

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLARDA, KLİNİK VE ANJİYOGRFİK
RİSK SKORLARI İLE OMENTİN-1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ADEM UZUN

SAMSUN 2013

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROMLARDA, KLİNİK VE ANJİYOGRFİK
RİSK SKORLARI İLE OMENTİN-1 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ADEM UZUN**

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. KORHAN SOYLU

SAMSUN 2013

TEŞEKKÜR

5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince, bilgi birikimlerini ve tecrübelerini sonuna kadar istifademize sunan değerli hocalarım Prof. Dr Özcan Yılmaz' a, Prof. Dr. Mahmut Şahin' e, Doç. Dr. Sabri Demircan' a, Doç. Dr. Okan Gülel' e, Yrd. Doç. Dr. Murat Meriç' e, Yrd. Doç. Dr. Halit Zengin' e ve Yrd. Doç. Dr. Serkan Yüksel'e, özellikle asistanlık ve tez çalışmam sırasındaki büyük katkı ve desteklerinden dolayı danışman hocam Yrd Doç. Dr. Korhan SOYLU' ya, uzmanlık eğitim süresince çalıştığım bütün asistan doktor ve personel arkadaşlarıma,

Benim bu günlere gelmeme vesile olan aileme ve değerli büyüklerime,

Son olarak da, bu sıkıntılı süreçte kahrımı çeken ve bana hep destek olan sevgili eşime,

Emeği geçen herkese...

Canı gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

DR. ADEM UZUN

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
İÇ KAPAK	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	I-III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII- VIII
ABSTRACT	IX-X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1- 4
2. GENEL BİLGİLER	5-43
2.1. Kan damarının yapısı	5
2.2. Ateroskleroz	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Aterosklerozun histopatolojisi	7-8
2.2.2.1. Yağlı çizgilenmeler	8
2.2.2.2. Aterosklerotik plaklar	9
2.2.2.3. Komplike lezyonlar	9
2.2.3. Endotel disfonksiyonu ve aterogenez	10
2.2.4. Ateroskleroza yatkınlık	11
2.2.5. Remodelling ve stenoz	12
2.3. Akut Koroner Sendromlar	12
2.3.1. Akut Koroner Sendromların tanımı ve sınıflandırılması	12
2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTE-AKS) Tanım ve sınıflandırma	13
2.3.3. ST segment Elavasyonlu miyokard infarktüsü	14
2.3.4. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi	15
2.3.5. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	15
2.3.5.1. Endotelial disfonksiyon ve Akut Koroner sendromlar	16
2.3.5.2. Hızlandırılmış ateroskleroz	16
2.3.5.3. Sekonder mekanizmalar	16

2.3.5.4. Miyokardiyal hasar	17
2.3.6. Tanı ve Risk değerlendirmesi	17
2.3.6.1. Klinik Başvuru ve hikaye	17-18
2.3.6.2. Tanı Araçları	20
2.3.6.2.1.Fizik muayene	20
2.3.6.2.2.Elektrokardiografi	21-22
2.3.6.2.3.Biyokimyasal belirteçler	22
2.3.6.2.3.1. Miyokardiyal hasar belirteçleri	22
2.3.6.2.3.2. İnflamatuar aktivite belirteçleri	23
2.3.6.2.3.3. Nörohümorale aktivasyon belirteçleri	23
2.3.6.2.3.4. Böbrek fonksiyon belirteçleri	24
2.3.6.2.3.5. Diğer biyokimyasal belirteçler	24
2.3.6.2.3.6. Yeni biyolojik belirteçler	24
2.3.6.2.4. Egzersis testi	25
2.3.6.2.5. Ekokardiyografi	25
2.3.6.2.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	26
2.3.6.2.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner anjiyografi	26
2.3.6.2.8. Konvansiyonel Koroner anjiyografi	27
2.3.7. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar	27
2.3.7.1. SYNTAX skora sistemi	27
2.3.7.2. GENSİNİ skora sistemi	28
2.3.8. Risk Değerlendirmesi	28
2.3.8.1. ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri	36
2.3.8.2. Strateji Seçimi	36-37
2.3.8.2.1. Konservatif strateji	37
2.3.8.2.2. Acil invazif strateji	37
2.3.8.2.3. Erken invazif strateji	37
2.4. Omentin-1 molekülü	38-43
2.4.1. Omentin-1 molekülünün genel özellikleri	38
2.4.2. Omentin-1 molekülünün etki mekanizmaları	39
2.4.3. Omentin-1 molekülü ile Koroner arter fizyolojisinin ilişkisi	40-41

2.4.4. İskemik Kalp Hastalığı için bir risk belirteci olarak Omentin-1	42-43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43-47
3.1. Hasta seçimi	43
3.1.1. Klinik Tanımlamalar	43
3.1.1.1. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlar	43
3.1.1.2. Normal koroner grubu hastalar	44
3.2. Hastaların risk sınıfının belirlenmesi	44
3.3. Koroner Arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyetinin belirlenmesi	44-45
3.3.1. Koroner anjiyografi	44
3.3.2. SYNTAX skorlaması	45
3.3.3. GENSİNİ skorlaması	45
3.4. Ekokardiyografik değerlendirme	45
3.5. Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü	46-47
3.5.1. hsCRP ve lipit parametreleri ölçümü	46
3.5.2. Omentin-1' in alınması ve saklanması	46
3.5.2.1. Omentin-1 ölçümü	46
3.6. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR	48-56
5. TARTIŞMA	57-64
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	66-85

TABLO LİSTESİ**SAYFA NO**

Tablo 1: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti angina pektoris sınıflaması	19
Tablo 2: Kararsız angina Braunwald sınıflaması	20
Tablo 3: SYNTAX skorlama sistemi (segment baskınlık durumu)	29
Tablo 4: SYNTAX skorlama sistemi(lezyonun karakteristik özelliği)	31
Tablo 5: AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri	32-33
Tablo 6: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	33
Tablo 7: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	34
Tablo 8: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	34-35
Tablo 9: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	50
Tablo 10: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının, KAH risk faktörleri dışındaki parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 11: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin omentin-1 ile koralasyon analizi	53
Tablo 12: Tüm olguların (n:57), KAH ve KAH dışı özelliklerinin omentin-1 ile karşılaştırılması	56

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil 1: Arteriyel damarın yapısı	6
Şekil 2: Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi	10
Şekil 3: Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu	11
Şekil 4: SYNTAX skora sistemi	30
Şekil 5: NSTEMI-AKS ve normal koroner arter gruplarının omentin-1 düzeylerinin karşılaştırılması	52
Şekil 6: NSTEMI-AKS hasta grubunun SYNTAX skorlarının omentin-1 düzeyleri ile karşılaştırılması	54
Şekil 7: NSTEMI-AKS hasta grubunun GENSINI skorlarının omentin-1 düzeyleri ile karşılaştırılması	55
Şekil 8: Tüm olguların omentin-1 düzeyleri ile hsCRP 'nin karşılaştırılması	57

KISALTMALAR

AKS	:Akut Koroner Sendrom
AKŞ	:Açlık kan şekeri
EKG	:Elektrokardiyografi
ENOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
HDL-K	:Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HOMA	:Homeostazis model assensment indeksi
HsCRP	:Yüksek duyarlıklı C- reaktif protein
KABG	:Koroner arter bay-pass greftleme
KAG	:Koroner anjiyografi
KAH	:Koroner arter hastalığı
LBBB	:Sol dal bloğu
LDL-K	:Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LV	:Sol ventrikül
LVEF	:Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Mİ	:Miyokart enfarktüsü
NO	:Nitrik oksit
NSTE-AKS	:ST yükselmesiz akut koroner sendromlar
NSTEMI	:ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü
PKG	:Perkütan koroner girişim
STE-AKS	:ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
T2DM	:Tip 2 Diyabetes mellitus
VKİ	:Vücut kitle indeksi

ÖZET

Amaç: Koroner ateroskleroz yaygınlığı, ciddiyeti ve taşıdığı trombotik yük sonucunda farklı kliniklere ve sonuçlara yol açabilmektedir. Daha önceki çalışmalarda serum omentin-1 düzeyleri ile ateroslerotik kalp hastalıkları ve Akut Koroner Sendrom arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar (NSTE-AKS) da, serum omentin-1 düzeylerinin klinik ve anjiyografik risk skorları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Aralık 2012 –Haziran 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na başvuran, ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu (NSTE-AKS) hastalar ile elektif koroner anjiyografi yapılmış ve koroner aterosklerotik darlık saptanamayan gönüllüler dahil edildi. Klinik, elektrokardiyografik ve kardiyak markerların değerlendirmesi neticesinde NSTE-AKS tanısı alan hastalar grup I (n=32), elektif koroner anjiyosunda normal koroner saptanan gönüllüler ise grup II (n=25) olarak ayrıldı.

Hastaların kliniğe kabulü sırasında TIMI ve GRACE risk skorları hesaplanarak kaydedildi. Serum omentin-1 düzeyi ve lipit parametreleri için venöz kan örnekleme yapıldı. Koroner anjiyografi sonrası SYNTAX ve GENSİNİ skorları hesaplanarak kaydedildi. Ardından serum omentin-1 düzeyleri, klinik ve anjiyografik risk skorları ile karşılaştırıldı. İstatistiki test olarak nominal dağılıma uyan verilerde parametrik varyasyon analizi, nominal dağılıma uymayan verilerde nonparametrik Mann -Witney U testi ve Spearman' s korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Serum Omentin-1 düzeyleri ve high sensitive CRP açısından karşılaştırma yapıldığında, hasta grubundaki Omentin-1 düzeylerinin (ng/ ml), kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü (6.5 ± 5.0 'a karşın 51.3 ± 92.0 , $p<0,001$). Ayrıca hasta grubundaki hsCRP düzeyleri (ng/ml), kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (12.7 ± 13.3 'e karşın 3.8 ± 10.9 , $p<0,001$). Klinik risk skorlaması amacıyla kullanılan TIMI ($p<0.001$) ve GRACE ($p=0.004$) risk skorları için karşılaştırma yapıldığında hasta grup lehine, pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve lezyon kompleksitesini gösteren GENSİNİ ve SYNTAX skorları

da, hasta grupta beklendiği Şekilde daha yüksek olarak saptandı (P<0.001). Serum omentin-1 düzeyleri ile klinik risk skorları karşılaştırıldığında, NSTEMI-AKS grupta TIMI risk skoru ile Omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu görüldü (r=-0.369, P=0.038). GRACE risk skoru ile Omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (P>0.05). Yine serum omentin-1 düzeyleri anjiyografik risk skorlarıyla karşılaştırıldığında hasta grupta SYNTAX (r= -0.402, p=0.023) ve GENSINI (r= -0.369, p= 0.038) skorları ile kandaki Omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyonun olduğunu gördük.

Sonuç: Serum omentin-1 düzeyleri, koroner arter hastalığı ve Akut Koroner Sendrom ile ilişkilidir. Klinik risk skorları yüksekliği ile serum omentin-1 düzeyleri arasında ilişki gözlenmiŐtir. Anjiyografik risk skorları yüksekliği ile serum omentin-1 düzeyleri arasında ilişki mevcuttur. Klinik ve anjiyografik risk skorları ykseldike serum omentin-1 düzeyleri azalmaktadır. Dolayısıyla AKS'de ki klinik ve anjiyografik risk skorları ile de ilişkilidir.

Anahtar sözcükler: Akut koroner sendrom, TIMI, GRACE, SYNTAX, Serum omentini

SUMMARY

Aim: The prevalence of coronary atherosclerosis may lead to different clinics and consequences by reason of its severity and thrombotic burden. In previous studies, the relation between heart diseases and acute coronary syndrome have been evaluated together with serum omentin-1 levels. In our study, the relationship between serum omentin-1 levels with clinical and angiographic risk scores have been examined on non-ST elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS).

Materials & Methods: Patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) and volunteers with selective coronary angiography but showed no sign of coronary atherosclerotic stenosis admitted to Ondokuz Mayıs University School of Medicine Emergency Department from December 2012 to June 2013 were included in the study. As a result of clinical, electrocardiographic and cardiac markers, patients with the diagnosis of NSTE-ACS were separated as group I (n=32) and volunteers with normal coronary on their elective coronary angiography as group II (n=25). TIMI and GRACE risk scores of patients were calculated and recorded during their admission to the clinic. Venous blood sampling had been done for serum omentin-1 levels and lipid parameters. SYNTAX and GENSINI scores were calculated and recorded after coronary angiography. Then serum omentin-1 levels were compared with clinical and angiographic risk scores. As statistical tests; parametric variation analysis had been used on the data matching the nominal distribution, on the other hand, non-parametric Mann-Witney U test and Spearman's correlation had been used on the data that were incompatible with the nominal distribution. Significance level was considered to be $P < 0.05$.

Results: Omentin-1 levels (ng/ml) of patient group had been found remarkably lower than the control group when they were compared in terms of serum omentin-1 levels and high sensitive CRP (hsCRP) (6.5 ± 5.0 in patient group, 51.3 ± 92.0 in control group, $p < 0.001$). Additionally, hsCRP levels (ng/ml) of patient group were significantly higher than the control group (12.7 ± 13.3 in patient group, 3.8 ± 10.9 in control group, $p < 0.001$). When the comparison had been done for TIMI ($P < 0.001$) ve GRACE ($P = 0.004$) risk scores with the aim of clinical risk scoring, a significant positive correlation was found in favor of the patient group. As was to be expected, GENSINI and SYNTAX scores which show the

prevalance of coronary artery disease and lesion complexity were also determined in high levels in the patient group ($P < 0.001$). When the comparison had been done in terms of serum omentin-1 levels and clinical risk scores, a significant negative correlation was seen between TIMI risk scores and omentin-1 levels in NSTEMI-ACS group ($r = -0.369$, $P = 0.038$). There was not a significant correlation determined between GRACE risk scores and omentin-1 levels ($P > 0.05$). We also found that there was a significant negative correlation between SYNTAX ($r = -0.402$, $p = 0.023$) and GENSINI ($r = -0.369$, $p = 0.038$) scores with omentin-1 levels in the blood when a comparison had been done in terms of serum omentin-1 levels and angiographic risk scores in patient group.

Conclusion: Serum omentin-1 levels are associated with coronary artery disease and acute coronary syndrome. The correlation between high level of clinical risk scores and serum omentin-1 levels has been observed. There is correlation between high level of angiographic risk scores and serum omentin-1 levels. While the clinical and angiographic risk scores become higher, serum omentin-1 levels are decreased. Therefore, it is also associated with the clinical and angiographic risk score in ACS.

Keywords: Acute coronary syndrome, TIMI, GRACE, SYNTAX, Serum omentin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve bu durumun 2020 yılına kadar değişmemesi beklenmektedir (1). Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir (2).

KAH' ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Akut koroner sendromlar (AKS) koroner arter hastalığının manifestasyonları arasında, oldukça geniş ve heterojen bir alt grubu oluşturmaktadır.

AKS' ler, tedavi yaklaşımı, mortalite oranları ve klinik riskin farklılıklar göstermesi nedeniyle, miyokart hasarının biyokimyasal göstergeleri ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere göre ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonsuz Miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anginadan oluşan alt gruplara ayrılmıştır (3).

AKS' lerdeki temel patofizyolojik mekanizmanın, patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemlere dayanılarak, koroner aterosklerotik plağın ani rüptürü veya erozyonu ve ardından trombosit agregasyonu ile rüptür bölgesinde tromboz oluşumu ve distal embolizasyonun yetersiz miyokardiyal perfüzyona neden olmasıyla oluştuğu gösterilmiştir (2).

Günümüzde AKS' lerin tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS' li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2).

Antitrombositer ilaçlar ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin farmakolojisinin' deki gelişmeler, AKS'li hastalarda medikal tedaviyle stabilizasyon olasılığını artırdığı gibi, girişim sonrası takipte önemli faydalar sağlamıştır (4). Ancak seçilmiş hasta gruplarında (devam eden angina, dinamik EKG değişikliği, majör aritmiler ve hemodinamik instabilite) iskemik yükü, mortalite ve morbidite oranını azaltmak için erken revaskülarizasyon önerilmektedir (2).

AKS'li hastalarda erken risk değerlendirmesi, hastanın başvuru sırasında verdiği klinik öykü ve mevcut fizik muayene bulguları ile elektrokardiyografi ve miyokart

hasarının biyokimyasal göstergelerinin birlikte kullanılması ile yapılmaktadır (4).

Risk değerlendirmesi yapılırken, yaş, mevcut belirteçler, klinik öykü, başvuru tablosu ve tedavi süresi gibi parametreler eşliğinde klinik risk skorları hesaplanması kılavuzlarca önerilmiştir (4). Bu skorların farklı parametreleri içeren birçok çeşidi olmasına rağmen, GRACE risk skoru, TIMI risk skoru ve TIMI STEMİ risk skoru, daha pratik olmaları ve klinik pratikte kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler (3). TIMI risk skorunun avantajı pratik olması iken, diğer risk skorlama yöntemlerine göre güvenilirliği daha azdır (5). Bu skorlar hastaların tanı, takip ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından yardımcıdır (6).

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, tedavi stratejisini belirlemek için klinik risk skorlarının yanında, anjiyografik olarak koroner arter hastalığının, yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemek için skorlar geliştirilmiştir (3). SYNTAX risk skorunun, perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen hastalarda, MACE' in bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (7).

Noninvaziv görüntüleme teknikleri ve stres testleri tanısall amaçlı ve risk değerlendirmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak egzersiz stres testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olabileceği tespit edilmiştir (2).

Ekokardiyografi, iskemik kalp hastalığında, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirerek önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket bozukluklarını tespit edilebilmekte ve özellikle ayırıcı tanıda kullanılabilmektedir. Stres ekokardiyografi (8) ve miyokart perfüzyon sintigrafisi (9) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilmektedir.

Yağ dokusundan adiponektin, chemerin, leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, tümör nekroz faktör dahil bir çok adipokin salgılanmaktadır (10). Bu adipokinler karbonhidrat ve lipit metabolizması, homeostazis, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, vasküler endotel disfonksiyonu, enflamasyon ve kardiyovasküler fonksiyonda önemli rol oynamaktadır (11, 12, 13, 14, 15). Omentin iki gen (1 ve 2) ile kodlanmış ve özellikle selektif olarak visseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. Omentin-1 molekülü intelektin-1 adı ile de anılmaktadır (16).

Omentin -1 molekülünün biyolojik aktivitesi tam anlaşılmış olmasa da, aşırı kilolu veya obez, bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) ya da Tip 2 Diyabetes mellitus (T2DM) olan insanların plazmasında omentin-1 molekülünün önemli bir izoformu, düşük miktarlarda gösterilmiştir (17, 18, 19). Son çalışmalarda omentin-1 düzeyleri ile leptin, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, açlık insülin düzeyi ve homeostazis model assessment (HOMA) indeksi arasında negatif yönde korelasyon, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ile pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (17, 20). Ayrıca çeşitli raporlarda omentin-1 molekülünün birçok kronik iltihabi hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (21, 22).

Maruyama ve ark. yaptığı hayvan deneyinde, omentin-1 molekülünün endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) yolağını stümüle etme yeteneği sayesinde iskemiye yanıt olarak endotel hücre fonksiyonunu ve revaskülarizasyonu uyardığı gösterilmiştir (131). Yine Yamawaki ve ark. yaptığı omentin-1 molekülünün endotel fonksiyonları üzerine etkisini araştıran çalışmada, omentin-1'in izole kan damarları üzerine vazodilatör etki gösterdiği gösterilmiştir (23). Dolayısıyla omentin-1 molekülü proinflamatuvar durumlarda antienflamatuvar rol oynamaktadır.

Xia Zhong ve ark. yaptığı çalışmada omentin-1 molekülünün koroner arter hastalığı ile ilişkisi tespit edilmiştir (24) ve özellikle klinik, stabil anginadan Akut koroner sendroma doğru kaydıkça omentin-1 düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle KAH için yeni bir biyomarker olarak sunulmaktadır. Yine Rong Liu ve ark. yaptığı çalışmada, omentin-1 molekülü, metabolik sendrom ile yakından ilişkili bulunmuş ve aterosklerotik plak yükü ile negatif yönde korelasyon göstermesi nedeniyle bu hastalardaki aterosklerozda önemli rol oynayabilir denilmektedir (25).

Daha öncede belirttiğimiz üzere, akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucuna klinik risk skorları oluşturulmuş ve kılavuzlarda kullanılmaları önemle tavsiye edilmiştir (5). Kanda dolaşan omentin-1 seviyesinin koroner arter plak yükü ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır (21). Ancak omentin-1 seviyelerindeki bu değişikliğin STEMİ dışındaki Akut koroner sendrom (NSTE-AKS) ile başvuran hastalarda, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı (risk skorları), ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri üzerine etkisini araştıran çalışma henüz mevcut değildir.

Çalışmamızda, NSTEMI-AKS' li hastalarda omentin-1' in klinik risk skorları ile korele olabileceğini, bu nedenle Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti hakkında öngördürücü bir biyokimyasal marker olabileceğini, omentin-1 düzeyi düşük hastalardaki kardiyovasküler olayların klinik progresyonunun daha ciddi seyrettiğini, omentin-1 seviyelerinin tanı, tedavi ve takip stratejisini belirlemede ek bir yardım sağlayabileceğini düşünerek bu ilişkiyi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

1.1. Kan damarının yapısı

İnsan vücudundaki arterler 3 tabakadan oluşmuştur;

1-**Tunika intima:** Kan ile arter duvarı arasında bir bariyer görevi yapan ve en içteki tabakadır.

2-**Tunika media:** Düz kas hücrelerinden zengin ve bu nedenle arter tonusunun sağlanmasında görev alan tabakadır.

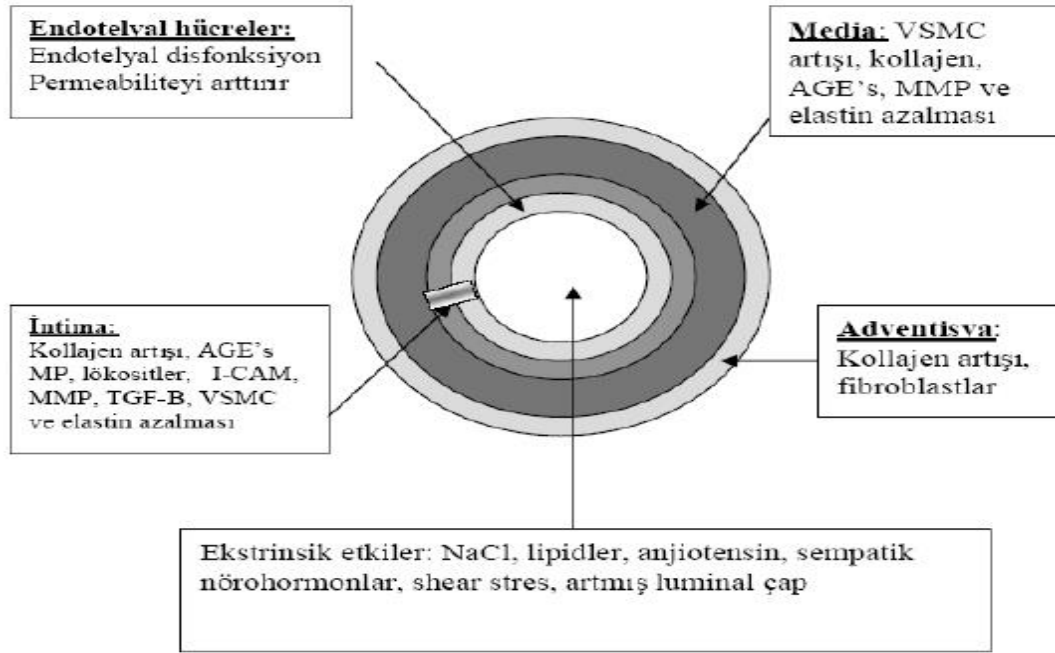
3-**Tunika adventisia:** Arteriyel yapıyı diğer organlara birleştiren ve bağ dokusu elemanlarından zengin olan tabakadır. Adventisya tabakası, media tabakasının üst kısmını kaplar, bitişik organ ve dokularla aynı stromayı paylaşır. Kollagen ve elastin liflerinden oluşur, media tabakasına yakın olan iç kısımları daha fibröz ve sıkı, dışa doğru ise daha gevşek bir yapıdadır. Ayrıca önemli bileşenleri arasında, fibroblastlar, adiposit, mast hücreleri, sempatik sinir uçları, lenf ve kan damarları bulunur.

Vazovazorum olarak bilinen küçük vasküler yapılarla, kalın bir media tabakasına sahip damarların, düz kas hücre tabakalarının lümene uzak olan dış kısımlarının beslenmesi sağlanır. Tunika media, arter duvarının en geniş tabakasıdır. Vasküler düz kas hücrelerinin katmanlar halinde organize olmasıyla meydana gelmiştir. Bu tabakalı yapı, tek katlı düz kas hücre tabakasının elastik liflerden oluşan bir kılıf ile sarılması ile oluşur. Büyük damarlarda bu tabakalar 25-50 tabakalı olabilir. En dışta yer alan kalın elastik tabakaya “lamina elastika eksterna” adı verilir ve media tabakası ile adventisya tabakasını birbirinden ayırır.

Media tabakası ile intima tabakası arasında kalan tabaka ise “lamina elastika interna” olarak adlandırılır. Tunika intima, bazal membran üzerine yerleşmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşur.

Yeni doğanda bu tabaka sadece birkaç mikrometre (μm) kalınlığındayken, erişkin yaşta 100 mikrometrenin üzerine çıkabilir. Bu kalınlaşma, bağ dokusu lifleri (tip I ve tip III kollagen), proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerdeki artış nedeniyle olur (Şekil 1). İntimal kalınlaşmanın, damar lümenindeki hasarlandırıcı zorlanmalara karşı gelişen bir yanıt olduğu ileri sürülmektedir. Bu kalınlaşmanın daha çok arteriyel dallanma bölgelerinde olması, bu tezi desteklemektedir.

Vasküler stresin maksimumuna ulaştığı, türbülant akıma maruz kalan bu yerlerde endotel tabakasının geçirgenliği, media tabakasındaki düz kas hücrelerinde dezorganizasyon ve proliferasyon artmıştır. İntimal kalınlaşmanın ateroskleroz için bir substrat olup olmadığı henüz bilinmemekle birlikte aterosklerozun vasküler zorlanmaya kronik olarak maruz kalan böyle yerlerde daha fazla geliştiği de bilinmektedir (49).



Şekil 1: Arteriyel damarın yapısı

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1 Tanım

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelial bölgelerinde lipit birikimi,

inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarlarda daha çok fokal tutulum eğilimi gösterir. Ancak ileri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülebilmektedir. Aterosklerozun karakteristik özelliği, birbirinden ayrı intimal plaklar şeklindeki lezyonlardır.

Ekstrasellüler lipit, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipit ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa farklılık gösterir.

Ateroskleroza bağlı olarak oluşan klinik belirti ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan ziyade oluşmuş plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi ya da plak rüptürü gibi, plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir (şekil 3). Ayrıca damar duvarının lipit içeriğine karşı verdiği inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı da, aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir bileşenidir (26).

2.2.2 Aterosklerozun histopatolojisi

Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlara bağlıdır. Plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve bunların nasıl geliştikleri konusunda değişik tanımlamalar yapılabilir.

Tip I lezyon; Monositlerin, endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden yeteri kadar aterogenik lipoproteinler içeren intimaya geçmeleriyle oluşur. Bu lezyon tipinde seyrek lipit yüklü makrofajlar (köpük hücreleri) bulunur.

Tip II lezyon; Primer olarak köpük hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücre tabakaları içerir. Çoğunluğu monosit kökenli olan lipit yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmelerinden oluşan yapıya yağlı çizgilenmeler denir.

Tip III lezyon; Tip II ve IV arasındaki ara lezyondur. Tip I-III lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridirler ve klinik belirtilere yol açmazlar.

Tip IV lezyon; İntima da yaygındır. İntimanın iyi tanımlanan bir bölgesinde yoğun ekstrasellüler lipit birikimi vardır. Bu tip lipit birikimine lipit core (lipit çekirdek) adı verilir. Bu tip lezyonlarda lezyon yüzünde defekt ya da trombüs izlenmez. Bu tip lezyonlara arterom adı verilir. Tip IV lezyonlar başlangıçta egzantrik lezyonlardır.

Tip V lezyon; Yoğun fibröz bağ dokusu birikiminin olduğu lezyonlardır. Bu tip lezyonlar tip Va lezyonlar olarak adlandırılır. Bu lezyonlar lipit çekirdek ve onu çevreleyen

düzensiz ince fibröz bağ dokusundan oluşan çok tabaklı fibroaterom olarak adlandırılır. (Şekil 2).

Lipit çekirdek ve lezyonun diğer kısmının kalsifiye olduğu lezyon tipine tip Vb lezyon olarak adlandırılır. Büyük miktarda kalsiyum içeren lezyonlarda fibröz bağ dokusu içeriği de artmıştır. Ölü hücre kalıntılarının ve ekstraselüler lipit içeriğinin yerine mineral depozitleri birikir.

Kalsifik lezyonlar tip VII lezyon olarak da adlandırılmaktadır. Lipit çekirdeğin olmadığı ve lipit içeriğinin çok az olduğu lezyon tipine ise tip Vc (fibrotik) lezyon denilir. Sıklıkla alt ekstremitelerde izlenmektedir. Normal intimanın yerini sıkı fibröz bağ dokusu almıştır. Bu lezyon tipine tip VIII lezyon da denilir.

Tip V lezyonlarda değişik oranlarda lümen daralması mevcuttur ve darlık derecesi genellikle tip IV lezyonlardan fazladır.

Tip VI lezyon; Komplike olmuş plaklardır. Ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalitenin en sık nedeni tip IV ve V lezyonların yüzeyinde çatlama (VIa), hematom-hemoraji(VIb) ve trombüs (VIc) gelişmesidir. Bu lezyonlara komplike lezyonlar denir (27) (şekil 3).

Kardiyovasküler patolojinin lezyon sınıflaması ise daha basit bir şekildedir.

Patologların sınıflamasında, üç tip aterosklerotik plak vardır;

- 1.Yağlı çizgilenmeler,
- 2-Fibröz plaklar,
- 3-Komplike lezyonlar,

2.2.2.1. Yağlı çizgilenmeler

Yağlı çizgilenmeler, aterosklozün başlangıç lezyonlarıdır ve intima içinde yer alan, lipit yüklü makrofajlar ve T lenfositlerinden oluşan immünoenflamatuvar bir reaksiyondur. Aterosklozün en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin oluşumuna, LDL' nin (Yüksek yoğunluklu lipoproteinler) oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreler neden olmaktadır. Yağlı çizgilenmeler, intimal kalınlaşma bölgelerinde, anatomik olarak sağlam, ancak fonksiyonu

bozulmuş aktif endotel katmanı içerisinde geliştiği ve intimal tabakayı lümene doğru genişletmediği için belirtilere neden olmamaktadır.

İnsanların yaşamın erken dönemlerinde bile aorta da yağlı çizgilenmelerin olduğu ve bu yağlı çizgilenmelerin olgun aterosklerotik plağa dönüşmesinde T Hücreleri ve Makrofajların önemli bir rol oynadıkları gösterilmiştir (28). T Hücreleri ve Makrofajların aktive olmasıyla ortaya çıkan immün yanıtın sorumlu antijen tam olarak anlaşılammıştır. Diğer yandan okside LDL ve beta mikroglobulin gibi oto antijenlerin ve Chlamidia Pneumoniae gibi bazı mikroorganizmaların sorumlu olduğuna dair çalışmalar vardır (28, 29).

Açıklanması gereken önemli bir mesele ise, yağlı çizgilenmelerin bazı insanlarda olgun aterosklerotik plaklara dönüşürken, bazılarında değişmeden kalmasını sağlayan faktörlerin neler olduğudur (30, 31) (Şekil 2).

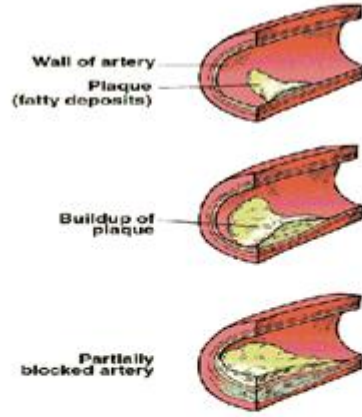
2.2.2.2. Aterosklerotik plaklar

Aterosklerozun erken döneminde genellikle sağlam olan endotel, köpük hücrelerinin tetiklediği enflamasyon nedeniyle aşınır ve trombositlerin başını çektiği enflamatuvar hücreler aktive olarak sitokin ekspresyonu yapmaya başlar. Bu enflamatuvar yanıt, düz kas hücrelerinde çoğalma ve bağ dokusu sentezinde artışa yol açar, hasarlı ve zayıflamış endotel selektif geçirgenliğini kaybeder ve sonuçta sadece lipitler değil, albümin ve fibrinojen gibi makro moleküller de plak içine geçerek ateromatöz plağın heterojen yapısını artırırlar (32).

2.2.2.3. Komplike lezyonlar

Komplike lezyonlar özellikle vulnerabl aterom plakları ve fibroateromlar zemininde gelişir (şekil 3). Histopatolojik çalışmalarla, AKS'lerin önde gelen nedeninin plak rüptürü olduğu gösterilmiştir (35-43). Ancak bazı gözlemsel veriler, AKS olan hastaları, AKS olmayan hastalardan ayırt etmede plak rüptürünün ne sensitif ne de spesifik olduğunu göstermiştir. Hatta bazı stabil angina pektorisli hastaların yaklaşık %25 kadarında plak rüptürü saptanmıştır (33, 34). Plak rüptüründen sorumlu hücrelerin ise, insan ve tavşan

aterosklerotik plaklarının incelenmesi sonucu, makrofaj ve metalloproteinazların ekstraselüler matriksi tahrip ettiğinin gösterilmesi nedeniyle ön planda makrofajların olabileceği düşünülmüştür (40– 42).



Şekil 2: Yağlı çizgilenmenin olgun aterosklerotik plağa gelişimi

2.2.3. Endotel disfonksiyonu ve aterogenez

Ateroskleroz gelişimi ile ilgili günümüzde en fazla kabul gören hipotez, endotel harabiyetinin veya fonksiyon bozukluğunun aterogenezi tetiklediği düşüncesidir.

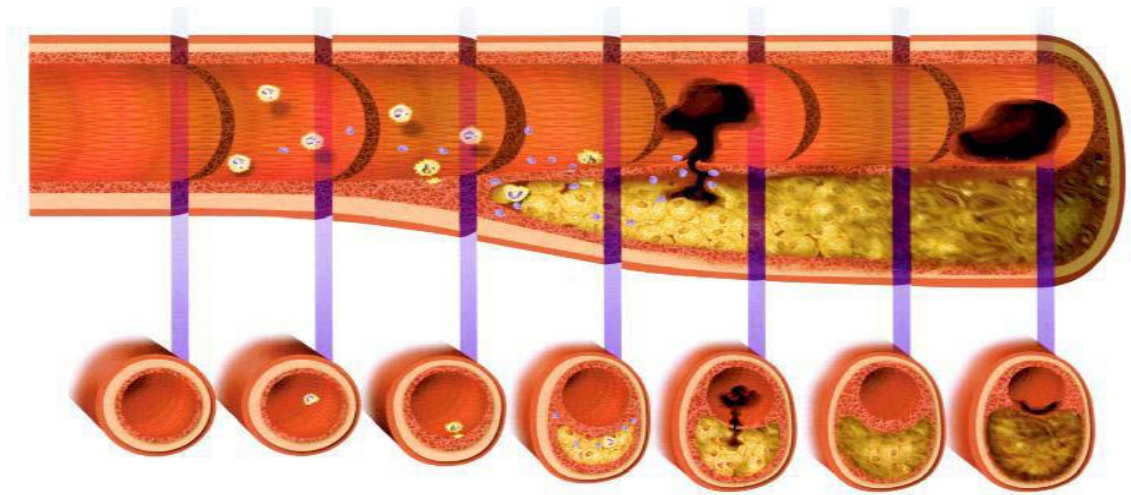
Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/ antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri/ inhibitörleri ve vazodilatör/ vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişmektedir ve bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır.

Endotel disfonksiyonu ile iskemik kalp hastalıklarının gelişimi için zemin hazırlayan risk faktörleri yakın ilişkilidir. Bu risk faktörleri; hiperkolesterolemi, diyabet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanmadır. Bu risk faktörlerinin

varlığında, ateroskleroza dirençli olduğu bilinen brakiyal arterler ve mikrovasküler yapıda bile aterogenezin oluşabileceği kanıtlanmıştır (43, 44).

Ateroskleroz, gelişimindeki aşamalara bakıldığında monosit ve lenfosit infiltrasyonu, vasküler düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hiperkontraktilitesi, LDL modifikasyonu ve invazyonu gibi aterogenezi başlatan olaylar, hemen daima yapısal ve fonksiyonel olarak dejenere olmuş bir endotel hücre kümesinin varlığını işaret eder. Özellikle, süperoksit radikaller, sitokinler ve okside LDL moleküllerinin NO (nitrik oksit) sentez ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediği; Hiperkolesterolemi, DM ve hipertansiyon gibi risk faktörlerine kronik maruziyet durumunda endotele bağımlı gevşeme fonksiyonlarının bozulduğu bilinmektedir (45, 46).

HMG-CoA redüktaz enzimini baskılayan statinlerin Nitrik oksit üzerine olan bu negatif etkiyi ortadan kaldırdığı bilinmektedir.



Şekil 3: Koroner aterosklerotik plağın başlangıcı, ilerlemesi ve komplikasyonu.

2.2.4. Ateroskleroza yatkınlık

Damar lümeninde oluşan ve lümeninde herhangi bir darlık oluşturmayan intimal kalınlaşma bölgeleri, genellikle normal insanların çoğunda vardır. İntimal kalınlaşma bölgeleri, daha çok vasküler yapının dallanma ve bifürkasyon bölgelerinde yoğunlaşmış olup, azalmış shear stres ve artmış duvar gerilimine karşı yanıt olarak gelişmektedir.

Shear stresin azalması ve özellikle kan akımında oluşan dalgalanmalar, zamanla intima tabakasının kalınlaşmasına neden olmakta ve bu nedenle bu bölgelerde lipoproteinlerin içe doğru olan akımını ve birikimini artırmaktadır (47-49).

Koroner arterler, karotid bifürkasyon ve aortadaki ekzantrik intimal kalınlaşma bölgeleri ile aterosklerotik lezyonların yerleşme yerleri benzerdir (50).

2.2.5 Remodelling ve stenoz

Damar duvarının kronik dış uyaranlara karşı kendini yeniden şekillendirmesi, vasküler remodeling olarak adlandırılmaktadır. Aterosklerozun oluşturduğu remodeling de iki farklı tür mevcuttur; Pozitif remodeling de ki aterosklerotik plağın lipit içeriği daha fazla ve daha büyük bir yapıda olmasına karşın, lipit yüklü plak, damar duvarının içine doğru genişler ve bu nedenle lümen çapında bir azalma olmaz. Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından daha tehlikeli olan plaklar pozitif remodelling özelliğine sahip plaklardır ki, belirgin bir lümen kaybı oluşturmadıkları için anjiyografik incelemelerde sıklıkla tespit edilemezler.

Stabil angina şikâyetlerine neden olan aterosklerotik plaklar, negatif remodeling yapılanmasına örnektir. Bu özellikteki aterosklerotik plaklar, hacimleri az olsa bile damar duvarından lümeneye doğru genişlediği için sıklıkla belirgin lümen kaybı ile karakterizedirler (41).

Akut iskemik sendromların çoğunda ki fizyopatoloji, hemodinamik olarak önemli bir semptom oluşturmayan hafif ve orta dereceli aterosklerotik darlıklara neden olan plakların yırtılması ve o bölgede protrombotik ortama zemin hazırlamasından kaynaklanır. CASS (Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında akut koroner olaylarının büyük çoğunluğunun damar duvarındaki % 70'den daha az darlık oluşturan plaklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (51).

2.3. Akut Koroner Sendromlar

2.3.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıkları, sessiz iskemi, kararlı angina pektoris, kararsız angina pektoris, miyokart enfarktüsü, kalp yetersizliği ve ani ölüm gibi değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokart bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar “akut koroner sendromlar (AKS)’ başlığında toplanmaktadır. Bu nedenle, AKS terimi; kararsız angina pektoristen ST yükselmesiz Mİ (NSTEMI) ve ST yükselmeli Mİ’ ne (STEMI) kadar değişen klinik sendromları tanımlamaktadır. AKS’ li hastalar ST yükselmesinin olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir

1. Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar. Bu duruma ST yükselmeli akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı primer anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur (52).

2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar. Bu hastalarda persistan ya da geçici ST segment depresyonu ve/ veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da Unstabil angina (Kararsız angina) olarak sınıflandırılabilir.

2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTE-AKS)

Tanım ve Sınıflandırma

Bu grup, göğüs ağrısı ve EKG anormalliğinin beraberinde akut iskemik kalp hastalığını düşündürdüğü hastalar tarafından oluşturulmuştur. Bu grup hastaların EKG’lerinde persistan ST segment yükselmesi görülmez. EKG bulguları arasında, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödo-normalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabileceği gibi

başvuru sırasında EKG tamamen normal de olabilir. Bu kategoriye semptomu olmayan ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar (sessiz iskemi) dahil edilebilir. ST segment yükselmesi olmayan AKS' ler klinikte, Kararsız angina pektoris (USAP) ve ST-segment yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) olarak iki gruba ayrılmaktadır. NSTEMI çoğunlukla non-Q-MI'a dönüşmekte iken, kararsız angina pektoris ise minör miyokart hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokart enfarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanan kararsız angina, ilk kez 1970'li yılların başlarında Conti (53) ve Fowler (54- 55) tarafından tanımlanmıştır.

2.3.3. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI), ilgili koroner damarın beslediği miyokart segmentinde, tama yakın nekroz gelişen, bir transmural enfarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ile beraber EKG'de inferior lokalizasyonda birbirini izleyen 2 derivasyonda > 1 mm, anterior lokalizasyonda ise > 2 mm ST segment yükselmesinin varlığı ile tanı konur.

Serum kardiyak markerlarının yükselmesi, tanı koymak için gerekli bir diğer kriteri oluşturmaktadır. STEMI genellikle anlamlı koroner darlık oluşturmayan segmentlerdeki plakların rüptürü sonucu kısa sürede geliştiği için, ilgili segmentte, önemli miktarda kollateral oluşmasına izin vermemektedir (56- 57).

ST yükselmeli olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMİ) 'nde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI'de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde perikardit daha sıktır. STEMI'de oluşan nekroz, kalp duvarını tam kat tuttuğu için, papiller adele rüptürü, Ventriküler Septal Defekt, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir (58).

2.3.4. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi

AKS' ler ve özellikle NSTEMİ alt grubu günümüzde koroner bakım ünitelerine kabulün en önemli nedenidir. Güncel veriler, NSTEMİ-AKS' lerin yıllık insidansının, STE-AKS' lerden yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (55-59). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, her yıl her 1000 kişiden 3' ü, NSTEMİ-AKS tanısı ile hastanelere kabul edilmektedir. Toplum istatistiğini değerlendirecek ortak kurum olmadığından şimdiye kadar Avrupa' nın tümü ile ilgili net veri yoktur (2).

NSTEMİ-AKS' de prognoz ile ilgili veriler 100.000'den fazla hastayı kapsayan gözlemsel çalışmalardan çıkarılmıştır. Mortalite oranının 1. ve 6. ayda randomize klinik çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite oranları STEMI' li hastalarda daha yüksek (%7 / %5) iken, 6. ayda mortalite oranları neredeyse birbirine eşittir (56, 57). Ancak bu hastaların uzun dönem takiplerinde ve özellikle 4. yılda, NSTEMİ-AKS' de ölüm oranının STE-AKS' lere göre 2 kat artış gösterdiği gösterilmiştir (61). Bu farkın nedeni, NSTEMİ-AKS 'li hasta profilinin daha yaşlı oluşu, koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığı, inflamasyon, Diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi komorbid durumların daha sık görülmesi ile açıklanmaktadır (59, 60).

2.3.5. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Ateroskleroz orta büyüklükte ve geniş arterlerde lipit birikimiyle başlatılan kronik, multifokal immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (62). KAH, biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşümsüz bir şekilde dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açan (ateroskleroz), diğeri dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ve önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm ya da ikisi) yol açan iki süreçten oluşur. Böylece semptomatik lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun değişik oranda karışımını içerdiği söylenebilir. Genellikle, ateroskleroz kronik kararlı anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, trombozis ise AKS' lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturmaktadır. (63, 64).

AKS, rüptüre olmuş ya da erode aterosklerotik koroner plağın indüklediği trombüsün neden olduğu, ilgili damarın kan akımında ani ve kritik bir azalmayla sonuçlanan, bazen vazokonstriksiyonun eşlik edebildiği, hayatı tehdit edebilen,

aterosklerozun bir klinik manifestasyonudur. Plak rüptürünün patofizyolojik sürecinde, inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Nadir olgularda, AKS etiyojisinde arteritis, travma, diseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilmektedir (2).

2.3.5.1. Endotelial disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar

Koroner tonüste oluşan minör değişiklikler, miyokardiyal kan sunumunu büyük oranda etkileyebilir ve sonuç olarak egzersiz ya da istirahat halinde yetersiz kan akımına yol açabilir. Trombositler ve intrakoroner trombüs tarafından salgılanan serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi lokal vazokonstrüktif ürünlerin olduğu aterosklerotik plak bölgesinde vazospazm sıklıkla oluşur (65). Damar tonüsünün ayarlanmasında endotel bütünlüğü, önemli derecede farklı işlevsel fonksiyon görür. Asetilkolin ve metakolinin indüklemesiyle oluşan vazokonstriksiyon ile endotel disfonksiyonu ortaya çıkarılmış ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66, 67). AKS nedenlerinden biri olan Prinzmetal varyant angina da, kan akımın ani olarak kesilmesinde en önemli belirleyici faktör vazospazmdir. Bu genellikle kritik ya da kritik öncesi darlıklarda meydana gelir (68).

2.3.5.2. Hızlandırılmış ateroskleroz

Hızlandırılmış aterosklerozda düz kas hücre proliferasyonu kritik bir öneme sahiptir ve buna yol açan ilk mekanizmanın şiddetli endotel hasarı olduğu düşünülmektedir. Bunu yoğun trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu sonucu hızlı ve ilerleyici bir biçimde oluşan koroner daralma takip eder. Yapılan bir çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) listesindeki hastalarda daha önceden var olan aterosklerotik daralmanın hızlıca ilerlediği ve karmaşık lezyonlardan kaynaklanan risklerin düz lezyonlardan kaynaklanan risklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (69).

2.3.5.3. Sekonder mekanizmalar

Bir dizi ekstra kardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yok açıp koroner arter darlığı olsun veya olmasın AKS kliniğine yol açabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yük (hipertansiyon

ve aort darlığı). Miyokardiyal oksijen dağılımında azalma ile ilişkili olan mekanizmalar ise; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyici etmenlerin AKS' yi başlatabildiği gösterilmiştir (70).

2.3.5.4. Miyokardiyal hasar

NSTE-AKS hastalarında yapılan patolojik çalışmalar hedef lezyonun olduğu damarda kan akımının sunulduğu miyokardiyum da çeşitli bulgular sergilemiştir. Miyokardiyum normal olabilir ya da değişen derecelerde nekroz oluşabilir. Bazı hastalarda trombüs embolizasyonu epizodlarının sebep olduğu düşünülen fokal hücre nekrozları gösterilmiş (35, 67), ayrıca fokal nekroz alanlarının inflamasyon alanları ile çevrelendiği de gösterilmiştir. Klinik pratikte bu minör hasarlar sadece kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) yükselmesi ile belirlenebilir ve ESC /ACC /AHA konsensus belgesinde Mİ olarak sınıflandırılmıştır (3).

2.3.6. Tanı ve Risk değerlendirme

Tanısal değerlendirme ve risk derecelendirilmesi AKS ile yakın ilişkilidir. Klinik tanı doğrulanırken, bir yandan da tedavinin hızlı yönlendirilmesi amacıyla risk derecelendirmesi süratle yapılmalıdır. NSTE-AKS hastaları, rekürren miyokart enfarktüsü ve ölüm açısından risk altında olduğundan, tanı ve risk derecelendirmesi büyük önem taşımaktadır.

2.3.6.1. Klinik başvuru ve hikâye

NSTE-AKS hastaları çeşitli belirtiler ile hastaneye başvurabilirler. Bu anginal yakınma şekilleri (2):

- İstirahatta (>20 dakika) uzun süreli angina olması,
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması (sınıf III Kanada kardiyovasküler cemiyeti (KKC) (Tablo 1))
- Daha önceki kararlı anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)
- Post Mİ angina,

Hastaların % 80'i kliniğe uzamış göğüs ağrısı ile başvururken, vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere angina gözlenmektedir. NSTE-AKS hastalarında tipik başvuru şikâyeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize angina'dır. Bu şikâyete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi belirtiler de eşlik edebilir. AKS' de atipik şikâyetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikâyetler gençlerde (25- 40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diyabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür (71). Ağrının yokluğu, tanı ve dolayısıyla tedavide yetersizliğe yol açmaktadır (72).

Sadece anginanın yokluğu veya atipik ağrının olması değil, bunun yanında EKG' de iskemiye ait belirti olmaması ya da intraventriküler ileti defekti ve sol ventrikül hipertrofisi gibi iskemi bulgularını maskeleyebilen anormal EKG bulgularının varlığı da tanısal güçlükler yol açabilmektedir (73).

Semptomların egzersizle artması, istirahatla ve sublingual nitratla azalması iskemiye desteklemektedir. İstirahat semptomlarının varlığı, egzersiz semptomu olanlara göre daha kötü prognozu göstermektedir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliğine ait bulgular kötü prognozun önemli göstergeleridirler ve erken tanı ve tedavi gerektirmektedirler. Tanı ve tedavi sürecinde anemi, infeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik ve endokrin (özellikle tiroit) hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (2).

KAH'ın bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, periferik ya da karotid arterlerde bilinen aterosklerotik hastalık gibi klinik bulgular yer almaktadır ve bu durumlarda AKS ihtimali artmaktadır. Ayrıca DM ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin ve geçirilmiş Mİ, PKG, koroner arteriyel by-pass greft cerrahisi (KABG) gibi KAH tablolarının olması da AKS ihtimalini artırmaktadır. (2).

Tablo I: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması

Sınıf Tanımlama

I: Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle angina olabilir

II: Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.

III: Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1-2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.

IV: Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Kararsız anjina tanımlamasında en fazla kullanılan sınıflama, Braunwald sınıflamasıdır.

Tablo II: Kararsız Angina Braunwald Sınıflaması			
Sınıf	A. Sekonder unstabil angina	B. Primer Unstabil angina	C. PostMI (<2 hafta) USAP
Yeni başlangıçlı, ciddi veya hızlanmış angina	IA	IB	IC
Subakut istirahat anginası (>48 saat)	IIA	IIB	IIC
Akut istirahat anginası (< 48 saat)	IIIA	IIIB	IIIC

Tedavi yoğunluğu; Başvuru sırasında tedavi alıp almadığına göre hastalar üç gruba ayrılır

- (1) Kronik kararlı angina nedeniyle tedavi almayanlar
- (2) Kronik kararlı angina nedeniyle tedavi alanlar
- (3) Maksimum anti iskemik tedavi alanlar

EKG değişiklikleri: EKG değişikliklerine göre hastalar iskemi sırasında geçici ST-T değişikliklerinin olup olmamasına göre iki gruba da ayrılabilir.

2.3.6.2. Tanı Araçları

2.3.6.2.1. Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir.

Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirmektedir.

2.3.6.2.2. Elektrokardiografi

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG, sağladığı önemli tanısal bilgiler, noninvaziv ve ucuz olması nedeniyle günümüzde ilk sıra tanı aracı olmaya devam etmektedir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsünün tanısı koymak için EKG temel değer taşır ve hızlı bir şekilde elde edilmelidir. AKS kliniği ile hastaneye başvuran hastanın 12 derivasyonlu EKG'si, başvurudan itibaren maksimum 10 dakika içinde çekilmelidir (74). EKG, atipik şikâyetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanılara ait bulgularda ortaya koyabilmektedir. Kural olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi (LVH) gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokart enfarktüsü varlığında değer taşıyabilir (75). Eski bir miyokart enfarktüsünü gösteren belirgin Q dalgası ciddi koroner aterosklerozun varlığını göstermede oldukça değerlidir, ancak yeni gelişen instabilite (kararsızlık) için şart değildir (76).

ST segment veya T dalga morfolojisindeki değişiklikler, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (32). Bunun yanında R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T dalga inversiyonu daha az spesifiteye sahiptir. NSTEMI-AKS' deki EKG anomalisi, yeni gelişen horizontal veya downsloping tarzında 0.5 mm' den fazla ST depresyonu ve/ veya 1 mm' den fazla T dalga inversiyonu olarak belirtilmektedir ancak bazal EKG kaydında sol dal bloğu (LBBB), LVH ve pre-eksitasyon olmamalıdır (77).

STEMI için yeni gelişen ST yükselmesi, V2- V3 de 40 yaşın üstündeki erkeklerde >2mm, 40 yaşın altındaki ve bayanlarda >1,5 mm ve diğer derivasyonlarda >1 mm olması anlamlı kabul edilmektedir.

ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü, iskeminin yaygınlığı ve prognoz ile ilgili bilgi verebilmektedir (78). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm' den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise AKS' yi göstermede yüksek değer taşır ve prognoz ile ilişkilidir (79).

2mm'den fazla ST depresyonu mortalite riskinde yaklaşık 6 kat artışa neden olabilmektedir (80).

Anteriyor göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga inversiyonu sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (81). Ayrıca iskemik ataklar sırasında bazen geçici dal bloğu epizodları görülebilir. Tüm bu EKG değişikliklerinin yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır (1).

Bazı önemli çalışmaların sonuçlarında, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (82, 83).

Başvuru sırasında saptanan ST segment yüksekliği, koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiye, devam eden ST segment yüksekliği, MI gelişimine, geçici ST segment yüksekliği ise AKS' lara ve özellikle Prinzmetal anginaya işaret edebilir.

2.3.6.2.3. Biyokimyasal Belirteçler

2.3.6.2.3.1 Miyokardiyal hasar belirteçleri

Uzun süre miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenzimi (MB) kullanılmaktayken günümüzde sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksek olan kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin-I (cTnI) kullanımı daha ön plandadır. Miyogloblin ise mevcut klinik pratikte tanı ve risk derecelendirilmesinde kullanılmamaktadır (84).

Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin, NSTEMI-AKS hastalarında rüptüre olmuş plak bölgesindeki trombositin zengin trombüsün neden olduğu distal embolizasyonun ve bunun sonucunda oluşan geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını göstermektedir. Bilindiği gibi miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST-segment değişiklikleri) troponin yüksekliği varsa Mİ olarak adlandırılmıştır (3). Troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler Mİ olarak kabul edilir (85).

CK-MB (tercihen küttele) için ise tipik artış ve / veya azalma ile birlikte en az iki ölçümde normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilebilir (85).

Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12-24 saatler arasında görülürken, CK-MB pik değerine 10.-18. saatlerde ulaşır. Troponin I ve T miyokart nekrozu sonrası 3–12 saatte yükselir ve kontraktıl apparatusun yıkımı nedeniyle 10–14 gün pozitif değerlerde kalabilir. Troponinde minör artış sadece 48-72 saatte tespit edilebilir.

Yapılan birçok çalışma ile AKS' li hastalardaki artmış troponin düzeylerinin takip eden miyokart enfarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (86-91).

2.3.6.2.3.2. İnflamatuar aktivite belirteçleri

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkilendirilen önemli inflammatuar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeyleri ile NSTEMI-AKS hastalarında ki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Ancak miyokardiyal hasar ayrıca bir inflammatuar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflammatuar süreç kronik inflammatuar durumun bir parçası olabilmektedir. Bu iki durumun uzun dönem sonuçları etkilediği tahmin edilmektedir.

Yapılan çalışmalar, troponin negatif NSTEMI-AKS hastalarında bile artmış hsCRP seviyelerinin uzun dönem mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (92). Hatta bir çalışmada yüksek hsCRP seviyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin hastaneye kabulden sonraki 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (93). Ancak bütün bu verilere rağmen hsCRP' nin, AKS tanısında doğrudan yeri yoktur.

2.3.6.2.3.3. Nörohümorale aktivasyon belirteçleri

Brain natriüretik peptid (BNP) ve onun N- terminal prohormon fragmanı (NT-BNP) gibi natriüretik peptidler sol ventrikül (LV) disfonksiyonunu göstermede yüksek sensitif ve düşük spesifiteye sahiptir. Yüksek BNP veya NT-BNP seviyelerinin NSTEMI-AKS hastalarında 2-3 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95, 96). Yaş, killip sınıf seviyesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (94). Semptomların başlamasından birkaç gün sonra

alınan BNP örneklerinin prediktif değerinin, başlangıçta alınanlardan daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (97, 98), bu belirteçler uzun dönem prognozu için iyi belirteçler olmasına rağmen erken risk stratifikasyonuna katkı sağlamazlar (77).

2.3.6.2.3.4. Böbrek fonksiyon belirteçleri

Bozulmuş böbrek fonksiyonları AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesidir (94, 99, 100). Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, kas kitlesi, yarış ve çeşitli tedaviler gibi birçok faktörden etkilendiği için, kreatinin klirensi (CrCl) daha güvenilir bir göstergedir (101). Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını tespit etmede CrCl ve glomerul filtrasyon hızından (GFR) daha üstün olduğu düşünülmektedir (102, 103). Sistatin-C bütün nükleotidli hücrelerde üretilen bir sistin proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C nin prognoz açısından iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (104).

2.3.6.2.3.5 Diğer biyokimyasal belirteçler

Çok daha yakın zamanda hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye kabul anında yapılan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği açıklığa kavuşmuştur. Sürekli anormal açlık kan şekeri özellikle kötü bir prognoz taşımaktadır.

Birçok rutin hematolojik değişken de daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında daha yüksek kan hücresi sayıları veya daha düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir.

2.3.5.2.3.6 Yeni biyolojik belirteçler

AKS şüphesi ile başvuran hastalarda risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 bulunmaktadır. Yağ asidi bağlayıcı protein veya

iskemiye modifiye edici albümin ve yine sistemik stres belirteçlerinin (koleptin) ölçümleriyle daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testlerin, özellikle yüksek duyarlıklı troponin (HsTrp) testlerine kattıkları ilave yarar henüz net olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle henüz rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.3.6.2.4. Egzersiz testi

İskemi belirtileri devam eden hastalara hiçbir stres testi uygulanmamalıdır. Bu durum var olan İskemik bulguların daha da ağırlaşmasına neden olabilmektedir. Ancak tekrarlayan ölçümlere rağmen biyokimyasal belirteçlerin normal olduğu, göğüs ağrısının geçtiği ve kalp yetersizliği bulgularının olmadığı düşük riskli hastalarda EKG bulguları tanısal yeterliliğe sahip değilse taburculuk öncesi kullanışlı bir test olarak kullanılabilir (2). Çalışmalar, düşük iş yükünde semptomatik iskemi olsun veya olmasın $>0,1$ mv (1 mm) ST depresyonunun istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (84, 85). Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (105, 106). Erken egzersiz testi negatif prediktif değere sahiptir (2). Stres testi için gerekli koşullar oluştuğunda düşük riskli hastalarda başvurudan 8–12 saat sonra, orta riskli hastalarda ise 2–3 gün sonra test uygulanabilir (107).

2.3.6.2.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi ile kolay ve doğru ölçülebilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları klinisyene, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli prognostik bilgiler vermektedir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında yapılan ekokardiyografide, SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzeline ise normal duvar hareketleri saptanabilir. Ayrıca aynı ekokardiyografik değerlendirme sırasında aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomyopati gibi diğer önemli kardiyovasküler patolojilerin ayırıcı tanısı da yapılabilmektedir (176). Bu yüzden ekokardiyografi acil ünitelerinde rutin kullanılmalıdır. Stres ekokardiyografi stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtlarını göstermede yardımcı bir testtir (8).

2.3.6.2.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:

Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir (40, 41). EKG değişikliği ya da Mİ kanıtı olmayan ve akut göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastaların başlangıç değerlendirmesinde istirahat perfüzyon sintigrafisinin yararı gösterilmiştir.

Wacker ve ark., AKS tanısı ile başvuran 203 hastadan planar talyum-201 sintigrafisi ile görüntüler almış ve Mİ tanısı alan hastaların tümünde, kararsız angina tanısı alan hastaların 27'sinde (%58) perfüzyon defekti saptamışlardır (108). Teknesyum (Tc) sestamibi ve tetrafosmin, redistribüsyon olmaksızın miyokart tarafından kan akımı oranında alınmaktadır (109). Birçok çalışma miyokart enfarktüsü ve/veya kararsız angina hastalarını değerlendirmede 99m Tc MPS ajanlarının faydasını göstermiştir.

Bilodeau ve ark. daha önce Mİ hikayesi olmayan kararsız anginalı 45 hastada yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrısı sırasında yapılan MPS ile anjiyografik önemli koroner arter hastalığını tespit etmede % 96 sensifiteye, %76 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (110). Birçok çalışma akut MPS'nin kardiyak olayları tespit etmede prediktif değerinin %90– 100 oranında spesifiteye, negatif prediktif değerinin ise %99 sensifiteye sahip olduğunu göstermiştir (111, 112).

2.3.6.2.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner arteriografi

AKS ile başvuran hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile koroner arterlerin görüntülenmesi suboptimal tanısal duyarlılık nedeniyle mevcut durumda (özellikle yüksek riskli olanlarda) önerilmemektedir (2). Ancak teknik olarak geliştirilen daha hızlı cihazlar ile tanısal doğruluk da artmaktadır. AKS hastalarında PKG ihtimali nedeniyle BT çekimi yüzünden zaman kaybı, gereksiz radyasyon ve opak madde alımı söz konusu olabilmektedir (2). BT AKS ile karışabilen pulmoner emboli ve aort diseksiyonu gibi koroner olmayan kardiyak hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada önemli koroner arter hastalığını göstermede 64 kesitli BT' nin yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmesine rağmen (114- 116) AKS' li hastalarda çok kesitli BT' nin tanısal gücü ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır (113- 115). Goldstein ve ark yaptıkları bir çalışmada düşük riskli hastalarda koroner

BT anjiyografi ile MPS' yi karşılaştırmış, koroner BT anjiyonun koroner arter hastalığını göstermede en az MPS kadar etkili olduğu gösterilmiştir (117).

2.3.6.2.8. Konvansiyonel Koroner anjiografi

Koroner arter hastalığı tanısında konvansiyonel koroner anjiyografi hala altın standart yöntem olmaya devam etmektedir. Hem çok damar hastalığı hem de ana koroner arter hastalığı ciddi istenmeyen kardiyak olaylar açısından en yüksek grubu oluşturur (118). Revaskülarizasyon düşünüldüğünde, hedef lezyonun yeri ve karakteristik özelliklerinin yanı sıra diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır. Lezyonun karmaşık, uzun ve ağır kalsifiye plaklar içermesi, damar açılma derecesi ve aşırı tortüoz yapıda olması revaskülarizasyon seçeneği için risk göstergeleridir. En yüksek risk intrakoroner dolum defekti şeklinde karşımıza çıkan trombüs oluşumunda mevcuttur. Koroner arter darlığının şiddetinin ve KAH yaygınlığının değerlendirilmesinde Syntax skoru kullanılmaktadır (119) (Tablo 3-4). Koroner arterlerde oluşan lezyonların yol açtığı tıkanıklık yüzde olarak hesaplanır ve her %25'lik artış puanlamada iki kat artışa eşit olur. Bunun yanında etkilenen damar segmenti de skorlamada önem taşımaktadır. Özellikle sol ana koroner, proksimal sol ön inen ve proksimal sirkumfleks arter segmentlerde mevcut olan lezyonların ağırlık faktörü daha yüksek skora neden olmaktadır.

2.3.7. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar

2.3.7.1. SYNTAX skorlama sistemi

Koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmakta olan SYNTAX skorlama sisteminin hazırlanmasında, anjiyografik olarak lezyon sayısı, lezyonun fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özelliklerden yararlanılmıştır (7). Bu skorlama sistemi, üç damar hastalığı ve/veya sol ana koroner arter hastalığı olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan "SYnergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery" (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (120). Bu çalışmada, tüm hastalar hiçbir dışlama ölçütü olmadan çalışmaya alınmış, uygulanacak tedavi stratejisi kalp cerrahı ve kardiyoloji doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve koroner arter hastalığının ciddiyeti her bir lezyonun özellikleri ayrı ayrı

değerlendirilerek belirlenmiştir. SYNTAX skoru aşağıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır;

1. AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin,“Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenen şekli,
2. Leaman skoru,
3. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi,
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi,
5. Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi,
6. Uzman görüşleri

2.3.7.2 Gensini skoru

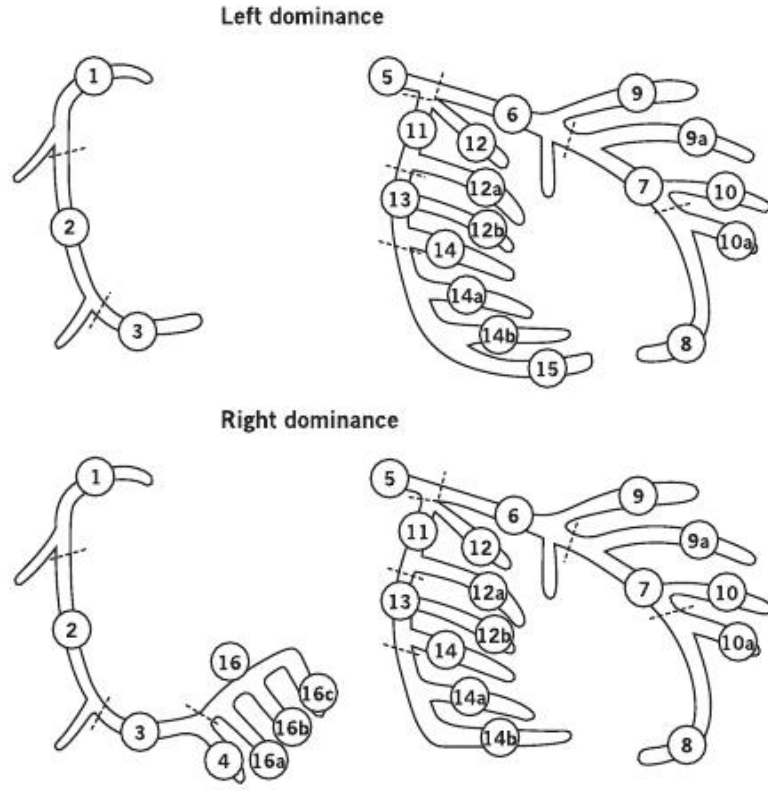
Gensini skorlaması damar darlık yüzdesi için belirlenen Gensini ciddiyet katsayısının (darlıklar 25%, 50%, 75%, 90%, 99% ve tam tıkanıklık; Gensini puanları sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokart sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edilir. Buna göre, sol ana koroner arter 5, proksimal sol inen arter 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, sol ön inen arter orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal sol ön inen arter, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpılır (121).

2.3.8. Risk değerlendirmesi

AKS' nin bileşenlerinde en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın, kararsız angina, NSTEMI ve STEMI 'nin klinik gidişleri farklılık göstermektedir. Kararsız angina da hastane içi mortalite düşüktür ve 1 yıllık mortalitesi kronik kararlı anginaya yakın olarak % 1,6 bulunmuştur (6). Hastane içi mortalite oranları STEMI' li hastalarda daha yüksek (%7/ %5) olmasına karşın, 6. ayda mortalite oranları NSTEMI ile eşitlenmektedir (56, 57). Yapılan prospektif çalışmalarla 4. yılda NSTEMI-AKS' de ölüm oranının STE-AKS' lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (61). Bu farkın nedeni NSTEMI-AKS' li hasta profilinin daha farklı, daha yaşlı, diyabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması olarak düşünülebilir. Ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığı ve inflamasyon da diğer önemli komorbid durumlardır (122, 123).

Tablo 3: Syntax skorlama sistemi(segment baskınlık durumu)

Segment baskınlık durumu		
<u>Segment No</u>	<u>sağ baskın</u>	<u>sol baskın</u>
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA mid	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Posterior desending arter	1	n.a.
16 RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16a RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16b RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
16c RCA'nın Posterolateral dalı	0.5	n.a.
5 LMCA	5	6
6 LAD proksimal	3.5	3.5
7 LAD mid	2.5	2.5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal ^a	1	1
10 İkinci diagonal	0.5	0.5
10a ikinci diagonal ^a	0.5	0.5
11 Proksimal circumflex arter	1.5	2.5
12 Intermediate/ anterolateral arter	1	1
12a Obtuse marginal ^a	1	1
12b Obtuse marginal ^b	1	0.5
13 Distal circumflex artery	0.5	1.5
14 Sol posterolateral	0.5	1
14a Sol posterolateral a	0.5	1
14b Sol posterolateral b	0.5	1
15 Posterior desending	n.a.	1



Şekil 4: Syntax skorlama sistemi (segment baskınlık durumu)

AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma rehber olması nedeniyle risk stratifikasyonu önem taşımaktadır. Bu hastalar, altta yatan aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyetinde ve de taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklar nedeniyle klinik tablosuna göre heterojenlik göstermektedirler. Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk belirlenmesi yapılmalıdır. NSTEMI-AKS hastalarında çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile yüksek riskli hasta özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır (tablo 5) (124). NSTEMI-AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anında klinik hikâye, EKG ve laboratuvar testleri değerlendirilerek GRACE (125, 126), TIMI (127) ve PURSUIT (128) gibi çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ESC tarafından sadece basit risk skorlarının kullanışlı olacağı belirtilmiştir.

GRACE, AKS' nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtlarını temel alan hastane içinde (69) ve taburculuk sonrası 6. ayda (8) olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip olma özelliği ile önemli bir risk skorlama sistemidir.

Tablo 4: Syntax skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

Lezyon'un karakteristik özelliği

Lezyon ölçümleri

- Total tıkanıklı x5
- Lezyon derecesi (50-99%) x2

Total tıkanıklık

- Yaş >3ay veya bilinmeyen +1
- Kör güdük +1
- Köprü +1
- birici segment görünebilir TO +1/ per görünemeyen arka kısım
- yan dal (YD)- evet, YD <1.5mm** +1
- evet, YD < & ≥ 1.5mm +1

Trifukasyon

- 1 hasta segment +3
- 2 hasta segment +4
- 3 hasta segment +5
- 4 hasta segment +6

Bifurkasyon

- Tip A, B, C +1
- Tip D, E, F, G +2
- Açılanma <70° +1

Aorto osteal darlık +1

Şiddetli Tortiyoze +2

Uzunluk > 20mm +1

Ağır kalsifikasyon +2

Thrombus +1

"Diffuse hasta"/küçük damarlar +1/ her segment için

x: çoklu

+: eklenen

* SYNTAX algoritminde yüzde olarak tıkanıklık sorusu yoktur,%50-99 ve tam tıkanıklık göz

önüne alınmıştır (7).

GRACE risk skoru hesaplaması için yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, başvuru anındaki kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest parametreleri kullanılmaktadır (tablo 8). GRACE risk skoruna göre geliştirilen risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri tabloda gösterilmiştir (5) (tablo 7). TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmasına rağmen, basit ve kullanışlı olması nedeniyle klinik pratikte kullanılmaktadır (tablo 6) (129).

Tablo 5: AHA risk düzeyleri ve klinik özellikleri

Özellik	Yüksek risk Aşağıdaki özelliklerden en az biri var	İntermediate risk Yüksek risk özellikleri yok Aşağıdaki özelliklerden biri var	Düşük risk Yüksek ve intermediate risk özellikleri yok Aşağıdaki özelliklerden biri var
Hikaye	İskemik belirtilerin 48 saat içinde hızlanması	Daha önce Mİ, ? periferik ya da serebrovasküler hast, CABG hikayesi, Daha önce aspirin kullanımı,	
Ağrı özelliği	Devam eden istirahat ağrısı (>20 dk)	Düzelmiş >20 dk istirahat anginası, Dil altı NTG ile veya istirahatle geçen >20 dk istirahat anginası, Nokturnal angina, Son iki haftada başlayan ilerleyici klas III-IV angina	Angina sıklığı, şiddeti ve süresinde artış, Düşük eforda başlayan angina, 2 hafta ile 2 ay arasındaki süreden beri olan angina,

Klinik bulgular	Kalp yetersizliği bulguları,hipotansiyon, bradikardi,taşikardi Yaş > 75	Yaş > 70	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte > 0,5 mm ST segment değişikliği, Yeni LBBB,	T dalga değişiklikleri, Patolojik Q dalgası, Kalıcı < 1mm ST değişiklikleri,	Normal ya da değişmeyen EKG
Kardiyak belirteçler	Kardiyak TnT, TnI veya CK-MB artışı TnT ya da TnI > 0,1 ng/ml	Hafif artmış kardiyak TnT, TnI ya da CK-MB 0,01<TnT<0,1 ng/ml	Normal

Tablo 6: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri, Faktörler ve puan

TIMI risk skoru NSTEMI Faktörler	Puan
Yaş ≥ 65	1
KAH açısından ≥ 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH (≥ %50 darlık)	1
Son 24 saatte >1 istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1

Tablo 7: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

Risk kategorisi	GRACE skoru	Hastane içi ölüm
Düşük	≤ 108	<1
İntermediate	109- 140	1- 3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi	GRACE skoru	Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm
Düşük	≤ 88	<3
İntermediate	89- 118	3- 8
yüksek	>118	>8

Tablo 8: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Faktörler	Puan düzeyi
Yaş	
<40	0
40 - 49	18
50 - 59	36
60 - 69	55
70 - 79	73
≥ 80	91
Sistolik kan basıncı (mmHg)	
<80	63
80 - 89	58
100 - 119	47
120 - 139	37
140 - 159	26
160 - 199	22
>200	0

Kreatinin (mg/dL)	
0 -0.39	2
0.4 -0.79	5
0.8 -1.19	8
1.2 –1.59	11
1.6 –1.99	14
1 – 3.99	23
>4	31
Halp hızı	
<70	0
70 - 89	7
90 - 109	13
110 - 149	23
150 - 199	36
>200	46
Killip sınıfı	
Sınıf I	0
Sınıf II	21
Sınıf III	43
Sınıf IV	64
Başvuruda kardiyak arrest	43
Kardiyak belirteç artışı	15
ST segment sapması	30

2.3.8.1. ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri

- Tanı ve erken dönem risk stratifikasyonu;

- (1) Klinik hikaye,
- (2) EKG,
- (3) Biyokimyasal belirteçler
- (4) Ekokardiyografi
- (5) Risk skor sonuçları ışığında yapılmalıdır.

• İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. V3R, V7- 9 kayıtları alınmalıdır. Şikâyetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir.

• Kardiyak belirteçler (cTnT ve cTnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 6-12 saat içinde tekrarlanmalıdır.

- Başlangıç ve sonraki risk stratifikasyonu için risk skorları değerlendirilmelidir.

- Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir.

• Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi indüklenebilir iskemi açısından stres testlerinden biri yapılabilir.

• Uzun dönem ölüm ve Mİ prediktörleri de risk stratifikasyonunda göz önünde bulunmalı,

• Klinik göstergeler; Yaş, kalp hızı, kan basıncı, killip sınıfı, Diyabetes mellitus, önceki Mİ/?

KAH

- EKG bulguları: ST segment depresyonu

• Laboratuvar belirteçleri: troponinler, glomerul filtrasyon hızı (GFH), kreatinin klirensi, sistatin C, BNP, NT-proBNP, hsCRP

• Görüntüleme bulguları: Düşük EF bulguları, Ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı

- Risk skor sonuçları

2.3.8.2. Strateji seçimi

Genel terapötik yaklaşım, hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak, koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon yapılacağıının belirlenmesidir. STEMI hasta grubunda erken dönemde revaskularizasyon planlanmalıdır.

2.3.8.2.1. Konservatif strateji

Aşağıdaki ölçütlere uyan hastalarda erken invazif değerlendirme yapılmamalıdır (2). Bu hastalarda konservatif strateji benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme kararlı KAH gibi olmalıdır (130). Taburculuk öncesi noninvazif stres testi uygundur.

- Göğüs ağrısının tekrarlamaması
- Kalp yetersizliği bulgularının olmaması
- EKG’de anormallik olmaması
- Troponin düzeyinde artış olmaması

2.3.8.2.2. Acil invazif strateji

Aşağıdaki kriterlerin olduğu hastalarda acil invazif strateji uygulanmalıdır:

- Refrakter angina.
- Yoğun anti anginal tedaviye rağmen >2mm ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği ile ilişkili tekrarlayan angina.
- Hemodinamik instabilite ya da kalp yetersizliği bulguları.
- Malign aritmi.

Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona köprü amacıyla GP IIb/ IIIa inhibitörleri (tirofiban, epidifibatid) eklenmelidir (2).

2.3.8.2.3. Erken invazif strateji

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ancak hala risk altında olduklarından erken anjiyografi planlanmalıdır. Zamanlama lokal durumlara bağlı olmakla beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (2). Aşağıdaki kıstaslara uyan hastalarda erken anjiyografi planlanmalıdır:

- Troponin artışı.

- Dinamik ST-T değişiklikleri ($\geq 0,5$ mm).
- Diyabetes mellitus.
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları (GFH < 60 mL/dk/1.73 m²).
- EF $< \%40$.
- Erken post MI angina.
- Son 6 ayda PKG öyküsü.
- Daha önce geçirilmiş KABG.
- Orta-yüksek GRACE risk skoru.

2.4. Omentin-1 molekülü

2.4.1. Omentin-1 molekülünün genel özellikleri

Yağ dokusundan adiponektin, chemerin, leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, tümör nekroz faktör dahil bir çok adipokin salgılanmaktadır (10). Bu adipokinler karbonhidrat ve lipit metabolizması, homeostasis, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, vasküler endotel disfonksiyonu, inflamasyon ve kardiyovasküler fonksiyonda önemli rol oynamaktadır (11- 15).

Omentin 2003 yılında tespit edilmiş olup, selektif olarak visseral yağ dokusundan salınan ve visseral omental yağ dokusunun cDNA kütüphanesinden identifiye edilmiş olan yeni bir adipositokindir (16). Molekülün gen lokalizasyonu 1q22- q23 kromozom bölgesindedir. Bu gen lokalizasyonu nedeniyle bazı popülasyonlar da Tip 2 DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (21, 131). Protein analizi yapıldığında omentinin mRNA' sının, bir sekretuar sinyal sekansı ve bir fibrinojen ile ilgili etki içeren 313 amino asitli bir proteini kodladığı gösterilmiştir (132).

İntelektin-1, bağırsak laktoferin reseptörü, lektin endotelin HL-1, galaktofuranoz bağlayıcı lektini isimleriyle de anılan omentinin, 2 homolog izoformu mevcuttur. Omentin-1 ve Omentin-2 (16). Omentin molekülünün biyolojik aktivitesi tam anlaşılamamış olsa da, aşırı kilolu veya obez, bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) ya da Tip 2 Diyabetes mellitus olan insanların plazmasında omentin-1 molekülünün önemli bir izoformu, düşük miktarlarda gösterilmiştir (17, 18, 19). Son çalışmalarda omentin-1 düzeyleri ile leptin, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, açlık insülin düzeyi ve homeostasis model

assessment (HOMA) indeksi arasında negatif yönde korelasyon, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-kolesterol) ile pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (17, 20). Ayrıca çeşitli raporlarda omentin-1 molekülünün birçok kronik iltihabi hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir (21, 22).

2.4.2. Omentin-1 molekülünün etki mekanizmaları

Omentin-1 molekülünün etki mekanizması net olarak anlaşılamamış olsa da, bu konuda yapılan birkaç çalışma, omentin-1' in etki mekanizması hakkında bize önemli bilgiler sunmaktadır.

Özellikle Maruyama ve ark. yaptığı hayvan deneyi ki, bu deney hem in vivo hem de in vitro olarak omentin-1' in, hem endotel fonksiyonları üzerine hem de revaskularizasyon işlemlerinin modülasyonuna etkisini araştıran bir çalışmadır. Çalışmada, omentin proteini AMP-aktive edilmiş protein kinaz fosforilasyon yolağını aynı isimli enzim sayesinde aktive etmekte, bu sayede endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi aktifleşmektedir. Sonuçta omentin-1 molekülünün eNOS yolağını stümüle etme yeteneği sayesinde iskemiye yanıt olarak endotel hücre fonksiyonunu ve revaskularizasyonu uyardığı gösterilmiştir (133).

Yamawaki ve ark. yaptığı omentin-1 molekülünün endotel fonksiyonları üzerine direkt etkisini araştıran çalışmada, izole aorta damarına Noradrenalin ve NOS inhibitörü yanında omentin-1 proteini verilmiş. Özellikle önceden omentin-1 proteini verilen mezenterik arterde Noradrenalin ile vazokonstriksiyon olmadığı, dolayısıyla omentin-1'in izole kan damarları üzerine vazodilatör etki gösterdiği gösterilmiştir (23).

Omentin-1 molekülünün diğer bir etki mekanizması insülin direnci üzerindedir. Omentin-1' in lokalize olduğu kromozom 1q22- q23 gen bölgesi, aynı zamanda Tip 2 diyabete yatkınlık için aday bir gen olabileceği düşünülmektedir (14, 15). Yang ve ark. rekombinant omentin-1 proteininin insülin ile uyarılan glikoz alımını ve insan adipositlerinde aktif fosforilasyonu arttırdığını göstermiştir (16). Dolayısıyla omentin insülin duyarlılığını, otokrin veya parakrin rolü sayesinde gerçekleştirmektedir. Ayrıca Rodrigues ve ark. çalışmalarında, subklinik ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden biri olarak bilinen insülin direnci ve T1DM hastalarında koroner arter kalsifikasyonu ile bir ilişki

bildirmişlerdir (135). Sonuçta omentin-1 seviyelerinin, insulin modüle edici etki ile koroner arter hastalığı gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

Son olarak omentin-1 molekülünün anti-inflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür. Omentin-1 ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda IL-6 düzeyleri de değerlendirilmiş ve omentin-1 düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. IL-6 iyi bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir. Dolayısıyla inflamasyonda seviyeleri yükselmektedir. Çeşitli çalışmalar sayesinde eldeki veriler, birçok kronik inflamatuvar hastalığın seyrinde omentin-1 düzeylerinin tutarlı bir şekilde azalmış olduğunu göstermektedir. Omentinin gen ifadesi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceği düşüncesi mevcuttur. Bu düşüncenin temel dayanağı Crohn hastalığı olan hastalarda omentum yağ dokusunun tespit edilmesi ve Senolt ve ark. çalışmasında romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında ki omentin seviyelerinin, osteoartritli hastalarinkine göre anlamlı derecede düşük olduğunun gösterilmiş olmasıdır (21, 22). Buna ek olarak, omentinin sinoviyal sıvı düzeyleri, anticitrullinated peptid antikoru ve IgM-romatoid faktör serum düzeyleri ile anlamlı derecede korele olduğunun gösterilmesi diğer bir dayanak noktasıdır. Dolayısıyla bu bulgularla omentin-1 proteininin proinflamatuvar durumlarda anti-inflamatuvar rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.

2.4.3. Omentin-1 molekülü ile Koroner arter fizyolojisinin ilişkisi

Vasküler yatağı en iç kısımdan döşeyen tek sıralı hücre tabakası olan endotel hücreleri salgıladığı bir takım mediyatör sayesinde kardiyovasküler homeostazda önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin salgıladığı mediyatörler arasında, birbirine zıt etki yapan NO ve endotelin-1'in de dahil olduğu bir takım vazoaaktif maddeler yer almaktadır. Bu vazoaaktif maddeler arasında yer alan NO, potent bir vazodilatatör olmasının yanısıra önemli anti-aterosklerotik etkilere de sahiptir ve bu etkiler arasında trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi yer almaktadır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyanların NO üretimini düzenlemesine rağmen shear stres in vivo olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Shear stresin azalmasıyla endotelial NO üretimi azalır. Bu olay ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Gerçekte karotislerdeki ateroskleroz plaklarının belirgin olarak düşük shear stress oranı olan bölgelerde yerleştiği bilinmektedir (136). NO'nun biyoyararlanımının

azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için bir öngördürücü parametre olarak kabul edilmektedir (137). Omentin-1 molekülü ile yakın zamanda yapılan birçok çalışma ile koroner arter fizyolojisi ile ilişkisi etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır. Öncelikle Yamawaki ve ark. çalışmasında omentin, sıçan izole aortasında ki eNOS fosforilasyon yolunun endotel kaynaklı NO aracılığı ile aktiflenmesi sonucu endotele bağımlı gevşemeyi indüklediği düşünülmüştür (23). Koroner arter hastalığı aynı zamanda endotel bağımlı koroner dilatasyonla ilişkili olabilir (138). Bu nedenle, omentin-1 en azından koroner kontraktilitenin düzenlenmesi yoluyla kısmen de olsa koroner ateroskleroza katkıda bulunabilmektedir. Bir diğer mekanizma, insülin duyarlılığını artırma etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Omentin-1 molekülü, hem gen ekspresyonu hem de otokrin veya parakrin etkilerle insülin duyarlılığını arttırabilir. Rodrigues ve ark. subklinik ateroskleroz için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen, insülin direnci ve T1DM olan hastalarda, koroner arter kalsifikasyonu ile bir ilişki tespit etmişlerdir (135). Sonuç olarak omentin-1 seviyeleri, insulin modüle edici etki ile koroner arter hastalığı gelişimine katkıda bulunabildiği düşünülmüştür. Son olarak günümüzde ateroskleroza ve dolayısıyla koroner arter hastalığına bir inflamatuvar sürecin eşlik ettiği düşünülmektedir. Gerçekte bir akut faz reaktanı olan CRP seviyelerinin, KAH olan ve komorbid başka bir hastalığı olmayan bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olay riskini öngördüğü bilinmektedir (139). Omentinin vasküler endotele bağlı gelişen inflamasyonu modüle etmesi sayesinde ateroskleroza önlediği düşünülmektedir (140). Omentinin insan umbilikal ven endotel hücrelerinde JNK sinyal yolağı ile TNF- α ile indüklenen COX-2 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (140). Bugünkü veriler, yapılan birçok çalışmada kronik inflamatuvar hastalıklarda omentin-1 düzeyinin tutarlı bir şekilde düşük olduğunu göstermektedir. Yine omentin-1 ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda IL-6 düzeyleri de değerlendirilmiş ve omentin-1 düzeyi ile IL-6 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. IL-6 iyi bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir ve inflamasyon varlığında kandaki düzeyinde artış olmaktadır. Yukarıda belirttiğimiz çalışmalara dayanarak, omentin-1 molekülünün, endotel bağımlı koroner dilatasyon, insülin aktivitesi ve inflamasyon disfonksiyonu ile KAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

2.4.4. İskemik kalp hastalığı için bir risk belirteci olarak omentin-1

Omentin-1 molekülü viseral yağ dokusundan selektif olarak salgılandığı için özellikle yapılan çalışmalar, metabolik sendromlu, obez ve Tip 2 DM' si olan hastalar üzerinden yürütülmüştür (17, 18, 19). Yapılan birçok çalışmada omentin-1 düzeyleri ile VKİ, bel çevresi, insülin direnci, açlık kan şekeri, homeostasis model assessment indeksi ve IL-6 arasında negatif yönlü bir korelasyon, HDL-kolesterol için ise pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (17, 20). Dolayısıyla daha önce omentin-1'in etki mekanizmalarından bahsedildiği gibi, hem eNOS enzimi üzerinden koroner vazodilatasyon, insülin modülatörü etkisi ve anti-inflamatuvar süreçte katkı sunmasıyla ateroskleroza geciktirmede etkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda ateroklerotik plak yükü az olan hastalarda kanda dolaşan omentin-1 düzeylerinin yüksek olması bu tezi desteklemektedir (24, 25, 141). Bu bilgilere dayanarak özellikle obez, insülin direnci veya aşikar diyabeti olan metabolik sendromlu hastalarda kanda dolaşan omentin-1 düzeyinin azalmış olarak tespit edilmesi, omentin-1' in koroner arter hastalığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (25).

Xia Zhong ve ark. omentin-1 molekülünün KAH ile ilişkisini ortaya koymuştur. Özellikle klinik, kararlı angina dan AKS' ye kaydıkaça omentin-1 düzeylerinde anlamlı derecede azalma izlenmiştir. Çalışma sonucunda omentin-1' in KAH ile ilişkili olabileceği ve bunun koroner arter hastalığı patofizyolojisi ve tedavisi açısından önemli etkileri olabileceği belirtilmiştir (24). Rong Liu ve ark. çalışmasında, omentin-1 molekülü, metabolik sendrom ile yakından ilişkili bulunmuş ve ateroklerotik plak yükü ile negatif yönde korelasyon göstermesi nedeniyle bu hastalardaki ateroskleroza önemli rol oynayabileceği bildirilmiştir (25). Hye Jin Yoo ve ark. çalışmalarında kandaki omentin-1 düzeylerini, özellikle Tip 2 DM' si ve karotid plağı olanlarda, Tip 2 DM' si olmayıp karotid plağı olan hastalara göre anlamlı derecede daha az bulmuşlardır (134). Yukarıda belirtilen mekanizmalar sonucunda bu hastalarda da omentin-1 düzeylerinin ateroskleroza katkıda bulunabileceği bildirilmektedir.

Sonuç olarak koroner arter hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş olan omentin-1'in, KAH ve AKS' lerdeki hastalığın seyrini ve yaygınlığını gösteren risk belirteçleri ile beraber değerlendirilip, bu hasta grubundaki rolü daha ileri bir düzeyde ortaya konulmalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza Aralık 2012 –Haziran 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanı'na başvuran, ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastalar ve elektif olarak koroner anjiyografi yapılmış ve koroner aterosklerotik darlık saptanamayan gönüllüler dahil edildi. Crohn Hastalığı, Romatoid artrit, Polikistik over sendromu, Kardiyojenik şoktaki hastalar, 75 yaş üzeri olan hastalar, Akut enfeksiyonu olan hastalar, Akut hepatiti olan hastalar (ALT> normal 2x), obezite (VKİ> 31 kg/m²), KBY (GFH < 30 ml/dk), ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, miyokardit, perikardit, pulmoner emboli, iskelet-kas sistemi hastalığı, malignite, KABG öyküsü, asendan aort anevrizması, travmaya maruziyet, kardiyoversiyon yapılmış olması dışlama kriteri olarak kullanıldı.

Çalışmaya aday tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için gönüllü olduklarına ait onamları alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar NSTE-AKS tanısı ile kliğimize başvuran (hasta grubu) ve normal koroner saptanan hastalar (kontrol grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların yatıştan itibaren yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi gibi sosyodemografik özelliklerinin yanında, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, aktif sigara içiciliği, metabolik sendrom varlığı, heredite, daha önceki KAH varlığı veya yokluğu, periferik arter hastalığı varlığı veya yokluğu gibi kardiyovasküler risk faktörleri sorgulanarak gerekli veriler kaydedildi.

3.1.1. Klinik tanımlamalar

3.1.1.1. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlar (NSTE-AKS)

NSTE-AKS hasta grubu, göğüs ağrısı ve EKG anormalliğinin akut iskemik kalp hastalığını düşündürdüğü hastalar tarafından oluşturuldu. Bu grup hastaların EKG'lerinde persistan ST segment yükselmesi yoktu. EKG bulguları arasında, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödo-normalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabileceği kabul edildi. Koroner anjiyografisinde önemli koroner arter hastalığı olmayan hastalar ise bu gruba dahil edilmedi.

3.1.1.2. Normal koroner grubu hastalar

Bu grup hastalar, anginal semptomları nedeniyle kendisine Koroner anjiyografi yapılan ve anjiyo sonrasında koroner arterleri tamamen normal olan hastalar olarak sınıflandırıldı.

3.2. Hastaların risk sınıfının belirlenmesi

NSTE-AKS' nin (NSTEMİ ve USAP) klinik risk değerlendirmesi TIMI risk skorlaması ve GRACE risk skorlamasına göre yapılırken, normal koroner saptanan hastaların oluşturduğu kontrol grubunun da klinik risk değerlendirmesi, TIMI risk skoru ve GRACE risk skoruna göre yapıldı.

NSTE-AKS olan hastalar, GRACE risk skoru 108 ve küçük olan hastalar düşük risk grubu, 108- 140 arası olanlar orta risk grubu, 140 ve daha yüksek olan hastalar ise yüksek risk grubu olarak sınıflandırıldı. TIMI risk skoru 4'ten küçük olanlar düşük risk grubu ve 4 ve 4' ten büyük olanlar ise yüksek risk grubu olarak kaydedildi.

3.3. Koroner arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyetinin değerlendirilmesi,

3.3.1. Koroner anjiyografi;

Selektif koroner anjiyografi, femoral artere veya radyal artere Seldinger yöntemiyle lokal anestezi altında uygulanarak, Judkins tekniği ile yapıldı. Anjiyografik olarak darlıkların değerlendirilmesi deneyimli ve çalışmaya kör iki kardiyolog tarafından görsel olarak yapıldı. Yorumlamadaki karar ayrılığı fikir birliği sağlanarak çözüldü. Hastaların koroner anjiyografi sırasında kaydedilen sine filmleri en az iki kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrahın bulunduğu ortak toplantıda incelendi ve sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter (RCA) gövdesindeki ve de bu arterlerin yan dallarındaki darlıklar % olarak belirlendi. Anjiyografik olarak % 70 ve üzerindeki darlıklar kritik (ciddi) olarak değerlendirildi. Ancak bunun yanında SYNTAX skoru hesaplamasında kullanmak amacıyla % 50 ve üstündeki darlıklar ve GENSİNİ skorunun hesaplanmasında kullanmak amacıyla belirgin tüm plaklar ayrıca not edildi.

3.3.2. SYNTAX Skorlaması;

Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti SYNTAX skorlaması ile değerlendirildi. Anjiyografi kayıtları iki kardiyolog tarafından incelenerek standart puanlama yapıldı (tablo 3–4). SYNTAX skoru hesaplaması koroner % 50 ve üzerindeki darlıklar ve darlıkların yerleşim yeri baz alınarak yapıldı (ir-nwr.ru/calculators/syntaxscore.htm). SYNTAX skoru 23' den küçük olan hastalar düşük riskli, 23– 32 olanlar orta riskli, 33 ve büyük olan hastalar ise yüksek riskli olarak değerlendirildi (7). Bu arada normal koroner saptanmış olan hastaların SYNTAX skoru sıfır olarak kabul edildi (145).

3.3.3. GENSİNİ Skorlaması;

Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyeti GENSİNİ skorlaması ile değerlendirildi. Gensini skorlaması damar darlık yüzdesi için belirlenen GENSİNİ ciddiyet katsayısının (darlıklar 25%, 50%, 75%, 90%, 99% ve tam tıkanıklık; GENSİNİ puanları sırasıyla (1, 2, 4, 8, 16 ve 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokart sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edildi.

Buna göre, sol ana koroner arter (LMCA) 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) 2.5, proksimal sirkumfleks arter (CX) 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter (RCA), LAD distal, posterolateral (PL) arter, obtus marjinal (OM) arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpıldı (121). Bu arada normal koroner saptanmış hastaların GENSİNİ skoru sıfır olarak kabul edildi (146).

3.4. Ekokardiyografik değerlendirme;

Tüm hastalara yatıştan itibaren ilk 24 saat içinde yapılan rutin TTE değerlendirme, M- mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım Doppler kayıtları, değişik frekansda düzenlenen (2,5– 3,5 MHz) transduserle GE Vingmed Vivid 7 pro ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sırasında tüm hastaların Ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve interventrikuler septum kalınlığı, sol atriyum çapı, Mitral E ve A dalgası, Mitral ve lateral e' ve a' dalgaları, İzovolümik kontraksiyon zamanı (IVCT) , İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), Mitral E dalgası yarılanma zamanı (Edec) gibi

diyastolik fonksiyonların göstergeleri yanında, kapaklar rutin olarak değerlendirildi ve gerekli ölçümler sayısal olarak kaydedildi.

3.5. Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ilk 24 saat içinde yaklaşık 6 saat açlık sonrası antekubital ven kullanılarak venöz kan örnekleme yapıldı.

3.5.1.hsCRP ve lipit paneli ölçümü,

hsCRP için serum örnekleri +4 °C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra üst faz plazma kısmı hsCRP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Ardından ayrılan serumdan immünelometrik yöntemle (BN ProSpec System protein analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, ABD) hsCRP ölçümü yapıldı.

Lipit paneli için total kolesterol, trigliserit ve HDL düzeyleri, enzimatik kimyasal temizleme ve kolorimetrik metod ile Cobas integra 800 biyokimya otoanalizörü (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü. LDL düzeyleri ise Friedewald ve ark.'nın önerdikleri eşitlik ile hesaplama yöntemiyle belirlendi (147).

3.5.2. Omentin-1' in alınması ve saklanması;

Kontrol grubu ve hastalardan antikoagülan içermeyen tüplere 6 ml kadar kan alındı. Alınan bu kanlar en az 30 dk, en fazla 2 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra yaklaşık 750 g'de 15 dk santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine pipetlenerek belirtilen testler çalışılincaya kadar -80 °C' de saklandı.

Ayrıca tüm hastaların yatıştan itibaren ilk 24 saat içinde rutin olarak hemogram, biyokimya, lipit parametreleri, HbA1c, hsCRP ve sedim değerleri görüldü ve gerekli parametreler kaydedildi.

3.5.2.1 Omentin-1 ölçümü;

Omentin-1'in kandaki düzeyi, Human Omentin 1 Elisa kiti (Eastbiopharm CK-E11629, China) ile kantitatif olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilimdalı' nda çalışıldı. Üretici firmanın direktifleri doğrultusunda daha önceden elde

edilmiş olan serum örneklerinden ELISA yöntemiyle üretici firmanın direktifleri doğrultusunda omentin-1 çalışıldı. Standartlar dilüe edilerek hazırlandı ilgili kuyucuklara pipetlendi. Serum örnekleri 40 µl + omentin-antibody 10 µl + streptavidin-HRP 50 µl kuyucuklara pipetlendi, hafifçe sallayarak 37 °C’ de 60 dakika inkübe edildi ve yıkandı. Sonrasında kromojen solüsyon A ve B eklenip karıştırılarak 37 °C’ de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek renk değişimi gözlemlendi. Sonrasında mikropate reader’da 450 nm’ de okuma yapıldı. Standartlar ve örnekler duplike çalışıldı. Standart grafikler kullanılarak sonuçlar ng/ ml olarak elde edildi ve veriler kaydedildi. İstatistiksel olarak kontrol grubuyla hasta grubu karşılaştırıldı.

3.7. İstatistik analiz

İstatistiki inceleme SPSS v. 15.0 software for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) veri tabanı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Gruplar arası yapılan değerlendirmede nominal dağılıma uyan verilerde parametrik varyasyon analizi, takiben shapiro-Wilk, Student T ve Levene’s testi (varyans testi) kullanıldı.

Nominal dağılıma uymayan verilerde nonparametrik bir test olan Mann -Witney U testi ve Spearman’ s korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi, varyans analizinde $p<0.05$, Mann -Witney U testinde $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kliniğimize NSTE-AKS ile uyumlu olup koroner yoğun bakım ünitesine kabul edilen 45 hasta ile koroner anjiyografisinde aterosklerotik lezyon izlenmeyen 30 hasta olmak üzere toplam 75 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 5 tanesinde anjiyografi sonrası plak düzeyinde aterosklerotik lezyon izlenmesi, 8 tanesi anjiyografiyi kabul etmemeleri ve diğer 5 tanesinde ise alınan kan örneklerinin hemolizli olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak hasta grubunda 32, kontrol grubunda 25 olmak üzere toplam 57 hasta çalışmaya alındı.

Hasta grupta hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, metabolik sendrom sıklığının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca hasta grupta HbA1c düzeyi daha yüksek, LVEF ve HDL-kolesterol düzeyi ise daha düşüktü (Tablo 9).

Omentin-1 düzeyleri ve hsCRP açısından karşılaştırma yapıldığında, hasta grubundaki omentin-1 düzeylerinin (ng/ml), kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az olduğu görüldü (6.5 ± 5.0 'a karşın 51.3 ± 92.0 , $p<0,001$) (Tablo 10) (Şekil 6). Buna karşın hasta grubundaki hsCRP düzeylerinin (ng/ml), kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (12.7 ± 13.3 'e karşın 3.8 ± 10.9 , $p<0,001$) (Tablo 10).

Klinik risk skorlaması amacıyla kullanılan GRACE ve TIMI risk skorları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark vardı. GRACE risk skoru hasta grupta 106 ± 29 iken kontrol grubunda 85 ± 21 idi ($p=0.004$). TIMI risk skoru ise hasta grupta 3.4 ± 0.8 iken kontrol grubunda 0.5 ± 0.5 idi ($p<0.001$) (Tablo 10).

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve lezyon kompleksitesini gösteren SYNTAX ve GENSİNİ skorları da hasta grupta beklendiği şekilde daha yüksekti ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 9: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Temel demografik özellikler	NSTE-AKS hasta grubu (n:32)	Kontrol grubu (n:25)	P
Yaş (ortalama ± SD)	57 ± 10.6	53 ± 12.2	0.211
Cinsiyet E (%)	27 (84.4)	13 (52.0)	0.008
Bel çevresi (cm)	101 ± 7.4	97 ± 9.1	0.075
VKİ (kg/m ²)	27.8 ± 2.4	27.7 ± 2.6	0.974
Hipertansiyon (%)	25 (78.1)	11 (44.0)	0.008
Tip II DM (%)	9 (28.1)	4 (16.0)	0.279
Dislipidemi (%)	16 (50.0)	4 (16.0)	0.008
Aktif sigara içiciliği (%)	18 (56.3)	4 (16.0)	0.002
Metabolik sendrom (%)	19 (59.4)	7 (28.0)	0.018
Heredité (%)	12 (37.5)	4 (16.0)	0.073
Trigliserid (mg/dl)	164.8 ± 101.9	128.8 ± 64.3	0.135
Total Kolesterol (mg/dl)	194.9 ± 70.7	185.0 ± 28.7	0.828
LDL-Kolesterol (mg/dl)	126.2 ± 66.4	113.0 ± 27.5	0.711
HDL- Kolesterol (mg/dl)	38.4 ± 11.1	47.1 ± 12.8	<0.001
AKŞ (mg/dl)	98.3 ± 21.2	96.1 ± 20.1	0.732
HbA1c (%)	6.2 ± 0.9	5.8 ± 0.7	0.015
Kreatinin (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.173
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	56.1 ± 9.7	63.1 ± 3.0	<0.001

Veriler± standart sapma şeklinde verilmiştir.

(AKŞ: Açlık kan şekeri. VKİ: vücut kitle indeksi kg/m²)

Anlamli P değeri (P<0.05),

Tablo 10: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının, KAH risk faktörleri dışındaki parametrelerinin karşılaştırılması

	NSTE-AKS hasta grubu (n:32)	Kontrol grubu (n:25)	p
omentin-1 (ng/ml)	6.5 ± 5.0	51.3 ± 92.0	<0.001
hsCRP (ng/ml)	12.7 ± 13.3	3.8 ± 10.9	<0.001
TIMI risk skoru	3.4 ± 0.8	0.5 ± 0.5	<0.001
GRACE risk skoru	106 ± 29	85 ± 21	0.004
SYNTAX skoru	16.6 ± 8.8	0.0 ± 0.0	<0.001
GENSİNİ skoru	43.1 ± 23.6	0.0 ± 0.0	<0.001

Veriler± standart sapma şeklinde verilmiştir.

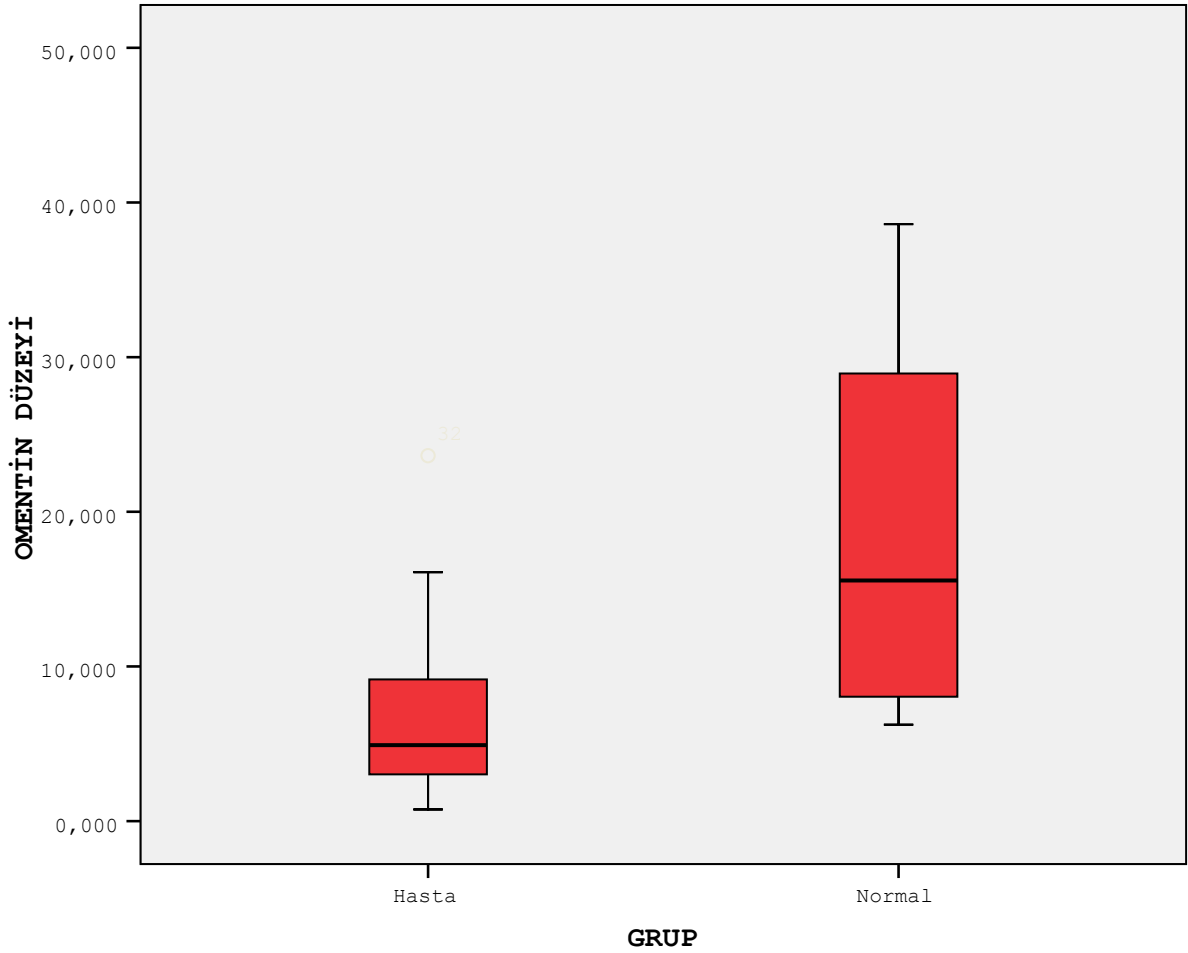
(hsCRP; high sensitive C-reaktif protein, NSTE-AKS; Non ST elevasyonlu Akut Koroner Sendromlar)

Anlamlı P değeri (P<0.05),

Hastaların kandaki omentin-1 düzeylerine ve hastalığın prognozuna etki edebilecek klinik ve demografik özellikleri ile serum omentin-1 düzeyleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi. Hasta ve kontrol grubunda, bel çevresi, VKİ, trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri ile serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu (P>0.05). (Tablo 11).

İnflamasyon açısından güçlü birer gösterge olan Sedim ve hsCRP düzeyleri ile serum omentin-1 düzeyi arasında her iki grupta da anlamlı bir korelasyon saptanmadı (P>0.05).

Hasta grupta TIMI risk skoru ile omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyonun olduğu görüldü (r=-0.369, P=0.038). Ancak GRACE risk skoru ile serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu (P>0.05).



Şekil 6: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının omentin-1 düzeylerinin (ng/ml) karşılaştırılması

(Hasta; NonST elevasyonlu Akut Koroner Sendrom grubu, Normal; normal koroner arter grubu)

Normal koroner arter grubu hastalarında ise kandaki omentin-1 düzeyleri ile hastaların TIMI risk skoru ve GRACE risk skoru sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0.05$) (Tablo 11).

Ayrıca hasta grupta SYNTAX ($r=0.402$, $p=0.023$) ve GENSİNİ ($r= -0.369$, $p=0.038$) skorları ile kandaki omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyonun olduğunu gördük (Tablo 11) (Şekil 7, 8).

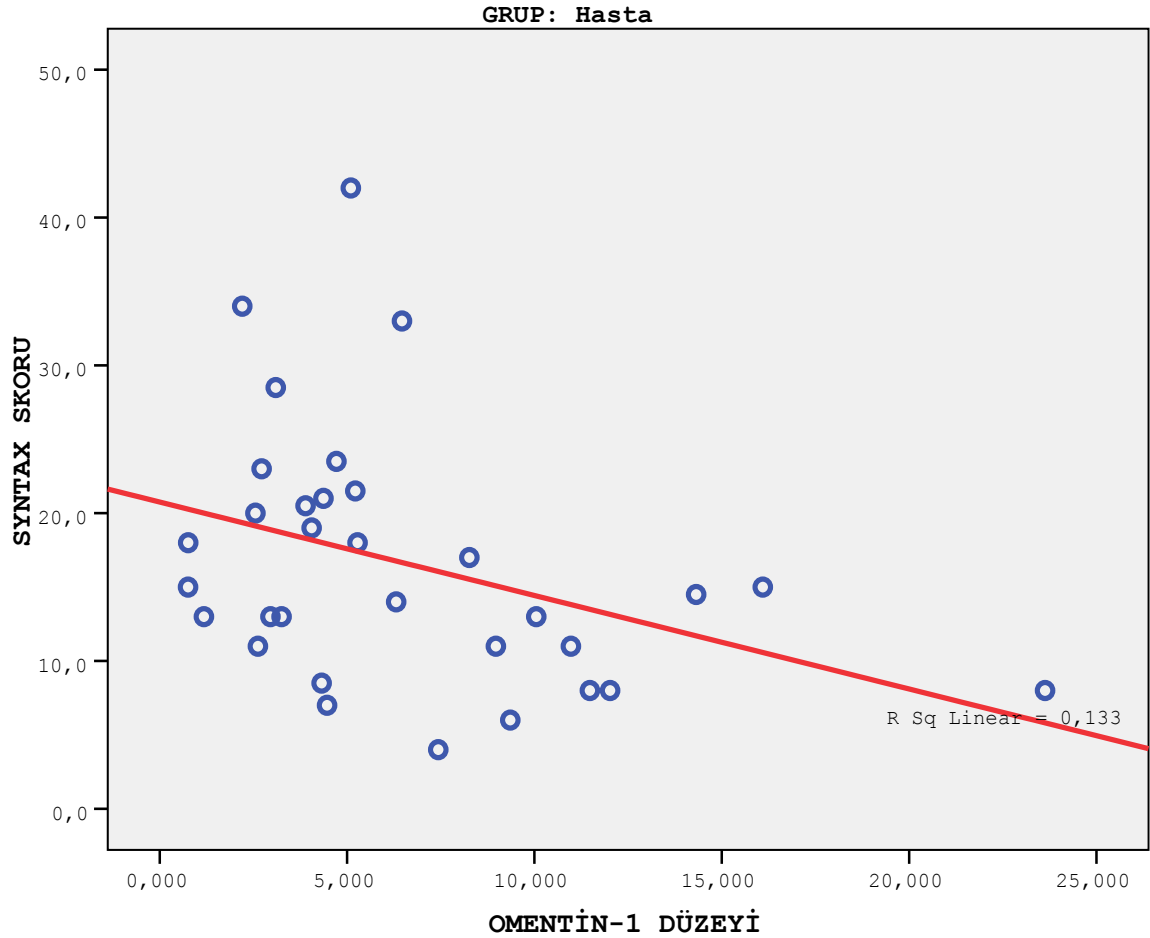
Tablo 11: NSTE-AKS ve normal koroner arter gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin omentin-1 ile korelasyon analizi

Temel karakteristikler	omentin-1			
	NSTE-AKS grubu		Kontrol grubu	
	r	p	r	p
Yaş	0.147	0.422	0.354	0.082
Bel çevresi	-0.227	0.125	-0.021	0.920
VKİ	-0.028	0.880	-0.365	0.073
Trigiliserid	-0.142	0.437	-0.265	0.200
Total Kolesterol	-0.107	0.562	-0.141	0.502
LDL-Kolesterol	-0.164	0.302	-0.124	0.556
HDL- Kolesterol	0.288	0.109	-0.142	0.497
AKŞ	0.094	0.609	0.007	0.975
HbA1c	0.059	0.750	-0.064	0.762
Hemoglobin	0.065	0.724	-0.386	0.056
Kreatinin	0.168	0.359	0.233	0.262
Ejeksiyon Fraksiyonu	0.009	0.959	-0.094	0.654
hsCRP	-0.122	0.506	0.146	0.485
Sedimentasyon hızı	-0.056	0.762	0.678	0.830
TIMI UA/NSTEMİ risk	-0.369	0.038	-0.020	0.923
GRACE risk skoru	-0.137	0.455	-0.080	0.703
SYNTAX skoru	-0.402	0.023	0.0	0.0
GENSİNİ skoru	-0.369	0.038	0.0	0.0

Korelasyon katsayısı; (r)

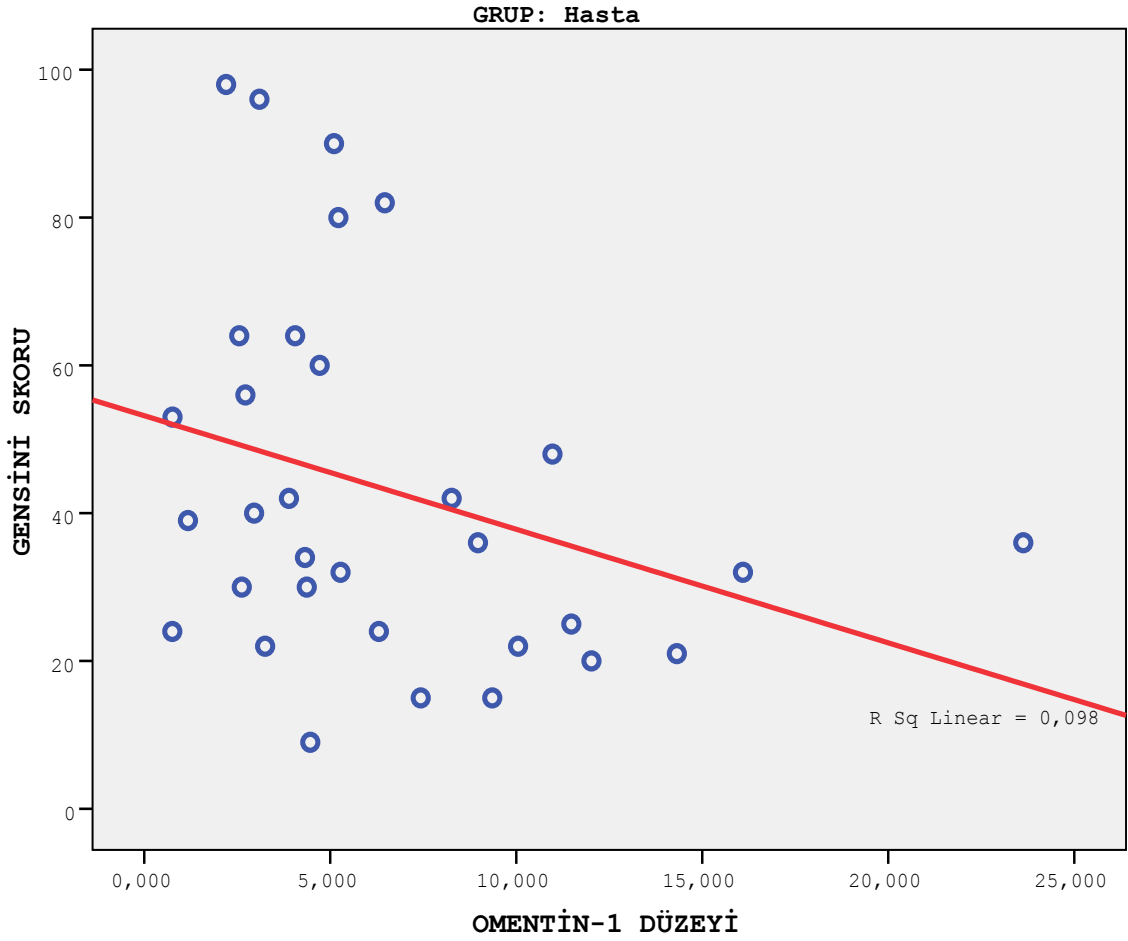
(hsCRP; high sensitive C-reaktif protein, NSTE-AKS; Non ST elevasyonlu Akut Koroner Sendrom, AKŞ; Açlık kan şekeri. VKİ: vücut kitle indeksi)

Anlamli P değeri (P<0.05),



Şekil 7: NSTE-AKS hasta grubunun SYNTAX skorlarının omentin-1 düzeyleri (ng/ml) ile karşılaştırılması, (Hasta; NSTE-AKS grubu hastalar)

Olguların tümü gruplandırılmadan korelasyon analizine dahil edildiğinde serum omentin-1 düzeyleri ile klinik risk skorları arasında anlamlı korelasyon saptandı. GRACE ($r = -0.287$, $p = 0.031$), TIMI ($r = -0.630$, $p < 0.001$) ile omentin düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandı. Diğer taraftan bel çevresi, sistolik tansiyon, trigliserit, hemoglobin ve AKS tipi ile serum omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı korelasyon mevcuttu ($P < 0.05$). HDL-Kolesterol ile serum omentin-1 düzeyleri arasında ise pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon mevcuttu ($P < 0.05$).



Şekil 8: NSTE-AKS hasta grubunun GENSİNİ skorlarının omentin-1 düzeyleri (ng/ml) ile karşılaştırılması. (Hasta: NSTE-AKS hastaları)

EKO parametrelerinden ise LVEF (%) ve Mitral E' dalgası ile omentin-1 düzeyi arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($P < 0.05$) (Tablo 12) İnflamasyon parametreleri açısından ise sedimantasyon hızı ile serum omentin-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P > 0.05$). Ama hsCRP ile omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü ($r = -0.460$, $p < 0.001$) (Tablo 12) (Şekil 9).

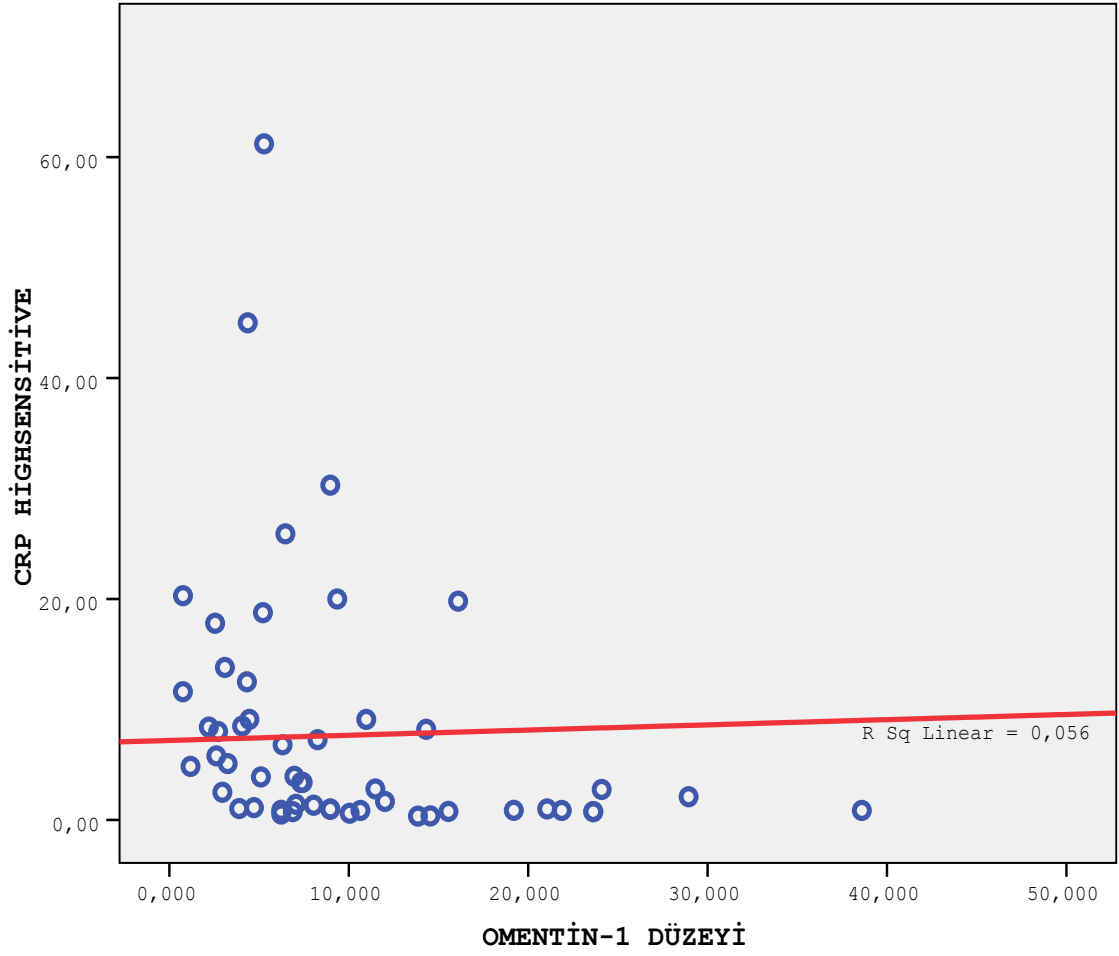
Tablo 12: Tüm olguların (n:57), KAH ve KAH dışı özelliklerinin omentin-1 ile karşılaştırılması

Temel karakteristikler	Tüm olgular omentin-1 düzeyi (n:57)	
	r	p
Yaş	0.930	0.493
Bel çevresi	-0.268	0.044
VKİ	-0.113	0.401
Sistolik KB	-0.369	0.005
Trigliserid	-0.276	0.037
Total Kolesterol	-0.130	0.334
LDL-Kolesterol	-0.151	0.262
HDL- Kolesterol	0.332	0.012
AKŞ	0.035	0.795
HbA1c	-0.212	0.113
Hemoglobin	-0.352	0.007
Kreatinin	0.041	0.764
LVEDD	-0.170	0.207
LVESD	-0.220	0.100
EF	0.321	0.015
PAB	0.012	0.927
Mitral E	0.180	0.180
Mitral E'	0.318	0.016
Mitral A	-0.081	0.554
Mitral A'	-0.032	0.817
hsCRP	-0.460	<0.001
Sedimentasyon	0.060	0.656
TIMI risk skoru	-0.630	<0.001
GRACE risk skoru	-0.287	0.031

Korelasyon katsayısı; (r)

(hsCRP; high sensitive C-reaktif protein, AKŞ: Açlık kan şekeri. VKİ: vücut kitle indeksi)

Anlamli P değeri (P<0.05),



Şekil 9: Tüm olguların omentin-1 düzeyleri (ng/ml) ile hsCRP 'nin karşılaştırılması (hsCRP: high sensitive C-reaktif protein)

5.TARTIŞMA

Güncel ve modern tedavi yöntemlerine rağmen, AKS nedeniyle başvuran hastaların ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2). Bu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik risk skorları oluşturulmuştur (5).

Endotel hücreleri, salgıladığı bir takım mediyatörler sayesinde kardiyovasküler homeostazda önemli rol oynamaktadır. Birbirine zıt etki yapan NO ve endotelin-1 de bu ailenin önemli üyelerindedir. NO, potent bir vazodilatatör olmasının yanısıra önemli anti-aterosklerotik etkilere de sahiptir. Anti-aterosklerotik etki kapsamında trombosit kümelenmesinin, adezyon molekül ekspresyonunun ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi yer almaktadır. Bir takım farmakolojik ve kimyasal uyarılar NO üretimini düzenlemesine rağmen, shear stres *in vivo* olarak en önemli fizyolojik uyarandır. Shear stresin azalmasıyla endotelial NO üretimi azalır. Bu olay ateroskleroz oluşumunda bir başlangıç anahtarıdır. Yine NO'nun biyoyararlanımının azaldığı endotel disfonksiyonu da KAH ve hipertansiyonu olanlarda, kardiyovasküler ve koroner olaylar için bir öngördürücü parametre olarak kabul edilmektedir (137).

Omentin-1 molekülünün, endotelial nitrik oksit sentaz yolağını stümüle etme yeteneği sayesinde, iskemiye yanıt olarak, endotel hücre fonksiyonunu ve revaskülarizasyonu uyardığı gösterilmiştir (23). Xia Zhong ve ark. çalışmalarında, omentin-1 molekülünün, koroner arter hastalığı ve AKS ile ilişkisini ortaya koymuştur (24). Ayrıca kanda dolaşan omentin-1 seviyesinin vücuttaki aterosklerotik plak yükü ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (25). Ancak omentin-1 seviyelerindeki bu değişikliğin NSTEMI-AKS ile başvuran hastalarda, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı (risk skorları) üzerine etkisini araştıran bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Biz bu çalışmada, NSTEMI-AKS tanısı almış hastalarda ki omentin-1 düzeylerinin, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve şiddeti hakkında öngördürücü bir marker olabileceği düşüncesini test ettik.

İlk olarak hastaların demografik özelliklerini karşılaştırdığımızda, hasta grupta erkek cinsiyet, hipertansiyon, aktif sigara kullanımı, dislipidemi, metabolik sendrom sıklığının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca hasta grupta HbA1c düzeyi

daha yüksek, LVEF ve HDL-kolesterol düzeyi ise daha düşüktü ($P<0,001$). Bilindiği üzere NSTE-AKS grubundaki hastalar diğer KAH gruplarındaki hastalara göre genellikle daha yaşlıdır. Bu hastalarda koroner ve diğer periferik arter hastalıkları daha yaygın seyredebilmektedir. Ayrıca inflamasyon, Tip 2 DM ve KBY gibi komorbid durumlar da bu hasta popülasyonuna daha sık eşlik edebilmektedir (59, 60).

Hasta grubun LVEF değeri daha düşük bulunmuştur. Belirgin sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş bile olsa hasta gruptaki iskemik kalp hastalığı sistolik fonksiyonları etkilemiştir. Diğer bir farkın saptandığı HDL-kolesterol seviyesinin de hasta grupta daha düşük olması sürpriz değildir. Aterosklerotik dislipideminin hasta grupta genetik olarak daha yoğun olması ve daha yüksek sigara içiciliği düşük HDL-kolesterolün diğer olası nedenleridir.

Omentin-1 düzeyleri ve hsCRP açısından karşılaştırma yapıldığında, hasta grubundaki omentin-1 düzeylerinin, kontrol grubuna göre, anlamlı derecede daha az olduğu görüldü ($p<0,001$). Daha önce serum omentin-1 düzeylerini AKS ile karşılaştıran çalışmalarda, omentin-1 düzeyleri ile hsCRP arasındaki ilişki değerlendirilmemiş, yalnızca aterosklerozlu, stabil anjinası olan hastalarla yapılmış bir çalışmada, serum omentin-1 düzeyleri ile hsCRP arasında ilişki saptanmamıştır (134). Hastaların özellikle AKS grubunda oluşu, hasta grubunda daha fazla metabolik sendromlu ve diyabetli hasta oluşu, hem de hasta grubuna karşın kontrol grubunun normal koroner arterlere sahip olması bu durumu açıklamaktadır (24, 25, 141). Omentin-1' in KAH gelişimine katkısı üç mekanizma ile olmuş olabilir. Birincisi omentin-1, endotel kaynaklı NO' yu aktif hale getirmesidir. Yapılan bir çalışmada omentin-1'in sıçan izole aortasındaki endotel kaynaklı Nitrik oksiti, eNOS fosforilasyon yoluyla aktif hale getirerek endotele bağımlı gevşemeyi indüklediği gösterilmiştir (23). Koroner arter hastalığının fizyopatolojisinde endotel aracılı vazodilatasyondaki yetersizliğin katkısı ise bilinmektedir (138). Bundan dolayı, omentin-1 eksikliğinin en azından vazopressor bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Diğer bir mekanizma insülin modülatörü etkisi yoluyla. Omentin-1' in insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (142). Bilindiği üzere Tip 2 DM ve insülin direnci, subklinik ateroskleroz için bilinen güçlü risk faktörlerindedir (135, 143). Son olarak omentin-1 molekülünün antiinflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür. Yine omentin-1 ile yapılan çalışmalarda aynı zamanda IL-6 düzeyleri de değerlendirilmiş ve omentin-1 düzeyi

ile IL-6 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (18, 24). IL-6 iyi bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir. Omentin-1' in gen ifadesi kronik inflamatuvar hastalıklarda önemli bir rol oynayabileceği düşüncesi mevcuttur (21, 22). Dolayısıyla bu bulgularla omentin-1 proteininin proinflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir.

hsCRP'nin istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkilendirilen önemli bir inflamatuvar belirteç olduğu iyi bilinmektedir. hsCRP düzeyleri ile NSTE-AKS hastalarında ki ilişki, mekanizma açısından tam olarak bilinmemektedir. Ancak miyokardiyal hasar bir inflamatuvar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflamatuvar süreç de kronik inflamatuvar durumun bir parçası olabilir. Yapılan çalışmalar, troponin negatif NSTE-AKS hastalarında bile artmış hsCRP seviyelerinin uzun dönem mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (92). Biz de bu çalışmamızda daha önceki verilerle paralel olarak hasta grubundaki hsCRP düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0,001$).

NSTE-AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anında klinik öykü, EKG ve laboratuvar testleri değerlendirilerek GRACE (125, 126) ve TIMI (127) gibi çeşitli klinik risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir. GRACE risk skoru, AKS' nin bütün spektrumlarını içermekte ve hastane içinde ve taburculuk sonrası 6. ayda olan ölümler açısından bağımsız prediktif belirleyicidir (8, 69). TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmasına rağmen, basit ve kullanışlı olması nedeniyle klinik pratikte kullanılmaktadır (129). Çalışmamızda GRACE ve TIMI risk skorları karşılaştırıldığında, beklenildiği üzere GRACE risk skoru hasta grupta ($p=0.004$) ve TIMI risk skoru yine hasta grupta ($p<0.001$) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü.

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve lezyon kompleksitesini gösteren SYNTAX ve GENSİNİ skorları da hasta grupta beklendiği şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Çünkü SYNTAX ve GENSİNİ skorları, anatomik olarak, koroner arter plağının hem varlığına ve hem de plağın yerleşim yerine göre anjiyografi sonrası hesaplanmaktadır (7, 144). Dolayısıyla kontrol gruptaki hastaların Koroner arterlerinde aterosklerotik plak dahi saptanmadığı için, SYNTAX ve GENSİNİ skorları sıfır olarak kabul edilmiştir (145, 146).

Hastaların klinik ve demografik özellikleri ile omentin-1 düzeylerini karşılaştırdığımızda, hasta grupta, bel çevresi, VKİ, trigliserit, total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri ile omentin-1 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki tespit etmedik ($P>0.05$). Kontrol grubunda ise bel çevresi, VKİ, trigliserit, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, HbA1c, hemoglobin ve sol ventrikül Ejeksiyon fraksiyonu değerleri ile omentin-1 düzeyleri arasında bir ilişki gözlemlenemedi ($P>0.05$). Daha önce omentin-1 ile yapılan birçok çalışma da demografik veriler açısından değişik sonuçlar elde edilmiş. Örneğin Xia Zhong ve ark. çalışmalarında, hastaları AKS, SAP (stabil angina pektoris) ve NKG (normal koroner grubu) olarak üç gruba ayırmışlar. AKS ve SAP gruplarında omentin-1 düzeyi ile VKİ arasında güçlü negatif bir korelasyon saptamışlar (24). Ayrıca bu bulguyu destekleyen birkaç çalışma daha mevcut (17, 18). Ancak bunun dışında kalan yaş, kan basıncı, aktif sigara içiciliği ve dislipidemi gibi diğer değişkenler ile bir ilişki bulunamamıştır. Mesela bu çalışmada dislipidemi ile bir ilişki bulunamamasının nedeni, çalışmadaki hastaların daha önceden statin kullanıyor olmalarına bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da, lipit değerleri ile omentin-1 düzeyi arasında korelasyon saptamadık. Bu durumun temel nedenleri olarak, obez hastaların çalışma dışı bırakılması ve özellikle hasta grupta statin tedavisi alan hastaların olması olasıdır. Ayrıca hasta grubun yaş ortalamalarının NSTE-AKS hastalarına göre beklenenden daha düşük olması (57 ± 10.6), çoğu hastanın aktif sigara içicisi olması ve AKS kliniğinden dolayı egzersiz kapasitelerinin düşük olması diğer faktörler olabilir. Bilindiği üzere, özellikle sigara içiminin azaltılması veya bırakılması ve düzenli egzersiz, kandaki HDL-kolesterol düzeyini yükseltmekte ve lipit parametrelerini olumlu etkilemektedir. Daha yaşlı hastalara göre karaciğer fonksiyonlarının normal olması ve bu nedenle lipit metabolizmasında bozukluk yaşanmaması, hasta grubun görece daha genç olması ile ilişkili olabilir. Daha önce Souza Batista CM ve ark. yaptıkları çalışma, omentin-1 düzeyleri ile HDL-kolesterol arasında güçlü pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (17). Hye Jin Yoo ve ark. çalışmalarında, hastaları Tip 2 DM' nin olup olmamasına göre iki gruba ayırmışlar. Ardından bu gruplardaki karotid plak yoğunluklarını, omentin-1 düzeyleri ile karşılaştırmışlar. Yaş, cinsiyet ve VKİ arasında ilişki bulunamamışken (134), bel çevresi, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyi ve diyabet süresi ile pozitif yönlü korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda VKİ ile omentin-1 düzeyi arasında ilişki

bulunamamasının sebebi, çalışmaya $VKİ \leq 31 \text{ kg/ m}^2$ altındaki hastaların seçilmesinden kaynaklanabilir. Çünkü daha önce yapılan çalışmaların ana populasyonlarını genelde metabolik sendromlu, diyabetik ve $VKİ$ yüksek olan hastalar oluşturmuştur (25, 134).

Omentin-1 düzeyi ile hsCRP ve sedimentasyon arasında, hasta grubunda bir ilişki saptayamadık. Fakat hasta ve kontrol grupları arasında hasta grup lehine beklenen şekilde anlamlı olarak hsCRP farklılığı mevcuttu ($P < 0.001$). Yine hasta ve kontrol grubunda sedim düzeyi ile omentin-1 arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Yukarıda omentin-1 molekülünün antiinflamatuvar bir molekül olduğu ve yapılan çalışmalarla proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ile arasında negatif bir korelasyon olduğundan bahsetmiştik (18, 24). Ayrıca çeşitli çalışmaların verileri, birçok kronik inflamatuvar hastalığın seyrinde omentin-1 düzeylerinin tutarlı bir şekilde azalmış olduğunu göstermekteydi (21, 22). Dolayısıyla bu bulgular neticesinde omentin-1 proteininin proinflamatuvar durumlarda antiinflamatuvar rol oynuyor olabileceği düşünülmekteydi. Bilindiği üzere sedimentasyon hızı daha çok infeksiyon, malignite, kollagen doku hastalıkları, travma gibi inflamasyonla sonuçlanan farklı pek çok nedene bağlı yükselebileceği gibi, sigara içimi gibi nonspesifik nedenlere bağlı da yükselebilir. Dolayısıyla akut inflamasyon durumlarında düzeyi yükselmektedir. Sedimentasyon hızı, genellikle hastalığın tanısının konulmasında spesifik rol oynamaz. Ancak yüksek sedimentasyon hızı, klinik pratikte malignite, kollagen doku hastalıkları, vaskülit, infeksiyon gibi hastalıkların takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Önceki çalışmalarda omentin ile sedimentasyon hızı arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise özellikle NSTEMI-ACS gruptaki omentin ile sedimentasyon arasında ilişki bulunamamasının temel nedeni olarak hasta sayısının azlığı olabilir.

Çalışmamızda TIMI risk skoru ile omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğunu gördük ($r = -0.369$, $P = 0.038$). Ancak GRACE risk skoru ile omentin-1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık ($P > 0.05$). TIMI risk skoru klinik olayları tespit etmede basit ve kullanışlı olması nedeniyle klinik pratikte sık kullanılmaktadır. Özellikle hastane içi erken dönem (ondört günlük) olay riskini (yeni veya tekrarlayan Mİ, tüm ölümler, tekrarlayan iskemi ve acil revaskülarizasyon gerekliliği gibi) kabaca tahmin etmek açısından önemlidir. TIMI risk skorunu oluşturan parametreler arasında bilinen KAH varlığı, hastaların medikal tedavi kullanmaları, akut kliniğin olması,

KAH risk faktörleri ve troponin pozitifliği gibi klinik özellikler yer almaktadır. Hastalarımızın bir kısmının daha önceden Koroner arter hastalığının olması ve özellikle hasta grubumuzun çoğunluğunun NSTE-AKS kliniği ile başvurmuş olmaları, TIMI risk skoru ile omentin arasındaki ilişkiyi açıklayabilir. Burada GRACE risk skoruyla omentin-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmasının nedeni olarak özellikle iki neden düşünülebilir. Yaş ve serum kreatin düzeyi, GRACE skorunun hesaplanmasında kullanılan iki önemli parametredir. Yaşlı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastaları, ek komorbid durumların fazla görülmesi ve omentin-1 düzeyine etkiyi en aza indirmek için çalışma dışı bırakmıştık. Daha stabil hastaları çalışmaya aldığımızdan dolayı, GRACE skoru yüksek olan hasta sayısını nispeten daha az tespit ettik. Normalde GRACE risk skoru 140 ve üstü olan hastalar yüksek riskli AKS hasta grubuna girmekte ve hasta stabilizasyonu sağlanınca hastaya erken KAG önerilmektedir. Dolayısıyla hasta sayısının az olması ve hasta populasyonun daha stabil olması nedeniyle ilişki saptayamamış olabiliriz. Normal koroner arter grubu hastalarında ise omentin-1 düzeyleri ile hastaların TIMI ve GRACE risk skoru sonuçları arasında anlamlı korelasyon saptayamadık ($P>0.05$). Bu hasta populasyonu, kliniğimize AKS tanısıyla başvurmadıkları için risk skoru değerleri, AKS grubu olan hastalara göre belirgin şekilde düşüktü.

Çalışmamızda, hasta grubun SYNTAX ($r = -0.402$, $p = 0.023$) ve GENSİNİ ($\geq r = -0.369$, $p = 0.038$) skorları ile kandaki omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit ettik. Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve lezyon kompleksitesini gösteren SYNTAX ve GENSİNİ skorlarından özellikle SYNTAX skoru klinik pratikte çok önemli bir yere sahip ve aynı zamanda sık kullanılmaktadır. SYNTAX skoru <23 , $23-32$, ≥ 33 şeklinde sıralanmakta ve özellikle SYNTAX skoru 33 ve üstü olan hastalara cerrahi revaskülarizasyon önerilmektedir. Omentin-1' in, hem eNOS enzimi üzerinden koroner vazodilatasyon yoluyla, hem de insülin modülatörü etkisi ve anti-inflamatuvar sürece katkı sunmasıyla ateroskleroza geciktirmede etkili olabileceğinden daha önce bahsetmiştik. Omentinin anti-inflamatuvar süreçle ateroskleroza önleme mekanizması, vasküler endotele bağlı gelişen inflamasyonu modüle etme yeteneği sayesinde (140). Günümüzde ateroskleroza ve dolayısıyla koroner arter hastalığına inflamasyonun eşlik ettiği kuvvetle düşünülmektedir. Bu nedenlerle hem aterosklerotik plak yükü arttıkça hemde klinik NSTE-AKS'ye kaydıkça serum omentin düzeyleri azalmaktadır (24). Dolayısıyla AKS

hastalarında düşük omentin-1 düzeyinin daha yoğun ve daha kompleks ateroskleroz için bir belirleyici olabileceği düşünülebilir.

Tüm olguları sınıflandırmadan tek bir grup yaptığımızda kandaki omentin düzeyi ile klinik risk skorları arasında anlamlı bir ilişki, GRACE ($p=0.031$), TIMI ($p<0.001$) saptadık. Bunun en önemli sebebi omentin düzeyinin normal koroner arter hastalarında yüksek olmasıdır.

Tüm olgulardaki bel çevresi, sistolik tansiyon, trigliserit, hemoglobin ve AKS tipi ile omentin-1 düzeyleri arasında negatif yönlü ve anlamlı ilişki tespit ettik ($p<0.05$). Ayrıca daha önce de bahsedildiği gibi (17, 20) HDL-K ile omentin-1 düzeyi arasında da pozitif korelasyonlu ve anlamlı ilişki mevcuttu ($P<0.05$). Özellikle tüm hastaların omentini ile HDL-kolesterol arasında pozitif yönlü korelasyon saptamamız, muhtemel hasta sayımızın azlığı ile alakalıdır. Çünkü normal koroner grubu hastaların omentin değerleri omentin ortalamasını belirgin yükseltmektedir. Dolayısıyla hasta sayımızın az oluşu, hasta grupta bu ilişkilerin anlamlı olmasını engellemiş olabilir.

EKO parametrelerinden LVEF ile omentin-1 arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik ($P<0.05$). Normalde hasta gruptaki hsCRP değerleri ile omentin-1 düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştık. Ama tüm olguları tek grup yaptığımızda hsCRP ile omentin-1 arasında negatif korelasyonlu ve belirgin anlamlı bir ilişki tespit ettik ($P< 0.001$). Bu da yine hasta sayımızın az olması ile alakalı olabilir.

Bu değerlendirmelerin sonucunda; serum omentin-1 düzeyleri Koroner arter hastalığı ve Akut Koroner Sendrom ile ilişkilidir. Ayrıca AKS'de ki klinik ve anjiyografik risk skorları ile de ilişkilidir. Serum omentin-1 düzeyi, venöz kandan kısa sürede elde edilebilir. Özellikle NSTE-AKS hastalarının başlangıç aşamasındaki takip ve ilk 24 saat içindeki tedavi stratejisinin (medikal izlem, erken girişim) geliştirilmesine sınırlı da olsa yardımcı olabilir. Koroner anjiyografi öncesi KAH'nın yaygınlığı hakkında fikir verebilir ve hastanın başlangıç ve idame medikasyonu (KAG sonrası PCI? KABG? Hibrit tedavi? Medikal izlem?) bu yönde düzenlenebilir. Ancak omentin-1 düzeyi birçok inflamatuvar durumdan etkilendiği için bizce omentin-1'in katkısı mevcut durumda cost-efektif görünmemektedir. Buna rağmen gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile kompleks koroner lezyonların cerrahi yada perkutan girişim ile tedavisi noktasında SYNTAX skoru ile kombinasyonu test edilebilir. Ayrıca serum omentin-1 HDL-kolesterol ile ilişkilidir.

Etiyolojisi dislipidemi olan AKS hastalarında, başlangıç ve idame tedavi etkinliğinin bir göstergesi olarak hedeflenebilir.

Çalışmanın sınırlılıkları; çalışmamızın az sayıda hasta ile yapılması (yeterli hasta sayısı ile omentin-1' in klinik ve anjiyografik risk skorlarıyla ilişkisini, daha net ve belirgin bir şekilde ortaya koyabilirdik), gruplar arasındaki hasta sayısı ve cinsiyet açısından farklılık, STEMI-AKS hastalarının çalışma dışı bırakılması olarak tespit edildi.

6. SONUÇLAR

1-Serum omentin-1 düzeyindeki azalma, klinik risk skorları ile paraleldir.

2- Serum omentin-1 düzeyindeki azalma, NSTE-AKS hastalarında klinik risk artışı ile ilişkilidir.

3- Serum omentin-1 düzeyindeki azalma, NSTE-AKS hastalarında anjiyografik risk skorları ile paraleldir.

4- Serum omentin-1 düzeyindeki azalma, Koroner Arter Hastalığının, yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkilidir.

5- Serum omentin-1 düzeyi artışı, NSTE-AKS hastalarında HDL-kolesterol ile ilişkilidir.

Bu sonuçlar, serum omentin-1 düzeylerinin Koroner arter hastalığı ve AKS ile ilişkisini ve ayrıca AKS'de ki klinik ve anjiyografik risk skorları ile de ilişkisini ortaya koymuştur. Dolayısıyla çalışmamızın paralelinde yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile kompleks koroner lezyonların cerrahi ya da perkutan girişim ile tedavisi noktasında SYNTAX skoru ile kombinasyonu test edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276

2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007; 28: 1598-1660

3. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 959–69.

4. 2112. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24: 969-974.

5. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and Creactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96: 4202–10.

6. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89: V1009-

7. *EuroInterv.*2005;1: 219-227 Georgios Sianos MD, PhD; Marie-Angèle Morel BSc; Arie Pieter Kappetein MD, PhD; Marie-Claude Morice MD; Antonio ColomboMD;

Keith Dawkins MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patric MD, PhD

8. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;15: 417–423.

9. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J* 1996; 313:262-4.

10. Gelsinger C, Tschoner A, Kaser S, Ebenbichler CF. Adipokine update — new molecules, new functions. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 377–90.

11. Ekmekçi H, Ekmekçi OB, Erdine S, Sönmez H, Ataev Y, Oztürk Z, et al. Effects of serum homocysteine and adiponectin levels on platelet aggregation in untreated patients with essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28(4): 418–24.

12. Schutte AE, Huisman HW, Schutte R, van Rooyen JM, Malan L, Fourie CM, et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? *Regul Pept* 2010; 164: 133–8.

13. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World J Cardiol* 2010; 2: 370–6.

14. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson WF, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3165–72.

15. Abe Y, Ono K, Kawamura T, Wada H, Kita T, Shimatsu A, et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H2387–96

16. Yang R, Xu A, Pray J, Hu H, Jadhao S, Hansen B, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in humans. *Diabetes* 2003; 52: A1.
17. Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56: 1655–61.
18. Pan HY, Guo L, Li Q. 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* 2010; 88: 29–33.
19. Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci* 2010; 28: 993–8.
20. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 27.
21. Schäffler A, Zeitoun M, Wobser H, Buechler C, Aslanidis C, Herfarth H. Frequency and significance of the novel single nucleotide missense polymorphism Val109Asp in the human gene encoding omentin in Caucasian patients with type 2 diabetes mellitus or chronic inflammatory bowel diseases. *Cardiovasc Diabetol* 2007; 6: 3.
22. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1410–1.

23. 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.
24. Xia Zhong, Hai-yang Zhang, Hui Tan, Yi Zhou, Fu-li Liu, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacologica Sinica* 2011 (32): 873–878;
25. Rong Liu, Xiuling Wang, Peili Bu. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice* (93) 2011: 21 – 25;
26. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–9.
27. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008 Jun; 51(6):590 Ferguson JM, Minas J, Siapantas S, Komasa roff PA, Sudhir K.
28. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92: 657–71.
29. Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90: 2126–46.
30. Davies MJ. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1993;69: 377– 81.
31. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-

beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 326–40.

32. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW, et al. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70: 1177-209

33. Clowes AW, Clowes MM, Fingerle J, Reidy MA. Regulation of smooth muscle cell growth in injured artery. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;14: 12-15.

34. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res*. 1988;62: 749-56.

35. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71: 699–708.

36. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20: 1262–1275.

37. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93: 1354–1364.

38. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53: 363–373.

39. Ge J, Chirillo F, Schwedtmann J, et al. Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound. *Heart*. 1999;81: 621–627.

40. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91: 2844-2850.
41. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94: 2493-2503.
42. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma
43. Sward K, Mita M, Wilson DP, et al. The role of RhoA and Rho-associated kinase in vascular smooth muscle contraction. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5: 66-72.
44. Van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW. Cytoskeletal effects of rho-like small guanine nucleotide-binding proteins in the vascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 300-11.
45. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;92: 1866-74.
46. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046-51.
47. Schnitzer JE. Caveolae: from basic trafficking mechanisms to targeting transcytosis for tissuespecific drug and gene delivery in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;49: 265-80.
48. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000; 1: 31-9.

49. Masumoto A, Hirooka Y, Shimokawa H, et al. Possible involvement of Rho-kinase in the pathogenesis of hypertension in humans. *Hypertension*. 2001;38: 1307-10.

50. Ettenson DS, Koo EW, Januzzi JL, et al. Endothelial heparan sulfate is necessary but not sufficient for control of vascular smooth muscle cell growth. *J Cell Physiol*. 2000;184: 93-100

51. Hanemaaijer R, Koolwijk P, le Clercq L, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vein and microvascular endothelial cells. Effects of tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 and phorbol ester. *Biochem J*. 1993;296:803-9.

52. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24: 28–66.

53. Conti CR, Greene B, Pitt B, Griffith L, Humphries O, Brawley R, Taylor D, Bender H, Gott V, Ross RS. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971;44(suppl II):II-154.

54. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44: 755-8.

55. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141: 190–199.

56. Gibson RS. Non-Q-Wave myocardial infarction: diagnosis prognosis, and

management. *Curr Probl Cardiol* 1988;13: 9-71.

57. Nicholson M, Roubin G, Bernstein L et al: Prognosis after initial non Q wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1983;52: 462-465.

58. Willch ST, Stone PH, Muller JE et al. :High risk subgroups of patients with non- Q-wavemyocardialinfarction based direction and severity of ST segment deviation. *Am J Heart J* 1987;114:1110-1118.

59. Circulation 1989;80:1166-75.,33,34.) . of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23: 1190–1201.

60. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, ChristensonRH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevationacute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *AcadEmerg Med* 2002;9: 1146–1155.

61. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and casefatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidencestudy. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80: 40–44. Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26: 18–26.

62. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.

63. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83: 361–366. 105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365–372.

64. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.

65. Willerson JT, Libby P, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80: 198–205.

66. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation* 2004;110: 1926–1932.

67. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101: 1899–1906.

68. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.

69. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92: 2058–2065.

70. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114: 1863–1872.

71. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol.* 1998;81: 271–275.

72. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 2002;144: 1012–1017.

73. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126: 461–469.

74- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59: 1300-1304.
2. Eren M, Gorgulu Ş, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90: 37-43,

75. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358: 1533-8.

76. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3-11,

77. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Braunwald E, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30: 133

78. Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction.

Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50: 2173-2195

79. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 905–915.

80. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5 mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84: 379–385.

81. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 64–71.

82. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117: 657–665.

83. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the Emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5: 365-73.

84. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical

characteristic and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or non-specific electrocardiograms. (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64: 1087-92.

85. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148: 574–581.

86. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I level to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335: 1342–9.

87. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337: 1648 –53.

88. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327: 146–50.

89. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 478–85.

90. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 979-86.

91. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93: 1651-7.

92. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417–424.

93. Lindahl B, Toss H, Siegbah A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of Myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1139–47.

94. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e356–e375.

95. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other riskmarkers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction inpatients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Openoccluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108: 275–281.

96. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.

97. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and non ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437–445.

98. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B- Type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute Coronary syndromes. *Circulation* 2004;110: 3206–3212.

99. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–1087.

100. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106: 974–980.

101. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623–629.

102. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991; 37: 695–700.

103. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29–34.

104. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.

105. Safstrom K, Lindahl B, Swahn E. Risk stratification in unstable coronary artery disease— exercise test and troponin T from a gender perspective. FRISC-Study Group. Fragmin during InStability in Coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35: 1791–800.

106. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al. Unstable coronary artery disease in postmenopausal women. Identifying patients with significant coronary artery

disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. *Eur Heart J* 1998;19: 899–907.

107. Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al. The predictive value of silent ischemia at an exercisetest before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992;123: 324–31.

108. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heler GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288: 2693– 2700.

109. Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. *Br Heart J* 41: 111-117, 1979

110. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m- hexakis- methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 77: 491-498, 1988

111. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al: Technetium- 99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: Correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 18: 1684-1691, 1991

112. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium- 99m sestamibi Myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 23:1016-1022, 1994.

113. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department

with chest pain. *Circulation* 99: 2073-2078, 1999

114. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van derWall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;95: 457–461.

115. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral Computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112: 2318–23.

116. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26: 1482–7.

117. Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA, et al. Multidetector computed tomography guided treatmentstrategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. *Eur Radiol*2005;15: 708–13.

118. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels Impair endothelium dependent vasodilation. *J Clin Invest* 100: 1230–1239; 1997.

119. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 29 –33; 2004.

120. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.

121. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606-98252. Kingwell BA, Waddell TK,

Medley TL, et al. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 773–779.

122. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143: 205-216.

123. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103: 3062–3068.

124. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91: 224–227.

125. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291: 2727–2733.

126. Nichols WW, O'Rourke M: *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 4. London, Arnold, 1998, pp54-401.

127. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107: 2864-2869.

128. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, et al; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction *Circulation*. 2007;116: 148-304

129. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognosis of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998;82: 715–19.

130. Kullo U, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community based study. *Hypertension* 2006;47: 174-179.

131. Xiang K, Wang Y, Zheng T, Jia W, Li J, Chen L, Shen K, Wu S, Lin X, Zhang G. et al. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. *Diabetes*.2004;53(1):228–234.

132. Rong-Ze Yang, Mi-Jeong Lee, Hong Hu, Jessica Pray, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* Published 1 June 2006 Vol. 290 no. E1253- E

133. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism. *J Biol Chem*.2012, 287 (1) : 408-17.

134. Hye Jin Yoo, Soon Young Hwang, Ho Cheol Hong, Hae Yoon Choi, Sae Jeong Yang. et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2011, 10: 103.

135. Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK, Gross JL. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 1084–7.

136. Gow BS: The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): Cardiovascular Fluid Dynamic London Academic Press, 1972, pp66-97.

137. Schachinger V, Britten MB, Zeiher Am: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101: 1899-1906.

138. Thanyasiri P, Celermajer DS, Adams MR. Endothelial dysfunction occurs in peripheral circulation patients with acute and stable coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H513–7

139. Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868-874.

140. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 408(2): 339–343.

141. 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

142. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1253–61.

143. Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDLc index are associated with coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 11.

144. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606-98 219-Caro CG, Pedley T Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press,1978, pp243-349.

145. Malkin CJ, George V, Ghobrial MS, Krishnan A, Siotia A, Raina T, Morton AC, Gunn J. Residual SYNTAX score after PCI for triple vessel coronary artery disease: quantifying the adverse effect of incomplete revascularisation. *EuroIntervention*. 2013 Mar; 8(11): 1286-95. doi: 10. 4244/EIJV8I11A197.

146. Dr. Metin GÜRBÜZ, Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Y. Doç. Dr. Yeşim İLÇÖL*Y. Doç. Dr. Kani GEMİCİ, et al. Role of Homocysteine in Atherosclerotic Coronary Artery Disease; Its Association With Lesion Stenotic Severity, Vitamin B12 and Folic Acid. *Arch Turk Soc Cardiol* 2001; 29: 695-702

147. Friedewald WD, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18: 499-502.