



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM OMENTİN-1 SEVİYESİNİN AKUT MİYOKARD
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA TRANSTORASİK
EKOKARDİYOGRAFI PARAMETRELERİ VE ALTI
AYLIK MAJÖR İSTENMEYEN KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer KARADUMAN

KAYSERİ-2014



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERUM OMENTİN-1 SEVİYESİNİN AKUT MİYOKARD
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA TRANSTORASİK
EKOKARDİYOĞRAFI PARAMETRELERİ VE ALTI
AYLIK MAJÖR İSTENMEYEN KARDİYOVASKÜLER
OLAYLAR İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer KARADUMAN

Danışman

Prof. Dr. Ramazan TOPSAKAL

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini bana aktaran baŐta Kardiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Abdurrrahman OĞUZHAN olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tez danıŐmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ramazan TOPSAKAL' a,

Tez konusunun bulunmasında emeği geçen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet Güngör Kaya' ya

ve

Bütün asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ömer KARADUMAN,

Ocak 2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KORONER ARTER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2 KORONER ARTER HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ.....	3
2.3.KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
2.4. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN FİZYOPATOLOJİSİ.....	4
2.4.1 Aterom Plağı.....	5
2.4.2. Aterosklerotik plak rüptürü.....	5
2.4.3 Plak erozyonu.....	6
2.4.4 Tromboz.....	6
2.4.5. Damar Endoteli ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu.....	7
2.4.6. İnflamasyon.....	8
2.4.7.Hassas plak.....	9
2.5. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (STEMI).....	9
2.5.1.Klinik Bulgular.....	10
2.5.2 Elektrokardiyografi.....	10
2.5.3. Miyokard infarktüsü tanımlaması.....	10
2.5.4.Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyon seçenekleri:.....	11
2.5.4.1. Perkütan Koroner Girişimler.....	12
2.5.4.1.1. Primer PKG.....	13

2.5.4.1.2. Kolaylaştırılmış PKG	13
2.5.4.1.3. Kurtarıcı PKG	14
2.5.4.2. Fibrinolitik Tedavi.....	14
2.5.4.3. Koroner arter bypass cerrahisi.....	15
2.6. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE DOKU PERFÜZYONU VE TIMI AKIMI	15
2.7. NO-REFLOW FENOMENİ	16
2.8. OMENTİN	17
2.9 TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	23
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	40
KAYNAKLAR.....	41
TEZ ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Koroner arter hastalığı risk faktörleri.....	4
Tablo 2.	Endotel fonksiyon bozukluğu ve plak rüptürü patofizyolojisi.....	8
Tablo 3.	STEMI’da PKG.....	12
Tablo 4.	TIMI koroner akım sınıflandırılması.....	16
Tablo 5.	M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler	18
Tablo 6.	Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler	20
Tablo 7.	Diastolik disfonksiyon dereceleri ve ekokardiyografik özellikleri	22
Tablo 8.	Bazal karakteristik ve demografik özellikler	27
Tablo 9.	Çalışma ve kontrol grubunun bazal laboratuvar özellikleri.....	28
Tablo 10.	Bazal ekokardiyografik parametreler ve serum omentin-1 düzeyleri	29
Tablo 11.	Bazal karakteristikler.....	29
Tablo 12.	Hastalardaki damar hastalığı sayısına göre serum omentin-1 seviyesi	30
Tablo 13.	Düşük omentin-1 ve yüksek omentin-1 gruplarının bazal karakteristikleri, diastolik fonksiyon bozukluğu ve MACE ile olan ilişkisi.....	31
Tablo 14.	Kontrol grubunda cinsiyetin serum omentin-1 ile ilişkisi	31
Tablo 15.	Çalışma grubunda cinsiyetin serum omentin-1 ile ilişkisi.....	32
Tablo 16.	Çalışma grubunda hipertansif ve diyabetik hastalar dışlandıktan sonra diastolik fonksiyon bozukluğunun omentin-1 ile ilişkisi	32
Tablo 17.	Hipertansif ve diyabetikler dışlandıktan sonra bütün gruplardaki diastolik fonksiyon bozukluğunun omentin-1 ile ilişkisi.....	32
Tablo 18.	Çalışma alt gruplarındaki omentin-1 seviyesi	33

KISALTMALAR

ACC	: Amerikan kardiyoloji koleji
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
AHA	: Amerikan kalp cemiyeti
AKS	: Akut koroner sendrom
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AKT	: Protein Kinaz B
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMI	: Akut miyokard infarktüsü
ARB	: Anjiotensin reseptör blokeri
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BÇ	: Bel çevresi
BKO	: Bel- kalça oranı
BUN	: Kan üre azotu
Ca	: Kalsiyum
CABG	: Koroner arter bypass greftleme
CD	: Cluster differantiation (küme farklılaşması)
cDNA	: Tamamlayıcı deoksiribonükleik asit
COX	: Siklooksijenaz
Cr	: Kreatin
CRP	: C reaktif protein
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgüt
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi

ELİSA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESC	: Avrupa kardiyoloji derneği
ET-1	: Endotelin-1
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
HgbA1c	: Glikozillenmiş hemoglobin A1
HT	: Hipertansiyon
JNK	: Jun amino-terminal kinases
IL-1	: İnterlökin-1
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
LBBB	: Sol dal bloğu
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein a
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACE	: Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar
MI	: Miyokard infarktüsü
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
NSTEMI	: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
OPC	: Osteoprotegerin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PCOS	: Polikistik over sendromu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PKG	: Perkütan koroner girişim
PLT	: Platelet

PTCA	: Perkütan transluminal koroner anjioplasti
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
SVH	: Serebrovasküler hastalık
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çap
SVDSÇ	: Sol ventrikül diastol sonu çap
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
t-PA	: Doku plazminojen aktivatörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

**SERUM OMENTİN-1 SEVİYESİNİN AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ
HASTALARDA TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI PARAMETRELERİ
VE ALTI AYLIK MAJÖR İSTENMEYEN KARDİOVASKÜLER OLAYLAR
İLE İLİŞKİSİ**

ÖZET

Amaç: Akut koroner sendromlarda serum omentin-1 seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı serum omentin-1'in ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastalarda transtorasik ekokardiyografi parametreleri ve 6 aylık takipte majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE) ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren 57 hasta ve koroner anjiyografileri normal 40 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışma ve kontrol grubundan başlangıçta tam kan sayımı, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, sedimantasyon, CRP, HgbA1c ve serum omentin-1 düzeyleri için kan örnekleri alındı. Çalışma grubu taburcu olduktan sonraki 6 ay içerisinde MACE açısından sorgulandı.

Bulgular: Serum omentin-1 düzeyi kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı derece fazlaydı. Çalışma grubu koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından tek damar hastalığı (n=19) ve çoklu damar hastalığı (n=38) gruplarına ayrıldığında serum omentin-1 düzeyi tek damar hastalığı olan grupta yüksekti ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi. Majör istenmeyen kardiyovasküler olay görülme oranları düşük ve yüksek omentin-1 gruplarında benzerdi.

Sonuç: ST yükselmeli miyokard infarktüslü hastalarda omentin-1 düzeyi ile majör istenmeyen kardiyovasküler olay arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: miyokard infarktüsü, MACE, omentin-1

**RELATIONSHIP BETWEEN SERUM OMENTIN-1 LEVELS,
TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY PARAMETERS AND SIX
MONTH MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS
WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

ABSTRACT

Aim: Serum omentin-1 levels are decreased in acute coronary syndromes. The aim of this study to investigate the relationship between serum omentin-1, transthoracic echocardiography parameters and 6-month follow-up major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with ST elevation myocardial infarction.

Materials and methods: 57 patients with ST-elevation myocardial infarction and 40 control group whom coronary angiography's normal, were enrolled. The study and control group, initially a complete blood count, lipid profile, liver and renal function tests, sedimentation, CRP, HgbA1c, serum omentin-1 levels in blood samples were collected. The study group for evaluation of MACE within 6 months after discharge.

Results: Serum omentin-1 levels were significantly higher in the control group than the study group. In terms of the prevalence of coronary artery disease, study group separated single-vessel disease (n = 19) and multi-vessel disease (n = 38) groups , serum omentin-1 levels were higher in patients with single-vessel disease, but were not statistically significant. The incidence of major adverse cardiovascular events were similar in both low and high omentin-1 groups

Conclusion: There was no significant relationship between omentin-1 level and major adverse cardiovascular events in patients with ST-elevation myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, MACE, omentin-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Türk Kardiyoloji Derneği verilerine göre, ülkemizde 2 milyon kişide koroner arter hastalığı olup her yıl koroner arter hastalığına bağlı 160.000 ölüm meydana gelmektedir.

Aterogenez sürecinde plak rüptürü sonrası hasarlı bölgeye trombositlerin depolanması ve hasar gören endotelden doku faktörünün salınımı sonucu koagülasyon kaskadı aktifleşir. En güçlü trombosit aktivatörü olan trombin zemininde hızla fibrin oluşması ve polimerizasyonu gerçekleşir. Fibrin trombositleri güçlü şekilde birbirine ve subendotelyal dokuya bağlayarak trombüs oluşturur.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), hastaların önemli bir kısmında koroner plak yırtılması ve koroner tıkaçıcı trombüs gelişmesi sonucunda oluşmaktadır. Tam tıkalı koroner arterde, damar açıklığı sağlanmadığı takdirde miyokard nekrozu oluşmaktadır.

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI ile gelen ve ısrarcı ST-segment elevasyonu ve/veya yeni gelişen sol dal bloğu saptanan hastalara erken dönemde primer perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA) veya fibrinolitik ile reperfüzyon sağlanmalıdır.

ST elevasyonlu miyokard infarktüs tanısı olan ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda takipte stent trombozu, serebrovasküler hastalık (SVH) ve ani kardiyak ölüm gibi majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE) görülmektedir.

Omentin-1, yeni tanımlanan, intelektin-1 ismiyle de bilinen, daha çok visseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Omentin-1 proinflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar rol oynayabilir. Omentin-1 seviyesinin obez hastalarda, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda, polikistik over sendromlularında (PCOS), karotis ateroskleroza olan metabolik sendromlu hastalarda ve crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda düştüğü gösterilmiştir. Omentin-1 seviyesinin akut koroner sendromlu hastalarda ve kararsız anjina pektorisli (USAP) hastalarda sağlıklı bireylere göre düzeyinin anlamlı derecede düştüğü gösterilmiştir.

Omentin-1 düzeyi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasında ters bir ilişki vardır. Koroner arter hastalığının yaygınlığı arttıkça majör istenmeyen kardiyovasküler olayların sıklığı artmaktadır. Omentin-1 yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın amacı omentin-1 ile STEMI'lı hastalardaki 6 aylık MACE ilişkisini ve MACE'yi öngörmeye bir belirteç olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz, çocukluk çağında başlayıp ileri yaşlarda klinik bulgu oluşturan ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzde sadece gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de önemli bir sağlık sorunudur. Sanayileşmiş batı toplumlarında koroner arter hastalığı ölüm nedenleri arasında birinci sıradadır.

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre ülkemizde her yıl 220.000 koroner arter hastalığı (KAH) tanısı konmaktadır.

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ

Ateroskleroz, yaygın bir hastalık olup orta boy ve büyük arterleri etkileyebilir. Aterosklerozda ana değişiklikler intimada meydana gelirken, reaktif değişiklikler adventisya ve mediada oluşur. Çocukluk yıllarından başlayan bu süreç, erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için klinik bulgu oluşmaz. Klinik bulgular plak komplikatif olduktan sonra kadında beş, erkekte dördüncü dekattan sonra görülür.

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşmesi neticesinde oluşur. Koroner arter hastalığı için hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL),

sigara, ileri yaş ve aile öyküsünü içeren bağımsız majör risk faktörleri belirlenmiştir. Aterosklerotik süreçte yardımcı olduğu bilinen obezite, fiziksel inaktivite vb. başka risk faktörleri de belirlenmiştir. Bilinen risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemeyen risk faktörleri olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Tablo 1’de KAH ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır.

Tablo 1. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

Değiştirilemeyen Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler	Diğer Faktörler
Yaş	Sigara	Biyokimyasal ve genetik faktörler (Homosistein, Lp(a), hsCRP, vb)
Cinsiyet	Dislipidemi	Düşük sosyoekonomik statü
Aile öyküsü	Hipertansiyon Diyabetes mellitus Obezite Alkol Diyet Fiziksel inaktivite	A tipi kişilik Menapoz, ekzojen östrojen kullanımı

2.4. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜN FİZYOPATOLOJİSİ

Akut miyokard infarktüsü oluşmasında en önemli faktör, koroner plağın rüptürü ve rüptüre plak üzerinde trombositten zengin trombüsün damarı tıkanmasıdır. Tromboz sonrasında klinikte STEMI, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI), kararsız angina pectoris ve ani kardiyak ölüm görülebilir.

Trombüs tarafından koroner arter tamamen tıkanırsa, koroner arterden beslenen duvarda tam ya da tama yakın duvar katmanlarını etkileyen geniş bir infarkta ve tipik olarak elektrokardiyografide (EKG) ST yükselmesine yol açar.

2.4.1. Aterom Plağı

Aterosklerozdaki ilk değişiklikler endotel tabakasında başlamaktadır. Aktive olan endotel hücreleri, T lenfositleri ve monositleri damar duvarına hareketlendirir. Endotel fonksiyon bozukluğu olayı ilerletip endotel hücreleri tarafından vasküler adezyon molekülleri salgılanır ve artan endotelyal geçirgenlik neticesinde lökositler, lipoproteinler ve diğer inflamatuvar mediatörler intimaya hareket eder. T lenfositler ve artan aterojenik lipoproteinler, monositleri uyararak makrofajlara dönüşmesine neden olur. Makrofajlar daha sonra lipoproteinleri fagosite ederek köpük hücrelerini meydana getirir. Bu bölgeye düz kas hücre göçü ve proliferasyonu, artmış lökosit göçü ve hasarlanan endotelden salgılanan inflamatuvar mediyatörlerin birikimi sonucunda yağlı çizgilenme oluşur. Aterosklerotik süreç devam ederse ekstraselüler lipid depozitleri ve bunun etrafında düz kas hücreleri, inflamatuvar hücreler ve bağ doku elemanları birikmeye başlar. İnflamatuvar mediyatörler ve lipid çekirdek etrafındaki tüm bu hücreler ekstraselüler matriks olarak tanımlanabilen oldukça proaterojenik ve protrombotik bir yapı oluşturur.

Aterom plaklarının bir kısmı hayat boyu klinik olaylara neden olmazken bir kısmı ise erken yaşlarda klinik olaylara neden olur. Bu sebeple son zamanlarda hassas plak tanımı üzerinde durulmaktadır. Stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner olaya yol açma olasılığı fazla olan plaklara hassas plak adı verilir.

Hassas plakların morfolojik özellikleri arasında; fibröz kapsülün ince yapıda olması, geniş hacimli olup pozitif yeniden şekillenmeye bağlı olarak ciddi lümen darlığı yapmamaları ve lipid çekirdeğin plak volümünün > %40 olması vardır.

2.4.2. Aterosklerotik plak rüptürü

Yırtılmaya meyilli aterosklerotik plaklarda, koruyucu intertisyel matriks komponentlerine zarar veren jelatinaz, kollajenaz ve stromyelizin gibi metalloproteinaz oluşumunda artış görülür. Bu proteinazlar, STEMI'dan ölen hastalarda plak yırtılmalarının olduğu bölgelerde aktive mast hücreleri ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Kararsız anjina pektoris ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı alan

hastaların atektomi örnekleri incelendiğinde stabil angina pektoris (SAP) tanısı alan hastalara göre fazla miktarda doku faktörü ve makrofaj içerdiği bulunmuştur.

2.4.3. Plak erozyonu

Plak erozyonu akut koroner sendrom mekanizmalarından biridir. Diyabetikler, kadınlar ve hipertansif hastalarda sık görülür. Sağ koroner arterde ve koroner lümeninde yüksek derece stenozların üzerinde daha sık oluşur. Ani kardiyak ölümden, plak erozyonu prevalansı %30 oranında bildirilmiştir. ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde prevalansı ise %25 olarak bulunmuştur ve prevalansı erkeklere göre kadınlarda daha yüksektir. Plak erozyonunda trombüs plak yüzeyine yapışmaktadır. Plak yırtılmasında trombüs plağın lipid içeriğine doğru ilerleyip pozitif remodellingi oluşturmada, sonuç olarak plağın agresif büyümesi görülmektedir .

2.4.4. Tromboz

Doku faktörü, pıhtılaşma, hemostaz ve trombozun ana düzenleyicisidir. Yırtılan plakta tromboz oluşmasını belirleyen en önemli faktör plağın içerdiği doku faktörüdür. Düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olan doku faktörü ekstrensek koagülasyon kaskadını başlatır. Ekstrensek koagülasyon yolağının aktive olmasıyla trombin oluşur.

Trombin trombüs oluşmasında anahtar role sahip bir proteindir. Hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını, hem de platelet agregasyonunu hızlandırıp mural trombüsün sağlamlığını destekler.

Akut koroner sendromlarda trombüsün içeriği incelendiğinde; ST elevasyonsuz MI ve kararsız angina pektorisde trombositten zengin, ST elevasyonlu MI'da fibrinden zengin olduğu bulunmuştur.

Koroner damar pıhtı nedeniyle tama yakın tıkanır ve ilgili miyokardı besleyen yeterli kolleteral damar yoksa hastada ST elevasyonlu MI oluşur. Pıhtı tıkaçıcı değilse kararsız angina pektoris veya ST elevasyonsuz MI oluşur.

2.4.5. Damar Endoteli ve Endotel Fonksiyon Bozukluğu

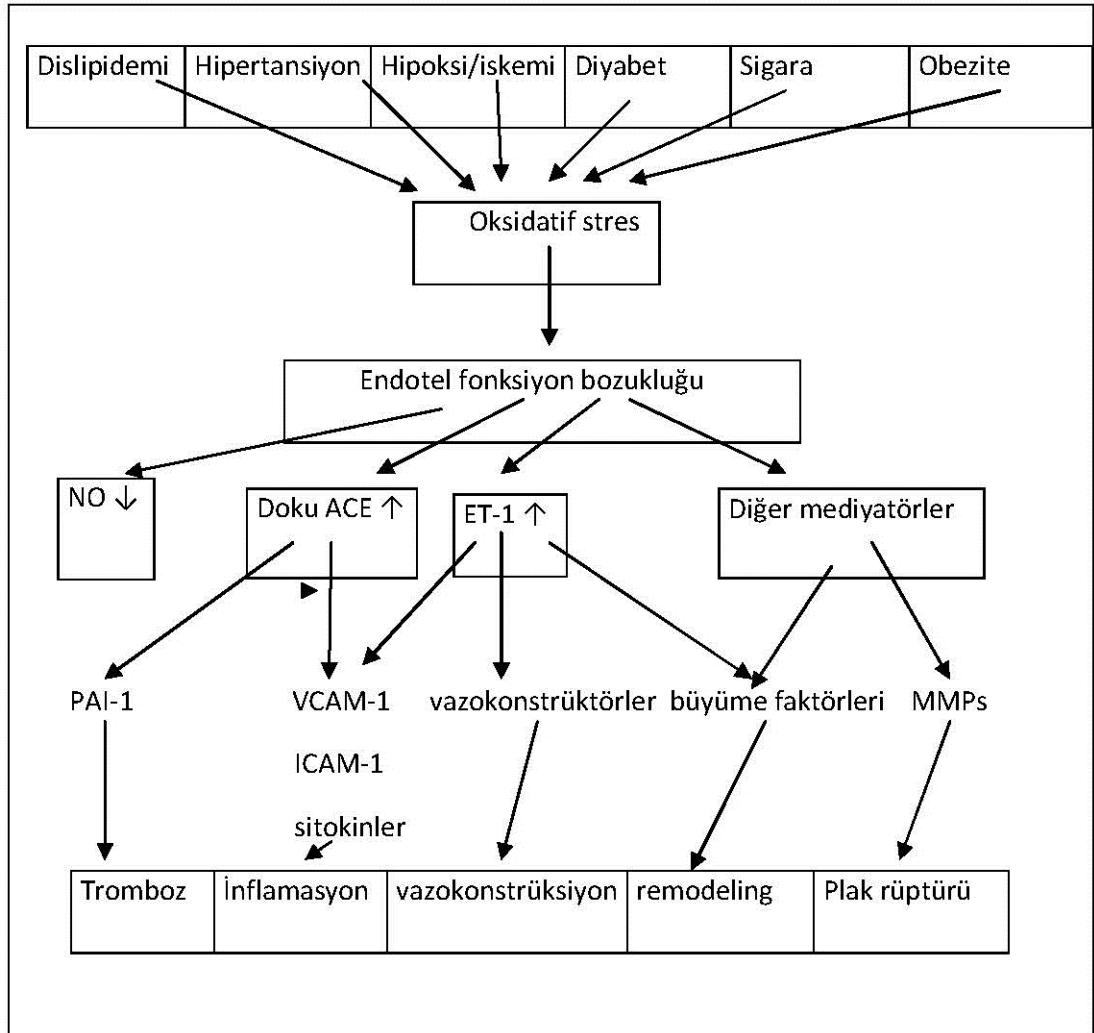
Damar endoteli, sekretuar fonksiyonları, damar duvarındaki kontraktiletiyi, damar büyümesi, damar tonusu ve homeostatik mekanizmaları kontrol eden bir endokrin organ gibi görev yapar. Endotel birbirine karşıt durumlar arasında dengeyi korur (antitromboza karşı fibrinoliz, vazokonstriksiyona karşı vazodilatasyon, proinflamasyona karşı antiinflamasyon ve oksidasyona karşı antioksidasyon gibi).

Endotel, antimitojenik moleküller ve vazodilatatör olan prostosiklin (PGI₂) ve nitrik oksit (NO) ile mitojenik moleküller ve vazokonstriktör olan anjiyotensin II ve endotelin-1 arasında dengeyi sağlar (1). Normal endotelin önemli bir fonksiyonu da fibrinolitik ve antitrombotik fonksiyon göstermesidir. Doku faktörü yolağı inhibitörü, antitrombin –III, plazminojen aktivatör inhibitörü ve doku plazminojen aktivatörü vasküler hemostaz üzerine etkili moleküller olup endotel fonksiyon bozukluğunda tromboza meyil oluşur (2).

Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde NO önemli bir görev almaktadır. Nitrik oksit vasküler tonusun düzenlenmesinden başka antiinflamatuvar ve antiagregan etkiler de gösterir. Monosit adezyonunu ve trombosit agregasyonunu azaltır ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu engeller (3)

Aterojenik risk faktörleri ile endotel fonksiyon bozukluğu arasında kuvvetli bir bağ vardır. Örneğin okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL), endotelial nitrik oksit sentetaz (NOS) ekspresyonunun down regülasyonu ile reseptör aracılı NO salınımını azaltıp süperoksit anyon üretiminde artış ile NO inaktivasyonuna yol açar ve endotel fonksiyonunu güçlü bir şekilde bozar (4-7)

Tablo 2. Endotel fonksiyon bozukluğu ve plak rüptürü patofizyolojisi



2.4.6. İnflamasyon

Plazmada LDL seviyeleri yükseldiği zaman fazla miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. İntimada mikrodamarlar az olduğu için LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve parçalanmayı içeren bir seri değişime uğrar. Bu muhtemel doku makrofajlarınca salınan oksijen radikallerinin LDL'ye saldırısıyla oluşur. Aterojenik ve proinflamatuvar uyarı ile aktiveleşen endotel, adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, e-selektin, p-selektin) salınımını artırır. T-lenfositlerin ve monositlerin bölgeye göçü başlar. Proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, okside LDL, C reaktif protein, tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve CD 40 ligand etkileşimi adezyon moleküllerini aktiveleştirir.

Lökositlerin endotele yapışması tek başına yeterli değildir, transendotelyal göçü de gereklidir. Bunun için, bir veya daha fazla kemoatraktan ihtiyacı vardır. En önemli aterojenik kemoatraktanlar makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve okside LDL'dir.

2.4.7. Hassas Plak

Aterom plağının olduğu bölgede damar lümenini tıkamadan damar dışına doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise restriktif (negatif) remodeling olarak tanımlanır. Pozitif remodeling gösteren plaklarda, daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku görülmektedir. Ayrıca pozitif remodeling gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Yapılan çoğu çalışma matriks metalloproteinazların hem aterosklerotik olayın oluşumu ve devamında hem de hassas plakların yırtılmasında rol oynadığını saptamıştır. Pozitif remodelinge uğrayan plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken, negatif remodeling daha çok kararlı anjina pektorisli hastalarda görülür (8).

Lipid çekirdek ve fibröz tabakanın lezyondaki miktarı, plağın zedelenebilirliğini bir başka deyişle komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas faktördür. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar sağlam, fibröz başlık ne kadar inceyse rüptüre o kadar meyilli ve dolayısıyla plak da komplikasyona o kadar açıktır.

Hassas plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, akut koroner sendromlardan sorumlu olanların %80-90 kadar olduğu tahmin edilmektedir.

2.5. ST SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (STEMI)

Koroner yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi, fibrinolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve anjiyografi laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle hastalıktan ölümlerde önemli bir azalma görülse de, hastalık multifaktöriyel patogenezi sebebiyle halen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.

2.5.1.Klinik Bulgular

En önemli semptom genellikle 20 dk veya daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısıdır. Ağrı göğüsün merkezinde veya sternumun sol tarafında lokalizedir. Sol çene, omuz, boyun ve kola yayılabilir. Ağrının karakteristiği çok değişkenlik gösterir. Bazen epigastriumda rahatsızlık şeklinde iken ağrı çene, omuzlara, üst ekstremiteye yayılabilir. Hastalar bazen karşımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu hastalar genel olarak 75 yaş üzerinde, diyabetik ve bayan hastalardır.

2.5.2. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi tanı, tedavi ve takipte kullandığımız en önemli tetkik aracıdır. Akut koroner sendrom düşünülen hastalarda erken tespit açısından önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle göğüs ağrısı ile başvuran her hastanın hemen EKG'si çekilmeli ve 10 dakika içinde bir uzman tarafından değerlendirilmelidir.

Yeni gelişmiş bir ST segment yükselmesi ve eşlik eden klinik, transmural iskemi gösterir. ESC/ACC/AHA/DSÖ evrensel MI tanımlamasında ST yükselmesi V2-3 derivasyonlarda erkeklerde > 2 mm, kadınlarda $>1,5$ mm ve diğer derivasyonlarda > 1 mm ST elevasyonun görülmesi şeklinde kabul edilmiştir (9).

Elektrokardiyografide ST yükselmesi görülmesi mortaliteyi artırır. En önemli mortalite belirteçleri yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB) ve anterior lokalizasyonlu STEMI gözlenmesidir.

2.5.3. Miyokard infarktüsü tanımlaması

Yakın zamanda yayınlanan bir uzman uzlaşısında akut MI tanımı kardiyak biyobelirteçlerde 99.yüzdellik dilimin üst referans değerinden en az bir birim daha fazla yükselmesi sonrasında ve/veya azalmasının saptanmasıyla birlikte iskemi kanıtının olması olarak tekrar tanımlanmıştır (10). İskemi; iskemik semptomlar, EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi veya görüntüleme yöntemleri ile infarktın kanıtlanması olarak tanımlanmıştır. Bu tanım miyokard iskemisi kanıtının olduğu ani kardiyak ölüm (yeni ST yükselmesi, sol dal bloğu veya koroner trombüs), perkütan

koroner girişim (PKG) sonrası biyobelirteçlerin 5 katından fazla veya koroner arter bypass greftleme (CABG) sonrası biyobelirteçlerin 10 katından fazla yükselmesini de kapsamaktadır.

Yerleşmiş MI ise şu kriterlerden herhangi birini sağlayan durum olarak tanımlanmıştır: seri EKG'lerde yeni patolojik Q dalgasının gelişmesi, görüntüleme yöntemleriyle MI'nın kanıtlanması, iyileşmiş veya iyileşmekte olan MI'nın patolojik bulguları

2.5.4. Akut miyokard infarktüsünde reperfüzyon seçenekleri:

Semptomların başlangıcını izleyen 12 saat içinde STEMI'yla başvuran ve ısrarcı ST segment elevasyonu ya da yeni geliştiği tahmin edilen sol dal bloğu saptanan hastalarda koroner kan akımının yeniden sağlanması büyük önem taşımaktadır. Spontan lizis gelişiminin yetersiz olması ve geç ortaya çıktığı göz önüne alınırsa koroner kan akımını yeniden sağlayacak tedavi yöntemlerinin önemi açıkça anlaşılmaktadır. Bu yöntemler başlıca;

1-Primer perkütan koroner girişim

2-Trombolitik tedavi

3-Acil koroner arter bypass operasyonu

Şikayetlerin başlamasından perkütan koroner girişime kadar geçen her 30 dakikalık gecikme için, 1 yıllık rölatif riskte % 8 'lik artış vardır. ST elevasyonlu MI'da PKG girişim için endikasyonlar tablo 3' te gösterilmiştir.

Tablo 3. STEMI’da PKG

<p>Primer PKG</p> <ul style="list-style-type: none">• İlk tıbbi temastan sonra deneyimli bir ekip tarafından mümkün olduğunca çabuk uygulanması durumunda tercih edilen tedavidir.• İlk tıbbi temastan balon anjioplastiye kadar geçen süre bütün olgularda 2 saatten az, büyük bir infarkt ile erken (örn. < 2 saat) başvuran kanama riski düşük hastalarda ise 90 dakikadan az olmalıdır.• Şoktaki hastalarda ve fibrinolitik tedavi için kontrendikasyonları bulunanlarda gecikme süresi ne olursa olsun PKG endikedir.	Sınıf 1
<p>Kurtarıcı PKG</p> <ul style="list-style-type: none">• Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu büyük infarkt bulunan hastalarda başlangıcı izleyen 12 saat içinde yapılırsa	Sınıf 2a

2.5.4.1. Perkütan Koroner Girişimler

ST yükselmeli MI izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılır;

a) Primer PKG

b) Farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış)

c) Farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınmaması durumunda uygulanan kurtarıcı PKG

Primer PKG işlemi, hastaneye başvurudan sonraki ilk 90 dakika içerisinde uygulanabilecek ise yapılmalı, daha fazla bir gecikme ihtimali var ise fibrinolitik tedavi tercih edilmelidir. Fibrinolitik tedavi sonrası kısa dönem damar açıklık oranı % 54–81 iken, TIMI 3 akım % 29–54 olguda sağlanmıştır. Primer PKG ile olguların % 95-99’unda kısa dönem damar açıklığı % 95 olmuştur (11). Fibrinolitik tedaviden sonra erken yeniden tıkanma % 5–10 sıklıkta gözlenirken, geç tıkanma % 30 olarak bulunmuştur.

Ağrısının ilk 3 saatinde STEMI ile başvuran hastalarda fibrinolitik tedavi verilen ve primer PKG yapılanlar arasında mortalite benzerdir (Fibrinolitik % 7,4 , Primer PKG % 7,3). 3 saatten geç gelen hastalarda primer PKG fibrinolitik tedaviden belirgin olarak üstündür (fibrinolitik % 15,3 , PKG % 6) (12).

2.5.4.1.1. Primer PKG

Primer PKG daha öncesinde ya da eş zamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve / veya stent uygulanması şeklinde tanımlanır. Primer PKG, koroner arter açıklığının sağlanmasında ve sürdürülmesinde etkili bir yöntem olup fibrinolitik tedaviye göre daha az kanama riski taşımaktadır. Aynı zamanda deneyimli merkezlerde primer PKG yapılan hastalarda damar açıklığının daha iyi, yeniden tıkanma riski daha düşük, rezidüel sol ventrikül fonksiyonlarının (LVEF) daha iyi ve klinik sonuçlarının daha olumlu olduğu gösterilmiştir (13). ST elevasyonlu MI ile başvuran ve primer PKG yapılan hastalarda rutin olarak koroner stent uygulaması hedef damar revaskülarizasyonunu azaltmaktadır, ancak primer anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında ölüm ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı düşüşler sağlayamamaktadır (14, 15).

Primer PKG'nin fibrinolitik tedaviye tercih edilmesini gerektiren durumlar ise şunlardır; fibrinolitik tedavi için uygun olmayan hastalar, fibrinolitik tedavi almasında sakınca olmayan ancak yüksek risk taşıyan hastalar (anterior MI, ileri yaş, taşikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği) ve kardiyojenik şoktaki hastalar.

2.5.4.1.2. Kolaylaştırılmış PKG

Planlanan bir PKG öncesi farmakolojik tedavi kullanımıyla damar açıklığı oranını artırmaya denmektedir. Bu endikasyon için tam doz litik tedavi, bir glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörüyle yarım doz litik tedavi ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü uygulamaları test edilmiş olup bu ilaçlarla klinik yarar gösterilememiştir (16-19). Bu çalışmalarda damar açıklık oranları daha yüksek olmakla beraber, mortalite açısından yarar gösterilememiş olup kanama komplikasyonlarının arttığı gösterilmiştir.

2.5.4.1.3. Kurtarıcı PKG

Fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan yöntemlerle tesbit edilmesi zordur, ancak fibrinolitik tedavinin başlamasından 60-90 dakika sonra ST-segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST segmentteki gerilemenin %50'nin altında olması temel alınmaktadır. Randomize bir çalışmada, başarısız fibrinolitik sonrası kurtarıcı PKG ile 6. ayda olaysız sağ kalım oranı, fibrinolitik tedavinin tekrarlanmasından ve koruyucu yaklaşımdan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (20). Kurtarıcı PKG, koruyucu yaklaşımla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği ve yeniden infarktüs oranlarında anlamlı azalma sağlamakla beraber, inme riskinde ve kanama komplikasyonlarında artış gözlenmektedir (21).

ST segment yükselmesindeki gerilemenin yetersiz ($< \%50$) olduğu ve öncesinde fibrinolitik tedavi uygulanan hastalarda, büyük infarkta işaret eden klinik kanıtlar ya da EKG kanıtı varsa semptomların başlamasından itibaren 12 saat içerisinde kurtarıcı PKG uygulanabilir.

2.5.4.2. Fibrinolitik Tedavi

Trombolitikler arasında en sık kullanılanları streptokinaz ve t-PA'dır. Trombolitikler genel olarak fibrine spesifik olanlar ve fibrine spesifik olmayanlar diye sınıflandırılabilir. Streptokinaz (1. kuşak) gibi fibrine spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek yalnız pıhtıdaki fibrini eritmekle kalmaz sistemik fibrinolize ve fibrinojenolize yol açarlar. t-PA (2. kuşak) gibi fibrin spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eritirler. Üçüncü kuşak olarak gruplandırılan, halen kullanılmakta ve araştırma aşamasında olan birçok trombolitik ilaç bulunmaktadır.

Akut miyokard infarktüsünde trombolitik tedaviyle infarktten sorumlu arterin açılmasıyla, infarkt boyutunda küçülme, sol ventrikül fonksiyonlarının korunması ve mortalitede azalma görülmüştür. Trombolitik tedavinin yararı kardiyojenik şok dışındaki bütün alt gruplarda gösterilmiştir. En büyük yarar dal bloklü, diabetik ve

anterior MI'lı hastalarda ortaya çıkarken; 75 yaş üzerindeki hastalarda ve inferior MI'lı hastalarda daha azdır.

İlk 6 saatte trombolitik ilaç alan her 1000 hasta tedavi edildiğinde 30 ölümün önlendiği, 6- 12'nci saatlerde verildiğinde ise her 1000 hasta tedavi edildiğinde 20 hastanın ölümünün önlendiği ortaya konmuştur.

2.5.4.3. Koroner arter bypass cerrahisi

Akut miyokard infarktüsüyle başvuran hastalarda CABG gereksinimi olan hasta sayısı sınırlıdır. Başarısız PKG, PKG ile giderilemeyecek koroner tıkanma, ya da kardiyojenik şok bulunan hastalarda ya da ventrikül rüptürü, akut ciddi mitral yetmezliği ya da ventriküler septal defekt gibi mekanik komplikasyon gelişmesi durumunda CABG uygulanması gerekli olabilir (22, 23).

2.6. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE DOKU PERFÜZYONU VE TIMİ AKIMI

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarda asıl amaç infarkt bölgesindeki miyokard perfüzyonunu sağlamaktır. İnfarkt ile ilişkili arterdeki akım yeterince düzeltilmez ise miyokardiyal perfüzyon sağlanamaz. Miyokardiyal perfüzyonun sağlanmasında iki büyük engel mikrovasküler hasar ve reperfüzyon hasarıdır. İnfarkt ile ilişkili arter yatağındaki distal mikrovasküler obstrüksiyon trombosit mikroembolisi ve trombüsten kaynaklanır. Mikrovasküler spazm, aktif trombositlerden kaynaklanan serotonin ve tromboksan A2 nedeniyle oluşur.

Reperfüzyon hasarı hücrel ödem, serbest radikal formasyonu ve kalsiyum aşırı yükü ile sonuçlanır. Ayrıca sitokin aktivasyonu, nötrofil toplanması ve inflamatuvar mediatörler de doku hasarına neden olur.

Miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için birkaç teknik kullanılabilir. EKG'deki ST segment rezolüsyonu STEMI'lı hastalarda reperfüzyonun güçlü bir göstergesidir. Anjiyografik olarak başarılı bir primer PKG'dan sonra erken ST rezolüsyonunun olmaması durumunda infarkt bölgesindeki mikrovasküler hasardan dolayı sol ventriküler disfonksiyon ve ölüm riski artmıştır. Miyokardiyal perfüzyonu

değerlendirmek için klinikte kullanılan diğer yöntemler ise; TIMI akım skoru, TIMI kare sayısı, Intrakoroner doppler guide wire, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET), miyokardiyal kontrast ekokardiyografidir (24).

Yapılan bir çalışmada infarktüs ile ilgili arter açıklığına bağlı yararın erken dönem yanı sıra zamandan bağımsız olarak geç dönemde de devam etmesi (açık arter hipotezi) inandırıcı bir şekilde ortaya konulmuştur (24). Aynı çalışmada trombolitik tedavi ile 90. dakikadaki arter açıklığı TIMI akım skorlamasına göre değerlendirildiğinde, 30 günlük mortalite TIMI grade 0–1 akım olanlarda %8,6 iken, TIMI grade 3 akım olanlarda %4 olarak bulunmuştur (25). Tablo 4’te TIMI koroner akım sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 4. TIMI koroner akım sınıflandırılması

TIMI 0	Darlığın ötesine kontrast geçişi yok.
TIMI 1	Darlık ötesine kontrast geçişi var ancak distal yatak tam olarak dolmuyor
TIMI 2	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor ancak, kontrast maddenin doluşu ya dakoroner yaktan yikanışı normale göre daha yavaş.
TIMI 3	Kontrast madde distal yatağı dolduruyor, distal yatağın dolum ve yıkanma hızı normal arterler ile aynı

2.7. NO-REFLOW FENOMENİ

İnfarktüs bölgesinin birkaç saat içinde reperfüzyonu ve koroner akımın tekrar sağlanması her zaman tehdit altındaki miyokard bölgesinde doku düzeyinde iyi reperfüzyon sağlandığı anlamına gelmez. Anjiyografik olarak disseksiyon, trombüs, spazm veya yüksek dereceli darlık olmadan koroner akımın aniden kesilmesi (TIMI 0–1) no-reflow olarak kabul edilir. ST elevasyonlu miyokard infarktüsle reperfüzyon tedavisi uygulanan hastaların %10-40’ında no-reflow kanıtları saptanabilir (26).

Tam olarak mekanizması bilinmemekle beraber mikrovasküler embolizasyon, reperfüzyon hasarı, mikrovasküler hasar, endotel işlev bozukluğu, inflamasyon ve miyokardiyal ödem sonucunda oluşabilir.

2.8. OMENTİN

İnsan omental yağ dokusundan 10.437 dögüsel DNA sekansı ekleri incelenmiş ve yeni bir visseral yağ dokusu kaynaklı, depo özellikli adipokin izole edilerek bu yeni adipokine omentin adı verilmiştir.

Omentin-1 ve omentin-2 olmak üzere iki omentin geni tanımlanmıştır. Bu iki genin kromozomal bölgesi birbirine komşudur. Omentin-1 izoformunun insan plazmasında major form olduğu gösterilmiştir (27). Omentin-1 ile omentin-2'nin aminoasit kimliği % 83 benzerdir. Dögüsel DNA havuzunda omentin geni; perilin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olarak bulunmaktadır. Protein sekans analizleri omentin mRNA'sının 313 amino asitlik bir proteini kodladığını göstermiştir (28).

Kromozom analizine göre omentin mRNA'sının insan ve Rhesus türü maymunlarda subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusunda daha fazla miktarda üretildiği tespit edilmiştir. Kantitatif eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tetkiki ile omental yağ dokusundan izole edilen örneklerde omentinin stromal vasküler hücrelerde üretildiği, yağ hücrelerinde üretilmediği, ayrıca subkutan yağ dokusunda 150 kez daha az miktarda üretilmiş olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun tersine leptin, subkutan yağ dokusunda omental yağ dokusuna oranla daha az üretilmektedir (28).

Birçok dokunun kromozom analizi, omentin-1'in en fazla miktarda insan omentum yağ dokusunda üretildiğini, daha az oranda da barsakta, akciğerde ve kalpte üretildiğini göstermiştir. Böbrekte ve kas dokusunda ise üretimi en az orandadır.

Yapılan bir çalışmada Omentin-1'in, insan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoz uptake'ini ve Akt (Protein Kinaz B) fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber zayıf hastalarda plazma omentin-1 değerleri obez ve şişman hastalara göre belirgin bir şekilde yükseklik göstermiştir (29). Plazma omentin -

1 değerleri vücut kitle indeksi (VKİ), bel-kalça oranı (BKO), insülin direnci, leptin ve glukoz seviyeleriyle ters orantılı, adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (30).

2.9. TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI

Ekokardiyografi, ultrason tekniğine dayanan, yıllar içindeki teknolojik gelişmelere paralel olarak kalbin anatomisi, fizyolojisi ve hemodinamik fonksiyonları hakkında çok detaylı bilgi sağlayan ve artık kardiyoloji pratiğinde vazgeçilmez bir hale gelen non-invaziv bir tetkiktir. M-mod, iki boyutlu (2-D), Doppler ve doku Doppler gibi modaliteleri vardır.

M-mod ekokardiyografi: Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu boyutu, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlıkları, sol atriyum boyutu ve aort çapının ölçülmesinde, ayrıca global olarak eş zamanlı kasılan sol ventrikülde Teichholz metodu ile ejeksiyon fraksiyonunun belirlenmesinde standart yöntemdir.

2-D ekokardiyografi: Sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde, özellikle duvar hareket bozukluğu varlığında Simpson yöntemi ile M- mod ekokardiyografiye göre daha hassas ve doğru sonuç alınır. Rutin olarak yapılan ölçümler tablo 5’da görölmektedir

Tablo 5. M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler

Ölçümler	
Boyut Ölçümleri	Alan ölçümleri
Sol ventrikül diyastol sonu boyutu	Sol ventrikül diyastol sonu volümü
Sol ventrikül sistol sonu boyutu	Sol ventrikül sistol sonu volümü
Sol atriyum sistol sonu boyutu	
İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı	
Posteriyor duvar diyastolik kalınlığı	

Doppler ekokardiyografi: Kısa aralıklarla belirli hızda gönderilen ses dalgaları ile kanın hareketinin ve hızının ölçülmesi esasına dayanır. Doppler ekokardiyografinin kullanılmakta olan 3 tipi mevcuttur: Pulsed wave (PW) Doppler, continuous wave (CW)

Doppler ve renkli Doppler. PW Doppler uygulamasında transduserden ultrason dalgası salınır ve sonra bu dalganın dönüşü beklenir. Burada belli bir mesafeye odaklanan örnek volüm (sample volüm) sadece o bölgenin ekolarını alır ve o bölgedeki kanın akım hızı ölçülür. Nyquist limiti nedeniyle yüksek hızların ölçülememesi (>2 m/s) PW Doppler için bir kısıtlılıktır. Bu nedenle yüksek hızlarda CW Doppler tekniği ile ölçüm yapılmaktadır. CW Doppler tekniğinde iki transduser vardır, birisi ses dalgalarını gönderirken diğeri yansiyarak dönen dalgaları toplar. PW Doppler'in aksine CW Doppler tekniğinde ses dalgalarının katettiği yol boyunca tüm akımların toplamı ölçülür ve 9 m/s hıza kadar olan akımlar değerlendirilebilir. Renkli Doppler ekokardiyografi de teknik olarak bir PW Doppler tipidir. Bu yöntemde 2-D görüntüler üzerinde çok fazla sayıda örnek volüm ölçümü yapıp Doppler sapmalarına göre eğer akım transdusere doğru ise kırmızı, transduserden uzaklaşıyorsa mavi renkle gösterilmektedir. Akımın hızlı veya türbülant olduğu durumlarda mozaik bir renklenme ortaya çıkar. Renkli Doppler ekokardiyografi M-mod ve 2-D ekokardiyografi uygulamasının hemen ardından yapılmakta, şantlar, kapaklardaki kaçaklar ve darlık akımları görüldükten sonra, bu akımların yeri tam tespit edilip PW ya da CW Doppler ile bu akımlara paralel düşülüp spektral görüntüler elde edilmektedir. Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler tablo 6'da görülmektedir.

Doppler Ekokardiyografi ile Normal ve Anormal Diyastolik Belirlenmesi: Doppler ekokardiyografinin bugün en sık kullanım alanı kapak hastalıkları ve ventrikül diyastolik fonksiyonunun belirlenmesidir. Doppler ekokardiyografide atriyumlar ile ventriküller arasındaki basınç gradientinden faydalanılarak diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde kullanılan birçok hemodinamik parametre elde edilebilir. Ancak diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi, mekanizmasını belirleyen çok sayıda ve karmaşık faktörün olmasından dolayı oldukça güçtür. Bunlar relaksasyon, pasif kompliyans, atriyum sistolü, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir. Bunlara ilave olarak yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve ön yük gibi faktörler de diyastolik fonksiyonu etkilemektedir. Bu nedenle güvenilir bir değerlendirme için teorik olarak bu faktörlerin elimine edilmesi gerekmektedir ancak pratik olarak bu imkansızdır.

Tablo 6. Doppler ekokardiyografi ile ölçülebilen parametreler

Diyastolik ve sistolik fonksiyon belirleyicileri	
İzovolümik relaksasyon zamanı	Mitral annulus lateral ve septal bölgelerde Sm, E',
E dalgası zirve hızı (E)	Am
E dalgası hız-zaman integrali	
Mitral deselerasyon zamanı (DZ)	
A dalgası zirve hızı (A)	
A dalgası hız-zaman integrali	
E/A oranı	
Basınç gradientleri	Kalp içi basınçlar
Anlık maximum gradient, P=4 (V)2	Pulmoner arter basıncı
Ortalama gradient	

Normal bir kalpte diyastol 4 bölümden oluşur: izovolümik relaksasyon fazı, erken diyastol ya da hızlı doluş fazı, diyastaz fazı ve atriyal kontraksiyon fazı.

Semilunar kapakların kapanmasından ventrikül basıncının atriyum basıncının altına düşerek AV kapakların açılmasına yani dolum fazının başlamasına kadar geçen süre izovolümik relaksasyon fazı olarak adlandırılır. Mitral kapakta yapılan PW Doppler incelemede aort kapağının kapandığı noktadan mitral kapak açılmasının başladığı noktaya kadar olan mesafe sol ventrikül izovolümik relaksasyon zamanını (IVRZ) verir. Normal değeri 100 ms'nin altındadır. Bu fazda ventriküllerde volüm değişikliği olmadan hızlı basınç düşüşü vardır. Ventrikül basıncı atriyum basıncının altına inince AV kapaklar açılır ve ventriküllerin erken diyastolik ya da hızlı doluş fazı başlar. Bu hızlı doluş akımı ölçümün yapıldığı AV kapağın (mitral ya da triküspit) Doppler trasesinde o ventrikülün erken doluşuna ait E dalgasını oluşturur. Volüm artışına rağmen eş zamanlı olarak relaksasyon devam ettiği için ventrikül basıncı yavaş bir artış gösterir ve atriyum basıncı ile ventrikül basıncı arasındaki fark azaldıkça E dalgasının da hızı azalarak 0 olur. E akımı zirve hızının bazal düzeye inmesine kadar geçen zaman deselerasyon zamanı (DZ) olup normal bir sol ventrikül doluşu için değeri 150-220 ms'dir. Deselerasyon zamanı özellikle relaksasyon anormalliği baskın olan diyastolik disfonksiyonda uzar. E dalgasının bitişi ile hızlı doluş fazı biter, atriyum ve ventrikül basınçlarının eşitlendiği ve sistemik ve pulmoner venlerden gelen anlık kanın

ventriküllere sabit bir hızda aktığı diyastaz fazı başlar. Bu evrede Doppler spektrumunda belirgin bir dalga izlenmez. Kalp hızının arttığı durumlarda diyastaz safhası kısalmaya ve kaybolabilir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son fazı olan geç doluş ya da atriyal kontraksiyon fazı başlar. Ancak bu faz sinüs ritmi varlığına bağımlıdır. Atriyal kontraksiyon ile AV kapaklardan geçen akım Doppler spektrumunda A dalgası olarak izlenir. Bu fazdaki transvalvular akım erken doluş fazına göre daha yavaş olduğu için A dalgasının amplitüdü E dalgasının amplitüdünden daha azdır. Atriyal kontraksiyonu takiben ventrikül içi basıncın atriyum basıncını geçmesiyle AV kapaklar kapanır. Böylece diyastol sona erer ve sistol başlar.

Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler erken doluş zirve hızı (E), geç doluş zirve hızı(A), E/A oranı, DZ ve İVRZ'dır.

Elli yaşından genç sağlıklı kişilerde E dalgası A dalgasından daha büyüktür ($E/A > 1$). Yaş ilerledikçe ya da hipertansiyon veya iskemi gibi durumların varlığında, ventrikülün viskoelastik özellikleri bozulur, E dalgasının amplitüdü ve iniş eğimi azalır, DZ ve İVRZ uzar. Atriyal kontraksiyona ikincil oluşan A dalgasının amplitüdü değişmese de E dalgasına oranla daha yüksek kalır, böylece E/A oranı tersine döner (bozulmuş relaksasyon). Diyastolik disfonksiyonun ilerlemesiyle sol atriyum basıncı kompensatuar olarak artar. Böylece E dalgası A dalgasına göre yeniden daha belirgin bir görünüm kazanır (psödonormalizasyon).Valsalva manevrası ya da nitrogliserin uygulaması ile ön yükün azaltılması, psödonormal paterni bozulmuş relaksasyon paternine dönüştürebilir. Gerçek normal paterni olan sağlıklı bir kişide ise ön yükü azaltacak manevralar E ve A hızlarını azaltsa da E/A oranını değiştirmeyecektir. Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe ventrikül elastisitesi daha da bozulur, katılığı artar, restriktif doluş paterni bulguları ortaya çıkar, DZ ve İVRZ kısalmaya başlar. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı arttıkça A akım hızı giderek azalır ve E/A oranı progresif olarak artarak 2'yi geçer (Tablo 7).

Tablo 7.Diyastolik disfonksiyon dereceleri ve ekokardiyografik özellikleri

Diyastolik Fonksiyon	Normal Evre 0	Bozulmuş Relaksasyon Evre 1	Psödonormal Evre 2	Restriktif patern geri dönüşülü Evre 3	Restriktif patern geri dönüşümsüz evre 4
E/A oranı	>1	<1	>1	>2	>2
DZ (ms)	<220	>220	150–200	<150	<150
IVRZ	<100	>100	60–100	<60	60
E'(cm/s)	>8	<8	<8	<8	<8

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Ağustos 2012 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında ve acil serviste değerlendirilip ST yükselmeli miyokard infarktüsü teşhisi konulan ve primer PKG yapılan 57 hasta ve koroner anjiyografi veya çok kesitli kardiyak BT’de koroner arterleri normal tespit edilen 40 kontrol grubu alındı.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Çalışmada kullanılan omentin-1 kitleri şahsi olarak alındı.

Çalışma ve kontrol grubunun boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı. Bel çevreleri ölçüldü. Çalışma ve kontrol grubundan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, açlık kan şekeri (AKŞ), lipid profili, hemoglobin A1c (HgbA1c), sedimantasyon ve CRP için venöz kan örnekleri alındı. Çalışma grubundan başvurunun ilk 12 saati içerisinde ve kontrol grubundan serum omentin-1 düzeyi için kan örneği alındı. Kan örnekleri 20 dk bekletildikten sonra santrifüjde 1500 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra serumlar -70° C de saklandı.

Serum omentin-1 düzeyi için saklanan serum örnekleri Biyokimya Anabilim Dalında Aviscera Bioscience marka serum omentin-1 ELİSA kiti ile çalışıldı. Serum omentin-1 düzeyi pg/ml cinsinden ifade edildi. HgbA1c turbidimetrik yöntemde çalışıldı.

Çalışma ve kontrol grubuna aynı kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler General Electronic Vivid 3 ekokardiyografi cihazı ile 2,5 MHz'lik transdüser kullanılarak yapıldı. Hastalar sol yan dekübitis pozisyonunda 3 dakikalık istirahat sonrası, parasternal uzun-kısa eksen, apikal dört ve beş boşluk pencerelerden değerlendirildi. Sol ventrikül çapları, duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonları (EF), kapakların yapısı değerlendirildi. Mitral kapak üzerinden E ve A akım velositeleri, deselerasyon zamanı, izovolümik relaksasyon zamanı, lateral ve septal annulus Sm, E' A ölçüldü.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1-18-75 yaş arası

2-ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren ve primer perkütan koroner girişim uygulanan ve TIMI 2-3 akım sağlanan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1-75 yaş üzeri

2-Kardiyojenik şoktaki hastalar

3-Trombolitik alan hastalar

4-Ankilozan spondilit, romatoid artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı olanlar

5-VKİ>30 olan hastalar

6-Polikistik over sendromu (PCOS) ve metabolik sendromu olanlar

7-TIMI 0-1 Akım sağlanan hastalar

8-Aktif infeksiyonu olanlar

9-Aktif hepatiti olanlar

Çalışma grubu başvurudan sonraki 6 ay içerisinde majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar (ani kardiyak ölüm, iskemik SVH, stent trombozu ve PKG veya CABG ile revaskülarizasyonu) açısından sorgulandı.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını kontrol etmek amacıyla Kolmogrow smirnov testi uygulandı. Hastaların bazal karakteristik özellikleri gruplar arasında nümerik değişkenler için Student T testi ya da Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenler için Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık şeklinde değerlendirildi. SPSS 15.0 yazılımı (Versiyon 15, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) temel istatistiksel analiz için kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 57 ST yükselmeli miyokard infarktüsülü hasta ve 40 kontrol grubu alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 46,6 iken, çalışma grubunun yaş ortalaması 57,1 idi ($p<0,0001$). Kontrol grubunun VKİ 24,8 kg/m² iken, çalışma grubunun VKİ 26,4 kg/m² idi ($p=0,001$). Çalışma grubunun sistolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (Çalışma grubunda SKB 128±18,5, kontrol grubunda 119,7±7,8, $p=0,009$). Diastolik kan basınçları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,856$). Bel çevresi çalışma grubunda anlamlı oranda yüksekti (Kontrol grubunda 86,5±7,1, çalışma grubunda 91,1±7,1, $p=0,002$). Hgb değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,057$). Tam kan sayımında beyaz küre sayısı (WBC) ve platelet sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece fazlaydı (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0,004$). Hemoglobin A1c, çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti (kontrol grubunda 4,7±0,3, çalışma grubunda 5,57±1,3, $p<0,0001$) (tablo 8).

Tablo 8. Bazal karakteristik ve demografik özellikler

	Kontrol grubu (N=40)	Çalışma grubu (N=57)	P
Yaş(yıl)	46,6±8,8	57,1±9,6	<0,0001
VKİ(kg/m²)	24,8±2,2	26,4±2,1	0,001
SKB(mmHg)	119,7±7,8	128±18,5	0,009
DKB(mmHg)	75,8±7,2	76,2±15,3	0,856
BÇ(cm)	86,5±7,1	91,1±7,1	0,002
Hgb (g/dl)	14,7±1,5	14,1±1,6	0,057
WBC (/mikroL)	7073±2078	11749±3844	<0,0001
PLT (/mikroL)	229400±64.952	268982±66929	0,004
Sedimentasyon (mm/h)	6,3±4,0	14,1±12	<0,0001
CRP (mg/dl)	4,0±1,8	13,6±6,2	0,002
HgbA1c (%)	4,7±0,3	5,57±1,3	<0,0001

Kan üre azotu değeri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksekti (çalışma grubunda 16,2±5,2, kontrol grubunda 13,9±4,3, p=0,020). Kreatin, trigliserit, total kolesterol ve LDL açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,515, p=0,526, p=0,602, p=0,656). AST ve ALT değerleri çalışma grubunda anlamlı derece fazlaydı (sırasıyla p<0,0001, p=0,001). Açlık kan şekeri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksekti (çalışma grubunda 140,8±70,5, kontrol grubunda 97,0±11,4, p<0,0001). HDL seviyesi kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı derece fazlaydı (kontrol grubunda 41,6±7,9, çalışma grubunda 36,1±7,4, p=0,001) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma ve kontrol grubunun bazal laboratuvar özellikleri

	Kontrol grubu (N=40)	Çalışma Grubu (N=57)	P
BUN (mg/dl)	13,9±4,3	16,2±5,2	0,020
Cr (mg/dl)	0,84±0,14	0,81±0,23	0,515
AST (u/L)	19,8±4,2	80,9±51,0	<0,0001
ALT (u/L)	20,6±11,0	32,7±17,2	0,001
AKŞ (mg/dl)	97,0±11,4	140,8±70,5	<0,0001
TG (mg/dl)	156,5±97,6	145,2±76,9	0,526
Total kol. (mg/dl)	195,2±42,5	190,9±37,2	0,602
LDL (mg/dl)	122,4±36,2	125,6±34,9	0,656
HDL (mg/dl)	41,6±7,9	36,1±7,4	0,001

Ekokardiyografik parametreler açısından bakıldığında, sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ) ve sol ventrikül diastol sonu çap (SVDSC) çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derece fazlaydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,032$). Septum ve posterior duvar kalınlıkları çalışma grubunda anlamlı derece fazlaydı (sırasıyla $p<0,0001$ ve $p<0,0001$). Ejeksiyon fraksiyonu açısından bakıldığında kontrol grubunda çalışma grubuna göre EF anlamlı derece yüksekti (kontrol grubunda $62,4±4,2$, çalışma grubunda $48,7±9,4$, $p<0,0001$). Mitral E velositesi açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,872$). Mitral A velositesi çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0,002$). Deselerasyon zamanı kontrol grubunda anlamlı oranda yüksekti ($p<0,0001$). IVRZ açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,251$) (Tablo 10).

Serum omentin-1 düzeyi kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı derece fazlaydı (kontrol grubunda $383,4±69,8$ pg/ml, çalışma grubunda $352,4±72,6$ pg/ml, $p=0,038$) (Tablo 10).

Tablo 10. Bazal ekokardiyografik parametreler ve serum omentin-1 düzeyleri

	Kontrol (n=40)	Çalışma (n=57)	p
SVSSÇ(mm)	31,3±3,6	34,4±3,02	0,001
SVDSÇ(mm)	47,1±4,4	49,2±4,8	0,032
SEPTUM(mm)	0,82±0,10	0,98±0,12	<0,0001
POSTERİOR(mm)	0,73±0,10	0,88±0,13	<0,0001
EF(%)	62,4±4,2	48,7±9,4	<0,0001
Mitral E vel.(m/sn)	0,65±0,20	0,66±0,20	0,872
Mitral A vel.(m/sn)	0,57±0,20	0,71±0,24	0,002
DZ(msn)	169±26,3	129,9±29,5	<0,0001
IVRZ(msn)	108,8±14,1	112,9±19,2	0,251
Omentin-1(pg/ml)	383,4±69,8	352,4±72,6	0,038

Cinsiyet açısından bakıldığında erkek cinsiyet oranında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,372). Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara ve KAH öyküsü açısından bakıldığında çalışma grubunda daha fazla oranda HT, DM, sigara ve KAH öyküsü vardı. Diastolik fonksiyon bozukluğu çalışma grubunda anlamlı oranda yüksekti (kontrol grubunda %27,5, çalışma grubunda %64,9, p<0,0001) (tablo 11).

Tablo 11. Bazal karakteristikler

	Kontrol (n=40)	Çalışma (n=57)	p
Cinsiyet(erkek)	30(%75)	47(%82)	0,372
HT öyküsü	2(%5)	14(%24,5)	0,011
DM öyküsü	0	14(%24,5)	0,001
KAH öyküsü	0	12(%21)	0,002
Hiperlipidemi	1(%2,5)	2(%3,5)	0,778
Sigara	3(%7,5)	26(%45)	<0,0001
Diastolik FB	11(%27,5)	37(%64,9)	<0,0001

Çalışma grubu koroner arter hastalığı yaygınlığı açısından tek damar hastalığı (n=19) ve çoklu damar hastalığı (n=38) gruplarına ayrıldığında serum omentin-1 düzeyi tek damar hastalığı olan grupta yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,441). (tablo 12)

Tablo 12. Hastalardaki damar hastalığı sayısına göre serum omentin-1 seviyesi

	Tek Damar Hastalığı (n=19)	Çoklu Damar Hastalığı (n=38)	p
Omentin-1(pg/ml)	363,4±88,7	346,8±63,7	0,441

Çalışma grubu serum omentin-1 düzeylerine göre iki gruba ayrılarak omentin-1 düzeyi ≤ 306 pg/ml olanlar düşük omentin-1 grubu(N=19) ve omentin-1 düzeyi >306 pg/ml olanlar yüksek omentin-1(N=38) grubu olarak sınıflandırıldı. Bel çevresi, sistolik kan basıncı, VKİ, sedimantasyon, CRP, HgbA1c, AKŞ ve HDL açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, erkek cinsiyet, DM, KAH ve sigara öyküsü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Çoklu damar hastalığı ve diastolik fonksiyon bozukluğu açısından her iki grupta anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,427, p=0,844). Majör istenmeyen kardiyovasküler olayların görülme oranları her iki grupta benzerdi (P=0,787) (tablo 13).

Tablo 13. Düşük omentin-1 ve yüksek omentin-1 gruplarının bazal karakteristikleri, diastolik fonksiyon bozukluğu ve MACE ile olan ilişkisi

	Düşük omentin-1 grubu	Yüksek omentin-1 grubu	p
	(Omentin-1≤306pg/ml)	(Omentin-1>306 pg/ml)	
	n=19	n=38	
BÇ(cm)	90,6±6,0	91,4±7,7	0,717
SKB(mmHg)	133,47±18,1	125,26±18,3	0,116
VKİ(kg/m²)	26,5±2,2	26,3±2,0	0,765
Sedimentasyon	14,4±11,0	13,9±12,3	0,875
CRP(mg/dl)	13,8±6,2	13,5±6,2	0,944
HgbA1c(%)	5,4±1,0	5,7±1,5	0,497
AKŞ(mg/dl)	139,6±68,8	141,5±72	0,926
HDL(mg/dl)	35,8±7,8	36,2±7,4	0,853
LV EF(%)	46,6±8,7	49,7±9,7	0,238
Cinsiyet(E)	16(%84)	31(%81,5)	0,805
DM	4(%21)	10(%26)	0,663
KAH	4(%21)	8(%21)	1,0
Sigara	11(%57,8)	15(%39)	0,188
Çoklu damar hastalığı	14(%73,6)	24(%63,1)	0,427
Diastolik FB	12(%63,1)	25(%65,7)	0,844
MACE	3(%15,7)	5(%13,1)	0,787

Cinsiyet açısından bakıldığında kontrol grubunda erkeklerde (N=30) serum omentin-1 seviyesi 372,8±64,3 pg/ml, kadınlarda (N=10) 415,0±79,6 pg/ml bulundu (p=0,099) (tablo 14). Çalışma grubunda erkeklerde (N=47) serum omentin-1 seviyesi 350,6±71,5 pg/ml, kadınlarda (N=10) 360,5±81,3 pg/ml bulundu (p=0,700) (tablo 15).

Tablo 14. Kontrol grubunda cinsiyetin serum omentin-1 ile ilişkisi

	erkek (n=30)	kadın (n=10)	P değeri
Omentin 1 (pg/ml)	372.8±64.3	415.0±79.6	0.099

Tablo 15. Çalışma grubunda cinsiyetin serum omentin-1 ile ilişkisi

	erkek (n=47)	kadın (n=10)	P değeri
Omentin 1 (pg/ml)	350.6±71.5	360.5±81.3	0.700

Çalışma grubunda hipertansif ve diyabetik hastalar dışlandıktan sonra diastolik fonksiyon bozukluğu olan ve olmayanlar arasında omentin -1 seviyesi açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma grubunda hipertansif ve diyabetik hastalar dışlandıktan sonra diastolik fonksiyon bozukluğunun omentin-1 ile ilişkisi

	DFB(+) (n=22)	DFB(-) (n=13)	P
Omentin-1 (pg/ml)	360,0±82,3	355,7±80,55	0,883

Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hipertansiyonu ve diyabeti olanlar dışlandıktan sonra diastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda omentin -1 seviyesi diastolik fonksiyon bozukluğu olmayanlara göre azdı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 17).

Tablo 17. Hipertansif ve diyabetikler dışlandıktan sonra bütün gruplardaki diastolik fonksiyon bozukluğunun omentin-1 ile ilişkisi

	DFB(+) (n=32)	DFB(-) (n=41)	p
Omentin-1 (pg/ml)	363,7±78,3	380,3±74,4	0,358

Çalışma grubu anterior MI ve inferior MI alt gruplarına ayrıldığında alt grupların omentin-1 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışma alt gruplarındaki omentin-1 seviyesi

	Anterior MI (n=25)	İnferior MI (n=32)	p
Omentin-1 (pg/ml)	340,2±57,9	346,1±62,4	0,724

5. TARTIŞMA

Omentin-1, kalbin ve koroner arterlerin etrafında bulunan bir visseral yağ deposu olan epikardiyal yağ dokusunda eksprese edilir (31, 40). Omentin-1, insülin direnci ile ilişkili durumlarda (DM, PCOS, obezite) seviyesi düşen bir adipokindir (33-37). Plazma omentin-1 düzeyleri VKİ, yağ kütlesi, açlık plazma insülin ile ters korelasyon içindeyken, HDL kolesterol, adiponektin, insülin duyarlılığı ve endotel fonksiyonları ile doğru korelasyon içindedir (35, 36, 38). İn vitro olarak omentin-1 insülin aracılı Akt fosforilasyonunu ve glukoz alımını artırır ve TNF alfa ilişkili inflamasyonu inhibe eder (39, 40). Bu durumda omentin-1, adiponektin gibi koruyucu bir adipokin olarak hareket edebilir.

Epikardiyal yağ dokusu miyokarddan bir fasya ile ayrılmadığından epikardiyal yağ dokusundan salınan faktörler doğrudan kardiyak fonksiyonları etkileyebilir (31-33, 42).

Greulich ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada omentin-1 seviyeleri tip 2 DM'de anlamlı düşüktü ve omentin-1 seviyeleri ile diastolik parametreler (erken diastolik dolma oranı, erken deselerasyon tepe ve ortalama) arasında pozitif ilişki vardı (43). İn vitro olarak tip 2 DM'li hastaların epikardiyal yağ dokusundan elde edilen ortama maruz kalan kardiyomyositlerde rekombinant omentin ile kontraktıl disfonksiyon ve insülin direnci engellenmiştir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubuna göre çalışma grubunda diastolik fonksiyon bozukluğu anlamlı derecede fazla izlendi ancak bu koroner arter hastalığında beklenen bir durumdur. Çalışma grubunda hipertansiyon ve diyabeti olanları dışlayıp omentin-1 düzeyi ve diastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki

ilişkiye baktığımızda diastolik fonksiyon bozukluğu olanlar ile olmayanlar arasında omentin-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Greulich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada omentin-1 kardiyoprotektif adipokin olarak tanımlanmıştır ve azalmış omentin-1 tip 2 DM'li hastalarda kardiyovasküler disfonksiyona katkıda bulunmuştur (43). Ayrıca omentin-1 endotel hücreleri ve düz kas hücrelerindeki proinflamatuvar faktörlerin aktive ettiği hücre migrasyonu, anjiogenez, nükleer faktör kappa B ve p38'in etkisini azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir (40, 44).

Shibata ve arkadaşları koroner anjiyografi yapılan 78 erkek hasta ve 61 kontrol grubunu çalışmaya almışlar. Plazma omentin seviyeleri VKİ, sistolik kan basıncı, HgbA1c, ve total kolesterol ile negatif korele iken, HDL kolesterol ve adiponektin düzeyleri ile pozitif korele bulunmuş. Omentin, HgbA1c ve HDL kolesterol ile bağımsız ilişkili bulunmuş. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda plazma omentin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuş (çalışma grubunda 102,8±69 ng/ml, kontrol grubunda 454,7±128,6 ng/ml, p<0,001). Plazma omentin seviyeleri KAH ile bağımsız ilişkili bulunmuş (45).Yaptığımız çalışmada omentin-1 seviyesi ile VKİ, sistolik kan basıncı ve HgbA1c arasında daha önceki çalışmalarda izlenen negatif korelasyon ve serum omentin-1 ile HDL arasındaki pozitif ilişki izlenmedi.

Omentin konsantrasyonları obez kişilerde kilo kaybı sonrası artmıştır. Omentinin glukoz intoleransı, tip 2 DM ve karotid aterosklerozu içeren obezite ilişkili komplikasyonlarda down regülasyona uğradığı bildirilmiştir (46). Ayrıca omentinin ratlarda izole kan damarlarında vazodilatasyonu teşvik ettiği bildirilmiştir ve vasküler fonksiyonlarda modülatör olarak görev yaptığı düşünülmüştür (47). Son zamanlarda omentinin sitokin uyarımlı endotel hücrelerde siklooksijenaz 2 ekspresyonunu ve JNK aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Adiponektin obez bireylerde plazma düzeyleri azalan bir başka adipositokindir (40). Adiponektinin düşük plazma seviyeleri tip 2 DM, HT ve kardiyovasküler hastalığı içeren obezite ilişkili hastalıklarla ilişkilidir (34-37). Deneysel çalışmalar göstermiştir ki adiponektin insülin direnci, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı gelişimine karşı koruyucudur (48-50, 51-53).

Shibata ve arkadaşları omentin ile adiponektini karşılaştırmışlar ve omentinin KAH yaygınlığı için daha iyi bir belirteç olabileceğini göstermişlerdir (54). Yaptığımız çalışmada çalışma grubu tek damar hastalığı ve çoklu damar hastalığı gruplarına ayrıldığında omentin-1 düzeyi tekli damar hastalığı olan grupta çoklu damar hastalığı olan gruba göre fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir.

Jin Yoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 60 tip 2 diyabetli, karotis plağı olan ve olmayan hasta ve 30 normal glukoz toleransı olan kontrol grubu alınmış. Serum omentin-1 seviyesi, hsCRP, insülin direnci ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiş. Damar sağlığı brakial ayak bileği nabız dalga hızı (baPWV) ve karotis intima media kalınlığı (IMT) ile değerlendirilmiş. Omentin-1 seviyesi çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüktü. Tip 2 diyabetik ve karotis plağı olmayan gruba kıyasla tip 2 DM ve karotis plağı olan grupta daha fazla azalmış olarak bulundu. Omentin-1 seviyesi tip 2 diyabetli hastalarda karotis plak varlığı için bağımsız bir belirleyici faktör olarak bulunmuştur (55).

Moreno-Navarrete ve arkadaşları vasküler reaktivitenin brakial arterde yüksek çözünürlüklü ultrason ile ölçüldüğü çalışmalarında omentin-1 konsantrasyonu bozulmuş glukoz toleranslı kişilerde yağlanma, yaş ve inflamasyon için kontrol yapıldıktan sonra bile endotel fonksiyon bozukluğuna bağımsız olarak katkıda bulunmuştur (56).

Son zamanlarda El-Mesallamy ve arkadaşları tip 2 diyabetli iskemik kalp hastalığı olan ve olmayanlarda omentin-1 seviyesini değerlendirmiştir (57). İskemik kalp hastalığı olan ve olmayan tip 2 diyabetli hastalarda omentin-1 seviyesi açısından belirgin farklılık tespit edilememiş olsa da IL-6 düzeyinin serum omentin-1 seviyesini etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu omentin-1'in inflamasyon ile regüle edildiğini göstermektedir.

Zhong ve arkadaşları KAH'lı hastayı almışlar ve bunları AKS ve stabil anjina pektoris olarak iki gruba ayırmışlar ve 52 tane kontrol grubu alınmış. Omentin-1 ve KAH ve KAH risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Serum omentin-1 düzeyi AKS veya SAP'lı hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuş (AKS 113,08±61,43 ng/ml, SAP 155,41±66,89 ng/ml, kontrol 254,05±72,9 ng/ml, p<0,01). AKS

hastalarında SAPlı hastalara göre omentin-1 düzeyi anlamlı düşük bulunmuş. Omentin-1 düzeyi IL-6 düzeyi ile negatif ilişkili bulunmuş. Omentin-1 konsantrasyonları ile KAH arasında bağımsız ilişki olduğu gösterilmiştir (58).

Xie ve arkadaşları adenovirüs ilişkili omentin-1 fazla ekspresyonunun OPC (-) farelerde arteriyel kalsifikasyonu zayıflattığını rapor etmişlerdir ve artan omentin-1 düzeylerinin arterleri korumak için yararlı olabileceğini savunmuşlardır (59).

İnsülin ile ilgili olarak antiinflamatuvar etkileri konusunda giderek artan iyi kanıtlar vardır (60). Omentinin antiinflamatuvar etkilerinden dolayı insülin aracılı omentin supresyonu paradoksal gözüküyor. Ex vivo ve in vivo veriler insülinin proinflamatuvar olabileceğini desteklemektedir (61). İnsülin ve omentin arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için daha fazla araştırma gereklidir.

Batista ve arkadaşları kantitatif Western blot kullanarak genetik olarak homojen popülasyonda omentin-1 konsantrasyonunun kadınlarda (N=21) erkeklere (N=18) göre fazla olduğunu bulmuşlardır (62). Yaptığımız çalışmada kontrol grubundaki kadınların serum omentin-1 seviyesi erkeklere göre fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma grubundaki erkeklerin ve kadınların serum omentin-1 seviyesi arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu.

Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir adipokin olan adiponektinin plazma düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sonrası hastalardaki gelecek kardiyovasküler olayları tahmin edebileceği ve adiponektinin kardiyak korumadaki rolü değerlendirildi. Akut miyokard infarktüsü 102 hasta çalışmaya alınmış. Plazma adiponektin düzeyleri akut MI'dan 18 ay sonra alınan kan örneklerinden değerlendirilmiş. Hastalar ortalama 43±12 ay takip edilmiş. Primer sonlanım noktası, anstabil anjina nedeniyle hastaneye tekrar yatış, ölümcül olmayan MI, CABG veya PKG ile revaskülarizasyon, iskemik inme ve kardiyovasküler ölümü içeren major istenmeyen kardiyovasküler olayların görülmesi olarak alınmış. MACE görülen hastalar daha düşük plazma adiponektin düzeylerine sahipmiş. Buna ek olarak, adiponektin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki değişikliklerle pozitif ilişkili bulunmuş (p=0,0005). Hastalar yüksek adiponektin grubu ($\geq 6,46$ mikrogr/ml) ve düşük adiponektin grubu ($< 6,46$ mikrogr/ml) olmak üzere iki gruba ayrılmış. MACE insidansı, yüksek adiponektin grubunda önemli

ölçüde az bulunmuştur (p=0,021). Adiponektin, akut MI sonrası hastalarda MACE için bağımsız bir belirleyici olmuştur (63).

Piestrzeniewicz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ST elevasyonlu miyokard infarktüsü geçiren ve PKG uygulanan 77 erkek hasta 1 yıl takip edilmiş. CRP, ürik asit, açlık kan şekeri, lipid profili, adiponektin, resistin ve leptin düzeyleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bakılmış. MACE, kardiyak ölüm, ölümcül olmayan MI, anjina veya kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatış olarak tanımlanmış. Hastaların %12'sinde MACE görülmüş. Diyabet, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve düşük adiponektin seviyeleri MACE için bağımsız negatif belirleyiciler olarak bulunmuş (64).

Yaptığımız çalışmada omentin-1 düzeyine göre hastalar iki gruba ayrıldı. Düşük omentin-1 grubu omentin-1 seviyesi ≤ 306 pg/ml olanlar, yüksek omentin-1 grubu omentin-1 seviyesi >306 pg/ml olanlar olarak alındı. 8 tane hastada MACE izlendi. Bunlardan 2 tanesi ani kardiyak ölüm, 3 tanesi stent trombozu ve 3 tanesi ise PKG veya CABG ile revaskülarizasyondur. Serum omentin seviyesine göre düşük gruba yüksek grup arasındaki MACE insidansı arasında anlamlı fark yoktu. Ancak hasta sayısının azlığı ve dolayısı ile görülen MACE sayısının azlığından dolayı genelleme yapmak mümkün değildir.

Omentin-1 seviyesi vücut kitle indeksi, yağ kütlesi, bel çevresi, IL-6, insülin, leptin ve adiponektin gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Yaptığımız çalışmada kontrol grubunu diyabet, koroner arter hastalığı ve obezitesi olmayanlardan seçtiğimiz için akut miyokard infarktüsüne çalışma grubu ile kontrol grubunun bazal karakteristik ve laboratuvar özellikleri arasındaki anlamlı fark beklediğimiz bir bulguydu.

Omentin-1'in birçok parametreden etkilenmesinden dolayı bazal karakteristik özelliklerin benzer olduğu çalışma grupları oluşturulmalıdır. Koroner arter hastalığı risk faktörleri olan diyabet ve obezite omentin-1 düzeyini etkileyerek omentin-1 ile koroner arter hastalığı ve komplikasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Omentin-1, antiinflamatuvar olarak tanımlanır ve proinflamataur durumlarda seviyesi azalmış bulunur. Ancak akut miyokard infarktüsünün patofizyolojisinde en önemli faktör olan plak rüptürü ile ilişkisi tam bilinmemektedir. ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastalarda omentin-1 düzeyinin MACE ile ilişkisini saptamak için fazla sayıda hastanın olduğu ve en az 1 yıllık sürede MACE'in bakıldığı ve omentin-1 düzeyini etkileyen birçok parametrenin önemsendiği ve bakıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Akut miyokard infarktüsülü hastalarda serum omentin-1 seviyesi düşük bulunmuştur.
2. ST yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastalarda serum omentin-1 düzeyi ile bel çevresi, VKİ, HDL, AKŞ, HgbA1c arasında diğer çalışmalarda görülen ilişki saptanmadı.
3. Majör istenmeyen kardiyovasküler olaylar açısından bakıldığında düşük ve yüksek serum omentin-1 gruplarında görülen MACE insidansı arasında anlamlı fark görülmedi.
4. Anterior ve inferior MI çalışma alt gruplarında omentin-1 seviyesi açısından anlamlı fark görülmedi.
5. ST yükselmeli miyokard infarktüsülü hastalarda diastolik fonksiyon bozukluğu görülen ve görülmeyen gruplar arasında omentin-1 düzeyi açısından fark bulunmadı.
6. Çalışma genelinde diastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda omentin-1 seviyesi düşük bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KAYNAKLAR

1. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxid: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142
2. Sambola A, Fuster V, Badimon JJ. Role of coronary Risk Factors in blood thrombogenicity and acute coronary syndromes *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 1001-1009
3. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthase: role, tolls and controls. *Cell* 1994; 78:915 -918
4. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995;270:319-324
5. Liao JK, Inhibition of Gi proteins low-density lipoprotein attenuates bradykinin – stimulated release of endothelial –derived nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269: 19528-19533.
6. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG, Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Investig* 1993;91: 2546-2551.
7. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Investig* 1990; 86: 228-234
8. Hansson G.K:Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695.
9. ESC/ACC/AHA/WHF Universal Definition of Myocardial Infarction *Circulation* 2007;116;2634–2653.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195

11. Neill W, Timmis GC, Bourdillon PD. A prospective randomized clinical trial of intracoronary streptokinase versus coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 314: 812–818.
12. Widimsky P, Budenisky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104
13. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13–20
14. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.
15. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–966.
16. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
17. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588
18. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2205–2217.
19. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, et al; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation (On-TIME), 2 study group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–546.
20. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.

21. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:422–430.
22. Thielmann M, Massoudy P, Neuhauser M, et al. Prognostic value of preoperative cardiac troponin I in patients undergoing emergency coronary artery bypass surgery with non-ST-elevation or STElevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114(Suppl I):I448–I453.
23. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, Ting W. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:115–119.
24. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery potency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary arteries) Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615–1622.
25. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR JR, et al. Link between angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1923–1928.
26. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts, et al: Trombolysis in myocardial infarction (TIMI) Trial, phase 1: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76: 142, 1987
27. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;28:12(1):60.
28. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995;44:855-8.
29. Russell CD, Petersen RN, Rao SP, et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol* 1998;275:E507-15.

30. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2005; 30; 96-102
31. Greulich S, Herzfeld de Wiza D, Preilowski S, Ding Z, Mueller H, et al. (2011) Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J Cell Mol Med* 15: 2399–2410.
32. Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J (2010) The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 14: 2223–2234.
33. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, et al. (2011) New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet* 12: 60.
34. Liu R, Wang X, Bu P (2011) Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 93: 21–25.
35. Pan HY, Guo L, Li Q (2010) Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88: 29–33.
36. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, et al. (2008) Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 57: 801–808.
37. Yan P, Liu D, Long M, Ren Y, Pang J, et al. (2011) Changes of Serum Omentin Levels and Relationship between Omentin and Adiponectin Concentrations in Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119: 257–263.
38. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, et al. (2010) Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 7: 27.
39. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, et al. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E1253–E1261.
40. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H (2012) Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-alpha-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 686: 116–123.

41. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, et al. (2008) Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 32: 810–815.
42. Iacobellis G, Willens HJ (2009) Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 22: 1311–1319.
43. Greulich S, Chen WJ, Maxhera B, et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies. *PLoS One*. 2013;8(3):e59697.
44. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, et al. (2010) Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 59: 3023–3031.
45. Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2011 Dec;219(2):811-4
46. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011.
47. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;393:668–72.
48. Matsuzawa Y. Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:35–42.
49. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:561–6.
50. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473–6.
51. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85–9.
52. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731–7.
53. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767–70.

54. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096–103.
55. Hye Jin Yoo, Soon Young Hwang, Ho Cheol Hong, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2011, 10:103
56. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernandez-Real JM: Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity* 2011, 19(8):1552-1559.
57. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM: Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med* 2011,28(10):1194-1200.
58. Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al: Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011, 32(7):873-878.
59. Xie H, Xie PL, Wu XP, et al: Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression. *Cardiovasc Res* 2011.
60. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappa B and stimulates kappa B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3257-65.
61. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes. *Vascul Pharmacol.* 2011 Mar-Jun;54(3-6):68-74. doi: 10.1016/j.vph.2011.03.005. Epub 2011 Mar 29.
62. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, et al. (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655–1661.
63. Huang SS, Huang PH, Chen YH, Chiang KH, Chen JW, Lin SJ et al. Association of adiponectin with future cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Mar 31;17(3): 2010 Mar 31;17(3):295-303. Epub 2010 Feb 26.

64. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Goch JH, et al. Value of blood adipose tissue hormones concentration--adiponectin, resistin and leptin in the prediction of major adverse cardiac events (MACE) in 1-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Aug;29(4):581-8.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ömer KARADUMAN'a ait "Serum Omentin-1 Seviyesinin Akut Miyokard Enfarktüsülü Hastalarda Transtorasik Ekokardiyografi Parametreleri ve Altı Aylık Majör İstenmeyen Kardiyovasküler Olaylar İle İlişkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kardiyoloji Anabilim Dalı**'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

17/01/2014

Başkan : Prof. Dr. Abdurrahman Çiçekhan



Üye : Prof. Dr. Ali Ergin



Üye : Prof. Dr. Farukhan Tapsakal



Üye : Prof. Dr. Ö. Naci Emirgülleri



Üye : Doç. Dr. Fatih Tanrıverdi

