin etkinliğini izlemeye dinamik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. (86, 95, 96)

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Takip süresi boyunca gelişen ciddi kalp damar hastalığı olay sayısı istatistiksel analiz için yetersiz kalmış olup T50'nin seyri öngördürücü değeri bu çalışmada yeterince değerlendirilememiştir. İkinci olarak, T50 ölçümü nefelometrik yöntem yerine mikropilaka okuyucu tabanlı türbidimetrik yöntemle gerçekleştirilmiş olup, bu durum bilimsel yazınlardaki çalışmalarla doğrudan karşılaştırılabilirliği sınırlayabilir. Ayrıca çalışma tek merkezde yürütülmüş olup, sonuçların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Son olarak analizler sadece koroner kalsiyum skorlamasına göre yapılmıştır. KAKS düşük olmasına rağmen diğer vasküler yapılarında yoğun kalsifikasyonlar bulunan hastalarda, düşük T50 değerleri olabilir. Bu nedenle, pozitif öngördürücü değer düşük saptanmış olabilir. Ancak bu günlük pratikte çok kolaylıkla karşılaşılabilen bir durum olduğundan, çalışmamız gündelik hastaları göstermesi nedeniyle değerlidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada böbrek fonksiyonları korunmuş genel kardiyoloji çalışma grubunda serum kalsifikasyon eğiliminin dört farklı değişken aracılığıyla değerlendirilmesi ve koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın temel bulgusu, türbidimetrik yöntemle elde edilen T50 değerinin koroner kalsifikasyonla en güçlü ilişkiyi gösteren değişken olmasıdır. T50₆₃₅ değerinin KAK skoru ile orta-güçlü düzeyde negatif ilişki gösterdiği, ROC analizinde en yüksek tanısal performansa sahip olduğu ve lojistik regresyon analizinde diğer klinik ve biyokimyasal değişkenlerden bağımsız olarak koroner kalsifikasyonun bağımsız bir belirteci olduğu saptanmıştır. Yüksek negatif öngörü değerleri, T50'nin özellikle koroner kalsifikasyonu dışlamada klinik açıdan anlamlı bir olası değere sahip olduğunu düşündürmektedir.

Dört değişken arasında T50₆₃₅ en yüksek tanısal performansı sergilerken diğer değişkenler görece daha zayıf ilişki göstermiştir.

Sonuç olarak, T50₆₃₅ ölçümü genel kardiyoloji hasta grubunda koroner kalsifikasyon yükünü yansıtabilen, radyasyon içermeyen, uygulanabilir bir biyobelirteç adayı olarak öne çıkmaktadır. Bulgularımız, bu alandaki bilimsel yazınlara katkı sağlamakta olup, T50'nin klinik kullanımını değerlendiren daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596.
2. Türkiye İstatistik K. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2024. 2024.

3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-38.
4. Onnis C, Virmani R, Kawai K, Nardi V, Lerman A, Cademartiri F. Coronary artery calcification: current concepts and clinical implications. *Circulation*. 2024;149(3):251-66.
5. Siqueira FPR, Mesquita CT, Santos A, Nacif MS. Relationship between calcium score and myocardial scintigraphy in the diagnosis of coronary disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:365-74.
6. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 12 ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.
7. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-337.
8. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From subclinical atherosclerosis to plaque progression and acute coronary events: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(12):1608-17.
9. Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, Diederichsen A, Mickley H, Ovrehus K. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study. *International Journal of Cardiology*. 2016;207:13-9.
10. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439-54.
11. Bağcı A. Koroner arter hastalığında SYNTAX skorunun yeri. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2018;9(4):44-50.
12. Umman S. Koroner arter kalsiyum skorum yöntemi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2008;8:12-4.
13. Yalçın H, Canbaz Tosun F. Koroner arter hastalığı tanı ve yönetiminde nükleer kardiyoloji. *Nükleer Tıp Seminerleri*. 2018;4:80-95.

14. Sun ZH, Cao Y, Li HF. Multislice computed tomography angiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2011;8(2):104.
15. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(4):827-32.
16. Cao Q, Shi Y, Liu X, Yang F, Li X, Li Z. Analysis of factors influencing vascular calcification in peritoneal dialysis patients and their impact on long-term prognosis. *BMC Nephrology*. 2024;25(1):157.
17. Olmaz R, Selen T, Gungor O. Vascular calcification inhibitors and cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2024;28(2):169-81.
18. Eelderink C, te Velde-Keyzer CA, Frenay ARS, Vermeulen EA, Bachtler M, Aghagolzadeh P. Serum calcification propensity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in the general population: the PREVEND study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(8):1942-51.
19. Bundy JD, Cai X, Mehta RC, Scialla JJ, de Boer IH, Hsu CY. Serum calcification propensity and clinical events in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(11):1562-71.
20. Pasch A, Farese S, Gräber S, Wald J, Richtering W, Floege J, Jahnke-Dechent W. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2012;23(10):1744-52.
21. Ishida K, Ashizawa N, Morikane S, Kurita N, Kobashi S, Iwanaga T. Assessment of calciprotein particle formation by AUC of the absorbance change: effect of FYB-931, a novel bisphosphonate compound. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2021;73(7):947-55.
22. Bostom A, Pasch A, Madsen T, Roberts MB, Franceschini N, Steubl D. Serum calcification propensity and fetuin-A: biomarkers of cardiovascular disease in kidney transplant recipients. *American Journal of Nephrology*. 2018;48(1):21-31.
23. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.

24. Hajar R. Coronary Heart Disease: From Mummies to 21st Century. *Heart Views*. 2017;18(2):68-74.
25. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of Internal Medicine*. 2015;278(5):483-93.
26. Gomez D, Owens GK. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2012;95(2):156-64.
27. Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, Sanz J, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Current Molecular Medicine*. 2006;6(5):457-77.
28. Byrne RA, Rossello X, Coughlan J, Barbato E, Berry C, Chieffo A. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2024;13:55-161.
29. Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation*. 2021;144(12):916-29.
30. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;45:3415-537.
31. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*: Oxford University Press; 2018.
32. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2025;46(42):4359-78.
33. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis*. 2016;251:404-14.
34. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weissberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis. *Circulation*. 1999;100(21):2168-76.

35. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors. *Current Hypertension Reports*. 2012;14(3):228-37.
36. Silaghi CN, Ilyés T, Van Ballegooijen AJ, Crăciun AM. Calciprotein particles and serum calcification propensity: hallmarks of vascular calcifications in patients with chronic kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1287.
37. Bieleş B, Reiter T, Marculescu R, Gleiss A, Bojic M, Kieweg H, Cejka D. Calcification propensity of serum is independent of excretory renal function. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17941.
38. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—new insights into its mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2685.
39. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22):2938-48.
40. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone–vascular axis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(9):529-43.
41. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(1):326-40.
42. Simon A, Levenson J. Early detection of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects at high risk for cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1993;15(6):1069-76.
43. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. *Circulation*. 1996;94(5):1175-92.
44. Giachelli CM, editor *Mechanisms of vascular calcification in uremia* 2004: Elsevier.
45. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal*. 2014;35(23):1515-25.

46. Voelkl J, Tuffaha R, Luong TT, Zickler D, Masyout J, Feger M. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(6):1636-48.
47. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(1):31-9.
48. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R, De Leon J. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis*. 2018;278:49-59.
49. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, Cianciolo G. The key role of phosphate on vascular calcification. *Toxins*. 2019;11(4):213.
50. O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(1):187-91.
51. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81.
52. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney International*. 2002;61(2):638-47.
53. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biology*. 2000;19(7):615-22.
54. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney International*. 2003;63(3):1003-11.
55. Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation*. 2000;102(21):2636-42.
56. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation*. 1998;98(13):1302-6.

57. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*. 1997;89(5):747-54.
58. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2008;199(2):271-7.
59. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paepers BW, Kovacevich BR, Proll S. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;68(3):577-89.
60. Villa-Bellosta R, Sorribas V. Prevention of vascular calcification by polyphosphates and nucleotides—role of ATP. *Circulation Journal*. 2013;77(8):2145-51.
61. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(26):20197-203.
62. Morena M, Terrier N, Jausent I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(1):262-70.
63. Hwang JJ, Wei J, Abbara S, Grinspoon SK, Lo J. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and its relationship to coronary atherosclerosis in HIV patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012;61(3):359-63.
64. Valdivielso J. Vascular calcification: types and mechanisms. *Nefrología*. 2011;31(2):142-7.
65. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E, Arnaud J. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers. *Clinica Chimica Acta*. 2015;438:401-14.
66. Hu P, Xuan Q, Hu B, Lu L, Wang J, Qin YH. Fibroblast growth factor-23 helps explain the biphasic cardiovascular effects of vitamin D in chronic kidney disease. *International Journal of Biological Sciences*. 2012;8(5):663.
67. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with

cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2003;361(9360):827-33.

68. Oikawa O, Higuchi T, Yamazaki T, Yamamoto C, Fukuda N, Matsumoto K. Evaluation of serum fetuin-A relationships with biochemical parameters in patients on hemodialysis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2007;11(4):304-8.
69. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renné T, Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by α 2-HS glycoprotein/fetuin-A: formation of colloidal calciprotein particles. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(15):13333-41.
70. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(11):2302-9.
71. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang MS, Lüthy R. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*. 1997;89(2):309-19.
72. Lacey D, Timms E, Tan HL, Kelley M, Dunstan C, Burgess T. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*. 1998;93(2):165-76.
73. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(7):1453-64.
74. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*. 2004;22(4):233-41.
75. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997;390(6656):175-9.
76. Tölle M, Reshetnik A, Schuchardt M, Höhne M, van der Giet M. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *European Journal of Clinical Investigation*. 2015;45(9):976-85.
77. Gottlieb I, Bittencourt MS, Rochitte CE, Cavalcante JL. Coronary computed tomography angiography takes the center stage and here is why. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2019;112(1):104-6.

78. Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, Mahmarian JJ. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(2):134-44.
79. Ergun E. Koroner Kalsiyum Skorum. 2013.
80. Heo R, Nakazato R, Kalra D, Min JK, editors. Noninvasive imaging in coronary artery disease 2014: Elsevier.
81. Mangla A, Oliveros E, Williams KA, Kalra DK. Cardiac imaging in the diagnosis of coronary artery disease. *Current Problems in Cardiology*. 2017;42(10):316-66.
82. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(10):e177-e232.
83. Jahnke-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circulation research*. 2011;108(12):1494-509.
84. Gelli R, Pucci V, Ridi F, Baglioni P. A study on biorelevant calciprotein particles: Effect of stabilizing agents on the formation and crystallization mechanisms. *Journal of colloid and interface science*. 2022;620:431-41.
85. Tintut Y, Honda HM, Demer LL. Biomolecules orchestrating cardiovascular calcification. *Biomolecules*. 2021;11(10):1482.
86. Smith ER, Hewitson TD, Jahnke-Dechent W. Calciprotein particles: mineral behaving badly? *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2020;29(4):378-86.
87. Ter Braake AD, Vervloet MG, de Baaij JH, Hoenderop JG. Magnesium to prevent kidney disease-associated vascular calcification: crystal clear? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(3):421-9.
88. Tian WB, Zhang WS, Jiang CQ, Liu XY, Jin YL, Lam TH, et al. Aortic arch calcification and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 2022;23.

89. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, Dobre MA, Chen J, Hsu CY. Serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: the CRIC study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(6):806-14.
90. Meer R, Hoek A, Dal Canto E, Doesburg T, Pasch A, Vervloet M, et al. Calciprotein crystallization time (T50) and its association with surrogate cardiovascular disease risk markers in individuals with type 2 diabetes mellitus: the cross-sectional EARLY-HFpEF study. *Cardiovascular Diabetology*. 2026;25(1):10.
91. Smith ER, Pan FFM, Hewitson TD, Toussaint ND, Holt SG. Effect of sevelamer on calciprotein particles in hemodialysis patients: the sevelamer versus calcium to reduce fetuin-A-containing calciprotein particles in dialysis (SCaRF) randomized controlled trial. *Kidney International Reports*. 2020;5(9):1432-47.
92. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW. *Tietz textbook of clinical chemistry*. (No Title). 1999.
93. Mencke R, Al Ali L, de Koning M-SL, Pasch A, Minnion M, Feelisch M, et al. Serum calcification propensity is increased in myocardial infarction and hints at a pathophysiological role independent of classical cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2024;44(8):1884-94.
94. Bressendorff I, Hansen D, Schou M, Pasch A, Brandi L. The effect of increasing dialysate magnesium on serum calcification propensity in subjects with end stage kidney disease: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(9):1373-80.
95. Huish S, Sinha S. New therapeutic perspectives for vascular and valvular calcifications in chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2024;33(4):391-7.
96. Courbebaisse M, Bourmaud A, Souberbielle J-C, Sberro-Soussan R, Moal V, Le Meur Y, et al. Nonskeletal and skeletal effects of high doses versus low doses of vitamin D3 in renal transplant recipients: results of the VITALE (VITamin D supplementation in renAL transplant recipients) study, a randomized clinical trial. *American Journal of Transplantation*. 2023;23(3):366-76.



8. ÖZET

KORONER KALSİYUM SKORU VE SERUM KALSİFİKASYON EĞİLİMİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Koroner arter kalsiyum skoru, subklinik aterosklerozun ve koroner aterosklerotik yükünün değerlendirilmesinde kullanılan güçlü bir görüntüleme belirtecidir. Serum kalsifikasyon eğilimi ise kalsiprotein partiküllerinin olgunlaşma süresini yansıtarak damar kalsifikasyonuna yatkınlığı değerlendirebilen yeni bir

biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, böbrek fonksiyonları korunmuş genel kardiyoloji hasta grubunda serum kalsifikasyon eğilimi ile koroner arter kalsiyum skoru arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Prospektif, gözlemsel ve tek merkezli olarak yürütülen çalışmaya bilgisayarlı tomografik koroner anjiyografi veya koroner arter kalsiyum skorlaması istenen 269 yetişkin hasta dahil edildi. Serum kalsifikasyon eğilimi, mikropilaka okuyucu tabanlı türbidimetrik yöntemle 550 nm ve 635 nm dalga boylarında ölçüldü; T50 ve eğri altı alan değerleri hesaplandı. Koroner kalsifikasyon yükü koroner arter kalsiyum skoru ile değerlendirildi.

Hastaların ortalama yaşı 59 yıl olup %50,2'si erkekti. T50 635 nm değeri ile koroner arter kalsiyum skoru arasında anlamlı ve orta-güçlü negatif ilişki saptandı. T50 635 nm, koroner kalsifikasyon yokluğunu ve ileri düzey koroner kalsifikasyonu öngörmeye diğer serum kalsifikasyon değişkenlerinden daha yüksek tanısal performans gösterdi. Ayrıca lojistik regresyon analizinde koroner kalsifikasyonun bağımsız bir belirteci olarak bulundu.

Bu bulgular, serum kalsifikasyon eğiliminin özellikle T50 635 nm ölçümü ile koroner kalsifikasyon yükünü yansıtabileceğini göstermektedir. Ancak testin tek başına tanı koydurucu olmaktan çok, risk değerlendirmesine katkı sağlayabilecek tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılması daha uygun görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter kalsiyum skoru, serum kalsifikasyon eğilimi, T50



9. SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY CALCIUM SCORE AND SERUM CALCIFICATION PROPENSITY

Coronary artery calcium score is a well-established imaging marker for assessing subclinical atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden. Serum calcification propensity, reflecting the maturation time of calciprotein particles, has recently emerged as a potential biomarker of vascular calcification tendency. This study aimed to evaluate the relationship between serum calcification propensity and coronary artery calcium score in a general cardiology population with preserved kidney function.

This prospective, observational, single-center study included 269 adult patients who were referred for coronary computed tomography angiography or coronary artery calcium scoring. Serum calcification propensity was measured using a microplate reader-based turbidimetric method at 550 nm and 635 nm wavelengths. T50 and area under the curve values were calculated. Coronary calcification burden was assessed using the coronary artery calcium score.

The median age of the study population was 59 years, and 50.2% of the patients were male. A significant moderate-to-strong negative correlation was observed between T50 measured at 635 nm and coronary artery calcium score. Among all serum calcification variables, T50 at 635 nm showed the highest diagnostic performance for predicting both the absence of coronary calcification and severe coronary calcification. In logistic regression analysis, T50 at 635 nm remained an independent marker of coronary calcification.

These findings suggest that serum calcification propensity, particularly T50 measured at 635 nm, may reflect coronary calcification burden in patients with preserved kidney function. However, rather than serving as a stand-alone diagnostic test, it may be more appropriate as a complementary biomarker contributing to cardiovascular risk assessment.

Keywords: Coronary artery calcium score, serum calcification propensity, T50