



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ

[Doktora Tezi]

**DİYABETİK VE NON-DİYABETİK KORONER ARTER HASTALARINDA
SERUM ENDOCAN DÜZEYİ VE FİZİKSEL PERFORMANS İLE İLİŞKİSİ**

MELDA PELİN YARGIÇ ÇELEN
ORCID: 0000-0003-4487-5602

Danışman
PROF. DR. ZÜLFİKARE IŞIK SOLAK GÖRMÜŞ
ORCID: 0000-0001-6762-6225

Bu tez çalışması Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 211418004 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Konya – 2024

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez projem boyunca her aşamada büyük emeği olan; bilgisi, donanımı, desteği ve güveniyle beni güçlendiren, çok kıymetli danışmanım Prof. Dr. Zülfikare Işık Solak Görmüş'e teşekkür ederim. Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinin kapılarını tez projeme açtığı için sayın hocam Prof. Dr. Niyazi Görmüş'e, yoğun mesaieleri arasında bana her zaman güleryüzle destek oldukları için Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tüm hemşirelerine teşekkürü borç bilirim.

Araştırma projesine katkılarından dolayı Doç. Dr. Suray Pehlivanoglu ve doktora öğrencisi Feyza Kostak'a teşekkür ederim.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline doktora eğitimim ve tez projem boyunca sayısız sorumu yorulmadan yanıtladıkları için teşekkür ederim.

Değerli eşime, hem bana olan sonsuz sabrı ve desteği, hem de projeme sağladığı maddi ve düşünsel katkılardan dolayı teşekkür ederim. Değerli arkadaşım Uzm. Dr. Aysu Şen'e tez projeme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam, Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 211418004 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN

Kasım 2024

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TEZ ONAY SAYFASI	v
TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU	vi
BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1 Araştırmanın Hipotezleri.....	2
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kardiyovasküler Sistem.....	3
2.2. Koroner Arterler	5
2.3. Kalbin Kanlanması ve Lenfatikler.....	5
2.4. Koroner Arterlerin Histolojisi	6
2.5. Endotel	7
2.6. Endotel Disfonksiyonu.....	9
2.7. Endotel Disfonksiyonu Biyobelirteçleri	10
2.8. Endocan.....	13
2.9. Koroner Arter Hastalığı	16
2.10. Diabetes Mellitus.....	19
2.11. Diyabet ve Endotel Sağlığı.....	21
2.12. Fiziksel Uygunluk, Vücut Kitle indeksi ve Vücut kompozisyonu	22
2.13. Vücut Kitle İndeksi (VKİ).....	23
2.14. Vücut Kompozisyonu	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Araştırmanın Türü	26
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme.....	26
3.3. Araştırmaya Katılma Kriterleri	26
3.4. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri.....	26
3.5. Güç Analizi	27

3.6. Veri Toplama Araçları ve Teknikleri.....	27
3.7. Serum Endocan Düzeyi Saptanması.....	27
3.8. El Kavrama Testi.....	28
3.9. Fiziksel Uygunluk Testleri.....	29
3.9. Vücut Kompozisyonu Ölçümü.....	30
3.10. Verilerin Analizi.....	30
4.BULGULAR.....	32
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
6.1. Sonuç.....	47
6.2. Öneriler.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	56
8.1. EK 1 Etik kurul kararı.....	56

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fiyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi **Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN**'in "Diyabetik Ve Non-Diyabetik Koroner Arter Hastalarında Serum Endocan Düzeyi Ve Fiziksel Performans İle İlişkisi" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya / 27/11/2024

Tez Danışmanı Prof. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

Jüri Üyesi Prof. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.

Jüri Üyesi Prof. Dr. Leyla AYDIN
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

Jüri Üyesi Doç. Dr. Faik ÖZDENGÜL
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

Jüri Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK
Küthaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 04/12/2024 tarih ve 26/21 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasibe VURAL

Enstitü Müdürü

TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

“*Diyabetik Ve Non-Diyabetik Koroner Arter Hastalarında Serum Endocan Düzeyi Ve Fiziksel Performans İle İlişkisi*” başlıklı tez çalışmamın toplam **55** sayfalık kısmına ilişkin, 13/11/2024 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%12** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Ön söz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%20) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

27/11/2024

Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN

Prof. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ

BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

27/11 / 2024

Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN

SİMGELER VE KISALTMALAR

KISALTMALAR

RCA	Sağ koroner arter
LMCA	Sol ana koroner arter
PDA	Sağ arka inen arter
LAD	Sol ön inen arter
LCx	Sirkumfleks koroner arter
SA	Sinoatriyel
AV	Atrioventriküler
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
KAH	Koroner arter hastalığı
ROS	Reaktif oksijen türleri
NO	Nitrik oksit
IL-1,6,8,10,18	İnterlökin-1,6,8,10,18
CRP	C-reaktif protein
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
DS	Dermatan sülfat
PG	Proteoglikan
ESM-1	Endotele özgü molekül-1(endocan)
GAG	Glikozaminoglikan
ECM	Elstraselüler matriks
HT	Hipertansiyon

KVH	Kardiyovasküler hastalık
DM	Diyabet
T2DM	Tip 2 Diyabet
ABKY	Alkol bağımsız karaciğer yağlanması
STEMI	ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü
AKS	Akut koroner sendrom
SIHD	Stabil iskemik kalp hastalığı
KABG	Koroner arter baypas grefti
EKG	Elektrokardiyografi
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
RV	Sağ ventrikül
VKİ	Vücut kitle indeksi
BEA	Bioempedans analizi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Mukayeseli serum endocan seviyeleri.....	15
Tablo 2.2. Kiloluluk durum sınıflandırması.....	24
Tablo 3.1. El kavrama kuvveti normatif değerleri.....	27
Tablo 4.1. Demografik ve antropometrik özellikler.....	33
Tablo 4.2. Vücut kompozisyonu verileri.....	34
Tablo 4.3. Fiziksel uygunluk parametreleri.....	34
Tablo 4.4. Endocan düzeyleri.....	34
Tablo 4.5. Endocan düzeyleri korelasyon analizi sonuçları.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Kalp ve dolaşım sistemini gösteren çizim.....	3
Şekil 2.2. Koroner arter histolojisi.....	7
Şekil 2.3. Endotel hücresinin fonksiyonları	10
Şekil 2.4. Endocan'ın ateroskleroz patogenezi.....	14
Şekil 2.5. Koroner arter hastalığı patogenezi.....	17
Şekil 2.6. Boy ve kiloya göre VKI gösterimi.....	25
Şekil 3.1. 30 saniye Otur Kalk testi.....	28
Şekil 3.2. El kavrama testi uygulamasına dair gösterim.....	30
Şekil 3.3. Kullanılan biyoempedans cihazı TANITA BC 601.....	31
Şekil 4.1. Serum endocan düzeyleri.....	35
Şekil 4.2. 30 sn otur kalk testi - serum endocan korelasyonu.....	36
Şekil 4.3. Toplam kolesterol – serum endocan korelasyonu.....	37
Şekil 4.4. LDL – serum endocan korelasyonu.....	38
Şekil 4.5. VLDL – serum endocan korelasyonu.....	38
Şekil 4.6. Trigliserid – serum endocan korelasyonu.....	39

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Fizyoloji Anabilim Dalı
Fizyoloji
[Doktora Tezi]

DİYABETİK VE NON-DİYABETİK KORONER ARTER HASTALARINDA SERUM ENDOCAN DÜZEYİ VE FİZİKSEL PERFORMANS İLE İLİŞKİSİ

Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN

Konya-2024

Koroner arter hastalığının önemli bir biyobelirteci olarak kabul edilen ve endotel hasarı patogenezinde rolü olan endocan molekülünün düzeyinin, koroner arter hastalarında diyabet varlığında değişip değişmediği bilinmemektedir. Ayrıca, endotel disfonksiyonu patogenezinde rol alan diğer inflamatuvar belirteçlerin el kavrama kuvveti ile korelasyonu olduğu bilinirken, bu ilişkinin endocan için söz konusu olup olmadığı araştırılmamıştır. Bu araştırmanın amacı, diyabetik olan ve olmayan koroner arter hastalarının serum endocan düzeylerini karşılaştırmak ve serum endocan düzeylerini el kavrama kuvveti, 30 saniye otur kalk testi sonuçları, vücut kitle indeksleri, vücut kompozisyonları, CRP, beyaz küre sayısı ve kan lipid profilleri ile korelasyonunu incelemektir. Bu amaçla koroner arter bypass cerrahisi için hastaneye yatırılmış erkek hastalardan çalışmaya dahil edilme koşullarını sağlayanlar gönüllü olarak araştırmaya katılmıştır. Tüm gönüllülerden tam kan ve serum örneği alınmış, biyoempedans analiz metodu ile vücut kompozisyonu ölçülmüş, el kavrama testi ve 30 saniye otur kalk testi gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya toplam 53 koroner arter hastası erkek gönüllü dahil edilmiştir (Diyabetik n=26, Diyabetik olmayan n=27). Yaş ortalaması $63,44 \pm 8,76$ olan hastaların serum endocan düzeyleri ortalama $331,39 \pm 131,95$ ng/L olarak tespit edildi. Diyabetik olanlar ve olmayanlar arasında serum endocan düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,753$). El kavrama kuvveti ortalama $26,54 \pm 8,94$ kg olarak ölçüldü ve iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,411$). Otuz saniye otur kalk testinde katılımcılar ortalama $12,63 \pm 4,21$ tekrar gerçekleştirebildiler ve test performansı diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark göstermedi ($p=0,703$). Ayrıca serum endocan düzeyinin el kavrama kuvveti ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanamazken ($p=0,538$); 30 saniye otur kalk testi ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,369$, $p=0,037$), total kolesterol ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,347$, $p=0,016$), LDL ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,301$, $p=0,037$), VLDL ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,351$, $p=0,016$), trigliserid ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0,329$, $p=0,022$) izlenmiştir. Sonuç olarak araştırmamız, koroner arter hastalığında endocanın diyabetten bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, el kavrama kuvveti, endocan, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences
Department of Physiology
Physiology
[Doctoral Thesis]

SERUM ENDOCAN LEVELS AND THEIR RELATIONSHIP WITH PHYSICAL PERFORMANCE IN DIABETIC AND NON-DIABETIC CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS

Melda Pelin YARGIÇ ÇELEN

Konya-2024

Endocan, recognized as a key biomarker in coronary artery disease (CAD) and implicated in the pathogenesis of endothelial injury, has an uncertain association with diabetes in coronary artery patients. While other inflammatory markers involved in endothelial dysfunction are known to correlate with hand grip strength, whether this relationship extends to endocan remains unexplored. This study aims to compare serum endocan levels in diabetic and non-diabetic CAD patients and to analyze correlations between serum endocan levels and various clinical metrics, including hand grip strength, the 30-second sit-to-stand test, body mass index, body composition, CRP, white blood cell count, and blood lipid profiles. To this end, male patients scheduled for coronary artery bypass surgery who met the inclusion criteria volunteered to participate in the study. Full blood and serum samples were collected from all participants, body composition was measured using bioimpedance analysis, and hand grip strength and the 30-second sit-to-stand test were conducted. A total of 53 male CAD patients participated (Diabetic n=26, Non-diabetic n=27). The mean age of the participants was 63.44 ± 8.76 years, with average serum endocan levels measured at 331.39 ± 131.95 ng/L. No significant difference in serum endocan levels was observed between diabetic and non-diabetic groups ($p=0.753$). The mean hand grip strength was 26.54 ± 8.94 kg, with no significant intergroup difference ($p=0.411$). In the 30-second sit-to-stand test, participants performed an average of 12.63 ± 4.21 repetitions, again showing no significant difference between diabetic and non-diabetic groups ($p=0.703$). Additionally, while no significant correlation was found between serum endocan levels and hand grip strength ($p=0.538$), a weak positive correlation was observed with the 30-second sit-to-stand test ($r=0.369$, $p=0.037$), total cholesterol ($r=0.347$, $p=0.016$), LDL ($r=0.301$, $p=0.037$), VLDL ($r=0.351$, $p=0.016$), and triglycerides ($r=0.329$, $p=0.022$). In conclusion, our study suggests that endocan may serve as a biomarker associated with endothelial dysfunction and atherosclerosis in CAD, independent of diabetes status.

Keywords: Coronary artery disease, diabetes mellitus, endocan, hand grip strength

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çözünür bir kondroitin/dermatan sülfat proteoglikan yapısında olan endocan, esas olarak endotel hücrelerinden salgılanır ve diğer proteoglikanların aksine ekstraselüler matrikste bulunmaktan ziyade, kan dolaşımına karışır ve serumda bulunur (Chen ve ark., 2022). Endocanın ekspresyonu, inflamatuvar faktörlerin taşınmasını ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını teşvik eder. Endocan varlığında, endotelde vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar, TNF – α , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyinde artış izlenir (Nafisa ve ark., 2018). Tüm bu moleküller ve eşlik eden reaktif oksijen türleri birlikte, endotel dokusunun fonksiyonunda bozulmaya yol açarak koroner arter hastalığı patogenezinde rol oynarlar. Bu nedenle, endocan şu anda kardiyovasküler hastalığın anlamlı bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığının bir belirteci olarak görülen endocanın, çok sayıda diğer hastalıkla da ilişkisi araştırma konusudur. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, liken planus, siroz, karaciğer yağlanması vb. bu hastalıklar arasında sayılabilir (Ozlu ve ark., 2016; Tokarska ve ark., 2020). Endotel fonksiyonu ve inflamatuvar süreçlerle ilgili bir molekül olduğu göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı değildir. Bu hastalıklardan diyabetes mellitus tip II'nin, endotel disfonksiyonuna yol açtığı iyi bilinmektedir. Yüksek kan şekerinin ve özellikle yüksek kan şekeri dalgalanmalarının, reaktif oksijen türleri aracılığıyla endotel hasarına yol açtığı bilinmektedir. Tip II diyabet varlığında serum endocan düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre yükseldiğini belirten araştırmalar olduğu gibi, aksine sağlıklı kontrollerden düşük endocan düzeyleri tespit eden araştırmalar da literatürde mevcuttur (Arman ve ark., 2022; Boyuk ve ark., 2020; Lv ve ark., 2017). Koroner arter hastalığı varlığında serum endocan düzeylerinin yüksek seyrettiği iyi bilinen bir durum iken, diyabet varlığında serum endocan düzeylerinin ne yönde değiştiği literatürde halen araştırmaya açık, çelişkili bir noktadır. Bu bağlamda araştırmamızda, koroner arter hastalarının serum endocan düzeylerinin, hastaların aynı zamanda diyabetik olup olmamasına göre değişip değişmediğini saptamayı amaçladık.

Koroner arter hastalığı, mortalitenin yüksek olduğu bir hastalıktır. El kavrama kuvveti, tüm sebeplere bağlı mortalitenin iyi bir göstergesi olma niteliğinde, kolay uygulanan bir testtir (Malhotra ve ark., 2020; Sasaki ve ark., 2007). Ayrıca, endotel disfonksiyonunda

mediyatör rolü gösteren TNF – α , CRP, IL -6 gibi moleküllerle kuvvetli korelasyonu olduğu bilinmektedir (Norman ve ark., 2014; Tuttle ve ark., 2020). El kavrama kuvvetinin koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi ile ilişkisi henüz araştırılmamış olup, araştırmamızın amaçlarından biridir. El kavrama kuvveti, üst ekstremitte kuvvetinin bir ölçümüdür. Araştırmamızda buna ek olarak, koroner arter hastalarına uygulanması mümkün ve kolay olan ve alt ekstremitte kuvvetini değerlendiren bir başka test olan 30 saniye otur kalk testinin de aynı amaçla uygulanması planlanmıştır.

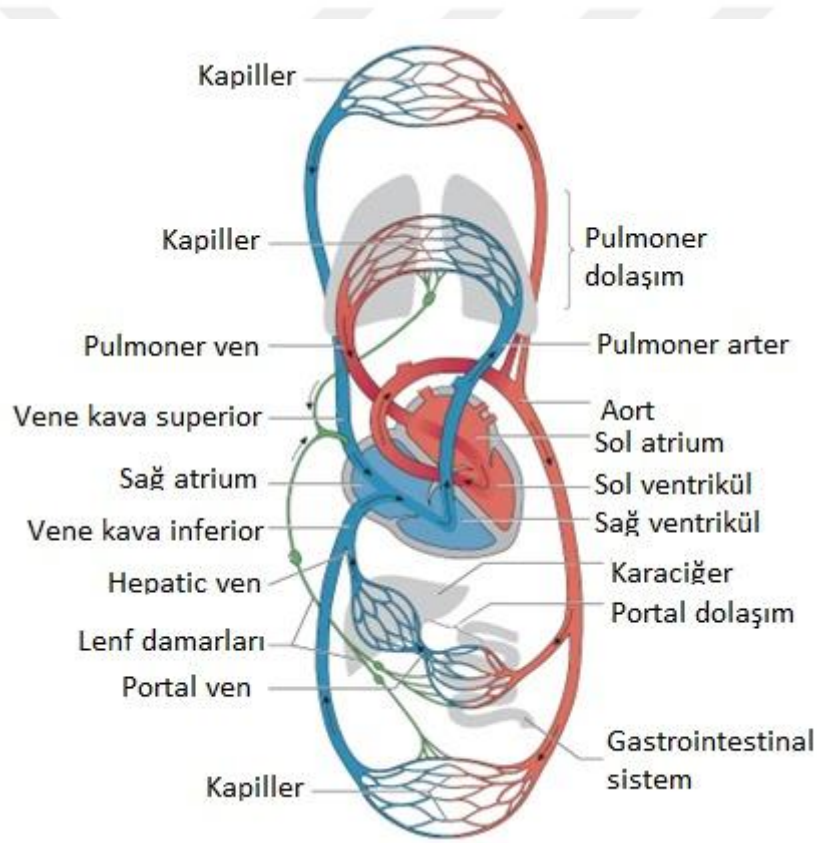
1.1 Araştırmanın Hipotezleri

- Serum endocan düzeyi, diyabetik olan ve olmayan koroner arter hastalarında farklılık gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, el kavrama kuvveti ile negatif yönde korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, 30 saniye otur – kalk testi sonucu ile negatif yönde korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, CRP ile korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, kan lipidleri ile korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, HbA1c ile korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterir.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi ile vücut kompozisyonu parametreleri arasında ilişki bulunur.
- Koroner arter hastalarında serum endocan düzeyi, beyaz küre sayısı ile korelasyon gösterir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem vücut dokularına oksijen ve besin sağlayan, aynı zamanda karbondioksit gibi atıkları kan yoluyla uzaklaştıran sisteme verilen isimdir. Pulmoner dolaşım ve sistemik dolaşım olarak iki ana bölümde incelenir. Temel bileşeni kalp, kan damarları vasıtası ile tüm vücuda kanı pompalamaktadır. Kan akışı, hem kalbin pompalama hareketi hem de kan basıncındaki değişikliklerin sonucunda meydana gelir. Kardiyovasküler sistemin düzgün çalışmaması durumlarında dokulara iletilen oksijen miktarında ve dokulardan gelen karbondioksit gibi atıkların vücuttan uzaklaştırılmasında problem ortaya çıkacaktır. Yaşam boyunca durmaksızın çalışan bu sistem hücre canlılığı ve yaşamın devamı için kilit roledir.



Şekil 2.1. Kalp ve dolaşım sistemini gösteren çizim

Kardiyovasküler sistemin temel bileşeni olan kalp, kanı arterler aracılığı ile daha küçük arterlere ve kılcal damarlara pompalar. Bu nokta besinlerin, elektrolitlerin, çözülmüş gazların ve atık ürünlerin kan ve çevre dokular arasında transferinin gerçekleştiği noktadır. Günde yaklaşık 7000 L kan pompalayan insan kalbi, ortalama bir insan ömrü boyunca 2.5 milyar kez

atmaktadır. Kan akışının başlangıç noktası venüller ve daha sonra büyük venler aracılığı ile kanın kalbe geldiği an olarak kabul edilir. Sağ ventrikülden, pulmoner arterler vasıtası ile akciğerlere ulaşan kan, atık malzeme ve karbondioksitli içeriğinden arındırılıp oksijenlenmiş vaziyette tekrar kalbe ulaşır. Oksijence zengin kan sol ventrikülden arterler vasıtası ile sistemik dolaşıma pompalanarak tüm vücuda dağılmaktadır. Kapillerler ile tekrar atık malzemenin toplandığı kan venüllerden ve ardından venlerden ilerleyerek kalbe ulaşır ve yeni bir döngü başlatılır (R. C. T. da Silva ve ark., 2017).

İnsan kalbi kaba tanımı ile kas dokudan oluşan ve içerisinde hacimli çemberler bulunan bir organdır. Bu yapı kardiyovasküler sistemin temel bileşeni olduğu gibi vücudunda da gövde kısmında, göğüs kafesi içerisinde üstte göğüs boşluğu altta diyaframla çevrili alanda sol akciğere yakın vaziyette bulunur. İçi boş ve koni şeklindedir. Kalp, akciğerler arasındaki mediastende bulunur. Arka sınırı vertebral kolona yakındır ve ön sınırı sternuma yakındır. Yetişkin bir insanın kalbi ortalama olarak 14 cm uzunluğunda ve 9 cm genişliğindedir. Kalbin tabanı ifadesi algılandığının aksine birçok damarın kalbe bağlandığı nokta olan üst kısmını ifade etmektedir. Kalbin distal ucu aşağı ve sola doğru uzanmaktadır ve apeks adı verilir. Takriben beşinci interkostal aralıkla aynı hizadadır ve küt bir noktada son bulur.

Kalp duvarını oluşturan üç katman şunlardır: dışta perikard, ortada miyokard ve içte endokard. Perikard bağ dokusu ve bir miktar derin yağ dokusundan oluşur. Bu yapısı sayesinde sürtünmeyi azaltarak kalbi korumaktadır. Kalın miyokard ise çoğunlukla düzlemler halinde düzenlenmiş ve kan kılcal damarları, lenf kılcal damarları ve sinir lifleri tarafından zengin bir şekilde beslenen kalp kası dokusundan oluşmaktadır. Kanı kalbin odacıklarından dışarı pompalamaya yarar. Endokardiyum epitel ve birçok elastik, kolajen lifli bağ dokudan oluşur. Aynı zamanda kan damarlarını ve Purkinje lifleri olarak bilinen özel kalp kası liflerini barındırır.

Kalbin içi ikisi solda ikisi sağda olmak üzere dört içi boş odaya bölünmüştür. Üst odalara atriyum denir ve kalbe dönen kanı toplamaktadır. Alt odacıklara ise ventrikül denir. Sol atriyum ve ventrikül sağ atriyum ve ventrikülden duvar benzeri sağlam bir yapıyla ayrılmaktadır. Bu yapıya septum denir. Septum temelde kalbin bir tarafındaki kanın diğer taraftaki kan ile karışmasını önler. Soldaki mitral kapak ve sağdaki triküspit kapaktan oluşan atriyoventriküler kapaklar ise atriyumlar ile ventriküller arasındaki kan akışının tek yönlü olmasını sağlar.

2.2. Koroner Arterler

Koroner arterler, sulcus coronarius boyunca uzanır. Ana işlevleri, kalbe kan sağlamaktır. Bu işlev, miyokard fonksiyonu ve ardından vücut homeostazı için hayati öneme sahiptir.

İki ana koroner arter vardır: sağ koroner arter (RCA) ve sol ana koroner arter (LMCA). Her ikisi de aort kökünden köken alır. RCA, ön yükselen aortadan çıkar ve esas olarak sağ atrium ve sağ ventriküle kan sağlar. Sinoatriyal nodu besleyen bir dal olan sinoatriyal nodal arter, RCA'nın bir dalıdır. RCA, ayrıca %90 oranında insanlarda atriyoventriküler nodu bir septal perforan dalı üzerinden besler (Pejković ve ark., 2008). RCA daha sonra klasik olarak sağ arka inen arter (PDA) ve akut marjinal arter de dahil olmak üzere daha küçük dallara ayrılır. PDA, interventriküler septumun arka üçte birine kan sağlamaktan sorumludur. Sol ön inen arter (LAD), septumun ön üçte ikisine kan sağlar (James & Burch, 1958). LAD, LMCA'nın iki ana dalından biridir, diğeri sol sirkumfleks (LCx) koroner arterdir. Birlikte, bu iki arter sol atrium ve sol ventriküle kan sağlar. Sirkumfleks arter, sol atrium ve sol ventrikülün arka-yan kısmına kan sağlamaktan sorumluyken, LAD sol ventrikülün ön kısmına kan sağlar. Koroner arterlerin diğer küçük dalları arasında obtus marjinal arter, diyagonal ve septal perforator bulunur.

Koroner arterlerin embriyolojisi üzerine güncel anlayış, koroner arterlerin fetüs gelişimi sırasında aort kapak sinüslerine birleşen kısmıyla epikardiyal atrioventriküler ve interventriküler oluklardan köken aldığını önerir. Atrioventriküler kapak ve interventriküler kapaktan aort kapak sinüslerine olan vasküler bağlantı, sağ koroner arteri ve LMCA'yı ortaya çıkarır. Bağlantı, aortopulmoner rotasyon tamamlandıktan sonra oluşur. Bu fenomen, koroner arterlerin kalp gelişiminin geç aşamalarında bir sinüs duvarını delmek zorunda kalmasını ve bunu mümkün olan en kısa yoldan yapmasını açıklar.

2.3. Kalbin Kanlanması ve Lenfatikler

RCA ve LMCA, kalbin farklı bölgelerine kan sağlamak için aort kökünden uzanır. RCA, sağ koroner arterin sinoatriyal nodal dalına, RCA'nın arka inen arter dalına ve marjinal dalına yol açar. LMCA, sirkumfleks ve LAD'a dallanır. Sirkumfleks arter, sol marjinal arter ve (sol baskın bir kalpte) arka inen artere yol açar. RCA, kalbin sağ tarafına kan sağlar. RCA'nın sinoatriyal nodal dalı, SA düğümüne kan sağlar ve atrioventriküler nodal arter, AV düğümüne kan taşır. Sağ koroner arterin marjinal dalı, sağ ventrikülün lateral kısmına kan sağlar. Arka inen arter dalı, kalbin alt kısmına kan sağlar.

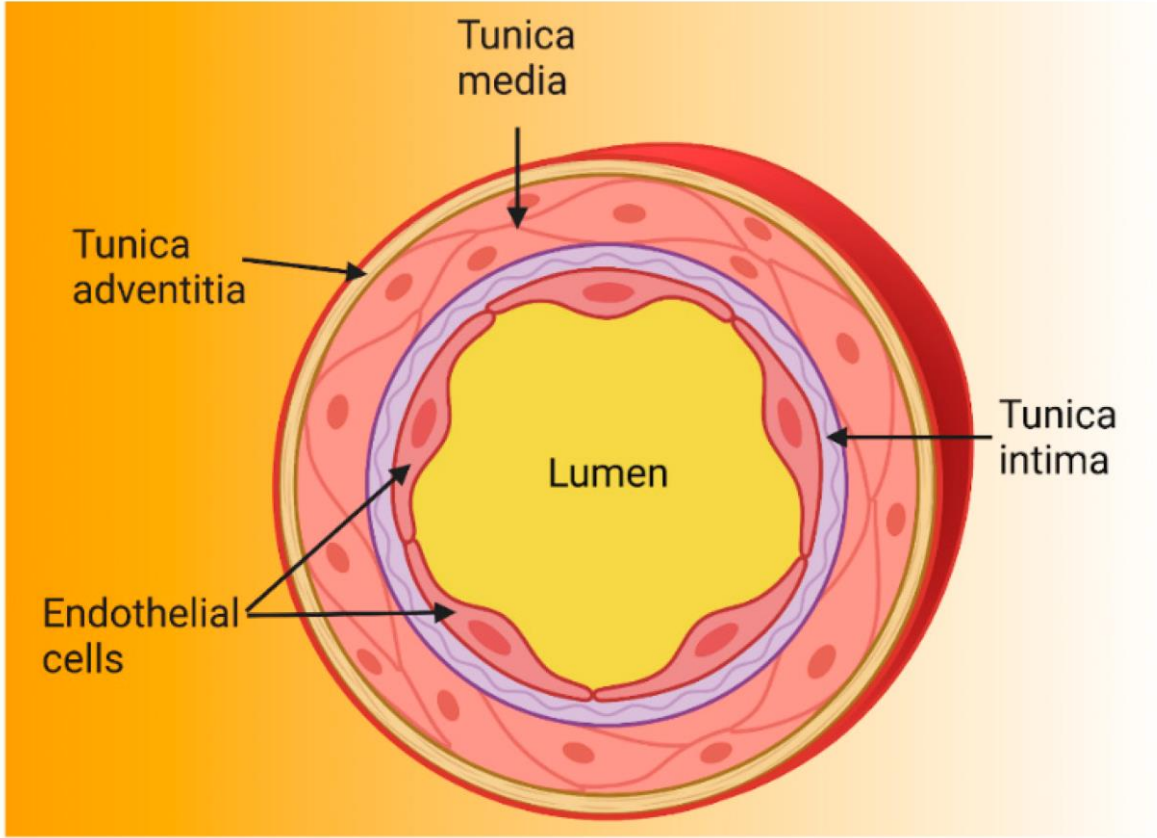
LMCA, kalbin sol tarafına kan sağlar. LAD, ön ventriküler septuma ve sol ventrikülün ön kısmının büyük bir kısmına kan sağlar. LCx, sol ventrikülün yan duvarına ve eğer sol kalp baskınlığı varsa kalbin arka alt kısmına kan sağlar.

Kalp, vücuttaki diğer her organ gibi bir lenfatik sistem (lenfatik damarlar, lenf nodları ve lenfoid organlar) içerir. Lenfatik sistem, sub-epikardiyum, miyokardiyum ve sub-endokardiyum boyunca geçer. Akış yönü, lenfatik kapillerlerin sub-endokardiyal katmanda interstisyel sıvıyı emmesiyle başlar ve sub-epikardiyal katmanda toplayıcı lenfatik damarlara kadar devam eder. İki ana toplayıcı lenfatik damar vardır. İlki, sol akciğer gövdesi boyunca mediastinuma doğru ilerler ve sol ve sağ ventriküllere boşalır. İkinci ana toplayıcı lenfatik damarlar, sol marjinal ven, koroner sinüs ve sol atriyum boyunca mediastinuma kadar uzanır (Huang ve ark., 2017).

2.4. Koroner Arterlerin Histolojisi

Koroner arterler, dıştan içe doğru üç ana katmandan oluşur; bunlar adventisya, medya ve tunika intima olarak bilinir (Richardson, 2002). İntima katmanı, endotelyumu içerir ve vasküler homeostazın düzenlenmesine, trombüs oluşumu ve çözülmesine, lökosit yapışması ve göçüne yardımcı olan ince bir endotel hücre tabakasından oluşur ve yüzeyinde kanın pıhtılaşmasını önleyerek hastalığın başlaması ve ilerlemesi açısından kritik bir rol oynar; bu katman, aterosklerozun neden olduğu büyük değişikliklerin meydana geldiği yerdir (Akyildiz ve ark., 2014). Endotel hücreleri, akan kan tarafından uygulanan duvar kayma gerilimi (shear stress) tarafından aktive edilir ve laminar duvar kayma gerilimi altında akış yönü ile hizalanır, vazodilatasyonu destekler ve pıhtılaşmayı önler. Bu katmanı destekleyen zar, kolajen, laminin, fibronektin ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin bir kombinasyonundan oluşur ve bir elastik zar aracılığıyla esas olarak elastin ve kolajen liflerinin matriksi ile güçlendirilmiş konsantrik olarak tabakalanmış düz kas hücrelerinden oluşan medya katmanına bağlanır. Bu düz kas hücreleri, diyastol sırasında medya katmanının aktif kasılmasını sağlar. Adventisya, dış elastik lamina zarı ile medyaya bağlanmıştır ve esas olarak ince kolajen ve elastik lifler, fibroblastlar ve makrofajlar gibi bağ dokusundan oluşur; bu katmanda, büyük koroner arterlerin duvarlarını besleyen küçük kan damarları ağı olan vasa vasorum da görülür. Kolajen lifleri, yüke maruz kalmadığında dalgalı görünür. Koroner arterler, kalbin epikardiyum ve miyokardiyum katmanları ile iç içe geçmiş durumdadır ve miyositlerden oluşan kas liflerinin ve bunların ana

kasılma birimi olan sarkomerin miyokardiyal kasılmasına maruz kalır (Carpenter ve ark., 2020).



Şekil 2.2. Koroner arter histolojisi (Medina-Leyte ve ark., 2021)

2.5. Endotel

Endotel, arterlerin intima katmanında bulunan tek katmanlı endotel hücrelerinden oluşur. Bir yetişkin insanın yaklaşık 10 milyar endotel hücresi bulunmakta ve bu da toplam vücut kütlelerinin yaklaşık %1.5'ini oluşturmaktadır. Yıllar boyunca endotel, damar duvarını sınırlayan basit bir bariyer olarak kabul edilmişti, ancak günümüzde kardiyovasküler fizyoloji ve patofizyolojide damar tonusunu, pıhtılaşmayı, sıvı ve çözünür maddelerin alışverişini, inflamasyon ve anjiyogenez gibi süreçleri düzenleyerek önemli bir rol oynadığı bilinmektedir

(Baldwin & Thurston, 2001; Furchgott & Zawadzki, 1980; Komori & Vanhoutte, 1990; Palmer ve ark., 1987; Schnittler, 1998).

Endotel, suyun ve 6 nm'den küçük moleküllerin subendotelyal alana geçişine izin veren yarı geçirgen bir bariyerdir (Lampugnani, 2012; Mundi ve ark., 2018). Bariyer işlevi, glikokaliks ve protein bağlayıcı kompleksler tarafından sürdürülür. Glikokaliks, endotelin luminal yüzeyini kaplar, vasküler geçirgenliği düzenlemeye katkıda bulunur ve patojenlere karşı bir bariyer oluşturur (Van Den Berg ve ark., 2006). Negatif yüklü glikoproteinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşur. Bu negatif yükler, plateletler, eritrositler ve lökositler gibi hücreleri püskürtür. Öte yandan, zonula occludens, zonula adherens, gap junction gibi yapılar, endotelin sürekliliğini koruyarak bariyer işlevine katkıda bulunur.

Bariyer aracılığıyla lipoproteinlerin subendotelyal alana taşınması, aterosklerozun patogenezinde kilit bir rol oynar (Fung ve ark., 2018). Dolaşımdaki yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri, koroner arter hastalığı (KAH) için en iyi karakterize edilmiş risk faktörlerinden birini teşkil eder ve arteriyel endotel altında LDL birikimi, aterosklerozun patogenezindeki ilk adımı oluşturur.

Fizyolojik koşullar altında, endotel hücreleri çeşitli antikoagülan ve antiplatelet mekanizmalar aracılığıyla trombozu önler. Endotel hücrelerinin pıhtılaşma mekanizmasını düzenlemenin temel yollarından biri, hücre yüzeyinde antikoagülan ve prokoagülan faktörler için bağlanma bölgelerinin ifadesini kontrol etmektir. Endotel hücreleri, doku faktörü ve trombin inhibitörleri sağlayarak ve protein C aktivasyonu için reseptörler sunarak trombozu önler (Kirsch ve ark., 2016).

Son on yılda, protrombotik durumların önlenmesine katkıda bulunan ek genler, sinyal yolları ve moleküller tanımlanmıştır. Mitokondriyal tiyoredoksin sistemi, endotel hücresinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu önler (Incalza ve ark., 2018). Vasküler endotelyal fonksiyonla ilgili yeni genlerin ve yolların sürekli olarak tanımlanması, endotel aktivitesini modüle etmek için tasarlanmış yeni farmakolojik yaklaşımların geliştirilmesi için umut vericidir ve bu yaklaşımlar kardiyovasküler ve trombotik hastalıkların tedavisinde kullanılabilir.

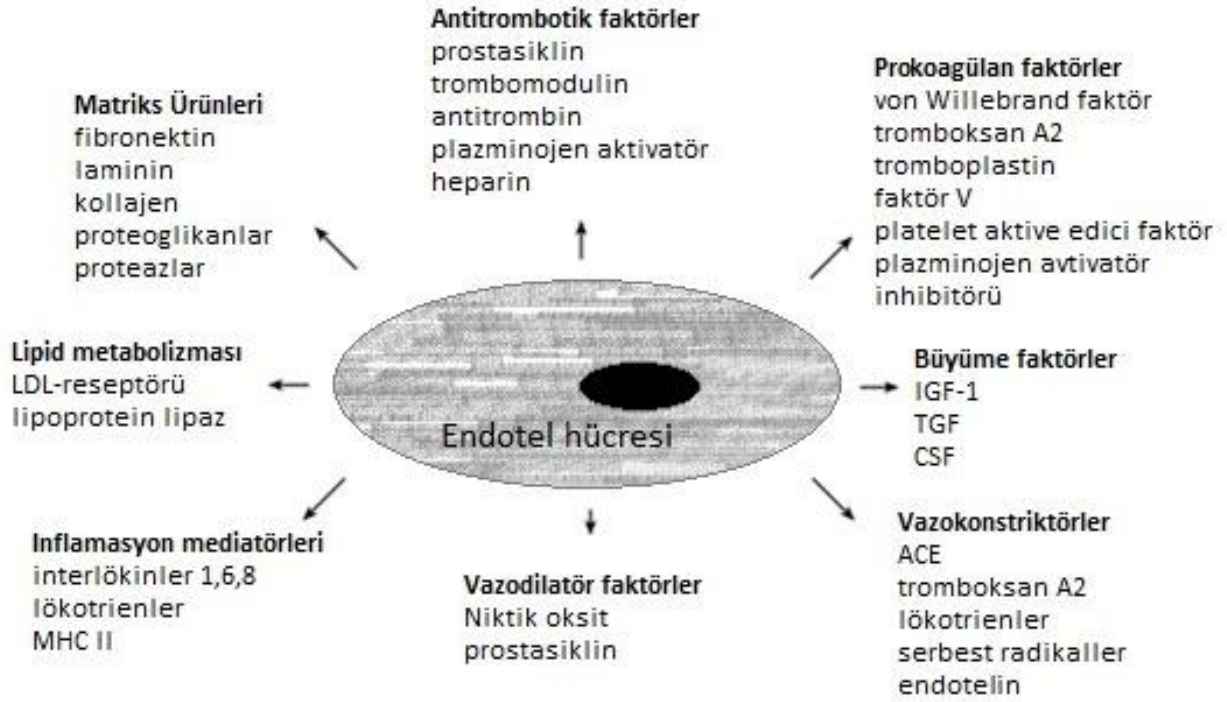
Direnç arterlerinde, endotel; damar tonusunu, lokal kan akışını ve sistemik kan basıncını çeşitli vazodilatör uyaranlar aracılığıyla düzenlemede temel bir rol oynar (Segal, 2005). Bu tek katman, kan ve yerel doku ortamındaki sinyalleri algılar, entegre eder ve dönüştürür, ardından çevreleyen vasküler düz kasın kasılma aktivitesinin dinamik modülasyonunu başlatır. Mekanik (örneğin, kan akışı nedeniyle kayma gerilimi) ve kimyasal (örneğin, asetilkolin, bradikinin, ATP) uyaranlara yanıt olarak, endotel hücresi dama tonusunu düzenleyen vazodilatör faktörler salgılar (Khaddaj Mallat ve ark., 2017). Endotel tarafından üretilen başlıca vazokonstriktörler tromboksan A2 ve endotelin-1 iken, başlıca endotelyal vazodilatör faktörler nitrik oksit (NO), prostasiklin ve endotel türevli hiperpolarizasyon faktörüdür (Sandoo ve ark., 2010).

Damar tonusunu düzenleyerek, endotel uzun vadeli kalp performansında ve yeterli endotel fonksiyonu kardiyovasküler olayları önlemede hayati bir rol oynar. Endotel disfonksiyonunu veya hasarını önlemek için terapötik stratejilerin sürekli geliştirilmesi ve iyileştirilmesi doğrudan sağlıkla ilgili faydalar sağlamalıdır.

2.6. Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu, endotel türevli nitrik oksidin (NO)'nun üretiminde veya biyoyararlanımında bir dengesizlik olduğunda oluşur ve azalmış bir vazodilatör yanıt ile protrombotik ve proinflamatuvar bir endotel ortaya çıkar. Hipertansiyon, okside LDL ve diyabet gibi çeşitli risk faktörleri tarafından indüklenen inflamatuvar süreç sırasında, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF- α ve C-reaktif protein (CRP) üretiminde bir artış olur ve bu, E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ifadesinde artışla karakterize edilen endotelyal proinflamatuvar fenotipi oluşturur (Nafisa ve ark., 2018; I. V. G. Silva ve ark., 2019).

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve artan oksidatif stres, endotel disfonksiyonunda hayati bir rol oynar. ROS, hücreler içinde önemli ikinci haberciler olarak görev yapan moleküler oksijenin reaktif ara ürünleridir; ancak, ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizlik, metabolik ve aterosklerotik hastalıklarda vasküler hasara yol açan endotel disfonksiyonunun temel nedenini oluşturur. Endotel hücrelerinde, NO vasküler homeostaz için esastır. NO'nun biyoyararlanımındaki azalma, azalmış NO üretimi ve/veya süperoksit anyonu tarafından artmış NO yıkımı sonucu meydana gelir ve endotel disfonksiyonunun başlangıcını işaret eder (Incalza ve ark., 2018).



Şekil 2.3. Endotel hücresi fonksiyonları (Galley & Webster, 2004)

2.7. Endotel Disfonksiyonu Biyobelirteçleri

Son on yıllarda biyobelirteçler ve klinik uygulamaları üzerine yapılan araştırmalar katlanarak artmıştır. Sistemik biyobelirteçler, aterosklerozun patofizyolojisi ve yeni terapilerin geliştirilmesi konusunda paha biçilmez bilgiler sağlamıştır (Ruparelia & Choudhury, 2020). Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi ve ilerlemesinde merkezi bir rol oynar. İnflamasyon araçları, aterosklerotik plakta bulunan inflame ve vasküler hücreler veya karaciğer veya yağ dokusu gibi organlar tarafından salgılanır. Bu nedenle, bazı inflamasyon ile ilgili faktörler KAH'ın erken tahmininde biyobelirteç olarak kabul edilir (Kharbanda ve ark., 2002).

Akut faz proteinleri, sitokinler, adezyon molekülleri ve mikropartiküller, klinik çalışmalarda endotel disfonksiyonu ve iltihap belirteçleri olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

C-Reaktif Protein (CRP): CRP, sistemik bir inflamasyon aracıdır ve esas olarak sitokinler tarafından uyarıldıktan sonra hepatositler tarafından üretilen önemli bir akut faz reaktandır.

CRP, endotel hücresindeki nitrik oksit sentaz transkripsiyonunu düşürerek NO salımını azaltır. Ayrıca, CRP'nin ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ifadesini artırdığı bulunmuştur (Pasceri ve ark., 2000). Tutarlı olarak, birkaç klinik deneme, CRP seviyelerinin endotel disfonksiyonu ve KAH'ın çeşitli evreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (Bisoendial ve ark., 2010; Osman ve ark., 2006). Daha yüksek hsCRP plazma seviyeleri, obstrüktif olmayan koroner hastalığı olan hastalarda anormal koroner vazoreaktivite ile bağımsız bir belirteç olarak ilişkilendirilmiştir (Sara ve ark., 2017). Son zamanlarda, yüksek hs-CRP seviyelerinin IL-6 ve LDL-kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği ve KAH riski ve mortalitesini artırdığı bulunmuştur (Ridker ve ark., 2020).

Fibrinojen: Hemostatik ve fibrinolitik sistemlerin rolü, damar bütünlüğünü korumaktır. Her iki sistemdeki bozulmalar, kanama veya damar tıkanıklığı ile sonuçlanan primer patolojik son noktaları tetikleyebilir. Ancak, fibrinojen ve onun depolanması ve temizlenmesini kontrol eden proteazlar, dokunun hasar, yeniden şekillenme ve onarım yelpazesini etkileyen akut ve onarıcı iltihap yollarını sürükleyen güçlü roller oynar. Trombin, proteaz aktive reseptör sinyal yolları aracılığıyla açıkça inflamatuvar olayları etkileyebilirken, fibrinojen trombinin bir akış hedefi olarak tüm koagülasyon sistemi proteinleri arasında inflamatuvar yanıtta en güçlü katkıda bulunanlardan biridir (Luyendyk ve ark., 2019). Fibrinojen, yara iyileşmesi, tromboz, trombosit agregasyonu, inflamasyon, hücre adezyonu, vazokonstriksiyon ve kemotaktik aktivite rolü oynayan dolaşımdaki bir glikoproteindir (Danik ve ark., 2009). Artmış plazma fibrinojen seviyeleri, KAH ve miyokard enfarktüsü riski ile ilişkilendirilmiştir (Reinhart, 2003; Yarnell ve ark., 2005). Fibrinojen seviyeleri ile KAH riski arasındaki korelasyon, yüzlerce vaka ve kontrol içeren birçok prospektif çalışma tarafından tutarlı bir şekilde belgelenmiştir (Tousoulis ve ark., 2011). Ayrıca, son çalışmalar, fibrinojen plazma konsantrasyonlarının koroner plak derecesi ve kompozisyonu ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini ancak optik koherens tomografi ile teşhis edilen aterosklerotik plak kırılabilirliği ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (Buljubasic ve ark., 2017; J. Wang ve ark., 2019). Ayrıca, yüksek fibrinojen seviyeleri, KAH şiddeti ve mortalite ile ilişkilendirilmiş ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (Appiah ve ark., 2015).

Sitokinler: Sitokinler, inflamasyon ve ateroskleroz sürecinde geniş şekilde rol oynayan çok işlevli proteinlerdir. TNF- α , IL-6, IL-8 ve IL-18 gibi pro-inflamatuvar sitokinler, inflamasyon

yanıtını şiddetlendirir ve endotel hücrelerinde ve lökositlerde adezyon moleküllerinin (E-selektin ve P-selektin) ifadesini indükleyerek endotel disfonksiyonunu kötüleştirir.

TNF- α , endotel disfonksiyonu ve inflamasyonda önemli bir rol oynar (Idriss & Naismith, 2000). TNF- α , endotel hücrelerini çeşitli inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri salgılamaları için aktive eder ki bu da monositlerin damar intimasına çekilmesi ve göç etmesi için gereklidir (Zhang ve ark., 2009). Klinik çalışmalarda, dolaşımdaki artmış TNF- α seviyeleri hipertansiyonlu hastalarda endotel disfonksiyonu, erken aterosklerozlu hastalarda karotid arter kalınlığı ve KAH riski ile ilişkilendirilmiştir (Kaptoge ve ark., 2014; Safranow ve ark., 2009; Skoog ve ark., 2002). Ayrıca, artmış plazma TNF- α seviyelerinin monositleri aktive ettiği ve doğrudan köpük hücre oluşumunu tetiklediği bulunmuştur (Zhu ve ark., 2015).

İnterlökin-6, akut faz yanıt proteinlerinin başlıca düzenleyicisi olarak birçok farklı immünolojik süreçte önemli bir sitokindir ve KAH'da kritik bir rol oynar (Zhu ve ark., 2015). IL-6'nın KAH'da bir biyobelirteç olarak kullanımı üzerine çok fazla çalışma olmamakla birlikte, koroner plak istikrarsızlığında bir biyobelirteç olarak potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir ve KAH hastalarındaki klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. İskemik kalp hastalığı olan bireylerde, IL-6 plazma seviyeleri, optik koherens tomografi ile gözlemlenen ince-kapaklı fibroaterom varlığı ile ilişkilendirilmiştir ve IL-6 seviyeleri, plak istikrarsızlığının tahmininde hs-CRP'den daha yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermiştir (Koyama ve ark., 2015). Ek olarak, stabil KAH hastalarında plazma IL-6 seviyeleri, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği dahil birkaç sağlık sonucu ile ilişkilendirilmiştir (Held ve ark., 2024).

İnterlökin 8 (IL-8), nötrofiller ve T lenfositleri için güçlü bir kemoatraktanttır. Birkaç çalışma, yüksek IL-8 seviyelerinin KAH için faydalı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Boekholdt ve ark., 2004). İlginç bir şekilde, anjiyografik olarak doğrulanmış stabil KAH hastalarını içeren prospektif bir çalışma, on sitokin (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve IFN-gamma) ve hs-CRP arasında, yalnızca yüksek IL-8 serum seviyelerinin uzun vadeli sonuçların potansiyel bir belirteci olarak değerlendirildiğini bildirmiştir (Inoue ve ark., 2008). Bu, IL-8'in diğer sitokinler ve hs-CRP'den bağımsız olarak KAH hastalarında kardiyovasküler olayların bir öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir.

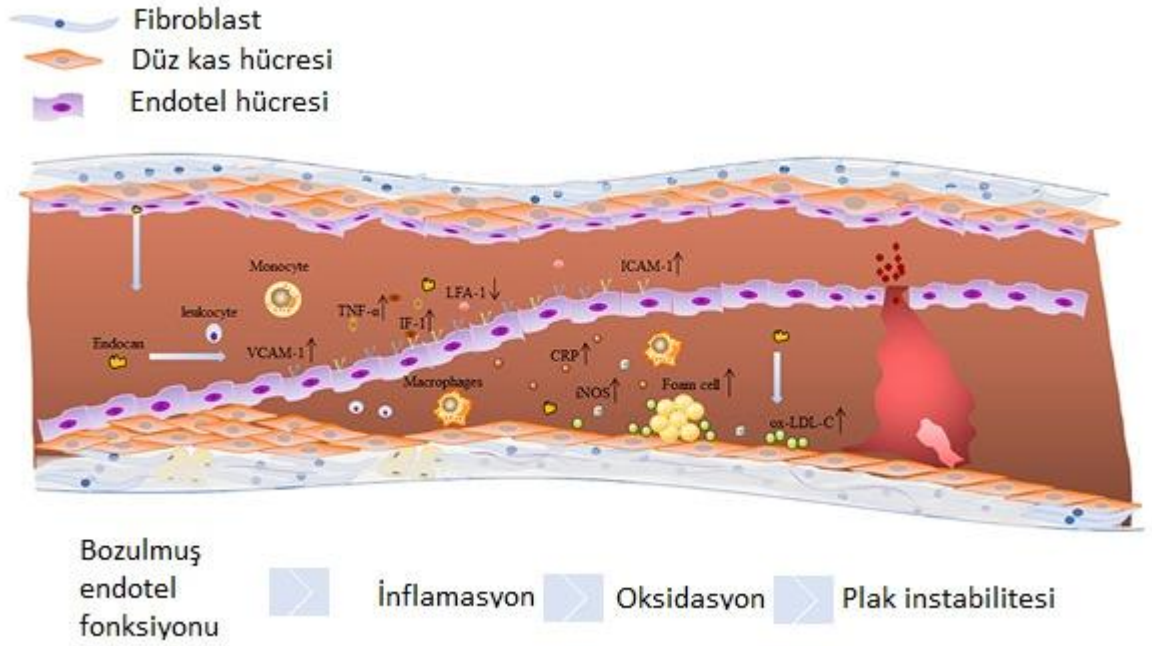
İnterlökin 18 (IL-18), IL-1 süper ailesine ait pro-enflamatuar bir sitokindir. Esas olarak makrofajlar tarafından üretilir ve aterosklerozda rol alan diğer sitokinlerin ifadesini teşvik eden çeşitli işlevlere sahiptir (Inoue ve ark., 2008). 2001 yılında, Mallat ve arkadaşları, insan karotid aterosklerotik plaklarında ilk kez önemli IL-18 ekspresyonunu bildirmiş ve IL-18 mRNA transkript seviyeleri ile plak instabilitesinin klinik ve patolojik belirtileri arasında bir ilişki bulmuşlardır (Mallat ve ark., 2001). Ayrıca, plazma veya serum IL-18 konsantrasyonları, enfarktüs sonrası hastalarda koroner plak alanı ile anlamlı bir şekilde ilişkilendirilmiş, stabil ve istikrarsız anjinada dört yıllık takip süresince ölümcül kardiyovasküler olaylar ve Çin nüfusunda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında KAH ile ilişkilendirilmiştir (Blankenberg ve ark., 2002; Hulthe ve ark., 2006; Jin ve ark., 2017). Tutarlı olarak, serum IL-18 seviyeleri, sağlıklı Avrupa erkeklerinde koroner olayların bir öngörücüsü olarak bulunmuş ve iki bağımsız meta-analiz, IL-18 ile KAH arasında bir ilişki tespit ederek, dolaşımdaki IL-18 seviyelerini KAH riski için bağımsız ve ileriye dönük bir belirteç olarak önermiştir (Blankenberg ve ark., 2003; Jefferis ve ark., 2011; Kaptoge ve ark., 2014).

2.8. Endocan

Endocan, çözünür bir kondroitin/dermatan sülfat (DS) proteoglikanıdır (PG). İnsanlarda, endotele özgü molekül-1 (ESM-1) geni tarafından kodlanır ve kromozomun uzun kolunda yer alır (Chen ve ark., 2022). İlk kez 1996 yılında insan umbilikal veni endotel hücrelerinde keşfedilmiştir. Endocanın moleküler ağırlığı 50 kDa'dır. Bir protein çekirdeği içerir ve bu çekirdek, bir glikozaminoglikan (GAG) türü lineer polisakkarit zinciri ile kovalent olarak bağlanmıştır. Endocanın çekirdek proteini iki farklı bölgeden oluşur. Sistein zengini bölge 110 amino asitten oluşurken, diğer bölge sistein içermez ve 55 amino asitten oluşur (Lassalle ve ark., 1996). Sistein içermeyen bölge üç bölgeye ayrılır: endotel büyüme faktörü benzeri bölge, fenilalanin zengini bölge ve C-terminal bölge. Post-translasyonel modifikasyon sırasında, çekirdek protein serin 137 aracılığıyla GAG zincirine bağlanır (Bécharde ve ark., 2001). Çoğu proteoglikan çoğunlukla ekstraselüler matriks (ECM) içinde veya bazen hücre yüzeyi ile periferik temas halinde bulunurken, bunların aksine endocan esas olarak kanda salgılanır ve insan serumunda çözünür formda tespit edilebilir (Becharde ve ark., 2000).

Hipertansiyon, akut miyokard infarktüsü, koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların oluşumu, endotel hasarı ile yakından ilişkilidir. Klinik çalışmalar, endocanın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu bulmuştur (Chen ve ark., 2022). Hastalık

sürecinde, farklı derecelerde endotel hasarı ve damar hastalığı görülür ve bunlara, inflamatuvar faktörlerin ve adezyon moleküllerinin sentezinin artışı eşlik eder. Endocanın ekspresyonu, inflamatuvar faktörlerin taşınmasını ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını teşvik eder. Bu nedenle, endocan şu anda kardiyovasküler hastalığın anlamlı bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2.4. Endocan'ın ateroskleroz patogeneziindeki yeri (Chen ve ark., 2022)

Tablo 2.1. Farklı hastalıklarda serum endocan konstanstrasyonunun sağlıklı kontrollere kıyaslı değeri

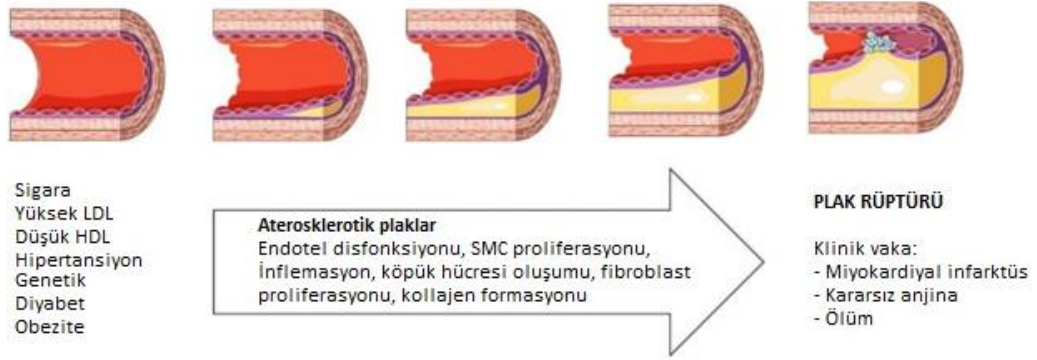
Hastalık	Serum Konsantrasyonu	Kontrol	Kaynak:
HT	1.18 ng/mL - 1.31 ng/mL	0.73 ng/mL - 0.74 ng/mL	(Çelik ve ark., 2019)
Esansiyel HT	34.2 ng/mL	24.1 ng/mL	(Musialowska ve ark., 2018)
Primer HT	2.03 ng/mL	1.09 ng/mL	(X. Wang ve ark., 2015)
HT + KAH	1.47 ng/mL	0.73 ng/mL	(Xiong ve ark., 2015)
KAH olmaksızın HT	1.31 ng/mL	0.76 ng/mL	(Çimen ve ark., 2016)
HT + KAH	1.63 ng/mL		
Obstrüktif KAH	382.7 pg/mL	268.0 pg/mL	(Çimen ve ark., 2016)
Mikrovasküler Anjina	324.3 pg/mL	268.0 pg/mL	(Zuwala-Jagiello ve ark., 2019)
Siroz	2.6 (0.7-3.6) ng/mL		(Zuwala-Jagiello ve ark., 2019)
Siroz ve DM	4.08 ng/mL		(Zuwala-Jagiello ve ark., 2017)
Kompanze siroz	1.98 ng/mL	0.95 ng/mL	(Zuwala-Jagiello ve ark., 2017)
Dekompanze siroz	3.2 ng/mL (Enfeksiyonsuz)	0.95 ng/mL	(Klasic ve ark., 2020)
	6.2 ng/mL (Enfeksiyonlu)		(Dallio ve ark., 2017)
T2DM	491.8 pg/mL	228.7 pg/L	(Erman ve ark., 2020)
ABKY	1.23 ng/mL	0.68 ng/mL	(Dallio ve ark., 2017)
STEMI	1.6 ng/mL	2.7 ng/mL	(Kundi ve ark., 2017)

HT, Hipertansiyon; KVH, Kardiyovasküler hastalık; KAH Koroner aterosklerotik kalp hastalığı; DM, Diyabet; T2DM, Tip 2 Diabet; ABKY, Alkol bağımsız karaciğer yağlanması; STEMI, ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü.

Literatürde serum endocan düzeyleri, çeşitli hastalıklarda araştırılmış ve rapor edilmiştir. Bu araştırmaların sonuçları tablo 1’te özetlenmiştir.

2.9. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığının patofizyolojisindeki temel özellik, aterosklerotik plak oluşumudur. Plak, damar lümenini daraltan ve kan akışını engelleyen yağlı materyalin birikimidir. Sürecin ilk adımı "yağlı çizgi" oluşumudur. Yağlı çizgi, lipid yüklü makrofajların, yani köpük hücrelerinin subendotelyal birikimi ile oluşur. Vasküler bir hasar meydana geldiğinde, intima tabakası kırılır ve monositler subendotelyal alana göç eder ve burada makrofajlara dönüşürler. Bu makrofajlar okside olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerini alır ve köpük hücreleri oluşur. T hücreleri aktive olur ve patolojik süreci destekleyen sitokinleri salar. Salınan büyüme faktörleri düz kasları aktive eder ve bunlar da okside LDL partiküllerini ve kolajeni alıp aktive makrofajlarla birlikte depolar ve köpük hücrelerinin popülasyonunu artırır. Bu süreç subendotelyal plak oluşumuna yol açar. Zamanla bu plak büyüebilir veya daha fazla endotelyal hasar meydana gelmezse stabil hale gelebilir. Stabil hale gelirse, bir fibroz kapak oluşur ve lezyon zamanla kalsifiye olur. Zaman geçtikçe lezyon, artan talepler sırasında miyokard dokusuna yeterli kan ulaşamayacak kadar hemodinamik olarak anlamlı hale gelebilir ve anjina semptomları ortaya çıkabilir. Ancak, oksijen ihtiyacı azaldığında semptomlar dinlenirken geçebilir. Bir lezyonun dinlenirken anjinaya neden olabilmesi için en az %90 daralmış olması gerekir. Bazı plaklar yırtılabilir ve doku faktörüne maruz kalarak tromboz oluşumuna neden olabilir. Bu tromboz, koroner arterin subtotal veya total tıkanıklığına neden olabilir ve akut koroner sendrom (AKS) şeklinde kararsız anjina, ST elevasyonlu ya da ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü gelişmesine neden olabilir (Nakahara ve ark., 2017).



Şekil 2.5. Koroner arter hastalığı patogenezi (Conceição ve ark., 2020)

Koroner arter hastalığının sınıflandırılması tipik olarak şu şekilde yapılır:

- Stabil iskemik kalp hastalığı (SIHD)
- Akut koroner sendrom (AKS)
- ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI)
- ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI)
- Kararsız anjina

Koroner arter hastalığının etiyolojisi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve yaşam tarzı alışkanlıklarının karmaşık etkileşimiyle şekillenmektedir. Genetik yatkınlık, aile geçmişi aracılığıyla aktarılan genetik faktörleri içerir ve bireyin KAH'na olan hassasiyetini belirler. Ailesel öyküde erken yaşta kalp hastalığı geçmişi bulunan bireyler, genetik temelli risk faktörleri taşıma olasılıkları daha yüksek olan bireylerdir. Bununla birlikte, genetik faktörler tek başına KAH'nin gelişimini açıklamak için yeterli değildir; çevresel faktörler bu denklemde önemli bir rol oynar.

Çevresel faktörler arasında özellikle yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol düzeyleri, sigara içme, obezite, diyabet ve hareketsiz yaşam tarzı gibi modifiye edilebilir risk faktörleri bulunmaktadır. Yüksek kan basıncı, arter duvarlarına uygulanan fazla kuvvet nedeniyle arterlerde plak birikimini hızlandırabilir. Yüksek kolesterol düzeyleri ise aterosklerotik plak oluşumunu tetikleyebilir. Sigara içmek, arter duvarlarında inflamasyonu artırarak plak

birikimine katkıda bulunabilir. Obezite ve diyabet, metabolik dengesizliklere neden olarak KAH riskini artırabilir. Hareketsiz bir yaşam tarzı ise kilo kontrolü, kan basıncı düzenlemesi ve genel kardiyovasküler sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir.

Bu faktörlerin bir araya gelmesi, arter duvarlarında plak oluşumu ve damar tıkanıklıklarının ilerlemesiyle sonuçlanabilir. Ancak, bireyin yaşam tarzı seçimleri, risk faktörlerini yönetme ve KAH gelişimini önleme açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, KAH'nin etiyolojisinin anlaşılması ve mücadele stratejilerinin belirlenmesi, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini dikkate alan bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Bu bağlamda, genetik yatkınlığın belirlenmesi, modifiye edilebilir risk faktörlerinin yönetilmesi ve toplum genelinde bilinçlendirme kampanyalarının yaygınlaştırılması, KAH'nin etiyolojisi üzerine gelecekteki araştırmaların odak noktalarını oluşturabilir.

KAH'nin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İlk aşamada, yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve sigara bırakma gibi önleyici önlemler önerilir. İlaç tedavisi, kan basıncını kontrol etmek, kolesterol düzeylerini düzenlemek ve pıhtı oluşumunu önlemek amacıyla kullanılır. Ayrıca, invaziv tedaviler arasında anjiyoplasti, stent yerleştirme ve koroner arter bypass cerrahisi gibi yöntemler, ciddi durumlarda damar tıkanıklıklarını açma ve kan akışını düzeltme amacıyla başvuru seçenekleri arasında yer alır. Bu yöntemlerin etkinliği, hastalığın evrelerine, bireyin genel sağlık durumuna ve diğer faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir (Byrne ve ark., 2023).

Koroner Arter Hastalığı global ölüm nedenleri arasında üst sıralarda yer alması ve toplumlar üzerindeki geniş çaplı etkileri nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorununu temsil etmektedir. Yüksek mortalite oranlarına sahip olan KAH, özellikle gelişmiş ülkelerde sağlık sistemlerine ciddi bir yük getirmekte ve ekonomik kaynakları olumsuz yönde etkilemektedir (Smith ve ark., 2015). Hastalığın toplumsal etkileri, sadece bireylerin yaşam kalitesini değil, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin sürdürülebilirliğini ve ekonomik kalkınmayı da etkilemektedir. Bu bağlamda, KAH ile mücadelede erken teşhis, etkili tedavi stratejileri ve toplum genelinde sağlıklı yaşam tarzını teşvik etmeye yönelik bütüncül bir yaklaşım benimsenmesi kritik önem taşımaktadır. Bilinçlendirme kampanyaları, sağlık politikalarının güçlendirilmesi ve toplumun genel sağlık bilincinin artırılması, KAH'nin toplumsal etkilerini

azaltmada anahtar rol oynayabilir ve kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığını önleme konusunda önemli adımlar atılmasına olanak sağlayabilir.

2.10. Diabetus Mellitus

Diabetus Mellitus, metabolizmanın temel enerji kaynağı olan glikozun vücutta düzenli bir şekilde kullanılmaması sonucu ortaya çıkan bir metabolik bozukluktur. İnsülin hormonunun yetersiz üretimi, hücrelere etkili bir şekilde ulaşamaması veya kullanılmaması sonucu kandaki glikoz seviyelerinin yükselmesi, diyabetin temel karakteristik özelliğidir. Bu durum, uzun vadede organlara zarar verebilecek ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir. Diyabet, genellikle tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana tipe ayrılır. Tip 1 diyabet, pankreasta insülin üretiminin durmasına neden olan bir otoimmün reaksiyon sonucunda ortaya çıkar; tip 2 diyabet ise genellikle insülinin etkili bir şekilde kullanılmamasıyla ilişkilidir (Galicia-Garcia ve ark., 2020).

Tip 1 diyabet, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin etkileşimiyle gelişen otoimmün bir hastalıktır. Genetik predispozisyon, bireyin belirli genetik yapılarına bağlı olarak bu tip diyabetin ortaya çıkma olasılığını artırabilir. Çevresel tetikleyiciler, genellikle viral enfeksiyonlar veya çeşitli kimyasal maddeler gibi dış faktörler olabilir. Bağışıklık sistemi, bu tetikleyicilere karşı yanıt verirken, yanlışlıkla kendi pankreas hücrelerine saldırabilir. Bu otoimmün reaksiyon, pankreastaki beta hücrelerini tahrip eder ve insülin üretimini durdurur. Sonuç olarak, vücut insülin üretmez ve kandaki glikoz seviyeleri kontrolsüz bir şekilde artar. Tip 2 diyabetin etiyojisi daha karmaşık bir kombinasyona dayanır. Genetik faktörler, aile geçmişi ve bireyin genetik yatkınlığı tip 2 diyabet riskini belirlemede önemli rol oynar. Ancak, çevresel etmenler de bu süreçte etkilidir. Obezite, insülin direncini artırarak tip 2 diyabet gelişimini tetikleyebilir (Ginter & Simko, 2013). Yaşlanma süreci, vücudun insülini daha az etkili bir şekilde kullanmasına neden olabilir. Fiziksel aktivite eksikliği ve yanlış beslenme alışkanlıkları ise metabolizmayı olumsuz etkileyerek diyabet riskini artırabilir. Bu faktörlerin birleşimi, vücudun insülinle doğru şekilde etkileşimini zorlaştırır ve sonucunda kan şekerinin kontrolsüz bir şekilde yükselmesine neden olur. Her iki diyabet tipinde de ortak olan bir özellik, insülinin etkin bir şekilde kullanılmamasıdır. Tip 1 diyabette bu durum, pankreasın insülin üretimini durdurmasıyla gerçekleşirken, tip 2 diyabette ise hücrelerin insülini yeterince kullanamamasıyla ilgilidir (Galicia-Garcia ve ark., 2020). Bu durum, hücrelerin glikozu enerjiye dönüştürememesine ve kan dolaşımında yüksek glikoz seviyelerine yol açar. Sonuç

olarak, diyabetin her iki tipinde de temel sorun, vücudun normal metabolik fonksiyonlarını sürdürememesidir.

Küresel sağlık sorunları arasında önemli bir yer tutmaktadır ve dünya genelinde yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle tip 2 diyabetin artış gösterdiği görülmektedir. Bu durumun birçok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir; bunlar arasında genetik yatkınlık, obezite, düşük fiziksel aktivite seviyeleri, yanlış beslenme alışkanlıkları ve yaşlanma gibi etkenler bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 2019 yılı itibariyle dünya genelinde yaklaşık 463 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamın önümüzdeki yıllarda artmaya devam etmesi beklenmektedir, bu da diyabetin küresel ölçekte önemli bir sağlık sorunu olma potansiyelini artırmaktadır (Ginter & Simko, 2013). Diyabetin bu geniş çaplı yaygınlığı, erken tanı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemli bir çağrı yapmaktadır.

Diyabet Mellitus'un gelişiminde etkili olan çeşitli risk faktörleri vardır. Genetik yatkınlık, aile öyküsü, obezite, düşük fiziksel aktivite düzeyi, yanlış beslenme alışkanlıkları, yaş, ırk ve cinsiyet gibi faktörler, bireylerin diyabet riskini artırabilir. Özellikle tip 2 diyabetin yaygınlaşmasında obezite önemli bir rol oynamaktadır. İnsülin direncini artıran ve pankreasın yeterli insülin üretimini zorlaştıran obezite, diyabetin gelişme riskini artıran ana faktörlerden biridir. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri ve risk faktörlerinin kontrolü, diyabetin önlenmesinde önemli bir stratejidir. Diyabet beraberinde getirdiği komplikasyonlar nedeniyle önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açabilir. (Bellary ve ark., 2021) Diyabetin kötü yönetilmesi veya tedavi edilmemesi durumunda, kalp hastalıkları, inme, böbrek yetmezliği, görme kaybı, sinir hasarı ve ekstremitte amputasyonu gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu durumlar, yaşam kalitesini düşürebilir ve hastalığa bağlı ölümleri artırabilir. Ayrıca, diyabet, bir dizi başka sağlık sorunuyla birlikte bulunduğu sağlık harcamalarını artırarak sağlık sistemlerine önemli bir yük getirebilir. Bu nedenle, diyabetin etkilerini azaltmak ve ölümcül komplikasyonları önlemek için erken tanı, düzenli takip ve etkili tedavi stratejileri büyük bir önem taşımaktadır.

Diyabet Mellitus'un tedavisi, tipine ve hastanın özelliklerine göre özelleşmiş bir yaklaşım gerektirir. Tip 1 diyabetin tedavisinde öncelikle insülin replasmanı kullanılmaktadır. Bu, vücudun yeterli insülin üretememesi durumunda dışarıdan insülin sağlamak amacıyla kullanılır. Tip 2 diyabet tedavisinde ise yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, kilo

kontrolü, diyet değişiklikleri ve oral antidiyabetik ilaçlar genellikle ilk aşamada tercih edilen yöntemlerdir. Gelişen teknolojiyle birlikte, insülin pompaları, kontinü gluoz ölçüm sistemleri ve benzeri cihazlarla bireylere daha hassas bir tedavi sağlanmaktadır. Ayrıca, yeni nesil antidiyabetik ilaçlar ve cerrahi müdahaleler de bazı durumlarda etkili olabilir. Ancak, her hasta için en uygun tedavi planı, bireyin özellikleri ve hastalığın seyri dikkate alınarak uzman sağlık profesyonelleri tarafından belirlenmelidir.

2.11. Diyabet ve Endotel Sağlığı

Diyabetes Mellitus, endotel disfonksiyonu gelişiminde önemli rol oynayan bir durumdur (Iacobini ve ark., 2021; Shah & Brownlee, 2016; Yuan ve ark., 2019). Diyabetik hastalarda endotel hücrelerindeki bozulmanın temel etkenlerinden biri oksidatif streştir. Oksidatif stres, antioksidan sistem ile reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki dengenin ROS lehine bozulmasıdır. Bu durumda, ROS hücre lipidleri, proteinleri veya DNA'ya zarar vererek hücresel işlevleri bozar ve endotel disfonksiyonuna yol açar. Özellikle süperoksit anyonu, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını azaltarak, NO ile reaksiyona girip peroksinitrit oluşturarak endotel işlevini bozabilir (Barteseghi & Radi, 2018).

Kronik hiperglisemi, mitokondriyal elektron taşınım zincirinde artan elektron kaçağı ve süperoksit anyonu üretimi ile oksidatif stresi artırır. Mitokondride artan süperoksit anyonu üretimi, glikolizin önemli bir enzimi olan GAPDH'nin aktivitesini azaltır, bu da glikozun alternatif metabolik yollara yönelmesine neden olur. Bu süreç, oksidatif stresin artmasına ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (Brownlee, 2001).

Diyabetik hastalarda akut glikoz dalgalanmaları da endotel işlevini bozabilir. Çalışmalar, postprandiyal akut hipergliseminin oksidatif stresi artırarak endotel hücrelerinin apoptozuna yol açtığını göstermektedir (Monnier ve ark., 2006). Sürekli yüksek glikoz yerine dalgalı yüksek glikozun daha fazla zarar verdiği ve oksidatif stresi artırdığı gözlemlenmiştir (Risso ve ark., 2001). Glikoz kontrolünde HbA1c'nin tek başına yeterli olmaması, postprandiyal glikoz seviyelerinin de izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

İnsülin direnci durumunda endotel hücrelerinde selektif insülin direnci gelişir; PI3-kinaz/Akt/eNOS yolu inhibe edilirken, MAPK/ERK/ET-1 yolu aktive kalır (Zeng ve ark., 2000). Bu durum, ET-1 üretimini artırırken NO üretimini azaltarak endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur (Gogg ve ark., 2009).

2.12. Fiziksel Uygunluk, Vücut Kitle indeksi ve Vücut kompozisyonu

Fiziksel uygunluk, bireyin vücut sisteminin, kas-iskelet yapısının, kardiyovasküler sisteminin ve genel sağlık durumunun optimal bir şekilde işlev göstermesi anlamına gelir. Bu durum, genellikle düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı faktörlerinin bir kombinasyonu ile elde edilir. Fiziksel uygunluk, bedensel kapasitenin geliştirilmesi, dayanıklılığın artırılması, kas kütesinin korunması ve genel sağlık durumunun iyileştirilmesi gibi bir dizi avantajı içerir. Egzersiz, fiziksel uygunluğu artırmanın temel taşıdır. Kardiyovasküler egzersizler, kalp ve akciğer sistemlerini güçlendirerek dayanıklılığı artırabilir. Ağırlık antrenmanları, kas kütesini artırarak güç ve dayanıklılığı destekler. Esneklik ve denge egzersizleri ise hareket kabiliyetini artırabilir, sakatlanma riskini azaltabilir ve genel vücut koordinasyonunu geliştirebilir.

Fiziksel uygunluk ile endotel sağlığı arasındaki ilişki, düzenli egzersizin kardiyovasküler sistemi olumlu yönde etkileyerek endotel fonksiyonunu koruma ve geliştirme potansiyeli taşıdığını göstermektedir. Egzersiz, vücuttaki kan dolaşımını artırarak endotel hücrelerinin daha etkin bir şekilde çalışmasına katkıda bulunur. Bu etki, nitrik oksit üretimini artırarak damar genişlemesini teşvik eder ve kan basıncını düzenler. Ayrıca, düzenli fiziksel aktivite, inflamasyonu azaltabilir ve oksidatif stresi dengeleyerek endotel sağlığını korur. Oksidatif stres ve inflamasyon, endotel hücrelerinde hasara yol açabilir ve damar sertleşmesi ile vasküler problemlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Egzersiz, bu negatif etkileri azaltarak endotel disfonksiyonunu önleyebilir.

Kardiyorespiratuar dayanıklılığı artırmak amacıyla yapılan aerobik egzersizler, özellikle endotel sağlığı üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu tür egzersizler, kalp ve akciğer sistemlerini güçlendirir, vücudu oksijenle daha etkin bir şekilde besler ve genel kan dolaşımını artırır. Bu süreç, endotel hücrelerine daha fazla oksijen ve besin taşıyarak sağlıklarını destekler.

Fiziksel uygunluk testleri, bireylerin genel fiziksel sağlıklarını, dayanıklılıklarını, güçlerini, esnekliklerini ve diğer fitness bileşenlerini değerlendirmek amacıyla kullanılan ölçüm araçlarıdır. Bunlar klinikte uygulamaya uygun saha testleri olabileceği gibi, laboratuvar testleri de olabilirler. Özellikle klinikte kullanmaya elverişli fiziksel uygunluk ölçümlerinin arasında 30 saniye otur – kalk testi, kademeli basamak testi, Harvard step testi, 6 dakika yürüme testi, el kavrama kuvveti ölçümü sayılabilir.

2.13. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Bireylerin vücut ağırlıklarını boy uzunluklarına oranlayarak genel beden kitlelerini değerlendiren bir ölçüdür. VKİ hesaplaması, bireyin kilogram cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edilir. Formül genellikle şu şekildedir: $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$. VKİ, bireylerin genel beden kitlelerini değerlendirirken standart bir ölçü sağlar ve ağırlık ile boy arasındaki ilişkiyi gösterir. VKİ değerlendirmesi, genellikle kilolu, normal kilolu, zayıf veya obez gibi kategorilere ayrılarak sağlıklı bir vücut kitle aralığında olup olmadığını değerlendirmeye yardımcı olur. Dünya Sağlık Örgütü'nün ve Amerika Birleşik Devletleri'ne bağlı Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi Merkezi'nin vücut kütle indeksi değerlendirilirken kullanılmasını önerdiği aralıklar Tablo 2'de verilmiştir (Zierle-Ghosh A, 2023). VKİ'nin kullanımı, bireylerin genel sağlık durumlarını değerlendirme, obezite riskini belirleme ve sağlıklı bir yaşam tarzını sürdürme konularında önemli bir rehberlik sağlar. Ancak, VKİ'nin tüm bireyler için tam bir sağlık göstergesi olmadığı ve bireyin vücut kompozisyonunu tam olarak yansıtmadığı unutulmamalıdır. Başka faktörler ve değerlendirmeler de genel sağlık durumunu tam olarak değerlendirmede dikkate alınmalıdır.

2.14. Vücut Kompozisyonu

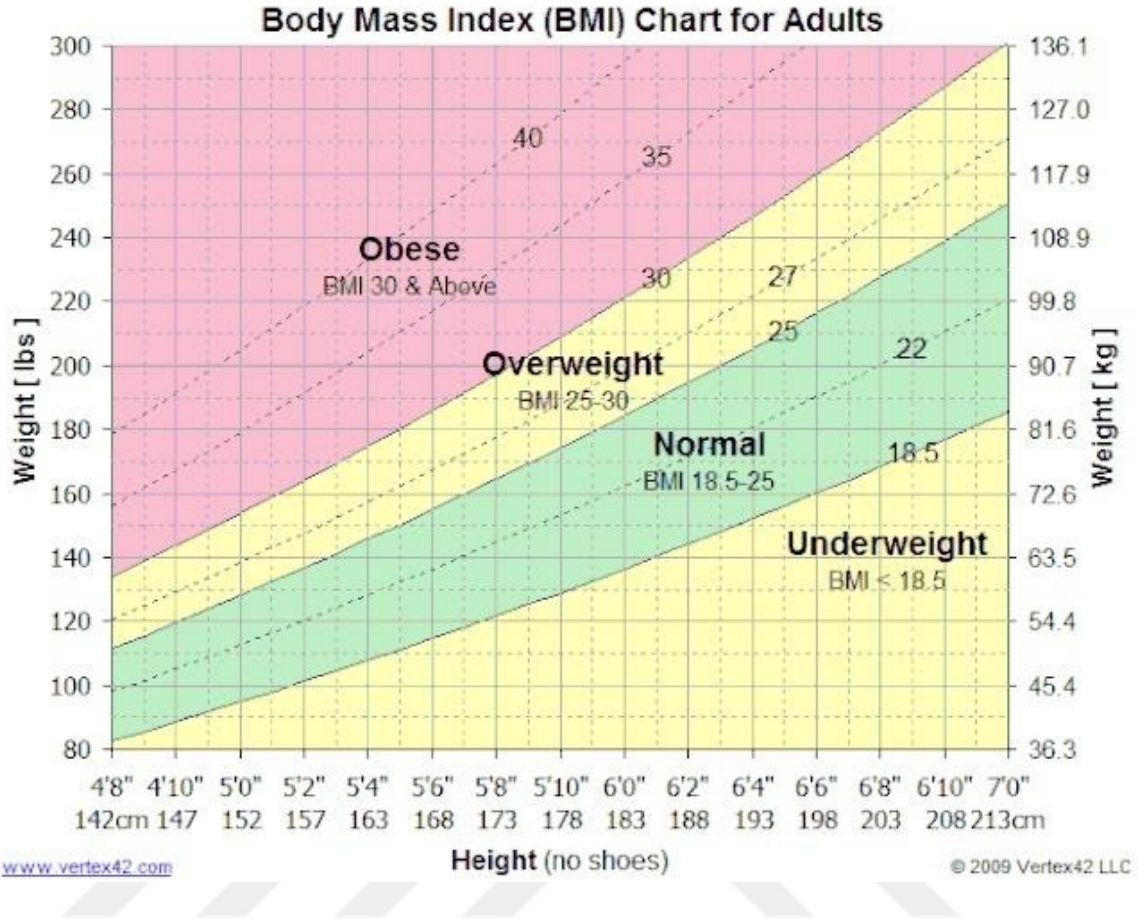
Vücut kompozisyonu, vücut kitle indeksinden farklı olarak bir bireyin vücudundaki farklı dokuların yüzde oranını ifade eden bir kavramdır. Temel olarak, vücut kompozisyonu, yağsız kütle (kas, kemik, iç organlar) ile vücut yağ kütlelerinin oranını tanımlar. Bu ölçüm, bireyin genel sağlık durumu, performans seviyesi ve yaşam tarzı hakkında önemli bilgiler sağlar. İnsan vücudu, sadece kilo değil, aynı zamanda yağ oranı ve kas kitlesi gibi bileşenler açısından da farklılık gösterir. Bu nedenle, sadece kilo başına bir ölçüm kullanmak yerine vücut kompozisyonunu değerlendirmek, bireyin gerçek sağlık durumu hakkında daha ayrıntılı ve anlamlı bir bilgi sağlar.

Düşük vücut yağ oranına sahip olmak, kalp hastalığı, diyabet ve diğer kronik hastalıkların riskini azaltabilir. Öte yandan fazla vücut yağı, obezite ile ilişkilendirilmiş sağlık sorunlarına, örneğin yüksek kan basıncı, kolesterol seviyeleri ve şeker hastalığına yol açabilir. Vücut kompozisyonu cilt kat kalınlığı ölçümleri, bioempedans analizi (BEA), hidrostatik tartım ve diğer yöntemlerle gerçekleştirilir

Tablo 2.2. Vücut Kitle İndeksine göre kişilerin kiloluluk durumunun sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü		Hastalıkların Kontrolü ve Önlenmesi Merkezi	
Vücut Kitle İndeksi	Kiloluluk Durumu	Vücut Kitle İndeksi	Kiloluluk Durumu
<16 kg/m ²	Şiddetli Düzeyde Düşük Kilolu	18.4 kg/m ² ya da daha düşük	Düşük kilolu
16.0 - 18.4 kg/m ²	Düşük Kilolu		
18.5 - 24.9 kg/m ²	Normal Kilo	18.5 - 24.9 kg/m ²	Normal Kilo
25.0 - 29.9 kg/m ²	Fazla Kilolu	25.0 - 39.9 kg/m ²	Fazla Kilolu
30.0 - 34.9 kg/m ²	Orta Düzey Obezite		
35.0 - 39.9 kg/m ²	Şiddetli Obezite		
≥40.0 kg/m ²	Morbid Obezite	≥40.0 kg/m ²	Obezite

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan non-invaziv bir ölçüm tekniği olan bioempedans analizi, vücuttaki dokuların elektriksel iletkenlik özelliklerini kullanarak yağsız kütle (kas ve diğer vücut sıvıları) ile vücut yağ oranını tahmin eder. BEA, bir düşük voltajlı elektrik akımının vücut boyunca gönderilmesi ve bu akımın direncinin ölçülmesi prensibine dayanır. İnsan vücudu içindeki sıvı oranları, bu elektrik akımının direncini etkiler. Su, iyi bir iletken olduğu için yağsız dokular daha fazla elektriği iletirken, yağ dokusu daha az iletkenlik gösterir. BEA, genellikle vücut kompozisyonunu değerlendirmenin yanı sıra hidrasyon durumunu, hücresel sağlığı ve metabolik durumu değerlendirmek için de kullanılır. Bu yöntem, hızlı, pratik ve genellikle taşınabilir cihazlar aracılığıyla uygulanabilir. Ancak, sonuçlar, bireyin hidrasyon durumu, yemek alımı ve egzersiz gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.



Şekil 2.6. Erişkin bireylerin boy ve kilosuna göre vücut kitle indeksi tablosu

BEA'nın avantajları arasında kullanımının kolaylığı, non-invaziv olması ve hızlı sonuçlar elde etme yeteneği bulunur. Ancak, bu yöntemin sınırlamaları da vardır. Özellikle, cilt altındaki yağ miktarı ve vücuttaki su dağılımı gibi faktörler sonuçları etkileyebilir. Ayrıca, hamilelik, yaş ve cinsiyet gibi bireysel farklılıklar da ölçümleri etkileyebilir. Bu nedenle, BEA sonuçları değerlendirilirken dikkatli bir şekilde bireysel koşullar göz önünde bulundurulmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Araştırma, gözlemsel – kesitsel yöntemde kurgulanmıştır. Hastaların tedavi sürecine herhangi bir müdahale gerçekleştirilmemiş ve tüm ölçümler tek seferde yapılmış, uzun süreli bir takip yapılmamıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini tüm koroner arter hastaları oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne koroner arter hastalığı tanısı ile yatışı gerçekleştirilen hastalardan 45-75 yaş arasındaki erkek hastalardan araştırmaya katılma kriterlerini karşılayanlar oluşturmaktadır.

3.3. Araştırmaya Katılma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilecek hastalar için her birinde kontrol edilmek üzere araştırmaya katılma kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler aşağıda şu şekilde sıralanmıştır.

- Koroner arter hastalığı tanısı almış olmak,
- Kalp Damar Cerrahisi Konseyince cerrahi müdahale (bypass) kararı verilmiş olmak,
- 45-75 yaş arasında olmak,
- Erkek olmak.

3.4. Araştırma Dışı Bırakılma Kriterleri

- Akut-kronik böbrek hastalığı, nefrotik proteinüri, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, malignite, karaciğer hastalığı, romatolojik hastalık tanısı almış olmak,
- Antioksidan ilaç/ takviye ürün kullanıyor olmak,
- Kadın olmak,
- Fiziksel uygunluk testlerini etkileyecek ortopedik engeli bulunmak,
- Nörolojik kalıcı sekeli olmak.

Araştırmaya katılan gönüllüler daha sonra Tip II Diyabet tanısı olan ve olmayanlar olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki gruba da en az 25 hasta alınması hedeflanmıştır. Bu katılımcı sayısı, a priori gerçekleştirilmiş olan güç analizi ile saptanmıştır.

3.5. Güç Analizi

Diyabetik olan ve olmayan kişilerin serum endocan düzeylerini inceleyen bir araştırma sonucunda iki grubun ortalama değerleri farkı 0.21, standart deviasyon 0.3 olarak saptanmıştır (Lv ve ark., 2017). Güç 0.95, Tip I hata (α) 0.05 olarak kabul edildiğinde çalışma grubu ve kontrol grubuna en az 25'er katılımcı dahil etmek gerektiği saptanmıştır. Güç analizi G Power 3.1 programı kullanılarak yapılmıştır (Faul ve ark., 2007).

3.6. Veri Toplama Araçları ve Teknikleri

Katılımcılardan serum örneği alınarak ELISA metoduyla serum endocan düzeyleri tespit edilmiş, vücut kompozisyonları ölçülmüş, el kavrama testi ve 30 saniye otur kalk testi gerçekleştirilmiştir. Bu veri toplama araç ve tekniklerine ait detaylı bilgiler aşağıda sunulmuştur.

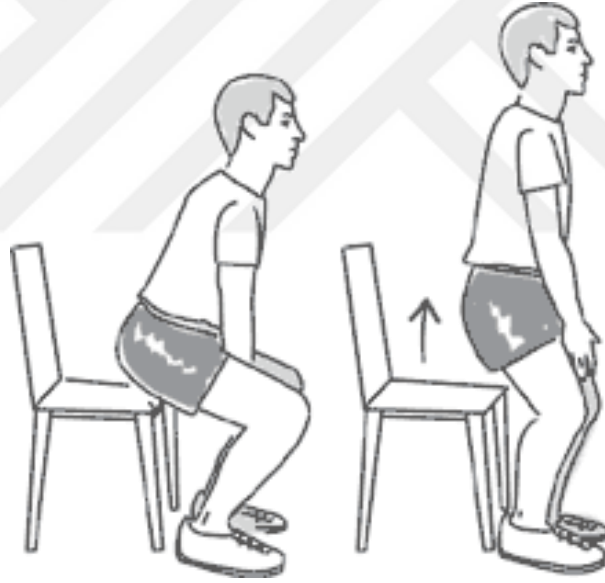
Tablo 3.1. El kavrama kuvveti yaşlara göre persentil değerleri (erkekler için) (Pratt ve ark., 2021)

Yaş	n	El Kavrama Kuvveti (kg)							Ortalama \pm Standart sapma
		Yüzelik Dilim							
		5'lik	10'luk	25'lik	50'lik	75'lik	90'lık	95'lik	
Erkek									
18-29	730	37.0	39.3	44.4	50.4	55.8	62.0	65.2	50.5 \pm 8.7
30-39	1132	37.6	40.7	45.7	51.1	56.7	62.3	65.5	51.3 \pm 8.5
40-49	1018	38.0	40.7	45.4	50.1	55.8	60.8	65.0	50.6 \pm 7.8
50-59	669	36.1	38.3	42.6	48.0	53.5	57.4	60.4	47.9 \pm 7.8
60-69	365	32.8	34.9	38.6	43.3	48.9	54.0	46.9	43.9 \pm 7.5
70-79	120	30.0	31.3	33.9	38.7	42.8	46.3	49.3	38.9 \pm 6.3
≥ 80	17	-	-	-	-	-	-	-	34.4 \pm 6.3
Toplam	4051	35.4	38.4	43.5	49.1	55.0	60.4	63.8	49.3 \pm 8.6

3.7. Serum Endocan Düzeyi Saptanması

Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin sol kol antekübital venlerinden BD Vacutainer Biyokimya Tüpü'ne 5 ml kan alınmıştır. Kan örneği 30 dakika oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 10 dakika 1500G'de santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri, analiz gününe kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Endocan

düzeyi ölçümü için ölçüm duyarlılığı 2.56 ng/L, ölçüm aralığı 5-2000 ng/L olan Çin menşeli, Bioassay Technology Laboratory markasının E3160Hu katalog numaralı insan ESM-1 ELISA kitleri kullanılmıştır. Kit içinde hazır bulunan tabla, insan ESM-1 antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Örnekteki ESM1 eklenmiş ve kuyucuklara kaplanmış antikorlara bağlanmıştır. Daha sonra biyotinle işaretlenmiş İnsan ESM1 antikoruna eklenmiş ve örnekteki ESM1'e bağlanmıştır. Ardından Streptavidin-HRP eklenmiş ve biyotinle işaretlenmiş ESM1 antikoruna bağlanmıştır. İnkübasyon sonrası bağlanmamış Streptavidin-HRP yıkama aşamasında uzaklaştırılmıştır. Sonrasında substrat çözeltisi eklenmiş ve renk, İnsan ESM1 miktarına orantılı olarak gelişmiştir. Tepkime, asidik durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmış ve absorbans 450 nm'de ölçülmüştür. Örnekler, araştırmanın güvenilirliğini artırmak amacıyla çift kopya olarak çalışılmıştır. Serum endocan düzeyi ölçümü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. 30 saniye Otur Kalk Testi

3.8. El Kavrama Testi

Kas kuvvetini ölçen basit ve geçerli bir yöntemdir (Roberts ve ark., 2011). Hidrolik el dinamometresi kullanılarak ölçülür. Hastaların kolları gövde yanında, dirsekleri 90° fleksiyonda olacak şekilde oturmaları sağlanmıştır. Dominant el ile üç tekrarlayan ölçüm yapılmış ve ortalama değer kg cinsinden rapor edilmiştir (Hamilton ve ark., 1994).

3.9. Fiziksel Uygunluk Testleri

30 Saniye Otur-Kalk Testi: Hastanın oturup kalkma aktivitesini, alt ekstremitte kas kuvvetini ve dinamik balansını güvenilir şekilde ölçer (Benton & Alexander, 2009). Hastanın 30 saniye içinde oturup kalkma sayısı testin skorunu verir. Oturma yüksekliği 44 cm civarında olan ve yaslanma yeri olan bir sandalye (mümkünse kollukları olmayan) ve bir kronometre gereklidir. Sandalyenin oturup kalkma sırasında yer değiştirmemesi için duvara dayandırılması önerilir. Hasta sandalyeye oturduğunda ayakları yere değmeli. Daha konforlu ve hızlı oturup kalkma yapabilmesi için ayakların diz hizasının gerisinde kalması önerilir. Hasta sandalyeye oturur, kolları şekilde görüldüğü gibi çaprazlayıp her iki omzuna dokunur. Testten önce hastanın bir iki deneme yapmasına izin verilir. Gerekirse nasıl yapacağı gösterilir. Hasta sandalyeden kalktığında kalça ve dizler tam fleksiyona gelmeli, hasta dik bir şekilde durmalı, ardından tekrar oturmalıdır. Oturduğunda kalçaları sandalyeye tamamen temas etmelidir. Hasta 30 saniye boyunca bu şekilde oturup kalkar.

Hastaya okunan yönerge şu şekildedir: “Teste başladığımızda yapabildiğiniz en hızlı şekilde oturup kalkın. Ancak dengenizi bozacak kadar kendinizi aşırı zorlamayın. Ellerinizi karşı taraf omuzlarına değecek şekilde çaprazlayın. Ayaklarınızı omuz hizasına göre yere koyun. Ben başla dediğimde tam oturur pozisyondan tam kalkar pozisyona ve sonra tekrar oturur pozisyona gelecek şekilde 30 saniye boyunca oturup kalkın. Hazırsanız başlayalım. Başla.” Tam olarak gerçekleşen kalkma sayısı rapor edilmiştir (Jones ve ark., 1999).



Şekil 3.2. El Kavrama Testinde Uygulamasına Yönelik gösterim

Testler arasında yeterli dinlenmeye izin verilmiş ve testler tüm katılımcılara aynı sıra ile uygulanmıştır.

3.9. Vücut Kompozisyonu Ölçümü

Çok frekanslı (1, 5, 50, 250, 500 ve 1000 kHz) ve sekiz elektrodlu biyoelektirik impedans analiz cihazı yardımıyla (TANITA, BC601) katılımcıların vücut ağırlığı (kg), vücut yağ yüzdesi (%), vücut kas kitlesi (kg), kemik kitlesi (kg) ölçülmüştür. TANITA BC 601 cihazı, vücut kompozisyonu ölçümü amacıyla literatürde yaşlılarda, diyabetik bireylerde, koroner arter hastalarında ve sağlıklı bireylerde yaygın şekilde kullanılmaktadır (Boteta-Gomes ve ark., 2024; Dastidar ve ark., 2024; Özdeya ve ark., 2024).

3.10. Verilerin Analizi

Grupların homojenliği için verisetine göre Kolmogorov-Smirnov testi ya da Shapiro-Wilk testinden yararlanılmıştır. Gruplar birbiriyle karşılaştırılabilir nitelikte bulunduğu 2 çalışma grubu demografik özellikleri ve serum Endocan düzeyleri bağımsız gruplar t testi ya da Mann Whitney testi karşılaştırılacaktır. Grupların Endocan düzeyi ile fiziksel uygunluk test

sonuçları arasında ilişki olup olmadığı Pearson ya da Spearman korelasyon analizi testi ile araŐtırılmıŐtır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir. Analizler R Studio, versiyon 3.6.2 ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan biyoempedans analiz cihazı TANITA BC 601

4.BULGULAR

Araştırmaya diyabetik 26 erkek hasta, diyabetik olmayan 27 erkek hasta olmak üzere tamamı koroner arter hastası toplam 53 gönüllü katılmıştır. Araştırmaya dahil edilen gönüllülerin ortalama yaşı $63,44 \pm 8,76$ olup, diyabetik grup ile diyabetik olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yaş farkı yoktur ($p=0,67$). Benzer şekilde, grupların vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, sigara içme alışkanlığı, hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı almış olma durumları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (sırasıyla $p=0,83$; $p=0,24$; $p=0,06$; $p=0,85$, $p=0,58$). Vücut kitle indeksi ortalaması olan 27,94 değeri ve %95 güven aralığının alt sınırı olan 26,62 değeri, sağlıklı vücut kitle indeksinin üst sınırı olan 25'ten yüksektir ve “fazla kilolu” kategorisine denk düşmektedir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanan tek özellik boy uzunluklarıdır. Diyabetik olmayan hastaların ortalama boyu 168,83 cm olup, boy ortalaması 163,89 cm olan diyabetik gruptan anlamlı şekilde uzundur ($p=0,045$). Bu Diyabetik olan ve olmayan hastalara ait demografik ve antropometrik özellikler detaylı olarak Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Katılımcıların vücut kompozisyonuna ait veriler kas kitlesi (kg), yağ yüzdesi (%), kemik kitlesi (kg) ve su yüzdesinden (%) oluşmaktadır ve Tablo 4.2’de sunulmuştur. Katılımcıların vücut yağ yüzdesi ise ortalama $\%25,58 \pm 9,44$ olarak tespit edilmiştir ve sağlıklı vücut yağ yüzdesinin üstünde olduğu izlenmiştir. Diyabetik olan ve olmayan hastaların vücut kompozisyonları ayrı ayrı ele alınıp birbiriyle karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Demografik ve antropometrik özellikler (Veriler, ortalama \pm standart sapma ve %95 güven aralığı şeklinde ifade edilmiştir.)

	Diyabetik (n=26)	Diyabetik Olmayan (n=27)	Toplam (n=53)	p
Yaş (yıl)	62,86 \pm 8,84 %95 GA: 59,04 ; 66,69	63,92 \pm 8,82 %95 GA: 60,43 ; 67,41	63,44 \pm 8,76 %95 GA: 60,95 ; 65,92	0,675
Vücut Ağırlığı (kg)	76,85 \pm 13,69 %95 GA: 70,25 ; 83,45	77,7 \pm 11,42 %95 GA: 72,87 ; 82,52	77,32 \pm 12,33 %95 GA: 73,53 ; 81,12	0,830
Boy (cm)	163,89 \pm 8,81 %95 GA:195,64 ; 168,14	168,83 \pm 6,02 %95 GA: 166,28;171,4	166,65 \pm 7,70 %95 GA: 164,28;169,02	0,045
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)	28,84 \pm 3,91 %95GA: 26,82 ; 30,85	27,3 \pm 4,31 %95 GA: 25,48 ; 29,13	27,94 \pm 4,17 %95 GA: 26,62 ; 29,26	0,244
Sigara * (6 hastadan eksik bilgi alınmış.)	İçiyor:n=6 İçmiyor: n= 12 Bırakmış: n= 4	İçiyor: n= 12 İçmiyor: n= 6 Bırakmış: n= 7	İçiyor:n=18 İçmiyor: n= 18 Bırakmış: n= 11	0,062 (Ki-kare)
Hipertansiyon tanısı almış hasta sayısı	n=9 (%34,6)	n=10 (%37,0)	n=19 (%35,8)	0,854 (Ki-kare)
Hiperlipidemi tanısı almış hasta sayısı	n=6 (%23,1)	n=8 (%29,6)	n=14 (%26,41)	0,588 (Ki-kare)

GA: Güven aralığı

Tablo 4.2. Vücut kompozisyonu (Veriler, ortalama \pm standart sapma ve %95 güven aralığı şeklinde ifade edilmiştir.)

	Diyabetik (n=26)	Diyabetik Olmayan (n=27)	Total (n=53)	p
Vücut Ağırlığı (kg)	76,85 \pm 13,69 %95 GA:70,25 ; 83,4	77,7 \pm 11,42 %95 GA:72,87 ; 82,52	77,32 \pm 12,33 %95 GA:73,53 ; 81,12	0,8308
Kas kütlesi (kg)	53,90 \pm 10,48 %95GA:48,49; 59,01	55,60 \pm 8,46 %95 GA:51,78 ; 59,43	54,81 \pm 9,51 %95 GA:51,81 ; 57,82	0,5627
Yağ yüzdesi (%)	25,48 \pm 10,17 %95GA:20,42; 30,54	23,87 \pm 8,99 %95 GA:19,98 ; 27,76	25,58 \pm 9,44 %95 GA:21,59 ; 27,56	0,6008
Kemik kütlesi (kg)	2,77 \pm 0,45 %95 GA:2,54 ; 3,00	4,18 \pm 6,07 %95 GA:1,55 ; 6,81	3,56 \pm 4,57 %95 GA:2,12 ; 5,01	0.2797
Su yüzdesi (%)	53,69 \pm 7,91 %95GA:49,75; 57,63	55,10 \pm 7,05 %95 GA:52,05 ; 58,16	54,48 \pm 7,38 %95 GA:52,15 ; 56,81	0.5556

GA: Güven Aralığı

Tablo 4.3. Fiziksel uygunluk parametreleri (Veriler, ortalama \pm standart sapma ve %95 güven aralığı şeklinde ifade edilmiştir.)

	Diyabetik(n=26)	Diyabetik Olmayan (n=27)	Total (n=53)	p
El kavrama kuvveti (kg)	25,35 \pm 8,73 %95 GA:21,37 ; 29,33	27,54 \pm 9,17 %95 GA:23,76 ; 31,33	26,54 \pm 8,94 %95 GA:23,88 ; 29,20	0,411
30 saniye otur kalk testi sonucu (tekrar sayısı)	12,28 \pm 5,03 %95 GA:9,38 ; 15,18	12,89 \pm 3,63 %95 GA:11,14 ; 14,64	12,63 \pm 4,21 %95 GA:11,14; 14,13	0,703

GA: Güven Aralığı

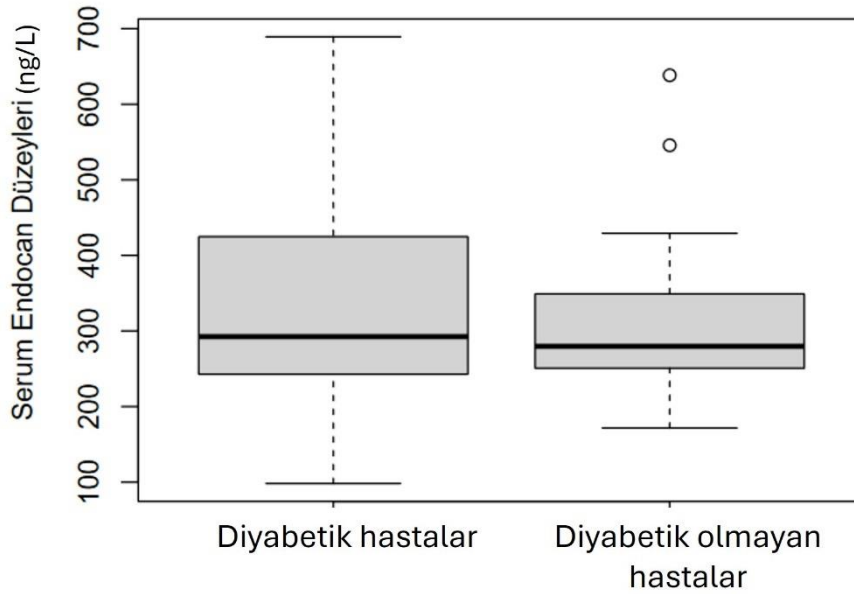
Tablo 4.4. Endocan (ESM-1) düzeyi (Veriler, ortalama \pm standart sapma ve %95 güven aralığı şeklinde ifade edilmiştir.)

	Diyabetik(n=26)	Diyabetik Olmayan (n=27)	Total(n=53)	p
Endocan (ESM-1) düzeyi (ng/L)	348,37 \pm 154,18 %95 GA:284,73 ; 412,01	315,06 \pm 106,95 %95 GA:271,86; 358, 26	331,39 \pm 131,95 %95 GA:294,27;368,50	0,753

GA: Güven Aralığı

Hastaların el kavrama kuvveti ve 30 saniye otur – kalk testi sonuçları Tablo 4.3’te verilmiştir. Buna göre, tüm katılımcıların ortalama el kavrama kuvveti $26,54 \pm 8,94$ (kg) olarak saptanmıştır. Otuz saniye otur – kalk testi sonuçları değerlendirildiğinde, katılımcıların ortalama $12,63 \pm 4,21$ tekrar yapabildiği görülmektedir. Hem el kavrama testi hem de 30 saniye otur – kalk testi sonuçları diyabetik olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,41$; $p=0,70$).

Hastaların dinlenme halindeyken alınan kan örneklerinden serum ayrıştırılmış ve serum Endocan düzeyleri ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Buna göre hastaların serum Endocan seviyeleri $331,39 \pm 131,95$ olarak saptanmış ve her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,753$). Serum Endocan düzeylerinin gruplar arasındaki değişimi Tablo 4.4’te ve Şekil 4.1’de sunulmuştur.



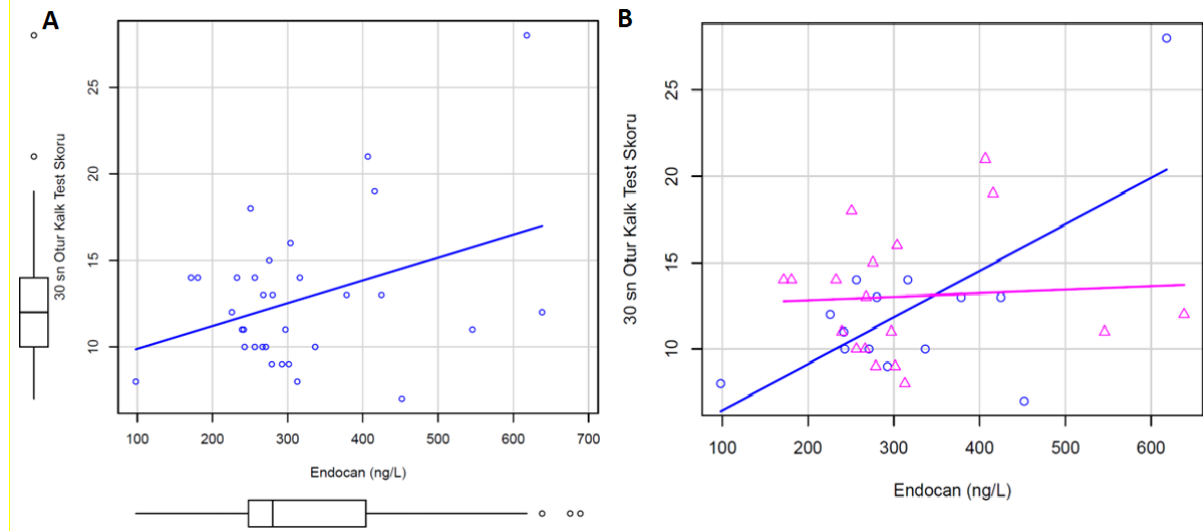
Şekil 4.1. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum endocan düzeylerinin kutu grafiği ile gösterimi

Hastalar, hiperlipidemi tanısı almış olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldığında ve serum Endocan düzeyleri bu iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,074$). Hiperlipidemi tanısı olan hastaların ortalama serum Endocan düzeyi $321,23 \pm 125,42$ ng/L olarak saptanırken, hiperlipidemi tanısı olmayanlarınki $334,86 \pm 135,57$ ng/L olarak saptandı.

Benzer şekilde, hipertansiyon tanısı almış olan ve olmayan hastaların serum Endocan düzeyleri karşılaştırıldığında, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,890$). Hipertansiyon tanısı olan hastaların ortalama serum Endocan düzeyi $327,77 \pm 141,79$ ng/L olarak saptanırken, hipertansiyon tanısı olmayanlarınki $333,36 \pm 128,51$ ng/L olarak saptandı.

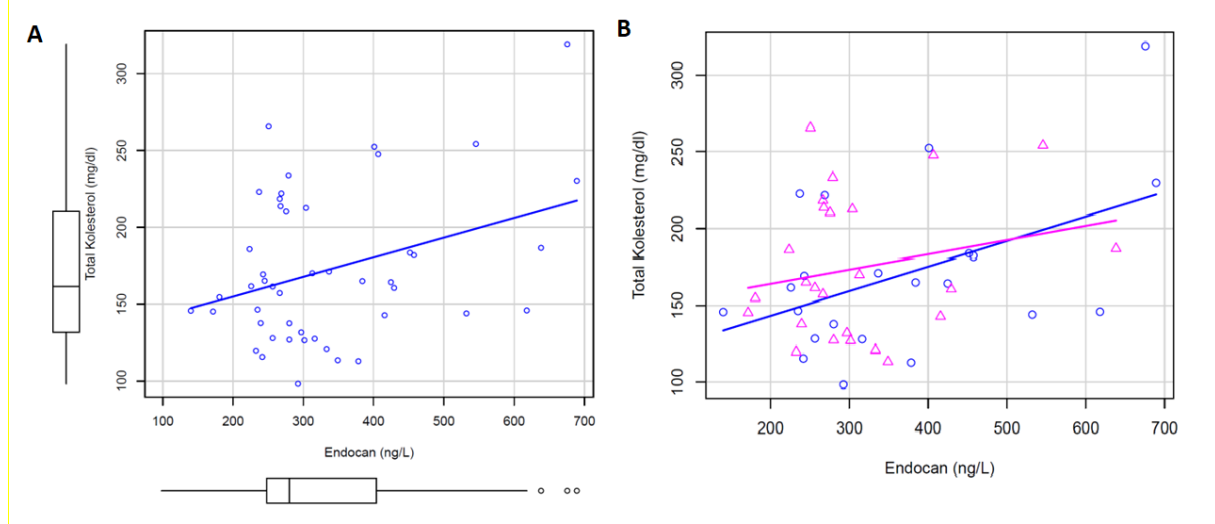
Serum Endocan düzeylerinin, araştırma kapsamında elde edilen diğer verilerle ilişkisi incelendiğinde aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

- Serum Endocan düzeyleri, 30 saniye otur – kalk testi skorları ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,369$; $p=0,037$). Serum Endocan düzeyi ile 30 saniye otur – kalk test skoru ilişkisini gösteren korelasyon grafiği Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



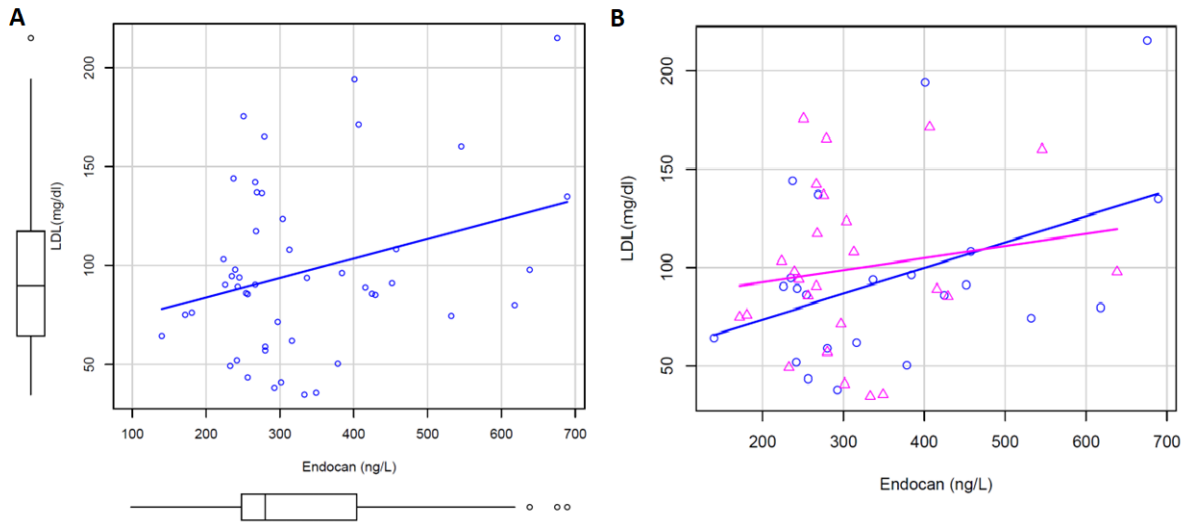
Şekil 4.2. A – Tüm hastalar için 30 saniye otur kalk testi ile serum endocan düzeyi korelasyon grafiği B – Diyabetik olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı belirtildiği 30 saniye otur kalk testi – serum endocan düzeyi korelasyon grafiği (○: Diyabetik hastalar, △: Diyabetik olmayan hastalar)

- Serum Endocan düzeyleri, total kolesterol düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,347$; $p=0,016$). Serum Endocan düzeyi ile total kolesterol düzeyi ilişkisini gösteren korelasyon grafiği Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



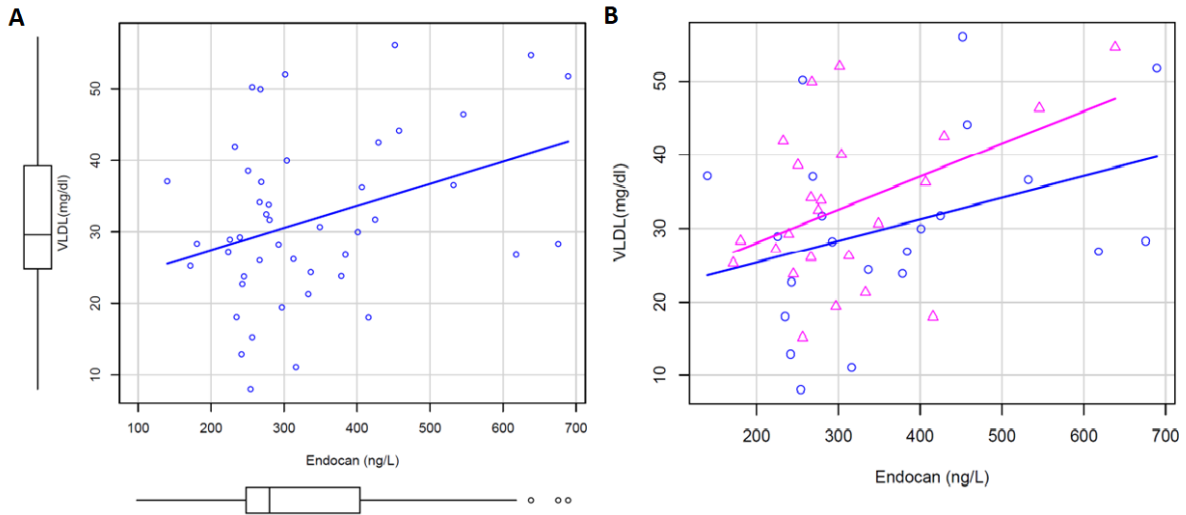
Şekil 4.3. A – Tüm hastalar için total kolesterol ile serum endocan düzeyi korelasyon grafiği B – Diyabetik olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı belirtildiği total kolesterol – serum endocan düzeyi korelasyon grafiği (O: Diyabetik hastalar, Δ : Diyabetik olmayan hastalar)

- Serum Endocan düzeyleri, LDL düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,301$; $p=0,037$). Serum Endocan düzeyi ile LDL düzeyi ilişkisini gösteren korelasyon grafiği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



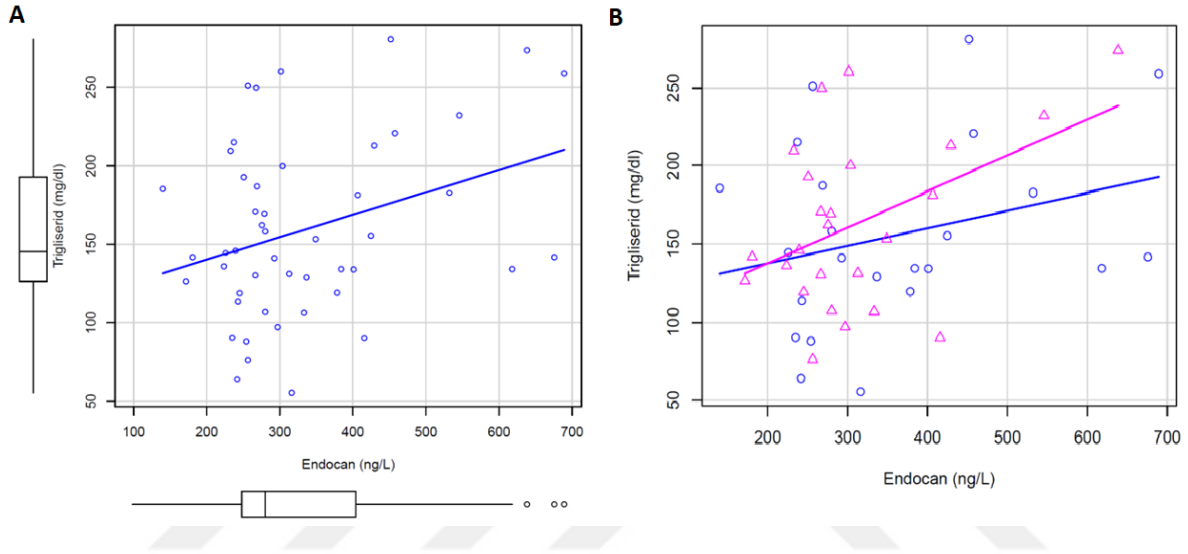
Şekil 4.4. A – Tüm hastalar için LDL ile serum endocan düzeyi korelasyon grafiği B – Diyabetik olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı belirtildiği LDL – serum endocan düzeyi korelasyon grafiği (○: Diyabetik hastalar, △: Diyabetik olmayan hastalar)

- Serum endocan düzeyleri, VLDL düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,351$; $p=0,016$). Serum Endocan düzeyi ile VLDL düzeyi ilişkisini gösteren korelasyon grafiği Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. A – Tüm hastalar için VLDL ile serum endocan düzeyi korelasyon grafiği B – Diyabetik olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı belirtildiği VLDL – serum endocan düzeyi korelasyon grafiği (○: Diyabetik hastalar, △: Diyabetik olmayan hastalar)

Serum endocan düzeyleri, trigliserid düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir ($r=0,329$; $p=0,022$). Serum Endocan düzeyi ile trigliserid düzeyi ilişkisini gösteren korelasyon grafiği Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. A – Tüm hastalar için trigliserid ile serum endocan düzeyi korelasyon grafiği B – Diyabetik olan ve olmayan hastaların ayrı ayrı belirtildiği trigliserid – serum endocan düzeyi korelasyon grafiği (O: Diyabetik hastalar, Δ : Diyabetik olmayan hastalar)

Öte yandan, serum Endocan düzeyleri; el kavrama kuvveti ($r=0,094$; $p=0,538$), yaş ($r= -0,171$; $p=0,243$), vücut ağırlığı ($r= 0,071$; $p=0,650$), vücut kitle indeksi ($r= 0,022$; $p=0,889$), vücut kas kitlesi (kg) ($r= 0,064$; $p=0,693$), vücut yağ yüzdesi ($r=0,068$; $p=0,672$), vücut su yüzdesi ($r= 0,030$; $p=0,852$), açlık kan şekeri ($r=0,227$; $p=0,124$), HbA1c ($r=0,100$; $p=0,509$), HDL düzeyi ($r=0,040$; $p=0,785$), CRP ($r=0,268$; $p=0,071$), beyaz küre sayısı ($r=0,085$; $p=0,560$) ile anlamlı korelasyon göstermemektedir.

Bu korelasyonlar, diyabetik ve nondiyabetik hastalar için ayrı ayrı ele alındığında elde edilen sonuçlar, Tablo 4.5’te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Diyabetik olan ve olmayan hastaların serum endocan düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyon analizi sonuçları

	Diyabetik hastaların serum Endocan düzeyi	Diyabetik olmayan hastaların serum Endocan düzeyi
El kavrama kuvveti	r=-0,06, p=0,79	r=0,26, p=0,21
30 saniye otur – kalk	r=0,66, p<0,01	r=0,06, p=0,80
Total Kolesterol	r=0,47, p=0,02	r=0,21, p=0,29
LDL	r=0,43, p=0,03	r=0,15, p=0,44
HDL	r=0,11, p=0,58	r=-0,26, p=0,19
VLDL	r=0,35, p=0,10	r=0,44, p=0,02
Trigliserid	r=0,28, p=0,18	r=0,45, p=0,02
CRP	r=-0,36, p=0,09	r=-0,12, p=0,57
HbA1c	r=0,07, p=0,71	r=-0,25, p=0,25
Beyaz küre sayısı	r=-0,16, p=0,43	r=0,02, p=0,89
Yaş	r=-0,35, p=0,10	r=0,07, p=0,73
Vücut ağırlığı	r=-0,17, p=0,46	r=0,06, p=0,77
Vücut kitle indeksi	r=0,10, p=0,69	r=-0,07, p=0,74
Vücut kas kitlesi, kg	r=-0,28, p=0,25	r=0,20, p=0,36
Vücut yağ yüzdesi	r=0,26, p=0,29	r=-0,15, p=0,47
Vücut su yüzdesi	r=-0,17, p=0,49	r=0,14, p=0,52

Ayrıca, CRP düzeyleri ile vücut yağ yüzdesi ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($r=0,039$; $p=0,016$), beyaz küre sayısı ile pozitif yönde orta düzeyde korelasyon ($r=0,413$; $p=0,003$) izlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Araştırmamızda tüm katılımcılar koroner arter hastalığı teşhisi almış ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından cerrahi müdahale kararı verilmiş bireylerden oluşmaktadır. Katılımcıların demografik, antropometrik ve fonksiyonel durumları da bu popülasyonu temsil eder niteliktedir. Tamamı ileri seviyede koroner arter hastası olan araştırma katılımcılarının ortalama vücut kitle indeksi sağlıklı değerlerin üstünde saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık riski ve hastalık ciddiyeti ile fazla kiloluluk ve obezite arasındaki ilişki uzun yıllardır iyi bilinmektedir. Framingham Kalp Çalışması, aşırı kilo ve obezitenin kardiyovasküler hastalık (KVH) riski, özellikle de koroner kalp hastalığı (KKH) riski ile ilişkisini inceleyen değerli bir veri kaynağı olmuştur. Harris ve arkadaşlarının, 597 erkek ve 1126 kadını (yaş aralığı: 55-65 yıl, takip süresi: 23 yıl) içeren çalışmalarında, vücut kitle indeksi için “U” şeklinde bir mortalite eğrisi tespit edilmiştir (Calle ve ark., 1999). Kannel ve arkadaşları ise, 2039 erkek ve 2871 kadını (yaş aralığı: 35-70 yıl, takip süresi: 24 yıl) kapsayan bir çalışmada, abdominal ve genel obeziteye sahip hastalarda KVH riskinin doğrusal bir şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (Calle ve ark., 1999). Bu çalışmanın güncellenmiş bir analizinde, Kannel, 26 yıllık bir takip süresi sonunda, her standart sapma relatif kilo artışının erkeklerde %15, kadınlarda ise %22 oranında artmış KKH ve inme riski öngördüğünü rapor etmişlerdir . Bu çalışmada, KVH riskinden kaçınmak için ideal VKİ erkeklerde 22,6 kg/m², kadınlarda ise 21,1 kg/m² olarak belirlenmiştir. Wilson ve arkadaşları, VKİ ile belirlenen aşırı kilo veya obezitenin, 35-75 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda (44 yıla kadar takip edilen) KVH insidansında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Calle ve ark., 1999). Calle ve arkadaşları, 1.000.000’den fazla kişiyi içeren (takip süresi: 14 yıl) bir çalışma yürütmüşlerdir. . Erkeklerde >26.5 kg/m² ve kadınlarda >25.0 kg/m² olarak tanımlanan artmış VKİ, her iki cinsiyette de KVH riskini öngörmüştür. VKİ’si >40 kg/m² olan bireylerde ise erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla 2.7 ve 1.9’luk relatif KVH riskleri tespit edilmiştir (Calle ve ark., 1999). Shaper ve arkadaşlarının 7735 erkeği içeren prospektif çalışmasında (yaş aralığı: 40-59 yıl, ortalama takip süresi: 14.8 yıl), 22 kg/m² VKİ’nin en düşük KVH kaynaklı mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shaper ve ark., 1997). Görüldüğü gibi, KAH ve fazla kiloluluk/obezite ilişkisini destekleyen araştırma bulguları çok sayıdadır. Tüm bu bilgiler ışığında, bizim araştırma katılımcılarımızın ortalama VKİ değerlerinin 27,94 ± 4,17 kg/m² (%95 GA: 26,62 ; 29,26) olarak “fazla kilolu” kategorisinde saptanması literatür ile uyumlu bir durumdur.

Benzer şekilde, araştırma katılımcılarımızda hipertansiyon görülme sıklığı %35,8 olmuştur. Hipertansiyon, erkeklerde miyokard enfarktüsü için popülasyona atfedilebilir riskin %90'ını, kadınlarda ise %94'ünü oluşturmaktadır (Yurekli ve ark., 2019). Önceden vasküler hastalığı olmayan bir milyon yetişkini içeren ve 61 prospektif gözlemsel çalışmaya dayanan büyük bir meta-analizde, iskemik kalp hastalığından ölüm riski en düşük seviyede 115 mmHg sistolik kan basıncı (SKB) ve 75 mmHg diyastolik kan basıncında (DKB) bulunmuştur. Bu sınırlara kadar, SKB'nin 20 mmHg daha düşük olması, 40 ila 89 yaş arası tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette de iskemik kalp hastalığından ölüm riskini %33–50 oranında azaltmıştır (Yurekli ve ark., 2019). Yakın zamanda, Birleşik Krallık'ta 30 yaş ve üstü, başlangıçta kardiyovasküler hastalıktan arınmış 1.25 milyon birinci basamak hasta arasında, kan basıncının kardiyovasküler hastalığın farklı tezahürleri (stabil angina, stabil olmayan angina, miyokard enfarktüsü, beklenmedik koroner arter hastalığı ölümü, kalp yetmezliği ve kardiyak arrest/ani kardiyak ölüm) ile ilişkisi karşılaştırılmıştır (Yurekli ve ark., 2019). Tüm koroner arter hastalığı tezahürleri için en düşük risk, 30–79 yaş aralığındaki hastalarda en düşük SKB grubu (90–114 mmHg) ve en düşük DKB grubunda (60–74 mmHg) gözlemlenmiştir. İleri seviye koroner arter hastalarından oluşan araştırma katılımcılarımız arasında hipertansiyon görülme sıklığının, Türkiye popülasyonundan (erkeklerde %24) yüksek olması bu nedenlerle olağan bulunmuştur (Yurekli ve ark., 2019).

Araştırmanın bir diğer bulgusu olarak, KAH hastalarının el kavrama kuvvetlerinin, yaş ortalamalarına göre beklenen değerlerin altında olduğunu belirtebiliriz. El kavrama kuvveti, tüm sebeplere bağlı mortalitenin ve kardiyovasküler mortalitenin prognostik bir göstergesi olması sebebiyle önemlidir ve çalışmaya katılan gönüllülerin genel sağlık durumları hakkında önemli bir bilgi sunmaktadır. Çalışmaya katılanların el kavrama kuvveti ortalama $26,54 \pm 8,94$ kg olarak saptanmıştır. Katılımcıların ortalama yaşı ise $63,44 \pm 8,76$ olarak hesaplanmıştır. Bu yaş grubunda el kavrama kuvvetinin persentil değerleri incelendiğinde, çalışma katılımcılarının 5'lik persentilin altında kaldıkları; 50'lik persentil değer olan 43.3 kg kuvvete ulaşmaktan oldukça uzak oldukları anlaşılmaktadır (Calle ve ark., 1999). Otuz saniye otur – kalk testi sonuçları değerlendirildiğinde, katılımcıların ortalama $12,63 \pm 4,21$ tekrar yapabildiği görülmektedir. Bu test sonucunda, 60-64 yaş arasındaki erkeklerin en az 14 tekrar, 65-69 yaş arasındaki erkeklerin ise en az 12 tekrar yapabilmesi beklenir. Araştırma katılımcılarının bu test sonuçlarında sınırda ya da sınırın altında kaldığı tespit edilmektedir (Centers for Disease

Control and Prevention, 2017) Biri alt ekstremiteyi, diğeri üst ekstremiteyi değerlendiren testlerden her ikisinde de katılımcıların yaşlarına uygun değerlerin altında kalması, genel sağlık durumlarının düşüklüğü ile uyumludur.

Araştırmamızda esas olarak koroner arter hastalarında, diyabet varlığına göre serum endocan düzeylerini inceledik. Bulgular, literatürdeki mevcut araştırmalar ışığında değerlendirildiğinde, endocanın kardiyovasküler patolojilerde endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecindeki olası rolüne dair önemli ipuçları sunmaktadır. Öncelikle, çalışmamızda diyabeti olan ve olmayan koroner arter hastalarının serum endocan düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemesi ($p=0.75$), endotel sağlığı bozulmuş bireylerde etiolojide diyabetin yer almasının, endocan düzeylerine etkisinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Ancak her iki grubun endocan seviyelerinin de literatürdeki bazı araştırmalarda sağlıklı bireylerde bildirilen düzeylerin üstünde olması, endocanın koroner arter hastalığı olan bireylerde arttığını destekler niteliktedir. Örneğin, tip 2 DM hastalarıyla sağlıklı kontrollerin serum endocan düzeylerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada, sağlıklı kontrollerde 228.7 pg/mL; KAH ile sağlıklı kontrollerin kıyaslandığı başka bir araştırmada ise kontrol grubunun serum endocan düzeyi 268 pg/mL olarak bildirilmiştir (Çimen ve ark., 2016; Erman ve ark., 2020). Bizim araştırmamızda ise KAH'larının ortalama serum endocan düzeyi 331,39 ng/L olarak bulunmuş olup, bu durum literatürde rapor edilmiş KAH'larında ortalama 382.7 pg/mL değeriyle ve mikrovasküler anjina hastalarında rapor edilmiş 324.3 pg/mL değeriyle uyumlu görünmektedir (Zuwala-Jagiello ve ark., 2019).

Önceki araştırmalar, T2DM hastalarında endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozla ilişkili endocan düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur. Endocan, Tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) hastalarında endotelyal disfonksiyon ve subklinik ateroskleroz ile yakından ilişkili bir biyomarker olarak dikkat çekmektedir. Önceki bir olgu-kontrol çalışmasında, 88 T2DM hastası ve 88 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, dolaşımdaki endocan seviyelerinin, endotelyal disfonksiyon ile ilişkili T2DM hastalarında, sadece T2DM olanlara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Endocanın endotelyal disfonksiyon için bağımsız bir öngörücü olduğu bulunmuş ve bu durumu geliştirme olasılığını yaklaşık %46 oranında artırdığı belirtilmiştir (Balamir ve ark., 2018).

Başka bir olgu-kontrol çalışmasında, subklinik ateroskleroz olan ve olmayan 69 T2DM hastası ile 28 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Sonuçlar, T2DM hastalarında dolaşımdaki endocan seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, endocan seviyelerinin HbA1c ile pozitif korelasyon gösterdiğini, endocan seviyelerinin artan karotis intima-media kalınlığı ile pozitif ilişkili olduğunu ve endocanın, subklinik ateroskleroz varlığı için bağımsız bir risk faktörü olup, bu riski yaklaşık %98 oranında artırdığını göstermiştir (Lv ve ark., 2017).

Öte yandan farklı çalışmalar, prediyabet ve metabolik sendrom hastalarında serum endocan düzeylerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük olabildiğini de göstermiştir ve bu durum literatürde çelişkili bir bulgu olarak yer almaktadır. Örneğin, prediyabetli 42 birey ve 42 sağlıklı kontrolü içeren bir çalışmada, prediyabetli katılımcılarda dolaşımdaki endocan seviyelerinin daha düşük olabileceği görülmüştür (Arman ve ark., 2022). Metabolik Sendromlu 44 bireyin dolaşımdaki endocan düzeyinin, 26 sağlıklı kontrolden daha düşük saptandığı bir araştırma da Boyuk ve ark. tarafından yayınlanmıştır (Boyuk ve ark., 2020). Ancak, çalışmamızdaki diyabetik ve diyabetik olmayan KAH hastalarında endocan seviyelerinin sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha yüksek olması, koroner arter hastalığının ilerleyen evrelerinde endocanın diyabetten bağımsız bir inflamatuvar belirteç olarak rol oynayabileceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda serum endocan düzeylerinin koroner arter hastalarında diyabet varlığında nasıl değiştiğini araştırmaya ek olarak, serum endocan düzeylerinin fiziksel uygunluk ile ilişkisini de incelemiştir. Nitekim literatürdeki çok sayıda araştırma sonuçları, hem serum endocan düzeyinin, hem de çeşitli hastalıklarda belirteç görevi görebilen çeşitli inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin fiziksel uygunluk parametreleri ile korelasyon gösterdiğini belgelemiştir. Örneğin, yürüme hızı daha yavaş ve el kavrama kuvveti daha düşük olan hemodiyaliz hastalarının serum endocan düzeylerinin daha yüksek olduğu Ho Lee ve arkadaşlarının makalesinde bildirilmiştir (Lee ve ark., 2020). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz patogenezlerinde yer alan diğer moleküllerden IL-6, TNF α , CRP'nin el kavrama kuvvetiyle ilişkisini araştıran bir meta analiz sonucunda, her üçünün de değerlerinin el kavrama kuvveti düşük bireylerde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, bu etkinin bazı hasta gruplarında daha belirgin olduğu, örneğin IL-6 yüksekliği ve zayıf el kavrama kuvveti arasındaki korelasyonun kardiyovasküler hastalar arasında daha kuvvetli olduğu saptanmıştır (Tuttle ve ark., 2020). Benzer şekilde Norman ve arkadaşları da düşük el kavrama kuvvetinin,

yüksek CRP düzeyleri ve inflamasyonla ilişkili olduğunu saptamıştır (Norman ve ark., 2014). Pek çok hastalıkta prognostik değeri olan sistemin immün - inflamatuvar indeksin, el kavrama kuvvetiyle ilişkisini 8232 erişkin Amerikalı katılımcı üzerinde araştıran çalışmanın sonuçları da, sistemik immün inflamatuvar indeks yüksekliği ile el kavrama kuvvetinin düşüklüğü arasında bir ilişki tespit etmiştir (Wu ve ark., 2022). Önemli inflamatuvar belirteçlerden olan IL-6'nın el kavrama kuvvetiyle negatif yönde korelasyonu literatürde farklı hasta grupları ve alt popülasyonlarda pek çok kez gösterilmiştir. Bu yayınlardan 20 tanesini ele alan bir meta analiz, hem erkek hem de kadınlarda bu negatif korelasyonun mevcut olduğunu bildirmiştir (Mikó ve ark., 2018). Yukarıda özetlenen bulgular ışığında, araştırmamızda da serum endocan düzeylerinin, koroner arter hastalarında el kavrama kuvvetiyle negatif korelasyon göstereceği hipotezi oluşturulmuş, ancak doğrulanamamıştır. Serum endocan ve el kavrama kuvveti arasında, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde herhangi bir ilişki bulunmamıştır. El kavrama kuvveti, klinikte belirli popülasyonlarda mortaliteyi öngörebilen etkilerinden, kolay uygulanabilir bir test olmasından ve literatürde yaygın şekilde yer almasından dolayı tercih edilmiştir. Öte yandan, bu özellikleri taşımasa da, alt ekstremitte kuvvetini ölçmede geçerli ve güvenilir bir test olan 30 saniye otur kalk testi de araştırmamızda, el kavrama testine paralel bir hipotez ile uygulanmıştır. Serum endocan düzeyleri ile 30 saniye otur kalk testi sonuçları arasında zayıf bir korelasyon saptanmış ancak korelasyonun yönü beklenenin tersine pozitif yönde olmuştur. 30 saniye otur kalk testinde daha yüksek skor elde edilmesi, daha iyi fiziksel performansı ifade etmektedir ve daha yüksek serum endocan düzeyleriyle ilişkili olması literatürdeki bilgiler ile çelişkilidir. Diyabetik olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı ele alındığında, diyabetik olmayan KAH hastalarının endocan seviyeleri ile 30 saniye otur kalk testi arasında bir ilişki bulunmadığı görülmüştür. Burada saptanan korelasyon ilişkisinin istatistiksel zayıflığı göz önüne alınarak, çalışmanın daha fazla katılımcı ile gerçekleştirilmesi halinde buradaki ilişkinin doğası hakkında daha sağlıklı bilgiler elde edilebileceği düşünülmektedir. Öte yandan, serum endocan düzeyleri, ateroskleroz patogenezindeki yeri iyi bilinen total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid ile pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Bu korelasyon, KAH patogenezi göz önüne alındığında, beklenir bir bulgudur. Ancak kardiyovasküler hastalık tanısı olmayan 40 – 79 yaş arasındaki 205 sağlıklı birey ile yapılan araştırmada total kolesterol düzeyleri ile serum endocan düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (Cakirca ve ark., 2019). Benzer şekilde, erektil disfonksiyon hastalarında da total kolesterol ile serum endocan seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır (Elkamshoushi ve ark., 2018). Ailesel Akdeniz

Ateşi tanısı olan çocuk hastalarla (50 hasta, 50 kontrol) yapılan araştırmada da serum endocan düzeylerinin ne total kolesterol, ne LDL, ne de trigliserid ile korele olmadığı görülmüştür (El Zayat ve ark., 2024). Sistemik lupus eritamatozus hastası 36 kişi ile sağlıklı 23 kontrolün serum endocan ve kolesterol düzeyleri incelendiğinde de, istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Tokarska ve ark., 2020). Anti-TNF- α tedavisi alan (n=42) ve almayan (n=37) ankilozan spondilit hastalarının serum endocan düzeyleri ile lipid profilleri araştırıldığında herhangi bir anlamlı korelasyon barındırmağı saptanmıştır (Kadayıfçı & Karadağ, 2018). Liken planus hastalarında da serum endocan düzeyleri, lipid profili ile korele bulunmamıştır (Ozlu ve ark., 2016). Düzenli olarak hemodiyaliz yapılan 30 hasta, kronik böbrek yetmezliği tanısı bulunan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol incelendiğinde, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, lipid profili ile serum endocan düzeyi arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, hiperlipidemi tanısı almış olan hastaların serum endocan düzeylerinin, almamış olanların serum endocan düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı fark içermediğini de vurgulamak gerekir. Bu bulgular, bizim araştırmamızda bulunan pozitif yönde anlamlı korelasyonun, ileri seviye koroner arter hastalığı patogenezinde bozuk lipid profilinin bağımsız risk faktörü olarak yer almasına bağlı olduğunu, dolayısıyla iki değişkenin (serum endocan düzeyi ve lipid profili) aynı yönde değişmesini bu şekilde açıklamanın daha doğru olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız, koroner arter hastalığında endocanın diyabetten bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Endocanın fiziksel uygunluk testleriyle ilişkisine dair ise net bir açıklama getirilememiş, bu konunun yeni araştırmalarda incelenmesi ihtiyacı olduğu saptanmıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamız, koroner arter hastalığında endocanın diyabetten bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ve aterosklerozla ilişkili bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Endocanın fiziksel uygunluk testleriyle ilişkisine dair ise net bir açıklama getirilememiş, bu konunun yeni araştırmalarda incelenmesi ihtiyacı olduğu saptanmıştır.

6.2. Öneriler

Bu konuda yapılacak yeni araştırmalarda, endocan'ın koroner arter patogenezindeki yerinin daha iyi anlaşılabilmesi için süreçte rolü daha iyi bilinen moleküllerle birlikte çalışılması önerilir. Ayrıca, literatürdeki sağlıklı bireylerin serum endocan düzeylerine dair değişkenliğin yüksekliğinden dolayı, çalışmaya sağlıklı kontrol grubun dahil edilmesi faydalı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

- Akyildiz, A. C., Speelman, L., & Gijzen, F. J. H. (2014). Mechanical properties of human atherosclerotic intima tissue. *Journal of Biomechanics*, *47*(4), 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.01.019>
- Appiah, D., Schreiner, P. J., MacLehose, R. F., & Folsom, A. R. (2015). Association of Plasma γ' Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *35*(12), 2700–2706. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.306284>
- Arman, Y., Atici, A., Altun, O., Sarikaya, R., Yoldemir, S. A. ve ark. (2022). O Nível de Endocan Sérico pode ser Usado como Biomarcador para Prever Aterosclerose Subclínica em Pacientes Pré-Diabéticos? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *119*(4), 544–550.
- Balamir, I., Ates, I., Topcuoglu, C., & Turhan, T. (2018). Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*, *69*(7), 609–616.
- Baldwin, A. L., & Thurston, G. (2001). Mechanics of endothelial cell architecture and vascular permeability. *Critical ReviewsTM in Biomedical Engineering*, *29*(2).
- Bartesaghi, S., & Radi, R. (2018). Fundamentals on the biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Redox Biology*, *14*, 618–625.
- Béchar, D., Gentina, T., Delehede, M., Scherpereel, A., Lyon, M., ve ark. (2001). Endocan Is a Novel Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Proteoglycan That Promotes Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Mitogenic Activity *. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(51), 48341–48349. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108395200>
- Bechar, D., Meignin, V., Scherpereel, A., Oudin, S., Kervoaze, G., ve ark. (2000). Characterization of the Secreted Form of Endothelial-Cell-Specific Molecule 1 by Specific Monoclonal Antibodies. *Journal of Vascular Research*, *37*(5), 417–425. <https://doi.org/10.1159/000025758>
- Bellary, S., Kyrou, I., Brown, J. E., & Bailey, C. J. (2021). Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology*, *17*(9), 534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- Benton, M. J., & Alexander, J. L. (2009). Validation of Functional Fitness Tests as Surrogates for Strength Measurement in Frail, Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *88*(7), 579–583. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181aa2ff8>
- Bisoendial, R. J., Boekholdt, S. M., Vergeer, M., Stroes, E. S. G., & Kastelein, J. J. P. (2010). C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *European Heart Journal*, *31*(17), 2087–2091.
- Blankenberg, S., Luc, G., Ducimetière, P., Arveiler, D., Ferrières, J., ve ark. (2003). Interleukin-18 and the Risk of Coronary Heart Disease in European Men. *Circulation*, *108*(20), 2453–2459. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099509.76044.A2>
- Blankenberg, S., Tiret, L., Bickel, C., Peetz, D., Cambien, F., ve ark. (2002). Interleukin-18 Is a Strong Predictor of Cardiovascular Death in Stable and Unstable Angina. *Circulation*, *106*(1), 24–30. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020546.30940.92>
- Boekholdt, S. M., Peters, R. J. G., Hack, C. E., Day, N. E., Luben, R., ve ark. (2004). IL-8 Plasma Concentrations and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *24*(8), 1503–1508. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000134294.54422.2e>
- Boteta-Gomes, M. I., Aibar-Almazán, A., Hita-Contreras, F., de Loureiro, N. E. M., & Brandão-Loureiro, V. A. F. (2024). Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Portuguese Version of the SARC-F in Community-

Dwelling Older Adults. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14(11). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14111096>

Boyuk, B., Cetin, S. I., Erman, H., Sevinc, S., Bulut, U. ve ark. (2020). Evaluation of serum endocan levels in relation to epicardial fat tissue thickness in metabolic syndrome patients. *Archives of Medical Science- Atherosclerotic Diseases*, 5(1), 290–296.

Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820.

Buljubasic, N., Akkerhuis, K. M., Cheng, J. M., Oemrawsingh, R. M., Garcia-Garcia, H. M., ve ark. (2017). Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography. *Coronary Artery Disease*, 28(1). https://journals.lww.com/coronary-artery/fulltext/2017/01000/fibrinogen_in_relation_to_degree_and_composition.6.aspx

Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, ve ark. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

Cakirca, M., Dae, S. A., Zorlu, M., Kiskac, M., Tunc, M., ve ark. (2019). The relationship between the atherosclerotic cardiovascular disease risk score used in the prediction of cardiovascular disease risk and endocan. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(5), 713–717. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_616_18

Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., & Heath, C. W. J. (1999). Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine*, 341(15), 1097–1105. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411501>

Carpenter, H. J., Gholipour, A., Ghayesh, M. H., Zander, A. C., & Psaltis, P. J. (2020). A review on the biomechanics of coronary arteries. *International Journal of Engineering Science*, 147, 103201. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijengsci.2019.103201>

Çelik, M., Sökmen, E., Sivri, S., Uçar, C., Nar, R., ve ark. (2019). The Relationship Between Serum Endocan Level and Aortic Elastic Properties in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Angiology*, 70(7), 662–668. <https://doi.org/10.1177/0003319718823625>

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *30-Second Chair Stand Assessment*. <https://www.cdc.gov/steady/media/pdfs/STEADI-Assessment-30Sec-508.pdf>

Chen, J., Jiang, L., Yu, X.-H., Hu, M., Zhang, Y.-K., ve ark. (2022). Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.798699>

Çimen, T., Efe, T. H., Akyel, A., Sunman, H., Algül, E., ve ark. (2016). Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. *Angiology*, 67(9), 846–853. <https://doi.org/10.1177/0003319715625827>

Conceição, G., Martins, D., M. Miranda, I., Leite-Moreira, A. F., Vitorino, R., ve ark. (2020). Unraveling the Role of Epicardial Adipose Tissue in Coronary Artery Disease: Partners in Crime? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 22). <https://doi.org/10.3390/ijms21228866>

da Silva, R. C. T., Gonçalves, P. E. O., & de Loiola Cisneros, L. (2017). *Anatomical Principles of the Circulatory System BT - Vascular Diseases for the Non-Specialist: An Evidence-Based Guide* (T. P. Navarro, A. Dardik, D. Junqueira, & L. Cisneros (eds.); pp. 13–34). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46059-8_2

Dallio, M., Masarone, M., Caprio, G. G., Di Sarno, R., Tuccillo, C., ve ark. (2017). Endocan Serum Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*, 26(3), 261–268. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.263.dal>

Danik, J. S., Paré, G., Chasman, D. I., Zee, R. Y. L., Kwiatkowski, D. J., ve ark. (2009). Novel Loci, Including Those Related to Crohn Disease, Psoriasis, and Inflammation, Identified in a Genome-Wide Association Study of Fibrinogen in 17 686 Women. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2(2), 134–141. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.108.825273>

Dastidar, S. G., Gargari, P., Das, D., & Chowdhury, S. (2024). Comparison of Bioelectrical Impedance Analyser (BIA) with Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) Scan in Assessing the Body Composition of Adult Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 28(5). https://journals.lww.com/indjem/fulltext/2024/09000/comparison_of_bioelectrical_impedance_analyser.11.aspx

El Zayat, R. S., Hassan, F. M., Aboelkhair, N. T., Abdelhakeem, W. F., & Abo Hola, A. S. (2024). Serum endocan, asymmetric dimethylarginine and lipid profile in children with familial Mediterranean fever. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03093-8>

Elkamshoushi, A. A. M., Hassan, E. M., El Abd, A. M., Hassan, S. Z., & Maher, A. A. (2018). Serum endocan as a predictive biomarker of cardiovascular risk in erectile dysfunction patients. *Andrologia*, 50(10), e13113.

Erman, H., Beydogan, E., Cetin, S. I., & Boyuk, B. (2020). Endocan: A Biomarker for Hepatosteatosi in Patients with Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2020, 3534042. <https://doi.org/10.1155/2020/3534042>

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>

Fung, K. Y. Y., Fairm, G. D., & Lee, W. L. (2018). Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities. *Traffic*, 19(1), 5–18.

Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288(5789), 373–376.

Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., ve ark. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 17). <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

Galley, H. F., & Webster, N. R. (2004). Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*, 93(1), 105–113. <https://doi.org/10.1093/bja/ae1163>

Ginter, E., & Simko, V. (2013). Type 2 Diabetes Mellitus, Pandemic in 21st Century. In S. I. Ahmad (Ed.), *Diabetes: An Old Disease, a New Insight* (pp. 42–50). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_6

Gogg, S., Smith, U., & Jansson, P.-A. (2009). Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: the role of endothelin-1. *Diabetes*, 58(10), 2238–2245.

Hamilton, A., Balnave, R., & Adams, R. (1994). Grip Strength Testing Reliability. *Journal of Hand Therapy*, 7(3), 163–170. [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(12\)80058-5](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(12)80058-5)

Held, C., White, H. D., Stewart, R. A. H., Budaj, A., Cannon, C. P., ve ark (2024). Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *Journal of the American Heart Association*, 6(10), e005077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005077>

Huang, L.-H., Lavine, K. J., & Randolph, G. J. (2017). Cardiac Lymphatic Vessels, Transport, and Healing of the Infarcted Heart. *JACC. Basic to Translational Science*, 2(4), 477–483. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2017.02.005>

Hulthe, J., McPheat, W., Samnegård, A., Tornvall, P., Hamsten, A., ve ark. (2006). Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. *Atherosclerosis*, 188(2), 450–454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.013>

Iacobini, C., Vitale, M., Pesce, C., Pugliese, G., & Menini, S. (2021). Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants*, 10(5), 727.

Idriss, H. T., & Naismith, J. H. (2000). TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*, 50(3), 184–195. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)

Incalza, M. A., D’Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., ve ark. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*, 100, 1–19.

Inoue, T., Komoda, H., Nonaka, M., Kameda, M., Uchida, T., ve ark. (2008). Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*, 124(3), 319–325. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.02.012>

James, T. N., & Burch, G. E. (1958). Blood supply of the human interventricular septum. *Circulation*, 17(3), 391–396. <https://doi.org/10.1161/01.cir.17.3.391>

Jefferis, B. J. M. H., Papacosta, O., Owen, C. G., Wannamethee, S. G., Humphries, S. E., ve ark. (2011). Interleukin 18 and coronary heart disease: Prospective study and systematic review. *Atherosclerosis*, 217(1), 227–233. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.015>

Jin, D.-Y., Liu, C.-L., Tang, J.-N., Zhu, Z.-Z., Xuan, X.-X., ve ark. (2017). Interleukin-18, matrix metalloproteinase-22 and -29 are independent risk factors of human coronary heart disease. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 18(8), 685–695. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700073>

Jones, C. J., Rikli, R. E., & Beam, W. C. (1999). A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 70(2), 113–119. <https://doi.org/10.1080/02701367.1999.10608028>

Kadayıfçı, F. Z., & Karadağ, M. G. (2018). The relationship of serum endocan levels and anti-TNF-alpha therapy in patients with ankylosing spondylitis. *European Journal of Rheumatology*, 5(1), 1–4. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17287>

Kaptoge, S., Seshasai, S. R. K., Gao, P., Freitag, D. F., Butterworth, A. S., ve ark. (2014). Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *European Heart Journal*, 35(9), 578–589. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh367>

Khaddaj Mallat, R., Mathew John, C., Kendrick, D. J., & Braun, A. P. (2017). The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 54(7–8), 458–470.

Kharbanda, R. K., Walton, B., Allen, M., Klein, N., Hingorani, A. D., ve ark. (2002). Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation*, 105(22), 2600–2604.

Kirsch, J., Schneider, H., Pagel, J.-I., Rehberg, M., Singer, ve ark. (2016). Endothelial dysfunction, and a prothrombotic, proinflammatory phenotype is caused by loss of mitochondrial thioredoxin reductase in endothelium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(9), 1891–1899.

Klisic, A., Kavacic, N., Vujcic, S., Mihajlovic, M., Zeljkovic, A., ve ark. (2020). Inverse association between serum endocan levels and small LDL and HDL particles in patients with type 2 diabetes mellitus. *European*

Review for Medical and Pharmacological Sciences, 24(15), 8127–8135.
https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22499

Komori, K., & Vanhoutte, P. M. (1990). Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Journal of Vascular Research*, 27(2–5), 238–245.

Koyama, K., Yoneyama, K., Mitarai, T., Ishibashi, Y., Takahashi, E., ve ark. (2015). Association between inflammatory biomarkers and thin-cap fibroatheroma detected by optical coherence tomography in patients with coronary heart disease. *Archives of Medical Science*, 11(3), 505–512. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.52352>

Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H., Karayigit, O., Topcuoglu, C., ve ark. (2017). Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 68(1), 46–51.

Lampugnani, M. G. (2012). Endothelial cell-to-cell junctions: adhesion and signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(10), a006528.

Lassalle, P., Molet, S., Janin, A., Van der Heyden, J., Tavernier, J., ve ark. (1996). ESM-1 Is a Novel Human Endothelial Cell-specific Molecule Expressed in Lung and Regulated by Cytokines *. *Journal of Biological Chemistry*, 271(34), 20458–20464. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.34.20458>

Lee, Y. H., Kim, J. S., Jung, S.-W., Hwang, H. S., Moon, J.-Y., ve ark. (2020). Gait speed and handgrip strength as predictors of all-cause mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 21, 1–11.

Luyendyk, J. P., Schoenecker, J. G., & Flick, M. J. (2019). The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133(6), 511–520. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-818211>

Lv, Y., Zhang, Y., Shi, W., Liu, J., Li, Y., Zhou, Z., ve ark. (2017). The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of the Medical Sciences*, 353(5), 433–438. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.02.004>

Malhotra, R., Tareque, M. I., Tan, N. C., & Ma, S. (2020). Association of baseline hand grip strength and annual change in hand grip strength with mortality among older people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 86, 103961. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.103961>

Mallat, Z., Corbaz, A., Scoazec, A., Besnard, S., Lesèche, G., ve ark. (2001). Expression of Interleukin-18 in Human Atherosclerotic Plaques and Relation to Plaque Instability. *Circulation*, 104(14), 1598–1603. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096721>

Medina-Leyte, D. J., Zepeda-García, O., Domínguez-Pérez, M., González-Garrido, A., Villarreal-Molina, T., ve ark. (2021). Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>

Mikó, A., Póto, L., Mátrai, P., Hegyi, P., Füredi, N., ve ark. (2018). Gender difference in the effects of interleukin-6 on grip strength – a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 18(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0798-z>

Monnier, L., Mas, E., Ginet, C., Michel, F., Villon, L., ve ark. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*, 295(14), 1681–1687.

Mundi, S., Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., Van Hinsbergh, V. W. M., ve ark. (2018). Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors—A review. *Cardiovascular Research*, 114(1), 35–52.

Musialowska, D., Zbroch, E., Koc-Zorawska, E., Musialowski, P., & Malyszko, J. (2018). Endocan Concentration in Patients With Primary Hypertension. *Angiology*, 69(6), 483–489. <https://doi.org/10.1177/0003319717736158>

Nafisa, A., Gray, S. G., Cao, Y., Wang, T., Xu, S., ve ark. (2018). Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacology & Therapeutics*, 192, 150–162.

Nakahara, T., Dweck, M. R., Narula, N., Pisapia, D., Narula, J., ve ark. (2017). Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 10(5), 582–593. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>

Norman, K., Stobäus, N., Kulka, K., & Schulzke, J. (2014). Effect of inflammation on handgrip strength in the non-critically ill is independent from age, gender and body composition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(2), 155–158.

Osman, R., L'Allier, P. L., Elgharib, N., & Tardif, J.-C. (2006). Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*, 2(3), 221–237.

Özderya, A., Tekbil, M., Ertürk, N., Maz, M. A., Yerlikaya, M. G., ve ark. (2024). Comparison of coronary artery lesion complexity and body component parameters measured by TANITA. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology*, 20(1), 37–44. <https://doi.org/10.5114/aic.2024.136905>

Ozlu, E., Karadag, A. S., Toprak, A. E., Uzuncakmak, T. K., Gerin, F., ve ark. (2016). Evaluation of Cardiovascular Risk Factors, Haematological and Biochemical Parameters, and Serum Endocan Levels in Patients with Lichen Planus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 232(4), 438–443. <https://doi.org/10.1159/000447587>

Palmer, R. M. J., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327(6122), 524–526.

Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. H. (2000). Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation*, 102(18), 2165–2168. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.18.2165>

Pejković, B., Krajnc, I., Anderhuber, F., & Kosutić, D. (2008). Anatomical aspects of the arterial blood supply to the sinoatrial and atrioventricular nodes of the human heart. *The Journal of International Medical Research*, 36(4), 691–698. <https://doi.org/10.1177/147323000803600410>

Pratt, J., De Vito, G., Narici, M., Segurado, R., Dolan, J., ve ark. (2021). Grip strength performance from 9431 participants of the GenoFit study: normative data and associated factors. *GeroScience*, 43(5), 2533–2546. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00410-5>

Reinhart, W. H. (2003). Fibrinogen - marker or mediator of vascular disease? *Vascular Medicine*, 8(3), 211–216. <https://doi.org/10.1191/1358863x03vm494ra>

Richardson, P. D. (2002). Biomechanics of Plaque Rupture: Progress, Problems, and New Frontiers. *Annals of Biomedical Engineering*, 30(4), 524–536. <https://doi.org/10.1114/1.1482781>

Ridker, P. M., MacFadyen, J. G., Glynn, R. J., Bradwin, G., Hasan, A. A., ve ark. (2020). Comparison of interleukin-6, C-reactive protein, and low-density lipoprotein cholesterol as biomarkers of residual risk in contemporary practice: secondary analyses from the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *European Heart Journal*, 41(31), 2952–2961. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa160>

Risso, A., Mercuri, F., Quagliari, L., Damante, G., & Ceriello, A. (2001). Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 281(5), E924–E930.

Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., ve ark. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and*

Ageing, 40(4), 423–429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>

Ruparelia, N., & Choudhury, R. (2020). Inflammation and atherosclerosis: what is on the horizon? *Heart*, 106(1), 80–85.

Safranow, K., Dziedziejko, V., Rzeuski, R., Czyżycka, E., Wojtarowicz, ve ark. (2009). Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. *Tissue Antigens*, 74(5), 386–392. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01332.x>

Sandoo, A., van Zanten, J. J. C. S. V., Metsios, G. S., Carroll, D., & Kitas, G. D. (2010). The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 4, 302.

Sara, J. D. S., Prasad, M., Zhang, M., Lennon, R. J., Herrmann, J., ve ark. (2017). High-sensitivity C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease. *American Heart Journal*, 190, 1–11.

Sasaki, H., Kasagi, F., Yamada, M., & Fujita, S. (2007). Grip Strength Predicts Cause-Specific Mortality in Middle-Aged and Elderly Persons. *The American Journal of Medicine*, 120(4), 337–342. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.018>

Schnittler, H.-J. (1998). Structural and functional aspects of intercellular junctions in vascular endothelium. *Basic Research in Cardiology*, 93, s030–s039.

Segal, S. S. (2005). Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*, 12(1), 33–45.

Shah, M. S., & Brownlee, M. (2016). Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circulation Research*, 118(11), 1808–1829.

Shaper, A. G., Wannamethee, S. G., & Walker, M. (1997). Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7090), 1311–1317. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7090.1311>

Silva, I. V. G., de Figueiredo, R. C., & Rios, D. R. A. (2019). Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14), 3458.

Skoog, T., Dichtl, W., Boquist, S., Skoglund-Andersson, C., Karpe, ve ark. (2002). Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *European Heart Journal*, 23(5), 376–383. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2805>

Smith, J. N., Negrelli, J. M., Manek, M. B., Hawes, E. M., & Viera, A. J. (2015). Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*, 28(2), 283–293. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2015.02.140189>

Tokarska, K., Bogaczewicz, J., Robak, E., & Woźniacka, A. (2020). The role of endocan and selected pro-inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 37(6), 898–903. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.90060>

Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Briasoulis, A., Antoniadis, C., ve ark. (2011). Fibrinogen and cardiovascular disease: Genetics and biomarkers. *Blood Reviews*, 25(6), 239–245. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.05.001>

Tuttle, C. S. L., Thang, L. A. N., & Maier, A. B. (2020). Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 64, 101185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185>

Van Den Berg, B. M., Nieuwdorp, M., Stroes, E. S. G., & Vink, H. (2006). Glycocalyx and endothelial (dys) function: from mice to men. *Pharmacological Reports*, 58, 75.

Wang, J., Jia, L., Li, X., Jin, S., Li, X., ve ark. (2019). New Insights into the Association between Fibrinogen and Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability: An Intravascular Optical Coherence Tomography Study. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019(1), 8563717. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2019/8563717>

Wang, X., Yang, W., Luo, T., Wang, J., & Jing, Y. (2015). Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 19(3), 124–127. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0274>

Wu, D., Gao, X., Shi, Y., Wang, H., Wang, W., ve ark. (2022). Association between Handgrip Strength and the Systemic Immune-Inflammation Index: A Nationwide Study, NHANES 2011–2014. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 20). <https://doi.org/10.3390/ijerph192013616>

Xiong, C., Zhao, Z., Chen, Z., Wu, L., Luo, Y., ve ark. (2015). Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension. *Journal of Investigative Medicine : The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*, 63(7), 867–870. <https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000219>

Yarnell, J., McCrum, E., Rumley, A., Patterson, C., Salomaa, V., ve ark. (2005). Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study†. *European Heart Journal*, 26(4), 332–342. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi052>

Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., ve ark. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*, 20, 247–260.

Yurekli, A. A., Bilir, N., & Husain, M. J. (2019). Projecting burden of hypertension and its management in Turkey, 2015-2030. *PloS One*, 14(9), e0221556.

Zeng, G., Nystrom, F. H., Ravichandran, L. V, Cong, L.-N., Kirby, M. ve ark. (2000). Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*, 101(13), 1539–1545.

Zhang, H., Park, Y., Wu, J., Chen, X. ping, ve ark. (2009). Role of TNF- α in vascular dysfunction. *Clinical Science*, 116(3), 219–230. <https://doi.org/10.1042/CS20080196>

Zhu, M., Lei, L., Zhu, Z., Li, Q., Guo, D., ve ark. (2015). Excess TNF- α in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesterol ester-laden cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 47(11), 899–907. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmv092>

Zierle-Ghosh A, J. A. (2023). *Physiology, Body Mass Index*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>

Zuwala-Jagiello, J., Pazgan-Simon, M., Simon, K., Kukla, M., Murawska-Cialowicz, E., ve ark. (2019). Serum endocan level in diabetes mellitus of patients with cirrhosis and risk of subsequent development of spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 70(3). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.3.06>

Zuwala-Jagiello, J., Simon, K., Kukla, M., Murawska-Cialowicz, E., Gorka-Dynysiewicz, J., ve ark. (2017). Increased circulating endocan in patients with cirrhosis: relation to bacterial infection and severity of disease. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 68(2), 273–282.

8. EKLER

8.1. EK 1 Etik kurul kararı

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 128

Toplantı Tarihi: 19 Mart 2021

Karar Sayısı: 2021/3163: N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ'ün "Diyabetik ve Non-Diyabetik Koroner Arter Hastalarında Serum Endocan Düzeyi ve Fiziksel Performans ile İlişkisi" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 15.03.2021 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü. Doç. Dr. Melda Pelin YARGIÇ'ın doktora tez çalışmasının N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ'ün sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Zülfikare Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Yardımcı Araştırmacılar: Doç. Dr. Melda Pelin YARGIÇ, Prof. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ

ASLI GİBİDİR
19.03.2021

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı