



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ST YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSLÜ
HASTALARDA KAN ADİPONEKTİN DÜZEYİ

Dr. Feyza Cesur Çalık
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Necdet Akkuş

Mersin-2013



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ST YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSLÜ
HASTALARDA KAN ADİPONEKTİN DÜZEYİ

Dr. Feyza Cesur Çalık
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. M. Necdet Akkuş

Mersin-2013

TEŞEKKÜR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince beni teşvik edip yönlendiren ve çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayışını gördüğüm, yetişmemde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Gökhan Cin, Prof. Dr. Oben Döven, Prof. Dr. Ahmet Çamsarı, Prof. Dr. Dilek Çiçek Yılmaz, Doç.Dr. M. Necdet Akkuş, Doç. Dr. İ. Tür kay Özcan ve Yrd. Doç.Dr. A. Çelik'e teşekkür ederim.

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük katkı ve emeğini esirgemeyen, bu süreçte çoğu vaktini bana ayırıp, iyi yüreği ve sabrıyla bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. M. Necdet Akkuş'a sonsuz teşekkürlerimi, minnetimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık sürecimin zorlu ve sıkıntılı anlarında desteğini ve güler yüzünü esirgemeyen anjiyografi ünitesindeki hemşire ve personel dahil tüm kadroya, servis ve poliklinik hemşire ve sekreterlerine, yardımcı sağlık personeline, kardiyoloji kat sekreterleri Simla ve Zeliha hanıma, Ahmet Küçük'e ve birlikte çalışmış olduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca maddi ve manevi her türlü desteği ve fedakarlığı sağlayıp hayat stresimi ve yükümü azaltan canım annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim. Son olarak hayatımı anlamlandıran, şartlar ne olursa olsun desteğini, sevgisini ve güler yüzünü esirgemeyen, varlığıyla onur duyduğum sevgili eşim Dr. Mehmet Çalık'a ve mutluluğumu taçlandıran, dünyaya bıraktığım en anlamlı varlıklar olan biricik çocuklarım Efe ve Duru'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyza Cesur Çalık

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	6
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	9
ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Tanımı	9
Akut Miyokart İnfarktüsü Tipleri	10
Epidemiyoloji	11
Patofizyoloji	12
Risk Faktörleri	12
Major Risk Faktörleri	12
Değiştirilebilir Risk Faktörleri	13
Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol	13
Hipertansiyon	13
Diyabetes Mellitus	14
Sigara	14
Değiştirilimeyan Risk Faktörleri	14
Yaş ve Cinsiyet	14
Aile Öyküsü	15
Hayat Tarzı İlişkili Risk Faktörleri	15
Fiziksel İnaktivite	15
Obezite	15
Aterojenik Diyet	16
Yeni Risk Faktörleri	16
Lipid Risk Faktörleri	16
Trigliserit, Lipoprotein Artıkları ve Küçük LDL Partikülleri	16
Lipoprotein (a)	17
Lipid Dışı Yeni Risk Faktörleri	17
Homosistein	17
Trombojenik ve Hemostatik Faktörler	18

Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1	18
Fibrinojen	18
İnflamatuvar Markerlar	18
Yüksek Duyarlılıklı CRP	18
Adiponektin	19
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	26
TARTIŞMA	31
SONUÇ VE ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	55
ŞEKİLLER DİZİNİ	57
TABLolar DİZİNİ	58

ÖZET

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebebi olan koroner kalp hastalığı (KKH) için geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayan belirli bir oranda hasta vardır. Dolayısıyla bu hastalık için yeni risk faktörleri arayışı sürmektedir. Plazma adiponektin düşüklüğünün artmış KKH ve daha spesifik olarak akut miyokart infarktüsü (AMİ) riski ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Fakat aynı zamanda zıt sonuçları olan çalışmalar da vardır.

ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STYMİ) olan ve göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 12 saat içinde koroner anjiyografi uygulanmış 44 hastada (STYMİ grubu) plazma adiponektin seviyeleri ölçüldü ve 44 hastadan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Adiponektin düzeyi STYMİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($0,872\pm 0,208$ 'e karşın $2,299\pm 1,874$, $p < 0,0001$). Logistik regresyon analizi sonucunda düşük plazma adiponektin düzeyinin STYMİ için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıktı (Odds oranı (OR)= $0,023$; %95 güvenlik aralığı: $0,003 - 0,203$, $p=0,001$). STYMİ grubunun anterior, lateral ve inferior miyokart infarktüsü ve tek damar çok damar hastalığı alt-grupları arasında adiponektin seviyesinde anlamlı bir fark yoktu.

Adiponektin seviyesi ile Killip-Kimball skoru ve Gensini skoru arasında yapılan korelasyon analizlerinde ise anlamlı bir sonuç bulunmazken, zirve plazma troponin I seviyeleri arasında negatif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r= -0,30$; $p=0,045$).

Sonuç olarak bulgularımız, plazma adiponektin düşüklüğünün AMİ için bir risk faktörü olduğu görüşünü desteklemektedir. Ayrıca adiponektinin, zirve troponin seviyesi ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermesi düşüklüğünün derecesinin infarktüsün şiddeti ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Adiponektin, ST Elevasyonlu Miyokart infarktüsü, Koroner Kalp Hastalığı

ABSTRACT

Blood Adiponectin Levels In Patients With ST Elevation Myocardial Infarction

Coronary Heart Disease (CHD) is the leading cause of death world-wide, and there are a number of patients who present with this disease without any of its traditional risk factors. Accordingly, investigations to identify new risk factors are going on. There are studies suggesting that low plasma levels of adiponectin are associated with increased risk of CHD and specifically acute myocardial infarction (AMI). However, there are also studies with contradictory results.

In 44 consecutive patients with acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent coronary angiography within 12 hours after onset of chest pain (STEMI group) plasma adiponectin levels were measured and compared with 44 patients in control group. Adiponectin level was significantly lower in STEMI group compared with controls ($0,872\pm 0,208$ vs $2,299\pm 1,874$, $p < 0,0001$). Multivariable logistic regression analysis revealed that a low level adiponectin was an independent predictor of STEMI (Odds ratio [OR]= 0,023; confidence intervals: 0,003 - 0,203, $p=0,001$). Adiponectin level was not significantly different among anterior MI, lateral MI, and inferior MI sub-groups and between single-vessel and multi-vessels subgroups of STEMI group. A moderate negative correlation was detected between adiponectin and peak troponin I levels ($r = -0,30$; $p=0,045$) whereas the correlation analyses between adiponectin levels and Killip-Kimball score and Gensini score were not significant.

In conclusion, our results are consistent with the notion that a decreased plasma adiponectin level is a risk factor for AMI. In addition, our finding that adiponectin level is significantly and negatively correlated with peak troponin I levels suggesting that the degree of the decrease in adiponectin level may be associated with the severity of AMI.

Keywords: Adiponectin, ST elevation myocardial infarction, Coronary Heart Disease

GİRİŞ VE AMAÇ

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) yüksekliği, trigliserid yüksekliği (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü, HT, (DM), sigara, ileri yaş, erkek cinsiyet, ailede erken yaşta KKH öyküsü, obezite, fiziksel hareketsizlik ve aterojenik diyetin KKH riskini arttırdığı epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Bu risk faktörlerinin bir kısmının yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisiyle değiştirilebileceği ve bunun sonucunda KKH riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir. ¹

KKH tespit edilen hastaların %15-19 kadarında sigara, DM, HT ve dislipidemi (DL) yoktur. Yüzde 50 kadarında ise sadece bir risk faktörü bulunmaktadır.² KKH riski yüksek olan kişilerin tespit edilerek primer korumaya alınması, morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir. Bu nedenlerden dolayı KKH riskinin tespit edilmesinde yeni risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Fakat insanlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmaların bir kısmında adiponektin seviyesi ile KKH veya AKS (akut koroner sendrom) riski arasında anlamlı düzeyde bir ters ilişki bulunurken ³⁻⁷ bir kısmında ise bulunmamıştır.⁸⁻¹¹

Biz de bu çalışmamızda bu çelişkiyi test etmek amacı ile plazma adiponektin düzeyi ile ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü (STYMI) arasındaki ilişkiyi inceledik.

GENEL BİLGİLER

ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü

Tanım

Daha sensitif biyomarkerların ortaya çıkması ve görüntüleme tekniğindeki gelişmeler sonucunda daha kesin ve karşılaştırılabilir bir tanımlamaya ihtiyaç ortaya çıkmıştır. Miyokart infarktüsünü (Mİ) 2000 yılında The Joint European Society of Cardiology (ESC) / American College of Cardiology ortak komitesi tarafından yeniden tanımlamıştır.¹²

Bu tanımlamada biyokimyasal parametrelere yani kardiyak biyomarkerlerin yükselmesine ve Q dalgası gelişmesinden ziyade ST-T değişikliklerine daha fazla bir önem atfedilmiştir. Bundan dolayı STYMİ terimi ortaya çıkmıştır. Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA) ve World Health Federation 2007 yılında AMİ tanımında kardiyak troponinlerin 2000 yılındakine göre çok daha anlamlı olduğu bir güncelleme yaptı.¹³ Ayrıca AMİ'nün farklı tipleri tanımlandı. ESC AMİ'nün geniş kapsamlı tanımındaki son güncellemeyi 2012 yılında yaptı. Bu güncellemede V₂-V₃ hariç ardışık iki derivasyonda $\geq 0,1$ mV, V₂-V₃ derivasyonlarında ise < 40 yaş erkeklerde $\geq 0,25$ mV, ≥ 40 yaş erkeklerde 0,2 mV, kadınlarda 0,15 mV ST elevasyonu kriter olarak belirlendi.¹⁴ AMİ tanımı tablo 1'de özetlenmiştir.¹⁵

Akut Miyokart İnfarktüsü Tipleri

Akut Mİ tanımında yapılan güncellemelerde farklı tipler de tanımlanmıştır.¹⁵

Tip 1. Spontan Mİ

Koroner arterde trombus oluşumuyla sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü ile ilişkili Mİ.

Tip 2. İskemiye Sekonder Mİ

Oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki dengesizlik ile ilişkili Mİ.

Tip 3. Biyomarkerlar mevcut değilken ölümlle sonuçlanan Mİ

Miyokart iskemi semptomları ve tahmini EKG değişikliğinin olduğu kardiyak ölüm. Fakat ölüm biyomarkerlar mevcut değilken veya artış göstermeden meydana gelmiştir.

Tablo 1. Akut miyokart infarktüs tanımı

AMİ tanı kriterleri kardiyak biyomarkereardan en az birinin (özellikle troponin) referans değerin %99 'undan fazla artması veya düşmesi ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin birlikteliğini içerir.

- İskemi semptomları
- Yeni veya yeni olduğu düşünölen anlamlı ST-T değişikliği veya yeni gelişen sol dal bloğu
- Elektrokardiyogramda (EKG) patolojik Q dalgası gelişmesi
- Görüntöleme yöntemi ile ispatlanmış miyokart kaybı veya yeni gelişen duvar hareket bozukluğu
- Otopsi veya anjiyografide tanımlanmış intrakoronere trombüs

Tip 4a. Perkütan koroner müdahale ile ilişkili Mİ

- Bazal troponin değeri normal olan hastada troponinin 5 kat artması.
- Troponin değeri yüksek hastalarda troponinin %20'den fazla artışı.
- İskemi semptomları
- Yeni iskemik EKG değişikliği
- Anjiyografik veya görüntöleme ile kanıt

Tip 4b. Stent trombozu ilişkili Mİ

Koroner anjiyografi veya otopside stent trombozunun tespit edilmesi ve tüm kardiyak biyomarkerların referans değerinin %99'undan fazla artması veya düşmesi.

Tip 5. Koroner arter by-pass greftleme ile ilişkili Mİ

- Bazal troponin değeri normal olan hastalarda troponin değerinin 10 kat artması
- Yeni patolojik Q dalgası veya sol dal bloğu gelişimi
- Anjiyografik veya görüntüleme ile kanıt

Epidemiyoloji

KKH tüm dünyada ölümlerin en sık nedenidir. Her yıl 7 milyonun üzerinde insan bu hastalıktan dolayı ölmektedir.¹⁶ KKH sıklığının yaşlanan popülasyon, obezite, tip 2 DM ve metabolik sendrom artışı nedeniyle gelecekte de artması beklenmektedir.¹⁷ Öte yandan, STYMİ insidansı 1997 ile 2005 yılları arasında 100.000'den 121'e 77'ye gerilemiştir.¹⁸

Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde 1990'dan beri yürütülen Türk Eriskinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de iki milyon KKH bulunduğu ve bu sayının her yıl 90 bin civarında arttığı saptanmıştır. Kalp hastalığına bağlı ölümlerde ise son bir yılda 92 bin'i erkek 61 bin'i kadın olmak üzere toplam 153 bin kişinin hayatını kaybettiği tahmin ediliyor. TEK HARF çalışması erişkinlerimizde yıllık KKH mortalitesini erkeklerde %0,52, kadınlarda ise %0,32 olarak bulmuştur. Nedeni bilinen ölümler arasında KKH'na bağlı ölüm %42,5'lik bir pay ile bası çekmiş onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedeniyle ölümler izlemiştir.^{19,20}

STYMİ mortalitesi birçok faktörden etkilenmektedir. Bunlar arasında yaş, Killip sınıfı, tedavi gecikmesi, tedavinin şekli, önceki Mİ öyküsü, DM, renal yetmezlik, hasta koroner sayısı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yer almaktadır. Ulusal kayıtlara göre Avrupa ülkelerinde STYMİ geçiren hastalarda hastane mortalitesi %6 ila %14 arasında değişmektedir.²¹

Son birkaç çalışma reperfüzyon tedavisin, primer perkütan koroner girişimin, modern antitrombotik tedavinin daha fazla kullanılması ve sekonder önleyici tedaviler ile STYMI'nün akut ve uzun dönem mortalitesinin azaldığını vurgulamıştır.²²⁻²⁵

STYMI Patofizyolojisi

STYMI tanısında temel patofizyoloji ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür.²⁶ Koroner trombüslerin % 75'i plak rüptürü, % 25'i plak erozyonu şeklinde gerçekleşmektedir.²⁷ Rüptüre olan plaklar genellikle büyüktür, ama rüptüre olmadan önce anjiyografide ciddi olarak obstrüktif olmayabilirler. Böyle plaklar, artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonu (makrofajlar, T hücreleri, mast hücreleri), artmış neovaskülarite, daha az sayıda düz kas hücresi ve incelmış fibröz kapsül birlikte lipidden zengin olma eğilimindedirler. Bu özelliklere sahip plaklar hassas plaklar olarak adlandırılır.²⁷⁻²⁹

Plak erozyonunda ise altta yatan subendotel doku açığa çıkar, kollajen ve doku faktörüne maruz kalan plak yüzeyinde trombüs formasyonu oluşur. Bu plaklarda lipid çekirdeği yoktur, ama doku faktörü içeren düz kas hücreleri çok sayıdadır.³⁰ Plak erozyonları sigara içen genç hastalarda, diyabetiklerde ve kadınlarda daha fazla görülmektedir.^{27,31}

STYMI hastalarının çoğunda altta yatan neden aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkaçıcı trombüs oluşması şeklindedir.³²⁻³⁵

Risk Faktörleri

Major Risk Faktörleri

Framingham Kalp Çalışması asıl major risk faktörlerini, artmış LDL, azalmış HDL, artmış kan basıncı, sigara ve yaş olarak tanımlamıştır.^{36,37} Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program, NCEP) - Adult Treatment Panel III (Erişkin Tedavi Paneli, ATP III) hayat tarzı ilişkili 3

adet major risk faktörünü obezite, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyet olarak göstermiştir. Söz konusu risk faktörleri Tablo 2’de özetlenmiştir. ¹

Tablo 2. Major kardiyovasküler risk faktörleri

Major Kardiyovasküler Risk Faktörleri		
Değiştirilebilir	Değiştirilemez	Hayat Tarzı ilişkili
Artmış LDL-K	Yaş	Obezite
Azalmış HDL-K	Cinsiyet	Fiziksel inaktivite
HT	Aile öyküsü	Aterojenik diyet
DM		
Sigara		

Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

Total kolesterol (TK) ve LDL-K ile KKH arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardır.³⁸ Hem birincil hem de ikincil koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin KKH riskini azalttığını göstermiştir.³⁹ İkincil koruma amacıyla, statin ile aktif tedavi gören KKH ‘da mortalitenin azaldığını gösteren ilk büyük çalışma, İskandinavya Simvastatin Sürvi Çalışması’dır.⁴⁰

Hipertansiyon

HT ateroskleroz ve aterosklerozun en önemli klinik tablosu olan KKH için hem erkeklerde hem de kadınlarda güçlü bir risk faktörüdür.⁴¹ Pek çok çalışmada kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla sürekli ilişki gösterdiği ortaya konmuştur.⁴² HT insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DL, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birliktedir ve izole olarak populasyonun % 20'sinden daha azında gözlenir.⁴³

Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastaların %75-80 KKH nedeniyle ölmektedir.⁴⁴ DM'un KKH riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur.⁴⁵ Diyabetik hastaların endotel ve düz kas fonksiyonları belirgin şekilde bozulmuştur ve aterogeneizde kritik bir basamak olan lökosit adezyonu artmış görünmektedir.⁴⁶

Diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü KKH riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir.^{47,48}

Sigara

Birkaç çalışma sigaranın prematür KKH ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermiştir.⁴⁹⁻⁵² Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KKH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir.⁵³

Sigara dumanına pasif maruz kalma da endotel disfonksiyonu yapar ve KKH riskini artırır.⁵⁴ Aterosklerotik sürecin hızlanmasına ilaveten uzun süreli sigara içimi LDL oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sigara tüketimini takiben disfonksiyonel nitrik oksit biyosentezi ile bu son etki arasında direkt bağlantı kurulmuştur.^{55,56}

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş ve Cinsiyet

Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk çağında ortaya çıkar. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KKH için güçlü bir risk faktörüdür.⁵⁷ Kadınlar risk açısından erkekleri 10 yıl geriden takip ederler. Menopoz öncesi kadınlar KKH'dan erkeklere kıyasla korunurken menopoz sonrası östrojen seviyelerinin azalmasıyla risk her iki cinsiyette yavaş yavaş eşitlenmeye başlar.

Kadınlar, genellikle KKH klinik seyirinin her evresinde erkeklerden daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir.⁵⁸ Kadınlarda ileri yaşta görülen kardiyovasküler hastalık insidansında ve mortalitesindeki artış; LDL

seviyelerinin 60 yaş civarında artması, DM, HT gibi risk faktörlerinin eklenmesi, oral kontraseptif kullanımı ve artmış kilo ile ilişkilendirilmektedir.^{58,59}

Aile Öyküsü

Aile öyküsü KKH'nın en güçlü bağımsız risk faktörlerindedir. Birinci derece akrabalarında; erkeklerde 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi KKH bulunan bireylerin aile öyküsü pozitifdir. Bu bireylerde ateroskleroz gelişimi 1,3-1,6 kat artmaktadır.^{57,60}

Hayat Tarzı ile İlişkili Risk Faktörleri

Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite KKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Düzenli fiziksel aktivite; insulin duyarlılığını artırırken, kan basıncı ve lipid profilini düzenleyerek birçok risk faktörü üzerine etki gösterir. Endotel disfonksiyonu üzerine de olumlu etkileri vardır.⁶¹⁻⁶⁵

Haftada en az 4 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, orta siddette egzersiz önerilmektedir. Bu şekilde yapılan her türlü dinamik egzersiz, KKH riskini azaltmaktadır.⁶⁶

Obezite

Yağ dokusu hiperinsülinemi, insülin direnci, HT ve DL ile ilişkilidir.^{67,68} Obezite AHA tarafından KKH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır.⁶⁹ Obezite vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 veya daha yüksek olması olarak tanımlanır. VKİ 25–29,9 arasında olanlar fazla kilolu olarak kabul edilir. Framingham kalp çalışması obezitenin KKH için güçlü bir öngördürücü olduğunu ve bu riskin özellikle abdominal obezite ile arttığını göstermiştir.⁷⁰

NCEP-ATP III santral obezite ölçülerini erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm olarak belirlemiştir.¹ Bununla birlikte türk erkeklerinde 87 cm'lik, kadınlarında 83 cm'lik birer bel çevresi (yüksek metabolik sendrom riskinin eşlik ettiği) abdominal obezite olarak kabul edilmelidir.^{71,72}

TEKHARF 2001/02 yılı takibinin 30 yaşı aşkın kohortunda, >30 kg/m² olanların prevalansı, erkeklerde %25,3, kadınlarda %44,2 idi.⁷³

Aterojenik Diyet

Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, meyve ve sebzelerden yüksek, balık ve belli miktarda doymamış yağ içeren, lif içeriği zengin dengeli bir diyetin kardiyovasküler hastalıkları azalttığına dair birçok epidemiyolojik çalışma vardır.⁷⁴⁻⁷⁸

Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre Akdeniz tipi diyetin belirgin faydaları, aterojenik diyetin bağımsız ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada Akdeniz tipi diyet kullanan hastalarda kontrol grubuna göre tekrarlayan koroner olayların %65 azaldığı gösterilmiştir.⁶⁰

Yeni Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklarda yeni risk faktörleri tablo 3'te özetlenmiştir.⁷⁹

Tablo 3. Yeni risk faktörleri

Yeni Risk Faktörleri	
Lipid	Nonlipid
Trigliserit	Homosistein
Lipoprotein artıkları	Trombojenik/ Hemostatik Faktörler
Küçük LDL partikülleri	İnflamatuvar markerlar
Lipoprotein (a)	Bozulmuş açlık glukozu
Metabolik sendrom	Metabolik sendrom

Lipid Risk faktörleri

Trigliserit, Lipoprotein Artıkları ve Küçük LDL Partikülleri

Metanalizler TG'in aslında KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{80,81} Küçük LDL partiküllerinin büyük bir kısmı TG artışına yanıt

olarak şekillenir ve bu birkaç çalışmada artmış KKH riski ile ilişkilendirilir.⁸²⁻⁸⁴ TG normalde damar duvarında birikemezken trigliserit artışı ile birlikte TG içeriği zengin olan lipoproteinlerin miktarı artar. Bu yoğunluğu yüksek küçük LDL partikülleri kolayca damar duvarından geçer ve aterom plağını oluşturur. Ama bunların bağımsız şekilde KKH'nı ne derecede öngördüğü hala tartışmalıdır.⁸⁵ Bir çalışmada TG düzeylerinin >200 mg/dl olduğunda KKH riskinin arttığı gösterilmiştir.⁸⁶ NCEP-ATP III rutin pratikte küçük LDL partikül ölçümünü önermemektedir.¹

Lipoprotein (a)

Yapılan klinik ve anjiyografik çalışmalarda Lipoprotein (a) (Lp a) yüksekliğinin KKH gelişimi, yaygınlığı, miyokart infarktüsü ve inme için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.⁸⁷ Bu konuda güçlü pozitiflik gösteren çalışmalar kadar hiç ilişki göstermeyen çelişkili çalışma sonuçları da mevcuttur.⁸⁸⁻⁹⁰

Artmış serum Lp (a) seviyeleri prematüre KKH yüksek riski ile ilişkilidir.⁹¹⁻
⁹⁴ Lp (a) hem aterogeneze hem de trombogeneze katkıda bulunur.⁹⁵

Lp (a)'nın endotel üzerine plazminojen bağlanmasını engelleyerek veya plazminojen aktivatör inhibitörü sayısını arttırarak fibrinolizi engellediği veya doku faktörü yoluyla inhibitörünü inaktive ederek prokoagülan etkiye neden olduğu ileri sürülmektedir.^{96,97}

Lipid Dışı Yeni Risk Faktörleri

Homosistein

Günümüzde KKH'nın gelişimi ile artmış homosistein seviyeleri arasındaki ilişki bilinmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar için tanımlanan klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür.⁹⁸⁻¹⁰¹ Daha önceki çalışmalarda homosistein ve prematür KKH arasındaki ilişki gösterilmiştir.^{102,103} Bunun homosistein tarafından oluşturulan oksidatif hasara bağlı olduğu düşünülmektedir.¹⁰⁴

Framingham Kalp Çalışması'nda yaşlılarda; folat, B12 ve B6 vitaminin eksik alımlarının ve düşük serum seviyelerinin artmış homosistein seviyesi ile

ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁰⁵ Gürbüz ve ark. yaptığı çalışmada sigara içenlerde daha düşük folat seviyelerine rastlanmış ve sigara içimi ile homosistein düzeyleri arasında bulunan ilişki sigaranın folat üzerinden yaptığı etkiye bağlanmıştır.¹⁰⁶

Homosistein düzeylerinin ölçümü prematüre KKH açısından güçlü aile öyküsü olanlarda, başka predispozan risk faktörü olmadan stroke ve venöz tromboembolizmi olan seçilmiş vakalarda faydalı olabilir.¹⁰⁷

Trombojenik ve Hemostatik Faktörler

Plasminojen Aktivatör İnhibitör -1

Prospektif çalışmalarda artmış plasminojen aktivatör inhibitör-1 değerleri artmış miyokart infarktüs riski ile ilişkili bulunmuştur. İlginç olarak plasminojen aktivatör inhibitör-1 artışının insülin direnci, metabolik sendrom ve hipertrigliseridemi ile ilişkilidir.¹⁰⁸ Stockholm Heart Epidemiology Program vaka kontrol çalışmasında artmış doku plasminojen aktivatör/ plasminojen aktivatör inhibitör-1 kompleksinin rekürren miyokart infarktüsü ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁰⁹

Fibrinojen

Fibrinojen inflamasyon sürecinde artan bir akut faz reaktanıdır. Framingham kalp çalışmasında fibrinojen düzeyleri ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki, fibrinojenin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.¹¹⁰

İnflamatuvar Markerlar

Yüksek Duyarlılıklı CRP

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP); akut infeksiyon ve inflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir.¹¹¹⁻¹¹⁴

Koroner olayları belirlemede hs-CRP'nin güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Ortalama hs-CRP düzeylerine göre < 1,0 mg/L düşük, 1,0 – 3,0 mg/L orta ve >3,0 mg/L yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir.¹¹⁶

Ritker ve arkadaşları 27,939 sağlıklı kadını LDL kolesterol ve hs-CRP ölçümleri ile hs-CRP'nin kardiyovasküler olaylar için LDL kolesterol düzeyine oranla daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermişlerdir.¹¹⁷

hs-CRP düzeyini önemli derecede etkileyen başta VKİ olmak üzere sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, zorlu ekspirasyon volümü, alkol kullanımı, kan basıncı ve TG düzeyleri gibi faktörler vardır.^{118,119}

Adiponektin

Adiponektin yağ dokusundan sekrete edilen metabolizma düzenleyici antiinflamatuvar bir hormondur. Adiponektin konsantrasyonu obezite ile ters ilişki içindedir.¹²⁰ Yağ dokusu arttıkça adiponektin seviyesi azalmaktadır. Adiponektinin azalmış seviyelerinin obezite, metabolik sendrom, DM, HT ve aterosklerotik süreç ile ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir.^{7,121-123} Hipoadiponektinemi diyabetik hastalarda bağımsız olarak endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir.^{124,125} Hiperadiponektinemi ise diyabetik kardiyomiyopati için bir risk faktörüdür.¹²⁶

Düşük plazma adiponektin değerlerinin iskemik serebrovasküler hastalık ile pozitif ilişkisi de gösterilmiştir.¹²⁷ Karotis intima-media kalınlığının subklinik aterosklerozun işaretçisi ve gelecekteki Mİ ve inme için öngördürücü değeri olduğu daha önce gösterilmiştir.¹²⁸ Diyabetik ve sağlıklı vakalar arasında yapılan klinik bir kohort çalışmasında karotis intima-media kalınlığı ile adiponektin arasında ters ilişki gözlenmiştir.¹²⁹⁻¹³¹

Adiponektini kodlayan gen 3q27 kromozunda lokalize olup, bu lokus DM ve KKH'na yatkınlık ile ilişkilidir.¹³² Adiponektin reseptörleri Adipo R1 ve Adipo R2 bol miktarda monosit ve makrofajlardan tarafından üretilir.¹³³⁻¹³⁵ Her iki adiponektin reseptörü de ters membran şekline sahip olup, bir sitoplazmik NH₂ terminali ile kısa bir ekstraselüler COOH terminaline sahip yaklaşık 25 aminoasitten oluşur. Bu reseptörler karaciğer, iskelet kası ve endotel

hücrelerinde adenozin monofosfat kinaz, peroksizom proliferasyon aktivator reseptör- α ve P38 mitojen aktivator protein kinazı aktive eder.¹³⁶

Adiponektin kanda dolaşan 3 formu vardır: trimer (düşük moleküler ağırlıklı), hexamer (orta moleküler ağırlıklı) ve yüksek moleküler ağırlıklı (YMA) form.^{137,138} YMA adiponektin vasküler korumada total adiponektinden daha önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹³⁹⁻¹⁴² Adiponektin endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin üretimini azaltır ve endotel disfonksiyonu engeller.^{143,144} Adiponektin ayrıca vasküler düz kas hücrelerinde reseptör bağımsız proliferasyonu azaltır.¹⁴⁵ Son çalışmalar adiponektinin lipid birikimi ve makrofajlarda çöpçü reseptör üretimini azalttığı, makrofaj kutuplaşmasını tetiklediğini göstermiştir.¹⁴⁶ Adiponektin nitrik oksit salar, tümör nekrosis faktör- α ve interlökin 6 üretimini inhibe eder. İnterlökin-10 ve interlökin-1 β gibi antiinflamatuvar sitokinlerin sentezini stimüle eder.¹⁴⁷

Adiponektin; kültür endotel hücrelerinde yüksek glukoz ile uyarılmış reaktif oksijen türevleri, okside LDL ve palmitat üretimini inhibe eder.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Shibata ve ark. adiponektinin, infarkt sonrası miyokart hipertrofisi ve interstisyel fibrozisi inhibe ederek kardiyak koruma sağladığını göstermiştir.¹⁵¹ Kardiyomiyosit ve hayvan kültürlerinde adiponektinin apoptozu inhibe ettiği ve hücre ömrünü düzenlediği gösterilmiştir.¹⁵² İskemi reperfüzyon hasarı sırasında adiponektin eksikliği sonucu miyokart infarktüsü boyutunda ve miyokart apoptozunda artış ve kardiyak fonksiyonlarda kötüleşme gözlenir.^{152,153}

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2013 yılı Şubat ve Mayıs ayları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurmuş 18-80 yaş arası, son 12 saat içerisinde göğüs ağrısı başlamış ve STYMI tanısı ile koroner anjiyografi uygulanmış 44 hasta çalışma grubunu oluşturdu. STYMI tanısı; tipik göğüs ağrısı ≥ 20 dakika devam etmiş, V_2-V_3 derivasyonları hariç tüm derivasyonlarda ardışık $\geq 0,1$ mV ST elevasyonu, V_2-V_3 derivasyonlarında ise < 40 yaş erkeklerde $\geq 0,25$ mV, ≥ 40 yaş erkeklerde 0,2 mV, kadınlarda 0,15 mV ST elevasyonu olup kardiyak biyomarkerlardan en az birinin (özellikle troponin) referans değerinin %99 'undan fazla artmış olması olarak belirlendi. Kritik koroner darlık ≥ 70 , sol ana koroner arterde ≥ 50 olarak belirlendi. İnflamatuvar, sistemik hastalık, kanser ve immün sistem hastalıkları, akut enfeksiyonu olan hastalar ile MI öyküsü, başka bir kalp hastalığı ya da karaciğer hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Aynı tarihler arasında göğüs ağrısı şikayeti ile koroner anjiyografi uygulanmış ve bu tetkikte major epikardiyal bir damarda veya major dalında (>2 mm) önemli bir darlık olmayan (<50) kişiler arasından yaş ve cinsiyet yönlerinden benzer 44 kişilik bir kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışmaya alınan tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınarak fizik muayene yapıldı. Hastaların genel özellikleri (yaş, cinsiyet, HT, DM, DL, sigara, aile öyküsü, eski KKH) kaydedildi. Hastalar açken, hafif giysilerle tartıldı. Hastaların boy ve ağırlıkları tespit edilerek VKİ, boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile (ağırlık/boy², kg/m²) elde edildi. Hastaların kan basıncı ölçümleri 15 dakika istirahat sonrası, oturur iken, sağ koldan, tansiyon ölçümü 2 kez yapıldı. STYMI grubu Killip-Kimball¹⁵⁴ sınıflandırmasına göre ayrıldılar. Kalp yetersizliği bulgusu olmayanlar Killip I, akciğerlerde ralleri olanlar Killip II, akciğer ödemi tablosunda olanlar Killip III, kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar ise Killip IV olarak sınıflandırıldı (tablo 4).

Tablo 4. Killip-Kimball sınıflandırması

AMİ Sonrası Killip-Kimball Sınıflandırması		
Kiilip	Özellik	
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok	
II	Akciğerlerde raller, S ₃ galo ve jugüler venöz basınç artışı	
III	Akut pulmoner ödem	
IV	Kardiyojenik şok	

İ

Çalışmaya alınan tüm hastalara 6F kılıf ile femoral yoldan, 6F Judkins sol ve 6F Judkins sağ diagnostik kateterler ile koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi öncesinde hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Koroner darlığın anjiyografik şiddeti Gensini skoru ile belirlendi.¹⁵⁵ Lümen çapındaki daralma ekzantrik ve konsantrik lezyonların görünümüne göre %25, %50, %75, %90, %99, %100 şeklinde değerlendirilerek sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16, 32 şeklinde Gensini skorları verildi. Her ana vasküler segment beslediği miyokart alanının fonksiyonel önemine göre belirlenen rakamlarla çarpıldı. Sol ana koroner arter (left main coronary artery, LMCA) x 2,5, proksimal sol ön inen arter (left anterior descending artery, LAD) x 2,5, proksimal sol sirkumfleks arter (left circumflex artery, LCx) x 2,5, sağ koroner arter (right coronary artery, RCA), LAD distali, posterolateral arter ve optus marjinal arter x 1, diğer arterler x 0,5 ile çarpıldı. Ayrıca çalışma grubu hastaların tekli ya da çoklu damar hastalığına göre ayrıldı. Tek damar hastalığı, bir major koroner arterde en az %70 kritik darlık olması

şeklinde belirlendi. Çoklu damar hastalığı benzer şekilde birden fazla major koroner arterde en az %70, LMCA'da en az %50 kritik darlık şeklinde belirlendi.

Serum Adiponektin Tayini

Serum adiponektin düzeyleri, Human YMA Adiponectin/Acrp30 Immunoassay Quantikine®Elisa kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile tayin edildi.

Çalışma Prensibi

YMA - Adiponektin için özel bi monoklonal antikor mikropate üzerine önceden kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler kuyucuklara pipetlendi ve YMA adiponektin mevcut hareketsiz antikorla bağlanır. Bağlanmamış antikor – enzim çiftini uzaklaştırmak için yapılan yıkama sonrasında ilave edilen substrat ve stop solüsyonuyla oluşan rengin yoğunluğu 450 nm'de okundu.

Kit İçeriği

YMA Adiponectin Microplate, YMA Adiponectin Conjugate, YMA Adiponectin Standard, Assay Diluent RDIW, Calibrator Diluent RD6-61, Wash Buffer Concentrate, Color Reagent A, Color Reagent B, Stop Solution.

Örnek ve Reaktiflerin Hazırlanması

Serum Örnekleri

Calibrator Diluent RD6-61 İLE 1/100 oranında dilue edildi.

Wash Buffer –Yıkama Solüsyonu

20 ml konsantre wash buffer 500 ml distile su içinde sulandırıldı.

Subsrat Solüsyonu

Color Reagent A ve B çalışmadan 15 dk önce çalışılacak örnek sayısı kadar hesaplanıp eşit oranda karıştırıldı (bir kuyucuk için 200 µl).

YMA Adiponektin Standartlar

Standartlar (500 ng/ml, 250 ng/ml, 125 ng/ml, 62,5 ng/ml, 31,3 ng/ml, 15,6 ng/ml, 7,8 ng/ml, 3,9 ng/ml) Calibrator Diluent RD6-61 ile seri dilusyon yapılarak sulandırıldı.

Çalışma Prosedürü

1. Serum ve reaktifler kit içeriğinde belirtildiği şekilde hazırlandı.
2. Mikroplate'in her bir kuyucuğuna assay diluent RDW1'den 100 µl pipetlendi.
3. 30 dakika sonra 50 ul serum, standart ve kontroller pipetlendi ve plate oda ısısında 3 saat inkübasyona bırakıldı.
4. İnkübasyon sonrasında 3 defa yıkama yapıldı ve son yıkamada kurulama kağıdı ile fazla su alındı.
5. Yıkamadan sonra YMA adiponectin conjugate'dan 200 µl her bir kuyucuğa pipetlendi ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrasında yıkama işlemi tekrarlandı
7. 200 µl substrate solüsyonu her bir kuyucuğa pipetlendi ve 30 dakika oda ısısında ışıktan koruyarak inkübe edildi.
8. Son olarak 50 µl stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve 30 dakika içinde 450 nm'de plate okuyucu kullanarak plate okundu.
9. Sonuçlar konsantrasyona karşı çizilen optik dansite grafiğinden hesap yapılarak ng/ml olarak hesaplandı.

Çalışmamız Mersin Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığından 10/ 01/2013 tarihinde 2013/6 sayı numarası ile onay aldı.

İstatistiksel Yöntem

Devamlı değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Yaş, vücut kitle indeksi ve adiponektin düzeyi her iki grupta da normal dağılım gösteriyordu ve ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildiler. STMYİ grubunda Gensini skoru normal dağılım

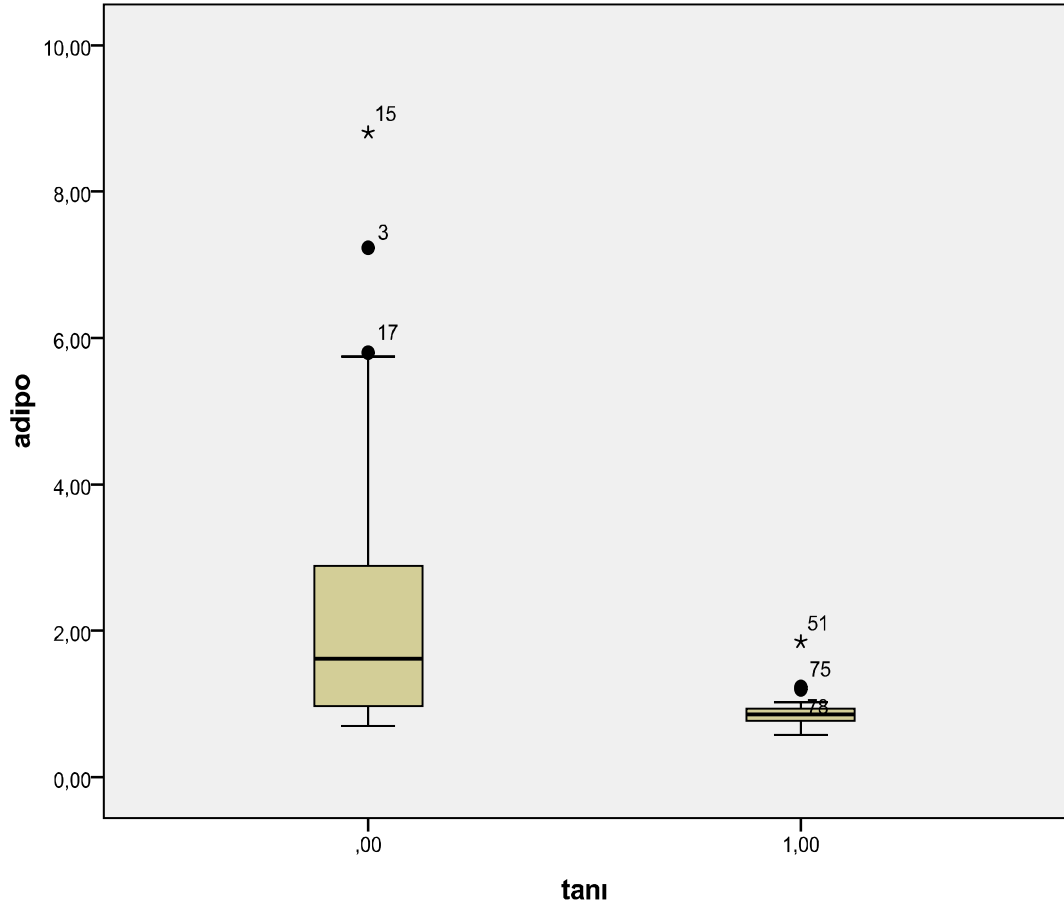
göstermiyordu ve median (25 ve 75 persantil) olarak ifade edildi Kategorik değişkenler ise n (%) olarak ifade edildiler. İki grup arasında karşılaştırmalarda devamlı değişkenler Student t testi ile kategorik değişkenler ise ki kare testi veya Fisher'in kesin testi ile karşılaştırıldılar. Adiponektin düzeyinin STYMI gelişmesinde bağımsız bir öngördürücü olup olmadığının belirlenmesi amacı ile yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde deneğin tanısı (STYMI veya normal koroner) bağımlı değişken, yaş, cinsiyet, sigara, adiponektin düzeyi, DM, HT, DL ve VKİ bağımsız değişkenler olarak yer aldılar. STYMI grubu içinde adiponektinin tek damar hastalığı çok damar hastalığı alt grupları ve inferior MI, lateral MI ve anterior MI alt grupları arasında karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Adiponektin seviyesi ile zirve troponin I seviyesi arasındaki korelasyon Pearson testi ile, Killip-Kimball skoru arasındaki korelasyon Kendal tau-b testi ile, Gensini skoru arasındaki ise Spearman testi ile araştırıldı. Tüm anlamlılık testleri iki yönlüydü. Yüzde 95 güvenlik aralığı (GA) 1'i içermediğinde odds oranı (OR) anlamlı olarak kabul edildi. Diğer testlerde ise 0,05'in altındaki bir p değeri anlamlı olarak kabul edildi. Analizler SPSS for Windows 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, ABD) ile yapıldı.

BULGULAR

Her iki grupta da hastaların 34'ü erkek (%77,3), 10'u (%22,7) kadındı (p: anlamlı değil [AD]). STYMİ grubunun yaş ortalaması $54,9 \pm 8,2$, normal koroner grubunun yaş ortalaması $54,6 \pm 8,9$ idi (p: AD). STYMİ grubundaki hastaların 4'ü (%9,1) hipertansif, 6'sı (%13,7) diyabetik, 7'si (%15,9) dislipidemikti; 2'sinde (%4,5) aile öyküsü pozitif; 7'si (%34,1) sigara kullanıyordu, 15' i (%34,1) obez iken 3'ünde (%6,8) KKH öyküsü vardı. Normal koroner grubunda hastaların ise 3'ü (%6,8) hipertansif, 4'ü (%9,1) diyabetik, 4'ü (%9,1) dislipidemik idi; 3'ünde (%6,8) aile öyküsü pozitif; 5'i (%11,4) sigara kullanıyordu; 12'si (%27,2) obez iken 3'ünde (%6,8) KKH öyküsü vardı. Bu iki grup arasında bu sayılmış olan özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma gruplarının genel özellikleri

	STYMİ (n =44)	Normal Koroner (n= 44)	p
Yaş(yıl)	54.9 ± 8,2	54.6 ± 8,9	AD
Cinsiyet (erkek)	34 (% 77,3)	34 (%77,3)	AD
HT	4 (%9,1)	3 (% 6,8)	AD
DM	6 (%13,7)	4 (%9,1)	AD
DL	7 (% 15,9)	4 (%9,1)	AD
Aile öyküsü	2 (%4,5)	3 (%6,8)	AD
Sigara	7 (%15,9)	5 (%11,4)	AD
Obezite	15(%34,1)	12 (%27,2)	AD
Eski KKH	3 (%6,8)	3 (%6,8)	AD



Şekil 1: STYMİ ve normal koroner gruplarında adiponektin düzeyi karşılaştırılması (0:normal koroner, 1: STYMİ)

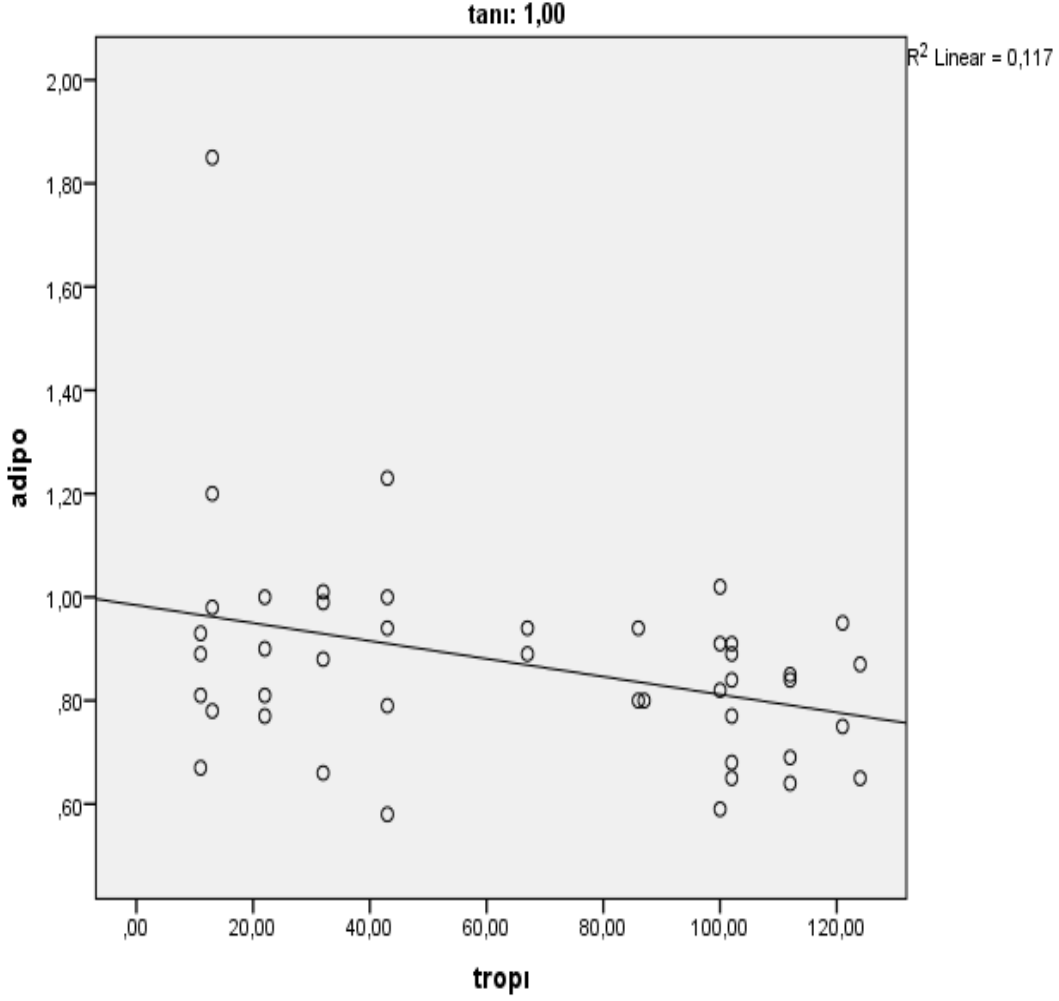
Çalışmamızda STYMİ grubunda plazma adiponektin düzeyi normal koroner grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($0,872 \pm 0,208$ 'e karşın $2,299 \pm 1,874$, $p < 0,0001$, Şekil 1).

İnfarktüs, hastaların 15'inde (%34,1) inferior, 3'ünde (%6,8) lateral ve 26'sında (%59,1) anterior yerleşimli idi. Killip-Kimball skoru 32 (%72,2) hastada I, 7(%15,9) hastada II, 3(%6,8) hastada III ve 2 (%4,5) hastada IV idi. Yirmi iki (%50) hastada tek damar ve 22 (%50) hastada çok damar hastalığı vardı. İnfarktüsten sorumlu damar 12 (%27,3) hastada RCA, 3 (%6,8) hastada LCx, 2 (%4,5) hastada sol ana koroner, 26 (%59,1) hastada LAD ve 1 (%2,3) hastada ise LİMA (sol meme arteri,left intermamarian artery) idi. STYMİ grubu içinde yapılan karşılaştırmalarda da tek damar- çok damar hastalığı ($p=AD$) ve inferior,

lateral ve anterior Mİ alt grupları arasında ($p=AD$) plazma adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Killip-Kimball skoru ve Gensini skoru ile yapılan korelasyon analizlerinde ise anlamlı bir sonuç elde edilmedi (sırasıyla $r= -0,17$; $p=AD$ ve $r= -0,21$, $p=AD$). (Tablo 6)

Tablo 6. STYMİ'lü hasta özellikleri

Killip-Kimball skoru			
I	32(%72,7)		
II	7(%15,9)		
III	3(%6,8)		
IV	2(%4,5)		
1 damar hastalığı	22(%50,0)		
Çok damar hastalığı	22(%50,0)		
Sorumlu damar			
RCA	12(%27,3)		
LCx	3(%6,8)		
Sol ana koroner	2(%4,5)		
LAD	26(%59,1)		
LİMA	1(%2,3)		
Mİ lokalizasyonu			
Inferior	15(%34,1)		
Lateral	3(%6,8)		
Anterior	26(%59,1)		
Gensini skoru	25,6(22,0;75,0)		



Şekil 2. Troponin I ve adiponektin seviyeleri arasındaki korelasyon

STYMİ grubunda plazma adiponektin seviyesi ile zirve troponin I seviyeleri arasında negatif yönde orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu. ($r = -0,30$; $p = 0,045$, Şekil 2).

Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonucunda serum adiponektin düzeyinin STYMİ için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıktı (Odds oranı (OR) = 0,023; %95 güvenlik aralığı = 0,003-0,203, $p = 0,001$). Diğer değişkenler (yaş, cinsiyet, DM, HT, HL, sigara, VKİ) ise bağımsız bir risk faktörü olarak istatistiksel anlamlı seviyelere ulaşmadı (Tablo 7).

STYMİ grubu ve kontrol grubu içinde kadın ve erkek alt grupları arasında adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (medyan ve 25 ve 75 persantil olarak ve sırasıyla 0,980 (0,910; 1,010)'a karşın

0,810 (0,685; 0,895), p= AD ve 2,350 (0,950; 3,160)'a karşın 1,480 (0,960; 2,585), p= AD).

Tablo 7. STYMi'nü etkileyen faktörlerin çok değişkenli logistik regresyon analizi

Faktör	Odds Oranı (OR)	%95 Güvenlik Aralığı (GA)	P
Yaş (yıl)	1,02	0,953-1,088	AD
Cinsiyet (erkek)	1,03	0,250-4,240	AD
Adiponektin	0,023	0,003-0,203	0,001
DM	0,57	0,054-6,137	AD
HT	0,12	0,003-4,312	AD
Sigara	0,75	0,132-4,205	AD
DL	0,28	0,033-2,432	AD
VKİ (kg/m²) (%obez)	1,06	0,891-1,257	AD

TARTIŞMA

Çalışmamızda STYMİ grubunda kontrol grubuna göre adiponektin kan seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca adiponektinin STYMİ için bağımsız bir öngördürücü olduğunu ve adiponektin ile zirve troponin I seviyesi arasında anlamlı bir negatif korelasyon da tespit ettik. Adiponektin glukoz ve lipit metabolizması, inflamasyon, endotel fonksiyonu ve trombogenez gibi ateroskleroz gelişimi ile ilgili birçok yolağı olumlu olarak etkilemekte olup KKH'ndan koruyucu bir etkiye sahip olma potansiyeli taşımaktadır. Adiponektinin'in patofizyolojik rolünün hem aterosklerotik plağın yükü ile, hem de plağın stabilitesi ve kompozisyonu ile ve trombosit aktivasyonu ile, dolayısıyla hem kronik KKH ile hem de AKS (akut koroner sendrom) ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir.^{156,157.} kaynaklarda derlenmiştir.

Fakat insanlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmaların bir kısmında adiponektin seviyesi ile KKH veya AKS riski arasında anlamlı düzeyde bir ters ilişki bulunurken³⁻⁷ bir kısmında ise bulunmamıştır.⁸⁻¹¹

Epidemiyolojik çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda olduğu gibi AKS geçirmekte olan hastalarda alınan kan örneklerinde adiponektin seviyesinin sağlıklı bireylerle veya stabil KKH olanlarla karşılaştırıldığı vaka-kontrol çalışmaların çoğunluğunda anlamlı bir düşüklük bulunurken¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ bir kısmında bulunmamıştır.^{161,162}

Bu tutarsız sonuçların analizlerde glukoz, HDL-K ve CRP gibi adiponektin ve KKH arasındaki yolda yer aldıkları düşünülen biyolojik belirteçler için aşırı düzeltmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Örneğin Lindsay ve ark.⁸ negatif sonuçlarının çalışma popülasyonlarında bozulmuş böbrek fonksiyonlu, DM'lu ve obez hasta oranlarının yüksek olmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Adiponektinin kreatinin klerensi ile ters korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.⁸ Lawlor ve ark. da⁹ benzer şekilde negatif sonuçlarının obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili olabileceğini, fakat henüz bilinmeyen bir faktörün de rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu iki çalışmadan farklı olarak Pischon ve ark.'nın³ 2004 yılında yayınlamış oldukları çalışmada erkeklerde plazma adiponektin ile Mİ riski arasında bulunmuş olan anlamlı bir ters ilişki; DM hikayesi, plazma hemoglobin A_{1c} ve CRP seviyeleri ile

çok değişkenli bir analize tabi tutulduktan sonra da yaklaşık olarak bir anlamlılık seviyesinde sebat etmiştir. Fakat HDL-K bu ilişkinin anlamlılık seviyesini istatistiksel olarak anlamlı kalmaya devam ettirmiş olmakla beraber bir miktar düşürmüştür.

AMİ gelişiminden hemen sonra plazmada adiponektin düşüşünün mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu düşüşün aterosklerotik plak rüptürü sonucu ortaya çıkabileceği düşünölmektedir. İnsan ve kemirgenlerde hasarlı damarlarda adiponektin tespit edilirken, sağlam damar duvarlarında tespit edilmemiştir.^{163,164}

Adiponektin'in rüptüre olmuş plaklarda birikmesi plazmadaki düşüşünün sebebi olabilir. Alternatif bir açıklama ise düşük adiponektine sahip kişilerde AMİ gelişmesinden önce inflamatuvar süreç hızlanmış olması şeklindedir. Bu sürecin aterosklerotik plak rüptürünü kolaylaştırdığı ve koroner trombüse yol açtığına inanılmaktadır. Adiponektin'in antiinflamatuvar ve anti-aterojenik özellikleri vardır. Antiinflamatuvar özelliği endotelin inflamatuvar cevabının düzenlenmesi¹⁶⁵ ve makrofajlarda tümör nekroz faktör- α ve interlökin-6 üretiminin baskılanması ve interlökin-10'un indüklenmesini içerir.¹⁶⁶ Adiponektin ayrıca hasarlı damar duvarına yapışır, subendotelial bölgede birikir ve makrofajların köpük hücrelerine değişmelerini ve vasküler düz hücre ve çoğalmasını ve göçünü baskılar.^{163,164}

Çalışmamızda ikinci bulgu çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile adiponektinin diğer risk faktörlerinden (yaş, cinsiyet, HT, DM, DL, sigara içme ve VKİ) bağımsız olarak STYMİ gelişmesi için bir öngördürücü olduğunun ortaya konmasıydı. Yukarıda da bahsedilmiş olduğu gibi adiponektin düzeyleri bu risk faktörleri ile önemli ilişki göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda bu ilişkiler sonucu bazen adiponektin KKH ve/veya AKS ilişkisi ortadan kalkmaktadır. Örneğin adiponektinin indirekt olarak insülinin glukoneogenez üzerine inhibe edici etkisini arttırdığı ve insulin rezistansını azalttığı göstermiştir.^{167,168} Dolayısıyla DM ve obezitede^{8,160,169-171} ve HT'da^{169,172,173} adiponektin düzeyleri düşük olarak bulunmaktadır. Chow ve ark. 2007 yılında, Imatoh ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmaları azalmış adiponektin kan düzeylerinin HT için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.^{172,173} DL'nin de adiponektin düzeylerini etkilediği gösterilmiştir.^{157, 160, 169-171}

Adiponektin düzeyleri ayrıca sigara içme¹⁷¹, yaş^{170,160,171} ve cinsiyetten¹⁷¹ de etkilenmektedir. Bizim çalışmamızda bu risk faktörlerine sahip olan vaka sayılarının az olmasından dolayı adiponektin düzeylerini risk faktörünün olduğu ve olmadığı deneklerde karşılaştırmadık. Fakat bu risk faktörlerinin bir kısmını (yaş, cinsiyet, HT, DM, DL, sigara içme ve VKİ) çok değişkenli regresyon analizine dahil ederek değerlendirdik.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı son bulgu plazma zirve troponin I seviyesi ile adiponektin seviyesi arasındaki negatif korelasyondur. Troponin I seviyesinin infarktüsün şiddetinin bir göstergesi olduğu bilinmektedir.^{174,175} Dolayısıyla bu bulgumuz adiponektin düşüklüğünün derecesinin infarktüs şiddeti ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu bulgumuzla uyumlu olmayan çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda bir kardiyovasküler hastalığın var olması durumunda yüksek adiponektin düzeylerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür^{176,177} Benzer şekilde Bigalke ve ark.¹⁷⁸ yaptığı çalışmada AKS hastalarında plazma leptin ve adiponektin değerlerinin, CRP ve troponin I ile pozitif korele olduğu gözlenmiştir. Michalewska-Wludarczyk ve ark.¹⁷⁹ yaptığı bir çalışmada ise plazma adiponektin düzeyi ile kardiyak belirteçler dolayısı ile infarkt genişliği arasında korelasyon bulunamamıştır. Adiponektinin bu paradoksal etkisi, Rothman ve Herder¹⁸⁰ tarafından "KKH olan hastalarda adiponektinin sistemik inflamasyona karşı yükseldiği" şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda plazma adiponektin düzeyleri ile Gensini skoru arasında korelasyon görülmemiştir. Oysa stabil angina pectoris hastalarında plazma adiponektin düzeyi ile Gensini skoru arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalar adiponektin düzeylerinin koroner darlığın şiddetini ön görmeye faydalı olabileceğini göstermişlerdir.¹⁸¹⁻¹⁸³ Bu bulgumuz dolaylı yollardan AKS ve stabil KKH'da adiponektin değişikliklerinin farklı mekanizmalarla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda STYMI'lı hastalarda plazma adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. İkinci bulgu olarak, adiponektinin STYMI için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Son olarak plazma adiponektin düzeyi ile troponin I arasındaki orta derecede negatif korelasyon gözlenmiştir. Biz adiponektin düzeylerinin, MI ve koroner darlık şiddetini öngörmede faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Expert Panel on Detection High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evolution and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001. (285);2486-2497.
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT. et al: Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA. 2003. (290);290-898.
3. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. Jama. 2004; 291:1730–1737.
4. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes. 2005; 54: 534–539.
5. Frystyk J, Berne C, Berglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 571–576.
6. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C, Lowel H. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 1369–1377
7. Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, Rimm EB: Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011, 219:322–329.
8. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, Yeh J, Best LG. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:e15–16.

9. Lawlor DA, Smith G. Davey, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5677–5683.
10. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2006; 114:623–629.
11. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S and Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:164-74.
12. J. S. Alpert, E. Antman, F. Apple et al. “Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction,” *European Heart Journal*, 2000; vol. 21, no. 18, pp. 1502–1513.
13. K.Thygesen, J. S. Alpert, H. D.White. “Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, vol. 28, no. 20, pp. 2525–2538, 2007.
14. K.Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe et al. “Third universal definition of myocardial infarction,” *European Heart Journal*, 2012; vol. 33, no. 20, pp. 2551–2567.
15. K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis et al. “How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care,” *European Heart Journal*, 2012; vol. 33, no. 18, pp. 2252–2257.
16. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.)
17. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997 (349): 1269-1276.
18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188–197)

- 19.** Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000; s.11-25.
- 20.** TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı. Onat A, Sansoy V, Soydan İ ve ark. Argos İletisim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Sirketi. Temmuz 2003, İstanbul
- 21.** Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–2293.
- 22.** Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–957.
- 23.** Mc Manus DD, Gore J, Yarzebski J et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124: 40–47.
- 24.** Jernberg T, Johanson P, Held C et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677–1684.
- 25.** Fox KA, Steg PG, Eagle KA et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892–1900
- 26.** Saffitz JE, Schwartz CJ. Coronary atherosclerosis and thrombosis underlying acute myocardial infarction. *Cardiol Clin.* 1987; 521–530
- 27.** Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
- 28.** Shah PK. Pathophysiology of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997;79: 790-2.
- 29.** Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med.* 1998; 3: 199-206.

- 30.** Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Eng J Med* 1997; 336:1312-14.
- 31.** Burke AP, Farb A, Malcom GT et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
- 32.** Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365–372.
- 33.** DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
- 34.** Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83. 361–366.
- 35.** Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355: 1627–1632.
- 36.** Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
- 37.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of CHD using risk factor categories. *Circulation* 1998;97: 1837–1847.
- 38.** Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Circulation*. 2001;104:1108-1113.
- 39.** Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM, ed. *Contemporary issues in cholesterol lowering: clinical and population aspects*. New York: Marcel Dekker; 1995. p.33-48.
- 40.** Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994. (344);1383-1389.

- 41.** Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment JAMA. 1996; 275:1571-1576.
- 42.** MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
- 43.** Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571
- 44.** Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U. S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1138.
- 45.** Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- 46.** Eckel RH, Wassef M, Chait A. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105:e138.
- 47.** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No.025215 September 2002.
- 48.** Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
- 49.** Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.

- 50.** McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT et al. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 95-106.
- 51.** Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 654-61.
- 52.** Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. *Chest* 1995; 108: 364-9
- 53.** US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease, A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983
- 54.** Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA*. 2001; 286:436.
- 55.** Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An invitro demonstrations in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2342.
- 56.** Tsuchiya M, Asada A, Kasahara E. Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma. *Circulation* 2002; 105:1155.
- 57.** İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Günes Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
- 58.** Jacobs A, Kelsey SF, Brooks MM et al. Outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*. 1998; 98:1279–1285.

- 59.** Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG et al. Cardiovascular disease in women. A statement from the policy conference of the European Society of the Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
- 60.** Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- 61.** Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 1998. (339);12-20.
- 62.** Henriksen EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol.* 2002. (93);788-796.
- 63.** Schmitz KH, Jacobs DR Jr, Hong CP, et al. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002. (26);1310-1316.
- 64.** Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effects of aerobic exercise on blood pressure: A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002. (136);493-503.
- 65.** Steward KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: Plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA.* 2002.(288);1622-1631.
- 66.** Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237.
- 67.** Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21: 697–738.
- 68.** Carr M, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2601–2607.

- 69.** Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
- 70.** Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S–209S.
- 71.** Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Can G: Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 182-90
- 72.** Onat A, Sarı İ, Hergenç G, Yazıcı M, Can G, Uyarel H, Sansoy V: Predictors of abdominal obesity and high susceptibility of cardiometabolic risk to its increments among Turkish women: a prospective populationbased study. *Metabolism* 2007;56: 348-56
- 73.** Onat A. Türkiye'de obezitenin kardiyovasküler hastalıklara etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arşv.* 2003; 31;273-82
- 74.** Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.*2002; 288(20):2569-78
- 75.** Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med.* 2000; 343(1): 16-22.
- 76.** Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(4):912-21
- 77.** Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003; 348:2599-608.
- 78.** Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction. Results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(4):604-11.

- 79.** Linton M. F, Fazio S.A Practical Approach to Risk Assessment to Prevent Coronary Artery Disease and Its Complications. *Am J Cardiol* 2003;92: 19i- 26i
- 80.** Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(suppl):7B–12B.
- 81.** Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19: A2–A11.
- 82.** Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for CHD risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
- 83.** Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, Fair JM, Krauss RM. Predominance of dense low-density lipoprotein particles predicts angiographic benefit of therapy in the Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996;94: 2146–2153.
- 84.** Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of CAD in men and women. *JAMA* 1996;276:875–881.
- 85.** Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Laakso M, Austin MA. LDL size and risk of CHD in elderly men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2742–2748.
- 86.** Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737
- 87.** Simon DI, Ezratty AM, Loscalzo J. Lipoprotein(a) and atherothrombosis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 8: 814-20.
- 88.** Gurewich V, Mittleman M. Lipoprotein(a) in coronary heart disease: is it a risk factor after all? *JAMA*. 1994;271:1025–1026.
- 89.** Barnathan ES. Has lipoprotein ‘little’ (a) shrunk? *JAMA*. 1993;270:2224–2225.

- 90.** Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:57U–66U.
- 91.** Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 434-9.
- 92.** Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990; 36: 20-3.
- 93.** Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. *JAMA* 1996; 276:544-8.
- 94.** Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2783-92.
- 95.** Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu AM. Lipoprotein (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240-5.
- 96.** Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al. Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood.* 2001. (98);2980.
- 97.** Buechler C, Ulrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood.* 2001. (97);981.
- 98.** Clarke R, Daly L, Robinson K et al: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.*1991;324: 1149-55
- 99.** Ueland PM, Refsum H, Brattström L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function.* New York NY. Marcel Dekker Inc, 1992; pp 183-236

- 100.** Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995; 274: 1049-57
- 101.** Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*.1996,27:517-27
- 102.** Guo H, Lee JD, Ueda T, Shan J, Wang J. Plasma Homocysteine Levels in Patients With Early Coronary Artery Stenosis and High Risk Factors. *Japanese Heart Journal* 2003; 44: 865-87.
- 103.** Pinto X, Vilaseca MA, Garcia-Giralt N, Ferrer I, Pala M, Meco JF, et al. Homocysteine and the MTHFR 677C->T allele in premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 24-30.
- 104.** Maron BA, Loscalzo J. Homocysteine. *Clin Lab Med* 2006; 26: 591-609.
- 105.** Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH: Vitamin status and intake as primary determinants of hyperhomocysteinemia in elderly population. *JAMA*.1993,273:2693-8
- 106.** Gürbüz M, Aydınlar A, İlçol Y, Gemici K, Ercan İ, Baran İ, Güllülü S, Cordan J: Homosisteinin Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığındaki Rolü, Lezyon Ağırlığı, B 12 Vitamini ve Folik Asit İle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:695-702
- 107.** Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49: 31–62
- 108.** Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and CAD. *N Engl J Med* 2000;342:1792–1801.
- 109.** Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, deFaire U. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent MI in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20: 2019–2023.

- 110.** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285(19):2481-5
- 111.** Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
- 112.** Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
- 113.** Venugopal SK, Devaraj S, Jialal I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. *Am J Pathol* 2005;166: 1265-71
- 114.** Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1112-3.
- 115.** Strong JP, Restrepo C, Guzman M. Coronary and aortic atherosclerosis in new Orleans: II. Comparison of lesions by age, sex and race. *Lab invest* 1978;39: 364-9
- 116.** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- 117.** Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- 118.** Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris

Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.

119. Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 664-7

120. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1930–5.

121. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16: 72–5.

122. Bays HE: Adiposopathy. *JAC* 2011; 57: 2461–2473.

123. Del Turco S, Navarra T, Gastaldelli A, Basta G: Protective role of adiponectin on endothelial dysfunction induced by AGEs: a clinical and experimental approach. *Microvasc Res* 2011; 82: 73–76.

124. Tan KC, Xu A, Chow WS et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 765–769.

125. Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y et al. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, 67: 276–281.

126. Mitsuhashi H, Yatsuya H, Tamakoshi K et al. Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Hypertension* 2007, 49: 1448–1454.

127. Jaleel A, Aqil S, Jaleel F, et al. Adiponectin and infarction size in subjects with and without cerebrovascular disease. *Neurosciences (Riyadh)* 2007, 14, 245-248.

128. Nichols WW, Pepine CJ, O'Rourke MF. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med* 1999, 340: 1762–1763.

- 129.** Nilsson PM, Engstrom G, Hedblad B, Frystyk J, Persson MM, Berglund G *et al.* Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance. *arterioscler thromb vasc biol* 2006;26(12):2758-62
- 130.** Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS *et al.* Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J ClinEndocrinol Metab* 2006, 91: 1677–1682.
- 131.** Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T *et al.* Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 4792–4796.
- 132.** Stumvoll M, Tschrutter O, Fritsche A, Staiger H, Renn W, Weisser M *et al.* Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51: 37–41.
- 133.** Nagashima M, Watanabe T, Terasaki Tomoyasu M, Nohtomi K, Kim-Kaneyama J, Miyazaki A, Hirano T. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia* 2011, 54, 2649–2659.
- 134.** Chinetti G, Zawadsk C, Fruchart J.C, Stael B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 314, 151–158.
- 135.** Xu G, Watanabe T, Iso Y *et al.* Preventive effects of heregulin- β_1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis. *Circ. Res.* 2009, 105, 500–510.
- 136.** Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005, 26: 439–451.
- 137.** Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, *et al.* Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003;278:9073 – 85.

- 138.** Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003;278:40352 – 63.
- 139.** Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of longterm clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100:569 – 74.
- 140.** Katsuki A, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, et al. Decreased high-molecular weight adiponectin-to- total adiponectin ratio in sera is associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006;29: 2327 – 8.
- 141.** Torigoe M, Matsui H, Ogawa Y, Murakami H, Murakami R, Cheng XW, et al. Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67: 276 – 81.
- 142.** Von Eynatten M, Humpert PM, Bluemm A, Lepper PM, Hamann A, Allolio B, et al. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2008;199:123 – 8
- 143.** G. Deng, Y. Long, Y.-R. Yu, and M.-R. Li, “Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway,” *International Journal of Obesity*, vol. 34, no. 1, pp. 165–171, 2010.
- 144.** J. Ran, X. Xiong, W. Liu et al. “Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy,” *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 88, no. 2, pp. 177–183, 2010.
- 145.** A. S. Pena, D. P. Belobrajdic, E. Wiltshire, R. Gent, C. Hirte, J. Couper. “Adiponectin relates to smooth muscle function and folate in obese children,” *International Journal of Pediatric Obesity*, vol. 5, no. 2, pp. 185–191, 2010.

- 146.** K. Ohashi, J. L. Parker, J. L. Parker, "Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, no. 9, pp. 6153–6160, 2010.
- 147.** Beltowski J, Jamroz Wiśniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*.2008; 8: 7- 46
- 148.** Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 315: 264–271.
- 149.** Ouedraogo R, Wu X, Xu SQ, Fuchsel L, Motoshima H, Mahadev Ket *al.* Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes* 2006, 55: 1840–1846.
- 150.** Plant S, Shand B, Elder P, Scott R (2008). Adiponectin attenuates endothelial dysfunction induced by oxidised low-density lipoproteins. *Diab Vasc Dis Res* 5: 102–108.
- 151.** Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med*. 2004; 10: 1384-1389
- 152.** Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia / reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2006, 115: 1408–1416.
- 153.** Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K *et al.* Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005, 11: 1096–1103.
- 154.** Killip and Kimball: *American Journal of Cardiology* 1967; 20: 457-64
- 155.** Gensini GG. *Coronary Arteriography*. Mount. Kisco, New York Futura Publishing Co ; 1975.

- 156.** Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Journal of the College of Cardiology*.2011;57: 761-770.
- 157.** Pischon T. Adiponectin: a biomarker of obesity? *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2008; 2: 150–155.
- 158.** Wolk R, Berger P, Lennon RS, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. *Eur Heart J*.2007 Feb; 28(3): 292-8
- 159.** Shojaie M, Sotoodah A and Shafaie G. Is adiponectin associated with acute myocardial infarction in Iranian non obese patients? *Lipids in Health and Disease* 2009. 28;8: 17
- 160.** Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004 May;90(5):528-33.
- 161.** Stejskal D, Bartek J. Adiponectin in patients with various stages of coronary heart disease – comparison of its concentration in coronary arteries and peripheral venous circulation. *Biomed Papers* 2003; 147: 161-6.
- 162.** Michalewska-Wludarczyk A, Kazmierski M, Pawlowski T, Mroz I, Wojakowski W, Tendera M. Plasma adiponectin in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention *Kardiol Pol* 2010; 68: 11-20
- 163.** Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32: 47–50.
- 164.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057–63.
- 165.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.

- 166.** Wulster-Radcliffe M, Ajuwon K, Wang J, et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924-9.
- 167.** Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001; 50: 1126–1133.
- 168.** Shin MJ, Lee JH, Jang Y et al. Insulin resistance, adipokines, and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients: leptin as an 8-epi-prostaglandin F₂α determinant. *Metabolism*, 2006; 55: 918–922.
- 169.** Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *European Heart Journal* (2006) 27, 2300–2309
- 170.** Wilson S.R, Sabatine M.S, Wiviott S.D et al. Assessment of adiponectin and the risk of recurrent cardiovascular events in patients presenting with an acute coronary syndrome: Observations from the Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Trial–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT–TIMI 22) *Am Heart J* 2011;161:1147-1155.
- 171.** Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors *Int Heart J* 2011; 52: 17-22.
- 172.** Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH *et al.* Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension* 2007, 49: 1455–1461
- 173.** Imatoh T, Miyazaki M, Momose Y, Tanihara S, Une H. Adiponectin levels associated with the development of hypertension: a prospective study. *Hypertens Res* 2008;31: 229–233.
- 174.** Chia S, Senatore F, Raffel OC, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after

primary percutaneous coronary intervention for ST segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1: 415-423.

175. Roe MT, Peterson ED, Li Y, et al. Relationship between risk stratification by cardiac troponin level and adherence to guidelines for non-ST-segment acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2005;165:1870-1876.

176. Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, Seelhorst U, Winkelmann BR, Tiran B, Boehm BO, Marz W. Adiponectin and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4277–4286.

177. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Sinning C, Tzikas S, Keller T, Genth-Zotz S, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the Athero-Gene study. *Eur Heart J* 2008;29: 649–657.

178. Bigalke B, Stellos K, Geisler T et al. High Plasma Levels of Adipocytokines are Associated with Platelet Activation in Patients with Coronary Artery Disease. *Platelets* 2010;21(1):11-9.

179. Michalewska-Wludarczyk A, Kazmierski M, Pawlowski T. et al. Plasma adiponectin in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol* 2010; 68: 11-20.

180. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.

181. Hara K, Yamauchi T, Imai Y et al. Reduced Adiponectin Level is Associated with Severity of Coronary Artery Disease. *Int Heart* 2007;48: 149-153.

182. Selçuk M.T, Selçuk H, Temizhan A ve ark. Impact of Plasma Adiponectin Levels to Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome. *Coronary Artery Disease* 2008;19: 79-84.

183. Dursunoğlu D, Göksoy H, Öztürk M, Rota S. Koroner Arter Hastalarında CRP, Adiponektin ve Gensini Skoru Arasındaki İlişki. Anadolu Kardiyol Derg. 2011;11: 195-200.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
AMİ	: Akut Miyokart İnfarktüsü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
STYMI	: ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü
HT	: Hipertansiyon
DL	: Dislipidemi
DM	: Diyabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
Mİ	: Miyokart İnfarktüsü
LDL- K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
TG	: Trigliserit
HDL- K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
ESC	: European Society of Cardiology
AHA	: American Heart Association
EKG	: Elektrokardiyogram
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
NCEP	: National cholesterol education program
ATP III	: Adult Treatment Panel III
TK	: Total Kolesterol
ADA	: American Diabetes Association
Lp (a)	: Lipoprotein a
Hs-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C- Reaktif Protein
YMA	: Yüksek Molekül Ağırlıklı
LMCA	: Left Main Coronary Artery
LAD	: Left Anterior Decending Artery
LCx	: Left Circumflex Artery
RCA	: Right Coronary Artery
LİMA	: Left İntermamarian Artery
AD	: Anlamlı Değil

SD : Standart Sapma
GA : Güvenli Aralık
OR : Odds Oranı
BNP : Brain Natriüretik Peptid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. STYMI ve normal koroner gruplarında adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması	27
Şekil 2. Troponin I ve adiponektin seviyeleri arasındaki korelasyon	29

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. Akut miyokart infarktüs tanımı	10
Tablo 2. Major kardiyovasküler risk faktörleri	13
Tablo 3. Yeni risk faktörleri	16
Tablo 4. Killip- Kimball sınıflandırması	22
Tablo 5. Çalışma gruplarının genel özellikleri	26
Tablo 6. STYMI'ü hasta özellikleri	28
Tablo 7. STYMI'nü etkileyen faktörlerin çok değişkenli logistik regresyon analizi	30

