



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**YAVAŞ KORONER AKIMDA SERUM LİPOKİN  
(OMENTİN VE VİSFATİN) DÜZEYLERİ**

**Dr.TANER UÇGUN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DÜZCE-2013**





T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**YAVAŞ KORONER AKIMDA SERUM LİPOKİN  
(OMENTİN VE VİSFATİN) DÜZEYLERİ**

Dr. TANER UÇGUN

TIBBİ BİYOKİMYA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. RAMAZAN MEMİŞOĞULLARI

DÜZCE-2013

## TEŞEKKÜR

Biyokimya eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları'na, asistanlık eğitim döneminde hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen ve bizlerin eğitimi için gösterdikleri büyük gayretlerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Hilmi Demirin' e teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Yasin Türker, Dr. Muhammet Engin Özcan, Kardiyoloji Anabilim Dalı kateter laboratuvarı çalışanlarına, uzmanlık eğitimim sırasında çalışmaktan mutluluk duyduğum Merkez Laboratuvarımızda görevli çalışma arkadaşlarım ve özellikle Behiye Tuna' ya, son olarak desteklerini her zaman hissettiğim aileme ve eşime teşekkür ederim.

Dr. Taner UÇGUN

## **YAVAŞ KORONER AKIMDA SERUM LİPOKİN (OMENTİN VE VİSFATİN) DÜZEYLERİ**

### **ÖZET**

Anjiyografik olarak normal görünümlü koroner anatomiye rağmen, opak maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlemesine yavaş koroner akım (YKA) denir. Toplumda %3 gibi bir prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir. Yavaş koroner akımın etyopatogenezinde vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizliğin ya da altta yatan koroner arter hastalığının (KAH) olabileceği düşünülmüştür. Yavaş koroner akımın patogenezinde yer alan diğer hipotezler ise damar disfonksiyonu, trombosit fonksiyon bozukluğu ve inflamasyondur.

Adipositokin olarak bilinen visfatin ve omentinin inflamasyonda ve endotel hasarında doğrudan etkili olabileceği bilinmektedir. Visfatinin proinflamatuvar özelliği ön planda iken, omentinin inflamatuvar süreçlerde serum düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bu adipositokinlerin yavaş koroner akım ile ilişkileri daha önceden araştırılmamıştır. Biz YKA ile omentin ve visfatin serum düzeyi ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi katater laboratuvarında ardışık olarak koroner anjiyografi yapılan, yavaş koroner akım (n=45) ve normal koroner akım (n=35) olguları dahil edildi.

Çalışmamızda visfatin düzeyleri YKA hastalarında normal koroner akım (NKA) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış ( $p<0,001$ ) bulundu. Omentin düzeylerini YKA grubunda daha düşük olarak tespit ettik. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu moleküllerin, KAH'nın ve onun bir varyantı olarak düşünülen YKA'nın tarama ve tespitinde kullanılabilmesi için daha büyük gruplarda araştırılması gerekmektedir.

**ANAHTAR KELİMELEER: Yavaş koroner akım, omentin, visfatin**

**LEVELS OF SERUM LIPOKIN  
(OMENTIN AND VISFATIN) IN SLOW CORONARY FLOW**

**ABSTRACT**

Despite the apparently normal coronary angiographic anatomy, opaque material in the slow progression of coronary arteries is called the slow coronary flow(SCF). It is thought to have a prevalence of 3%. Imbalance between vasodilator and vasoconstrictor factors or coronary artery disease (CAD) may be considered in pathogenesis of coronary slow flow. Other hypotheses in the pathogenesis of coronary slow flow involved vessel dysfunction, platelet dysfunction and inflammation.

Visfatin and omentin known to be effective in inflammation and endothelial injury. Visfatin known as pro-inflammatory but omentin serum levels was low in inflammatory processes. However, these adipocytokines relations with slow coronary flow has not been investigated. We aimed to investigate the relationship between serum levels of omentin and visfatin and SCF.

In the study were included slow coronary flow (n = 45) and normal coronary flow (n = 35) subjects, who applied to angiograph in the catheterization laboratory of Duzce University.

In our study, visfatin levels were significantly increased in patients with SCF group (p <0.001). The levels of omentin were lower in SCF group than control group. But it was not statistically significant. These molecules should be investigated in larger groups to use of screening and detection of SCF and CAD.

**KEYWORDS: Slow Coronary Flow(SCF), omentin, visfatin.**

## **İÇİNDEKİLER**

### **1. GİRİŞ VE AMAÇ**

### **2. GENEL BİLGİLER**

#### **2.1. Yavaş Koroner Akım Fenomeni**

##### **2.1.1. Tanım**

##### **2.1.2. Etiyopatogenez**

##### **2.1.3. Koroner kan akımının endotelial kontrolü**

##### **2.1.4. Koroner kan akımının otheregulasyonu**

#### **2.2. Adipositokinler**

##### **2.2.1. Visfatin**

##### **2.2.2. Kardiyovasküler bir hedef olarak visfatin**

##### **2.2.3. Vasküler hücre çoğalması**

##### **2.2.4. Vasküler düz kas hücreleri**

##### **2.2.5. Visfatinin vasküler inflamasyon ve ateroskleroza etkisi**

##### **2.2.6. Visfatinin kardiyak fonksiyonlara etkisi**

##### **2.2.7. Omentin**

##### **2.2.8. Omentin ve ateroskleroz**

##### **2.2.9. Koroner arter hastalıklarında Hs-CRP**

##### **2.2.10 Hs-CRP'nin klinik yararı**

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

#### **3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

#### **3.3. Koroner Anjiyografi**

#### **3.4. Yavaş Akım Tespiti**

#### **3.5. Hastaların Klinik Özellikleri Ve Laboratuvar Ölçümleri**

##### **3.5.1 Serum visfatin düzeyi ölçümü**

##### **3.5.2. Serum omentin düzeyi ölçümü**

##### **3.5.3. Laboratuvar ölçümleri**

#### **3.6. İstatistiksel Analiz**

### **4. BULGULAR**

### **5. TARTIŞMA**

### **6. KAYNAKLAR**

### **7. EKLER**

## SİMGE VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
EKGF	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
EKHF	: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
ELISA	: <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
ERK1/2	: <i>Ekstrasellüler sinyal-regülatörlü kinaz 1/2</i>
ET1	: Endotelin1
FGF-2	: Fibroblast growth faktör-2
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance</i>
IVUS	: İnvaziv ultrasonografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKA	: Koroner kan akımı
MAPK	: <i>Mitojen aktivasyon protein kinaz</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
Nampt	: <i>Nicotinamide phosphoribosyltransferase</i>
NKA	: Normal koroner akım
NF –kb	: Nükleer faktör- kappa b
NO	: Nitrik oksit
PI3-K	: Fosfatidil inositol 3- kinaz
PBEF	: Pre B hücre koloni arttırıcı faktör
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
VKI	: Vücut kitle indexi
YKA	: Yavaş koroner akım



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı günümüzde ilk sırada yer alan ölüm sebepleri arasında olması nedeniyle önemli bir sorun haline gelmiş, araştırmalar bu hastalık üzerinde yoğunlaşmıştır. Yavaş Koroner Akım (YKA) anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır (1).

Yavaş koroner akım ile sıkça karşılaşılmasına rağmen altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. Bazı hastalarda intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile diffüz ateroskleroz ya da yaygın kalsifikasyonlar tespit edilmiştir (2-3). Bu bulguların sonucunda YKA'nın aterosklerozun erken dönemi olduğu görüşü ileri sürülmüştür (4). YKA'a neden olabilecek diğer etiyolojik faktörler arasında koroner mikrosirkülasyondaki anormallikler, mikrovasküler endotel disfonksiyonu ve inflamasyon yer almaktadır (5).

Adipositokin olarak bilinen visfatin ve omentinin inflamasyonda ve endotel hasarında doğrudan etkili olabileceği bilinmektedir. Visfatinin proinflamatuvar özelliği ön planda iken, omentinin inflamatuvar süreçlerde serum düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır.

Literatürde YKA ile visfatin ve omentin ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada, YKA ile visfatin ve omentin düzeyleri arasındaki ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Yavaş Koroner Akım Fenomeni**

#### **2.1.1. Tanım**

Yavaş Koroner Akım fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Bazı hastalarda saptanan yavaş koroner akım opak maddenin yeterince kuvvetli verilememesine bağlı olabilir (6). Ancak gerçek olgularda opak madde çok kuvvetli verilse bile normal anjiyografik görüntü elde edilemez. YKA akut koroner sendromlar ile (özellikle kararsız anjina) ilişkili olarak (primer YKA) gelişebildiği gibi anjiyoplasti sonrasında (sekonder YKA) da görülebilmektedir (7).

#### **2.1.2. Etiyopatogenez**

Yavaş koroner akımı olan hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiş olmakla birlikte bunun desteklenmesi için mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin net bir şekilde ortaya konulması gerekmektedir (8-9). Akut miyokard infarktüsünde gelişen yavaş akım sadece infarktten sorumlu arterde değil aynı zamanda %45 oranında diğer arterlerde de görülmektedir.

Sorumlu arterdeki darlık giderildiğinde ilginç olarak diğer arterdeki akım da hızlanmaktadır (10). Hayvan çalışmalarında köpeklerin sol ön inen koroner arter proksimali tıkanığında sol ve sağ ventrikülün posterior segmentlerinde (tıkanmadan etkilenmeyen kısım) fokal nekroz alanlarının (mikro-infarkt) geliştiği gösterilmiştir (11). Bu nedenle infarktten sorumlu olmayan arterde gelişen yavaş akımın mikrovasküler yapıdaki nekroza veya lokal olarak salınan nörohümorale mediyatörlerin yaptığı vazokonstriksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Mikrovasküler kontraksiyon cevabının muhtemel mediyatörlerinin ise endotelin ve/veya Nöropeptid Y olabileceği ileri sürülmüştür (12-13). Yavaş koroner akımı olan hastalarda Cesar ve ark. %11,7, Yaymacı ve ark. %14,7 oranında ST depresyonu tespit etmişlerdir (14-15).

Bu araştırmacılar akım hızının azalmasından küçük koroner arterlerdeki rezistans artışıını sorumlu tutmuşlardır. Yavaş koroner akımda metabolik bir iskeminin olup olmadığı ise yeterince araştırılmamıştır. Bu hastalardaki anjina pektorisin Sendrom X'de olduğu gibi adenozin salınımına veya miyokardiyal interstisyumda potasyum toplanmasına bağlı olması muhtemeldir (16-17). Bazı çalışmalarda yavaş koroner akımı olan hastalarda metabolik iskemi düşük oranda saptanmıştır. Benzer bir şekilde Rosano ve ark. YKA'da metabolik iskeminin gelişmediğini belirtmişlerdir (18).

Yavaş koroner akımın koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin anjiyografik görüntüsü mü olduğu veya klinik açıdan önemsiz bir fenomen mi olduğu halen tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünölmekle birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (19-20). Yavaş koroner akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte dipiridamol tedavisi ile yavaş koroner akımın normale dönebildiği gösterilmiştir (21).

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografiye alınan hastaların %14,5'inde epikardiyal koroner arterler normal ya da normale yakın bulunmaktadır (22). Ventriköler aritmi riski ve kardiyovasköler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonunun yavaş koroner akımı olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (23).

### **2.1.3. Koroner kan akımının endotelial kontrolü**

Endotel; endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EKGf), nitrik oksit (NO), prostosiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) gibi vazodilatatörler ve endotelin1 (ET1) gibi vazokonstriktör maddeler salgılar. Normalde vazodilatatörler baskın haldedir. Uygun vazokonstriktör yanıt endotel disfonksiyonunu gösterir.

Aterosklerotik süreçte bu endotel disfonksiyonu erken süreçte başlar ve koroner kan akımında bozukluğa yol açarak miyokardiyal iskemiye sebep olur. Ateroskleroz distal direnç damarlarını direkt olarak etkilemese de dislipidemi, hipertansiyon, DM, sigara içmek, menapoz, hiperhomosisteinemi, yaşlanma, KAH aile öyküsü ve eNOS mutasyonu gibi koroner risk faktörleri ciddi biçimde endotel

kaynaklı vazodilatatör uyarıya damar cevabını bozar. Bu dilatasyonun kaybı aterosklerozun anjiyografik tesbitinden daha önce gelişir.

EKGF sağlam endotelden salgılanır ve asetilkolin aracılı vazodilatasyona neden olur. EKGF endotelde eNOS aktivitesi ile argininden elde edilen NO olarak tanınmıştır. Bu oluşan NO subendotelde düz kas hücrelerine difüze olarak guanilat siklazı aktive ederek cGMP artışı sağlar. Bununla etkisi ile intracelluler Ca azalarak vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon meydana gelir. Aynı zamanda NO salınımı trombin, serotonin, ADP, histamin, bradikinin ve kan akımının damara uyguladığı mekanik kayma kuvveti ile artırılır. NO aynı zamanda antiinflamatur etkide göstermektedir. Bunun yanında nitrogliserin ve nitroprussid gibi nitrovazodilatatörler ile prostosiklin endotelden bağımsız vazodilatasyon yaparak direkt düz kas hücrelerini etkiler iken, bir diğer vazodilatatör adenosin hem endotel bağımlı hem de endotel bağımsız vazodilatasyon yapar. Yüksek dozlarda direkt düz kas hücrelerine etki eder. Endotel kaynaklı vazodilatatör uyarıya cevap olarak salgılanan ve hızlı etki edip etkisi hızlı biten NO' in tersine yine endotelden kaynaklanan vazokonstriktör bir madde olan ET 1' in etkisi yavaş başlangıçlıdır ve dakikalarca veya saatlerce sürebilir. Trombin, anjiyotensin II, epinefrin ve vazopressin ET1 salınımını uyarır. ET1 ise vazokonstriksiyonun yanında düz kas hücre çoğalmasında, remodelingi ve lökosit adhezyonunu uyarır (24).

#### **2.1.4. Koroner kan akımının oto-regülasyonu**

Koroner kan akımı miyokard oksijen ihtiyacına göre belirlenir. Sistemik hemodinamideki değişikliklere rağmen miyokardiyal perfüzyonun sabit seviyelerde tutulabilmesi yetisine oto-regülasyon denir. Buna göre ortalama aort basıncı 130-140 mmHg arasında iken koroner perfüzyon göreceli olarak sabit bir seviyede tutulur. Bu seviyelerin dışında koroner akım dik olarak düşer ya da yükselir (24).

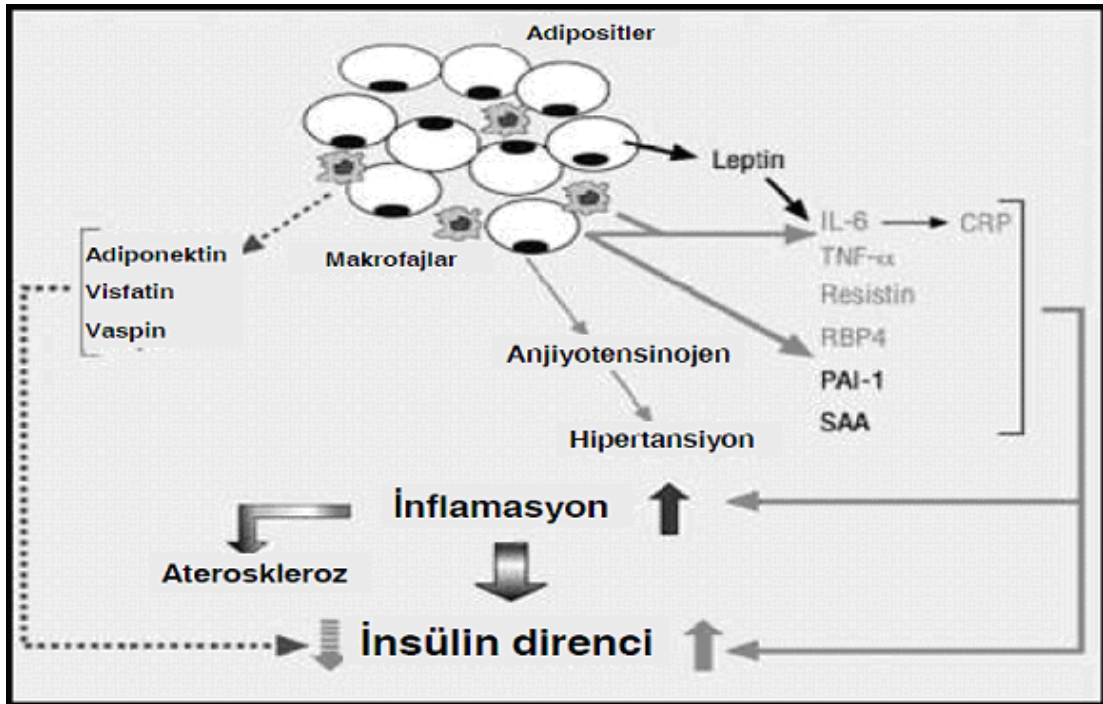
#### **2.2. Adipositokinler**

Adipoz doku, adiposit, preadiposit ve makrofajları da içeren pek çok hücreden oluşmuştur. Aynı zamanda adipoz doku adipokin olarak da bilinen ve

metabolik olarak önemli olan çok sayıda proteini sekrete eden aktif bir metabolik dokudur (26).

Bazı adipokinler özellikle santral veya visseral obezite olmak üzere obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar ve insülin direncinde major rol oynarlar (Şekil 1).

**Şekil 1:** Adipoz doku, adipokinler ve insülin direnci (26).



### 2.2.1. Vistatin

Yeni bir adipositokin Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilmiştir. Bu adipositokin “vistatin” olarak adlandırılmış, insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Vistatinin lenfositlerden eksprese edilen ve daha önce pre B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak bilinen sitokin ile aynı olduğu bulunmuştur. Vistatin 52 kDa. moleküler ağırlığa sahiptir (27).

Her ne kadar visseral adipoz dokuda üretiliyor ise de, iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunmaktadır. Vistatin ekspresyonu; lipopolisakkarit,

IL-1B, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (28).

### **2.2.2. Kardiyovasküler bir hedef olarak visfatin**

Son yıllarda artan kardiyometabolik komplikasyonlar adipositokinlere olan ilgiyi arttırmıştır. Visfatin başlangıçta insülinomimetik ve glukoz düşürücü özellikleri nedeniyle potansiyel olarak yararlı bir molekül olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte giderek artan kanıtlar; visfatinin inflamasyon ve endotel hasarının biyolojik bir regülatörü olabileceğini gösterdi (29).

Adipoz doku; günümüzde heterojen biyoaktif faktörler ürettiğinden, aktif bir endokrin organ olarak kabul edilir. Adipositokinler yağ dokusunda lokal olarak hareket edebilirler ve sistemik dolaşım yoluyla uzak organlara ulaşabilirler. Vücut ağırlığı, gıda alımı, insülin duyarlılığı, üreme, bağışıklık sistemi, inflamasyon ve vasküler hemostaz dahil olmak üzere birçok biyolojik eylemde rol oynamaktadırlar (29).

Kronik sistemik inflamasyon ve insülin direnci patogenezi ile adipositokinler ilişkili bulunmuştur (30). Obesite ve Tip 2 Diyabet gibi klinik durumlarda gözlenebilir bir adipositokin üretimi olmaktadır. Son yıllarda giderek artan metabolik hastalıklarla ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde adipositokinlerin doğrudan etkili olduğu belirlenmiştir (31).

2007 de ise visfatin *Nicotinamide phosphoribosyltransferase* (Nampt) olarak tanımlandı. İntrasellüler Nampt NAD biyosentezinde önemli bir rol oynar (32). Visfatinin inflamasyon ve endotelial hasarın biyomarkeri olduğu, hücre çoğalmasını ve yaşamını, ekstrasellüler matriksi, vasküler reaktivite ve inflamasyonu düzenlemede rolü olduğu ve kardiyovasküler sistemin direkt bir düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir. Diğer yandan visfatinin zararlı kardiyovasküler aktivitelerinin önünün kesilmesi, artmış anjiogeneze neden olan diğer patolojilerin ve kardiyometabolik komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesinde potansiyel bir yaklaşım olarak görülmektedir (33).

Visfatin hücre içinde NAD bağımlı enzimlerin aktivitesinde önemli rol oynar. Hücre içinde besin durumu, gelişme, sağ kalım gibi hücresel metabolizmanın düzenlenmesinde ilişkili olduğu bulunmuştur (34-36). Diğer taraftan hücre dışı

visfatin sadece adipositler tarafından değil, farklı hücre tipleri tarafından otokrin ve endokrin eylemleri gerçekleştirmek için sentez edilirler.

Hücre dışı visfatin translasyon sonrası modifikasyona uğradığından izoformu olan hücre içi visfatine göre daha yüksek molekül ağırlığına sahiptir (37).

### **2.2.3. Vasküler hücre çoğalması**

Son yıllarda visfatin, damar oluşumunu tetikleyen bir molekül olduğu da rapor edilmektedir. Bu bağlamda, visfatinin doz bağımlı olarak hücre proliferasyonunu ve migrasyonu arttırdığı, insan umbilikal ven endotel hücrelerinde kapiller damar benzeri tüp formasyonu oluşumunu desteklediği ortaya konulmuştur. (38). Fare deneyi yapılan bir çalışmada ise visfatin içeren plasmid enjeksiyonu sonucu, enjeksiyon yapılmayan farelere nazaran tek taraflı bacak iskemisinde kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (39). Endotel hücre proliferasyonunda, vasküler endotel hücre growth faktör (VEGF) sentezi ile visfatin anahtar molekül olarak görev yapmaktadır. Visfatin; ekstrasellüler matriks ayrışması sırasında damar oluşumunu (anjiyogenesis) kolaylaştıran ana enzim olan matriks metalloproteinaz 1 ve 2 aktivitesini ve seviyesini arttırmaktadır. Bununla birlikte *monocyte kemotactic protein-1* (MCP-1) ve fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) visfatin aracılığı ile indüklenen anjiyogenez mediatörleri olarak bulunmuşlardır (40-42). İntrasellüler bulgulara göre, fosfatidil inositol-3 kinaz (PI3K), *mitojen aktivated protein kinaz* (MAPK) ve *ekstrasellüler sinyal-regülatad kinaz 1/2* (ERK 1/2) enzimlerinin birçok hücresel etkisini visfatin arttırmaktadır.

Visfatin pro-anjiyogenik etkileri temel alınarak, makrovasküler periferik iskemi ile giden patolojik durumlarda, visfatin kan akımını arttırıcı etkisi ile potansiyel tedavi edici ajan olarak önerilmektedir. Visfatinin kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Visfatin aktivitesi inhibe edilerek, tümör gelişimini arttıran yeni damar oluşumu kısılanmış olabilir (43).

### **2.2.4. Vasküler düz kas hücreleri**

Aterosklerotik lezyonlarda vasküler düz kas hücre proliferasyonu gelişir. Endotel hücresi yanında visfatin de damar düz kas hücreleri için bir büyüme faktörü

olarak hareket eder. Ayrıca visfatin damar düz kas hücrelerindeki aterosklerotik lezyonların gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (44).

### 2.2.5. Visfatinin vasküler inflamasyon ve ateroskleroza etkisi

Son yıllarda birçok çalışmada pro-inflamatuvar özelliği olan visfatinin birçok hücre ve doku tipinde bulunduğu vurgulanmaktadır.

Serum visfatin seviyeleri; IL-6, CRP ve MCP-1 gibi inflamatuvar belirteçler ile pozitif korelasyon göstermektedir (45,46). Osteoartrit, akut akciğer hasarı, inflamatuvar barsak hastalıkları, Crohn Hastalığı, enfeksiyonla indüklenen erken doğum gibi jinekolojik rahatsızlıklar sepsis ve psöriazis gibi inflamasyonla giden durumlarda visfatin düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili saptanmıştır (47). Kardiyovasküler hastalıklar bağlamında visfatinin ateroskleroz için de bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (48).

Visfatin, *Intercellular Adhesion Molecule- 1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) ve E-selektini içeren adezyon moleküllerinin salınımını tetiklemekte ve lökosit kümeleşmesi ve erken pro-aterosklerotik olaylarda anahtar rol oynamaktadır (49,50).

Visfatin daha çok IL-6, IL-8 ya da MCP-1'i içeren endotel kaynaklı bazı sitokin ve kemokinlerin salınımını tetikler (51). İnsan leukemia monosit hücreleri endotel hücrelerine adezyonunu sağlar (52).

Visfatinin pro-inflamatuvar aktivitesi, farmakolojik inhibitörü olan APO 886 ile engellenmektedir (53). Visfatin periferik mononükleer hücrelerden TNF- alfa, IL - 8 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini ve salınımını arttırmaktadır (54).

Visfatin içeriği unstabil karotid plakta stabil olana göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Bundan başka, visfatin ile koroner arter hastalığı ve akut myokard infarktüsü olan hastalardaki unstabil aterosklerotik lezyonlar arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Rüptüre plaktaki zengin lipid içeriği olan yerlerin immüno-histokimyasal boyamasında zengin visfatin içeriği gözlenmiştir (54). Damar düz kas hücrelerindeki aterosklerotik plaklarda immünoreaktif visfatin saptanmıştır (49).

Endotel ve damar düz kas hücrelerinde sitokin ve kemokin sekresyonunu arttırması, makrofaj ömrünü uzatması, lökosit kümelenmesini sağlaması ve böylece endotel hücre inflamasyonuna ve matriks ayrışmasına sebep olması gibi multipl etkileri doğrultusunda, gerek lokal sentezlenen gerekirse dolaşımda bulunan visfatin,



aterosklerotik lezyonların ve plakların hassas hale gelmesini ve rüptüre olmasını arttırabilmektedir.

Obesiteye bağlı komplikasyonlarda ve özellikle aterosklerozda meydana gelen inflamatuvar yanıtta müdahale etmede visfatin potansiyel hedef konumu kazanmaktadır (49).

### **2.2.6. Visfatinin kardiyak fonksiyonlara etkisi**

Visfatinin bugüne kadar kardiyak fonksiyonlar üzerine direkt etkisi üzerine zıt sonuçlar içeren sadece birkaç çalışma yayınlandı. Bir taraftan visfatinin miyokardiyal fibrozis patogeneğinde bulunabildiği, diğer taraftan kardiyak koruyucu özelliklerinin olduğu iddia edilmiştir (49,56,57). Kardiyak fibroblast proliferasyonu ve aşırı ekstrasellüler matriks birikmesi myokardiyal fibrozisin temelini oluşturur.

Son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalarda, kardiyak fibroblast kültürlerinde visfatinin DNA sentez ve proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Kardiyak fibroblastlarda prokollagen 1 ve 3 salınımı ve bunların protein seviyelerinin artması visfatin tarafından stimüle edilmektedir. Bu durumun sonucunda tip 1 ve tip 3 kollagen oluşumu artmaktadır (55).

Visfatinin periadventisyal ve apikal epikardiyal yağ dokusundan salınımı göz önüne alınacak olursa hem lokal sentezlenen hem de dolaşımda bulunan visfatin miyokardiyal fibrozis artışına zarar verici etki ettiği söylenebilir (49). Buna karşın miyokardiyal reperfüzyon gibi klinik durumlarda visfatinin direkt koruyucu etki ettiği öne sürülebilir. Bu bağlamda iskemi–reperfüzyon olayının araştırıldığı bir rat deneyinde, intravenöz visfatin ile reperfüzyon sağlandığı, infarkt alanının %20 küçüldüğü görülmüştür (56,57).

Visfatinin hangi mekanizmayla miyositleri iskemik hasarın artmasından koruduğu ortaya konulamamıştır. Dışarıdan visfatinin verilmesinin NADP üzerinden intrasellüler NAD seviyesini artırdığı, bunda oksidatif hasara karşı direnç oluşturduğu öne sürülmektedir. Visfatin ile ilişkili angiyojenesisin bloke edilmesi patolojik olarak aşırı yeni damar oluşumunu da tedavi edebilir.

### 2.2.7. Omentin

Matür omentin, 295 aminoasitten oluşan, N-terminalinde oligosakkarit bağı, sekretuar bir glikoproteindir. Temel yapısal ünitesi, 40 kD'lik polipeptidlerin disülfid bağı ile bağlandığı, 120 kD bir homotrimerdir. Rekombinant omentin, Cys-31 ve Cys-48 arası disülfid bağı ve Asn-163 N- glikozile edilmiş bir trimerdir.

Omentin, insan omental yağ dokusunda fazla, azalan yoğunlukla ince bağırsak, akciğer, kalpte, kas ve böbrekte gösterilmiştir. Ayrıca, enterosit fırçamsı hücrelerinde bulunan intestinal laktoferin reseptörleri ile özdeş olduğu bilinmektedir.

Viseral obezite, insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde, subkutan obeziteden çok daha etkilidir. Viseral yağ birikimi, kas ve yağ dokusunda trigliserid birikimi ile ilişkilidir. Viseral yağ dokusundan açığa çıkan omentin, glikoz metabolizmasında insülin etkinliğini artırmaktadır. Omentin, omental adipositlerde olduğu kadar subkutan adipositlerde de insülin ile uyarılmış glikoz transportunu artırmaktadır (59).

Omentin, parakrin etki ile insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizmasını artırmaktadır. Böylece, viseral ve subkutan yağ depoları arasındaki vücut yağ dağılımını düzenlemektedir. Omentin besin depolanması ve kullanılmasında önemli bir rol oynamaktadır (60).

Aşırı kilolu ve obezlerde, plazma omentin düzeyleri zayıf bireylerden düşüktür. Plazma omentin düzeyleri bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKI) ve *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance* (HOMA-IR) indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ters, plazma adiponektin ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-K) düzeyleri ile doğru orantılı olduğu rapor edilmiştir (58).

Serum omentin düzeyleri, karotis plağı tespit edilen ve Tip 2 Diyabet'i olan hastalarda azalmıştır. Yapılan klinik çalışmalarda serum omentin düzeylerinin polikistik over sendromu ya da diyabeti olan obez hastalarda azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca dolaşımdaki omentin düzeyleri olumsuz VKI, bel çevresi ve insülin direnci gibi metabolik risk faktörleri ile ilişkilidir. Omentinin dolaşımdaki aterosklerotik parametreler ile negatif korelasyonu olduğu belirlenmiştir (59).

### **2.2.8. Omentin ve ateroskleroz**

Adipositokinler doğrudan endotel hücreleri, arteryal düz kas hücreleri ve damar duvarındaki makrofajları etkileyerek vasküler fonksiyonu etkiler.

Seçici visseral adipoz dokuda üretilen omentinin antiinflamatuvar bir molekül olduğu öne sürülmüştür (61). Böylece insülin sensitivitesinin iyileştirilmesinde parakrin ve otokrin rollere sahip olduğu kabul edilir (62).

Bir çalışmada, karotis intima media kalınlığı ile serum omentin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu ve omentinin bir kardiyoprotektif ve anti – aterosklerotik rolünün olduğu öne sürülmüştür (63).

Omentinin inflamasyonu düzenlediği düşünülmektedir. İnflamasyon, Tip 2 Diabetes Mellitus'un kardiyovasküler komplikasyonlara ilerleyişinde en önemli faktördür. Bazı çalışmalarda serum omentinin kontrol gruplarına göre akut koroner sendrom veya stabil anjina pektoris hastalarında daha düşük olduğunu gösterilmiştir (64).

### **2.2.9. Koroner arter hastalıklarında Hs-CRP**

C-reaktif protein (CRP) 5 alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlekin 6'nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktandır. Polisakkaritle bağlanma özelliği vardır. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları yokluğunda ise histonlar gibi polikatyonlara bağlanabilir. CRP bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder. CRP, enflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir (65).

### **2.2.10 Hs-CRP'nin klinik yararı**

Hs-CRP konsantrasyonu ilk miyokard infarktüsü (MI) riskini belirlemede güçlü bir göstergedir. İnfarktüs sonrası Hs-CRP değerlerindeki ani artış infarktüs sonrası morbidite ve mortalite riskini yansıtır. İlk MI sonrası Hs-CRP konsantrasyonunda artış sonraki kardiyak problemlerin insidansı ile ilişkilidir. Hs-CRP konsantrasyonunda artışı periferik arter hastalıkları ve inme ile ilişkili olabilir (66).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğinde Haziran 2011–Nisan 2012 tarihleri arasında değerlendirilen kılavuzlara göre koroner anjiyografi endikasyonu konulan ardışık yavaş koroner akım (n=45) ve ardışık normal koroner arterler (n=35) tespit edilen 80 hasta çalışmaya alındı.

#### **3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri**

Yavaş akım TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) frame sayımı metoduna göre YKA tanısı konulan ve normal koroner arter gözlenen olgular çalışmaya alındı.

#### **3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

Çalışmaya alındığı sırada akut koroner sendromlu daha önce revaskülarizasyon (koroner by-pass ve perkutan transluminal koroner anjioplasti) uygulanmış, kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik akciğer hastalığı, malign aritmi, bağ dokusu hastalığı, kalp yetmezliği ve kardiomyopatisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.3. Koroner Anjiyografi**

Hastaların koroner anjiyografi ve anjiyoplasti işlemi 6F (French), 7F ve 8F kateterler kullanılarak (Innova, GE, model num.5127984 cihazında) femoral yoldan yapıldı. Koroner anjiyografiler kalitatif olarak en az iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Sol ön oblik ve kraniyal, sağ ön oblik ve kaudal ve horizontal pozisyonlardan koroner anjiyografi kayıtları alındı.

### 3.4. Yavaş Akım Tespiti

Koroner kan akımının devamlı sayısal bir değişken olarak daha objektif değerlendirilmesi amacıyla, sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaşması için gerekli "sineframe" sayısı, TIMI frame sayısı (*TIMI frame count*) olarak kabul edildi. TIMI frame sayısı hesaplanırken en az 3 pozisyonda hesaplanan ölçümlerin ortalaması dikkate alındı. Ölçüm sırasında koroner artere kontrast maddenin girdiği frame, ilk frame olarak kabul edildi. Sol ön inen koroner arterin distal ucuna kontrast maddenin ulaştığı frame, son frame olarak kabul edildi. Daha sonra son ve ilk frame arasındaki fark alınarak, TIMI frame sayısı hesaplandı.

### 3.5. Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya alınacak olan hastaların öyküleri alınıp, rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri, Hs-CRP düzeyleri ve elektrokardiyografi kayıtları dosyalarından temin edildi. Serum omentin ve visfatin için alınan 5 cc kan tüpte 30 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra ,+4 °C 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri üç ayrı eppendorf tüpe paylaştırılarak çalışılma yapılacak zamana kadar -80°C'de saklandı.

Tüm örnekler toplandıktan sonra Human Omentin Enzyme Immunoassay Kit (BioVendor) ve Phoenix Pharmaceuticals, Inc marka Visfatin C-Terminal (Human) kit ile çalışıldı.

#### 3.5.1 Serum visfatin düzeyi ölçümü

Serum visfatin düzeyleri *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntem klinik analizde yaygın olarak kullanılan heterojen bir tekniktir. ELISA'da kullanılan antijen ve antikorlar steril koşullarda yıllarca saklanabilir. Özgül antijen-antikor bağlanmasının antikorlara alkalen fosfataz veya horseradish peroksidaz gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim substratının renkli ürünlere dönüştürülmesi suretiyle gösterilmesi esasına dayalı immünokimyasal ölçüm tekniğidir. ELISA yönteminde özgül antikor kullanılarak örnekteki antijenin miktarını, özgül antijen kullanarak örnekteki antikorun miktarı ölçülebilmektedir.

Bütün kit materyali oda sıcaklığına getirildi. Analizsolüsyon konsantresi 950 ml distile su kullanılarak 1000 ml olacak şekilde dilüe edildi. Standartlar hazırlandı. Pozitif kontrol de prospektüste tarif edildiği gibi hazırlandıktan sonra A1 ve A2 kuyucukları kör olarak bırakıldı. B1 ve B2 kuyucuklarına 50 µl dilüe analiz solüsyonu eklendi. Sonra C1, C2 den G1, G2 kuyucuğuna kadar olan 6 kuyucuğa 50 µl hazırlanmış standart eklendi. H1 ve H2 kuyucuğuna 50 µl pozitif kontrol eklendi. Kalan kuyucuklara örnekler eklendi. Prosedürdeki gibi dilüe edilen primer antiserum ve biotine peptit solüsyonlarının herbirinden 25'er µl her kuyucuğa eklendi. Sonra 2 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Ardından 350 µl dilüe edilmiş analiz solüsyonu ile kuyucuklar dört kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl; SA-HRP eklendi ve üzeri asetatla kapatılarak oda sıcaklığında çalkalayıcıda 300 rpm'de inkübasyona bırakıldı. Sonra 350 µl dilüe edilmiş analiz solüsyonuyla 4 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl TMB substrat eklenip 300 rpm'de çalkalayıcıda ışıktan korunarak 1 saat beklendi. Sonra her kuyucuğa reaksiyonu durdurmak için 100 µl 2N HCL eklendi. Kuyucuklardaki renk bu aşamada maviden sarıya döndü. 20 dakika içerisinde 450 nm'de mikropate okuyucusunda optik dansiteler ölçüldü. Sonuçlar 450 nm absorbans optik dansitometrede ng/ml olarak okundu.

### **3.5.2. Serum omentin düzeyi ölçümü**

Serumlardaki Omentin protein seviyesi ELISA yöntemiyle çalışıldı. Toplam süresi yaklaşık 3,5 saat sürdü. Kitteki tüm kimyasallar kullanmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

Wash Solution (10X) (100 ml); 100 ml Wash Sol + 900 ml distile H<sub>2</sub>O eklendi.

Quality Control High (liyofilize); 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi).

Quality Control Low (liyofilize); 500 µl Dilution Buffer, 1 tüpe eklendi (hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi).

Biotin Labelled Antibody (50X) (280 µl); 96 kuyu için toplamda 9600 µl gerekti. 250 µl Biotin Labelled Antibody alınarak 12.250 µl Biotin-Ab Dilüente eklendi. Toplam miktar 12.500 µl oldu.

Standartlar şöyle hazırlandı:

64 ng/ml; 1300 µl Dilution Buffer 1 master standart tüpüne eklendi (tüpü hafifçe sallayarak en az 15 dk beklendi).

32 ng/ml; 250 µl 64 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi.  
16 ng/ml; 250 µl 32 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi.  
8 ng/ml; 250 µl 16 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi.  
4 ng/ml; 250 µl 8 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi.  
2 ng/ml; 250 µl 4 ng/ml + 250 µl Dilution Buffer eklendi.

Seyreltilmiş standartlardan, kalite kontrollerden, blanktan ve numunelerden 100 µl'şer alınıp kuyulara eklendi. 37°C'de, 120 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıkandı. Yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı. Son yıkamadan sonra *plate* ters çevirerek kâğıt havlu üzerine hızlıca vuruldu. Her kuyuya 100 µl *Biotin Labelled Antibody* solüsyonundan eklendi. 37°C'de, 30 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıkandı. Yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı. Son yıkamadan sonra *plate* ters çevirerek kâğıt havlu üzerine hızlıca vuruldu. Her kuyuya 100 µl *Streptavidin-HRP Conjugate* (hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan eklendi. 37°C'de, 30 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 350 µl Wash Solüsyonu ekleyerek yıkandı. Yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı. Son yıkamadan sonra *plate* ters çevirerek kâğıt havlu üzerine hızlıca vuruldu. Her kuyuya 100 µl Substrat (hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonundan eklendi. Bu aşamada plate direk olarak ışığa temas etmemesine dikkat edildi. Aliminyum folyo ile sarıldı. Oda sıcaklığında, 10 dakika inkübe edildi. 100 µl *Stop* (hazır, toplam 13.000 µl) solüsyonu ekleyerek renk oluşumu durduruldu. *Stop* solüsyonu eklendikten en geç 5 dk içinde absorbans okundu.

### 3.5.3. Diğer laboratuvar ölçümleri

Hs-CRP ölçümü:

CRP, akut faz reaktanlarının en duyarlısıdır ve konsantrasyonu enflamatuvar süreçler sırasında hızla yükselir. Kompleks CRP, C1q ile başlayarak kompleman sistemini etkinleştirir. CRP daha sonra istila eden hücrelerin opsonizasyonu ve fagositozunu başlatır, ancak ana işlevi doku hasarı sonucu üretilen endojen toksik maddelere bağlanmak ve onların toksin etkisini gidermektir.

HsCRP ölçümleri ticari kitler kullanılarak (*Roche Diagnostics, Germany*), Cobas 600 c501 (*Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany*) klinik kimya analiz cihazında ölçüldü. Bu test parçacık yüzeyi genişletilmiş immüno-türbidimetrik bir testtir. Antijen-antikor bağlanması ile oluşan immünkompleks süspansiyonunu

içeren küvete gönderilen monokromatik ışığın saçılma özelliğinden yararlanılarak ölçüm yapılır. İmmüno-türbidimetrik yöntemde, bulanıklık; gelen ışık demetinin şiddetinin çözeltiden geçerken düşmesine neden olur. Işığın saçılım, yansıma ve soğrulmasının neden olduğu gelen ışık şiddetindeki kayıp ölçülür.

Fotosele ulaşan miktar ortamın bulanıklığı ile ters orantılıdır. İnsan kaynaklı CRP, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir.

Serum TKOL, HDL-K ve LDL-K ölçümü:

Serumda TKOL, HDL-K ve LDL-K ölçümleri ticari kitler kullanılarak (*Roche Diagnostics, Germany*), Cobas 600 c501 (*Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany*) klinik kimya analiz cihazında ölçüldü.

Serumda TKOL düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Bu yöntemde kolesterol esterleri kolesterol esterazın etkisiyle bölünür ve serbest kolesterol ile yağ asitleri ortaya çıkar. Kolesterol oksidaz daha sonra kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida oksidasyonunu katalize eder. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşan hidrojen peroksit, fenol 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı renkli kuinon-imin boya oluşturur. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 700/505 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbans ile numunedeki TKOL konsantrasyonu doğru orantılıdır. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 3,86-800 mg/dL'dır. Kitin CV değerleri günler arası normal serum havuzunda %0,48, patolojik serum havuzunda %0,5; gün içi normal serum havuzunda %0,4 olarak bulunmuştur.

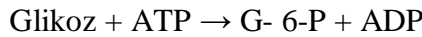
Serumda HDL-K ölçümünde homojen enzimatik-kolorimetrik yöntem kullanıldı. HDL-K ölçüm yönteminde önce Mg iyonları varlığında dekstran sülfat, PEG (polietilen glikol) ile modifiye edilmiş enzimlere karşı direnç gösteren LDL, VLDL ve Şilomikronlar ile seçici olarak suda çözünür kompleksler meydana getirilir. HDL kolesteroldeki kolesterol konsantrasyonu amino gruplarına PEG bağlanmış kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik olarak tayin edilir. Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 700/600 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbans ile numunedeki HDL-K konsantrasyonu doğru orantılıdır. Kullanılan kitin ölçüm aralığı 2-750 mg/dL dir. Kitin CV değerleri günler arası %1, gün içi %0,59 olarak bulunmuştur.



Serumda LDL-K ölçümünde homojen enzimatik-kolorimetrik yöntem kullanıldı. LDL-K ölçüm yönteminde de kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır. Serbest kolesterol, oksijen bulunan ortamda kolesterol oksidaz aracılığıyla  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksida oksitlenir. Peroksidaz bulunan ortamda, oluşturulmuş hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve HSDA ile reaksiyona girerek mor-mavi bir boya oluşturur. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometre ile 700/600 nm dalga boyunda ölçülür. Absorbans ile numunedeki LDL-K konsantrasyonu doğru orantılıdır. Yöntemin ölçüm aralığı 3,86-548 mg/dL'dır. CV değerleri günler arası %0,58, gün içi %0,55 olarak bulunmuştur.

Glikoz:

Serum glikoz düzeyleri heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. Heksokinaz yöntemi enzimatik referans yöntemdir. Heksokinaz glikozun glikoz-6-fosfata ATP ile fosforilasyonunu katalize eder.

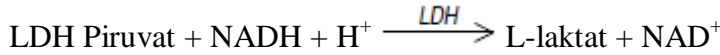
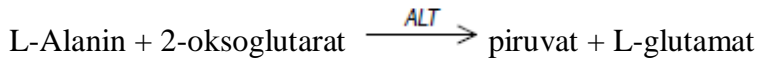


Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, ortamda NADP bulunduğu glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata yükseltir. Reaksiyon sırasında NADPH oluşum oranı glikoz konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.



Alanin aminotransferaz (ALT):

ALT L-alanin ile 2-oksoglutarat arasındaki reaksiyonu katalize eder. Oluşan piruvat L-laktat ve  $\text{NAD}^+$ 'ın olduğu laktat dehidrojenazın (LDH) katalize ettiği bir reaksiyonda NADH tarafından indirgenir.

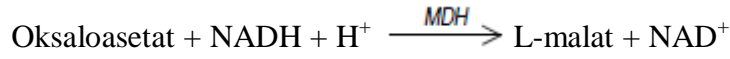
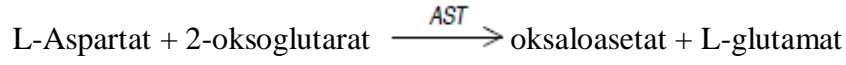


NADH oksidasyonunun hızı katalitik ALT aktivitesiyle doğru orantılıdır. Absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle tayin edilir.

Aspartat aminotransferaz (AST):

AST'nin biri sitoplazmik ve diğeri mitokondriyal olmak üzere iki izoenzimi saptanmıştır. Normal serumda sadece sitoplazmik izoenzim bulunurken, mitokondriyal izoenzim sitoplazmikle birlikte koroner ve hepatobilyer hastalığı olan hastaların serumlarında saptanmıştır. Laboratuvarımızda kullanılan test total AST aktivitesini ölçmektedir. Test prensibi şu şekildedir. Numune içindeki AST

oksaloasetat ve L-glutamatın oluşması için L-aspartat ile 2-oksoglutarat arasında bir amino grubunun transferini katalize eder. Oksaloasetat daha sonra NAD<sup>+</sup>'nin oluşması için malat dehidrojenaz (MDH) varlığında NADH ile reaksiyona girer.



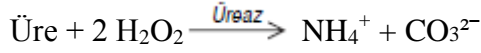
NADH oksidasyonunun hızı katalitik AST aktivitesiyle doğru orantılıdır. Absorbanstaki azalmanın ölçülmesiyle tayin edilir.

Kreatinin, Üre, BUN:

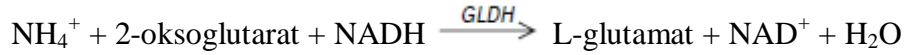
Kreatinin vücuttaki kreatin'in kendiliğinden dehidrasyonu ile oluşan bir yan üründür. Vücuttaki kreatin'in çoğu, kreatin fosfat formunda kas dokularında bulunur ve adenosin trifosfata dönüşümde yüksek enerji deposu olarak görev yapar. Böbrek hasarının erken evrelerinde serum üre seviyelerindeki artış genellikle serum kreatinindeki artıştan önce meydana gelir. Bu avantaj, serum üre seviyelerinin beslenme, hidrasyon derecesi ve protein metabolizması gibi faktörlerden etkilenmesinden dolayı görecelidir. Diğer bir taraftan serum kreatinin'i sabit olmaya eğilimlidir ve serum üre seviyelerini etkileyen faktörlerden etkilenmez. Bu nedenle serum kreatinin'i serum üreden belirgin şekilde daha güvenilir renal fonksiyon tarama testidir. Serum kreatinin düzeyleri deproteinizasyon olmadan tamponlu kinetik *Jaffé* reaksiyonu ile ölçüldü. Alkalın solüsyonunda kreatinin pikrat ile reaksiyona girerek sarı-kırmızı bir ilave ürün oluşur. Alkalın pH' da kreatinin pikrik asit ile reaksiyona girdiğinde oluşan sarı-kırmızı renk yoğunluğu örnek içindeki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Serum ve plazma numuneleri *Jaffé* yönteminde spesifik olmayarak reaksiyona giren proteinler içerir. Serum ve plazma sonuçları doğru değerler elde edilmesi için -26 µmol/L (-0,3 mg/dL) ile düzeltilmelidir. Bu düzeltme idrar örneklerinde ≤%1'lik bir ölçüm hatasına neden olur. Çünkü onlar spesifik olmayan proteinleri içermez.

Üre, protein azot metabolizmasının başlıca son ürünüdür. Amino asitlerin deaminasyonu ile üretilen amonyaktan üre döngüsü ile karaciğer içinde sentezlenir. Kanda üre azotunun tayin edilmesi renal fonksiyon için en sıklıkla kullanılan tarama testidir. Serum kreatinin tayinleri ile birlikte kullanıldığında prerenal, renal ve postrenal olmak üzere üç tip azoteminin ayırt edici tanısına yardımcı olabilir. Kanda üre azotu konsantrasyonunda yükselmeler yetersiz renal perfüzyon, şok, kan hacminde azalma (prerenal nedenler), kronik nefrit, nefroskleroz, tübüler nekroz,

glomerüler nefrit (renal nedenler) ve idrar yolu tıkanıklığında (postrenal nedenler) görülür. Proteinin fazla alındığı dönemlerde de geçici yükselmeler görülebilir. Karaciğer hastalıklarında tahmin edilemeyen seviyeler meydana gelebilir. Serum üre düzeyi üreaz ve glutamat dehidrojenaz yöntemi ile ölçülür. Üre üreaz tarafından hidrolize edilir ve amonyum ile karbonat oluşur.



İkinci reaksiyonda 2-oksoglutarat ortamda glutamat dehidrojenaz (GLDH) ve koenzim NADH bulunduğunda amonyum ile reaksiyona girip L-glutamat oluşturur. Bu reaksiyonda hidrolize edilen her mol üre için iki mol NADH,  $\text{NAD}^+$ 'ya yükseltgenir.



NADH konsantrasyonunda azalma hızı örnek içindeki üre konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

$\text{BUN (mg/dl)} = \text{Üre (mg/dl)} / 2.14$  formülüne göre hesaplanmaktadır.

Elektrolitler:

Elektrolitler vücut içindeki ana metabolik fonksiyonların çoğu ile ilişkilidir. Sodyum, potasyum ve klorür en önemli fizyolojik iyonlar arasındadır ve en sıklıkla test edilen elektrolitlerdir. Elektrolitler vücut içindeki ana metabolik fonksiyonların çoğu ile ilişkilidir. Öncelikle besinler yoluyla alınır, mide-barsak kanalında emilir ve böbrekler aracılığıyla atılırlar. Sodyum başlıca hücre dışı katyonudur ve fonksiyonu sıvı dağılımı ile osmotik basıncı muhafaza etmektir. Potasyum başlıca hücre içi katyonudur ve sinir ile kas hücresi aktivitesinde önemlidir. Klorür ise başlıca hücre dışı anyonudur ve hücre dışı sıvı dağılımının düzenlenmesinde görev alır. Bir İyon-Seçici Elektrod (ISE), solüsyon içindeki iyonların ölçülmesi amacıyla bir elektrod potansiyelinin (elektromotor kuvvet, EMF) geliştirilmesi için belirli membran malzemelerin kendine has özelliklerinden faydalanılır. Elektrod, hem test solüsyonu hem de bir iç dolgu solüsyonu ile temas halinde olan bir seçici membrana sahiptir. İç dolgu solüsyonu, sabit bir konsantrasyonda test iyonu içerir. Membranın özel yapısından dolayı, test iyonları her iki yanda membran ile yakından ilişkili olacaktır. Membranın EMF değeri, test solüsyonu ve iç dolgu solüsyonu içinde test iyonu konsantrasyonundaki fark ile belirlenir. Solüsyon içinde bir spesifik iyon için EMF, Nernst denkleminde oluşur.  $E = E_0 + RT / nF \cdot \ln (f \cdot C_t) / (f \cdot C_i)$

Burada:

E = elektrod EMF

E0 = standart EMF

R = sabit

T = sıcaklık

n = iyon yükü

F = Faraday sabiti

ln = doğal logaritma (taban e)

f = aktivite katsayısı

Ct = test solüsyonunda iyon konsantrasyonu

Ci = dahili dolgu solüsyonunda iyon konsantrasyonu

Tek bir yük taşıyan sodyum, potasyum ve klorürde, R, T, n ve F tek bir değerde birleştirilir ve bu değer eğim (S) ile gösterilir. ISE Modülünde numune 1:50 oranında seyreltilir. İç dolgu solüsyonu içindeki test iyonu konsantrasyonu da sabittir. Bu sabitler E0 terimi içinde birleştirilebilir. E0 değeri kullanılan referans elektrodu tipine de özgüdür. Böylece denklem bu durumları yansıtması için şu şekilde tekrar yazılabilir:  $E = E|_0 + S \cdot \ln(Ct)$

Belirli bir iyon için tam ölçüm sisteminde, test iyonu konsantrasyonunu vermesi amacıyla EMF'nin ölçülmesi ve işlenmesi için ISE, bir referans elektrodu ve elektronik devreler bulunur.

Hemoglobin:

Siyanomethemoglobin yönteminde retikülositler lizis edilir. Hem demiri oksitlenir ve  $Fe^{+4}$  iyonu  $Fe^{+3}$ 'e indirgenir.  $Fe^{+3}$  Hb reaktifi içindeki siyanür ile birleşir. 546 nm'de kolorimetrik olarak ölçülür.

Platelet:

Homojen sferik hücrelerin ışık saçımı teorisini (mie teorisi) kullanarak, her hücrenin laserde oluşturduğu düşük ve yüksek açı ışık saçımı volüm ve kırılma indeksi olarak değerlendirilir.

Hemotokrit:

Hematokrit ise eritrosit sayısının ortalama eritrosit hacmi ile çarpımından elde edilmektedir. (MCV x RBC) Hemoglobin direk ölçüldüğü için hematokrite göre çok daha güvenilirdir.

MCV (Ortalama eritrosit hacmi):

Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Normal eritrositlerin hacimleri 80–100 fl'dir. 80 fl'nin altındaki eritrositler mikrositik, 100

fl'nin üzeridekiler makrositik kabul edilir. Anemilerin sınıflamasındaki en faydalı parametredir.

Lökosit:

Empedans ve optik saçılma yöntemi ile sayılır. Lökosit formülünü cihazlar yaptıkları grafiklerden hesaplamaktadır. Formül bazı cihazlarda lenfosit, monosit ve granüllü hücreler olarak verilir. Bazı cihazlarda ise ayrıca bazofil ve eozinofil sonuçları da ilave olarak bakılır.

### **3.6. İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler yüzde olarak belirtildi. İki grup arasında sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Tüm istatistiksel yorumlarda p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi. YKA'nın bağımsız belirteçleri tekli değişken analizde ( $p>0,15$ ) çıkan değişkenler çoklu değişken analiz ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya anjiyografik olarak; ardışık olarak alınan ve normal koroner anatomi tespit edilen 35 kontrol grubu (NKA) [yaş ortalaması 57. 8±9.9 yıl; %71.4'ü kadın (n=25), %26.8'si (n=10) erkek], belirtilen YKA kriterlerine uyan ardışık olarak tespit edilen 45 YKA grubu [yaş ortalaması 59.4±11.5 yıl; %26.7'si (n=12) kadın; %73.3' ü (n=33) erkek] olmak üzere toplam 80 olgu alındı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Klinik ve demografik özellikler

	<b>NKA(n=35)</b>	<b>YKA(n=45)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Cinsiyet(E/K)</b>	10 / 25	33 / 12	
<b>Yaş (ortalama)</b>	57.8	59.4	0.8
<b>Diabet</b>	7(%20)	10(%22)	0.8
<b>Hipertansiyon</b>	14(%40)	20(%44)	0,8
<b>Sigara</b>	4(%11)	22(%48)	<b>0.001</b>
<b>Obesite</b>	13(%37)	27(%60)	<b>0.007</b>
<b>VKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.5±1.8	28.6 ±1.8	<b>0.010</b>

**Tablo 2:** Hastaların biyokimyasal değerleri

	<b>NKA(n=35)</b>	<b>YKA(n=45)</b>	<b>P Değeri</b>
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
BUN (mgr/dl)	18.6±11.1	15.91±4.4	0.18
Kreatinin (mgr/dl)	0.96±0.19	0.99±0.4	0.71
Na (mEq/l)	138.8±2.4	137.9±2.3	0.118
K (mEq/l)	4.58±0.5	4.7±0.6	0.39
Lökosit (10 <sup>3</sup> /μl)	5.8 ±1.9	6.2±1.2	0.51
Hemoglobin (gr/dl)	11.4±1.5	12.1±1.2	0.04
Htc%	34.9±4.5	36.3±4.5	0.11
Trombosit (10 <sup>3</sup> /μl)	266.2±54.2	238.4±33.6	<b>0.01</b>
Ortalama trombosit hacmi (fL)	7.14±1.03	7.75±0.95	<b>0.009</b>
ALT (U/mL)	18.5±7.48	18.7±4.8	0.909
AST (IU/L)	17.5±6.2	18.9±3.3	0.497
Total-Kolesterol (mg/dl)	174.6±39.7	177.6±42.6	0.743
LDL (mg/dl)	88.4±32.8	95.4±34.2	0.361
HDL (mg/dl)	41.5±25.2	38.7±12.9	0.562
Trigliserid (mg/dl)	157.7±61	159.2±93.3	0.931
hs-CRP (mg/L)	4.51±3.2	4.37±4	0.864

**Tablo 3:** Gruplara göre omentin düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>NKA</b>	<b>YKA</b>	<b>P Değeri</b>
	<b>(n=35)</b>	<b>(n=45)</b>	
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>Omentin (ng/ml)</b>	<b>6.356±2.89</b>	<b>6.11 ±3.83</b>	<b>0.754</b>

**Tablo 4:** Gruplara göre visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	<b>NKA</b>	<b>YKA</b>	<b>P Değeri</b>
	<b>(n=35)</b>	<b>(n=45)</b>	
	<b>Ort±SS</b>	<b>Ort±SS</b>	
<b>Vsifatin (ng/ml)</b>	<b>9.175±4.63</b>	<b>17.038±8.86</b>	<b>&lt;0.001</b>



**Tablo 5:** Yavaş Koroner Akımın tekli değişken belirteçleri

Değişkenler	OR	%95 CI	P Değeri
Visfatin	0.829	0.751–0.915	<0.001
Omentin	1.020	0.897-1.160	0.759
Yaş	0.986	0.946–1.028	0.518
Cins	0.145	0.054–0.39	<0.001
DM	0.875	0.295-2.593	0.810
HT	0.833	0.340-2.07	0.610
Sigara	0.135	0.04-0.445	<0.001
Obesite	0.394	0.159-0.977	0.045
Hgb	0.693	0.491-0.978	0.037
Trombosit	1.018	1.003-1.034	0.018
Ortalama Trombosit Hacmi	0.998	0.987-1.009	0.742
Total kolesterol	1.000	0.994-1.005	0.934
Trigliserid	1.000	0.984-1.032	0.357
HDL	0.994	0.980-1.007	0.359
LDL	1.000	0.975-1.030	0.339
hsCRP	1.010	0.897-1.138	0.866
BUN	1.049	0.978-1.125	0.179

**Tablo 6:** Yavaş Koroner Akımın çoklu değişken analizi ile belirlenen bağımsız belirteçleri

Değişkenler	OR	%95 CI	P Değeri
Visfatin	0.748	0.632- 0.886	0.01
Cins	30.016	4.355- 206. 8	0.01
Trombosit	1.028	1.006- 1.050	0.011
Ortalama Trombosit Hacmi	0.399	0.153-1.039	0.06

Gruplar arasında; yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kreatinin, Hb, K, WBC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ; Tablo 1) . YKA grubunda obesite ve sigara içme oranları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $P<0.05$ ). YKA grubunda ortalama trombosit hacmi daha yüksekti (  $P=0.009$ ). Omentin değerleri her iki grup arasında benzer bulundu ( $P=0.75$ ; Tablo 3). Visfatin değerleri ise YKA grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edildi ( $P<0.001$ ; Tablo 4). Çalışmamızda YKA hastalarında VKI istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ( $P=0,010$ ). YKA'nın tekli belirteçleri Tablo 5'de gösterildi. P değeri  $>0.15$  olan değişkenler çoklu regresyon analizi ile değerlendirilerek visfatin, cinsiyet, trombosit ve ortalama trombosit hacmi bağımsız belirteç olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Yavaş Koroner Akım küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa yol açan bir süreçtir. YKA; Sendrom X, koroner arter ektazisi ve anevrizması gibi ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığının bir varyantı olarak değerlendirilir. YKA koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Bu anjiyografik gözlemin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Yavaş Koroner Akımın fizyopatolojisinde, mikrovasküler disfonksiyon, endotel ve vazomotor disfonksiyon ile oklüziv hastalıkların rol oynadığı düşünülmektedir (67). İlk kez 1972'de tanımlanan YKA, önceleri, göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi üçlüsü ile tanı alan Kardiyak Sendrom X içinde değerlendirilmekteydi. Her iki durumda da ET (Endotelin) düzeyi yüksekliği ve NO (Nitrik oksit) konsantrasyonu düşüklüğünün saptanması ve son zamanlarda yapılan intrakoroner basınç ölçümleri ile mikrovasküler dirençte artış saptanması aralarındaki ilişkiyi doğrular nitelikte bulgular vermekteydi. Görüntülenebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle YKA'lı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir, olayın suçlusu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile bu hastaların koroner arterlerinin bazı hastalarda normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bundan yola çıkarak, YKA'deki durum erken safhada saptanmış KAH olabileceği öne sürülmüştür. Ancak mikrovasküler yapının damar direncini artıracak şekle gelmesini tam olarak açıklayamamaktadır. Çalışmamızda mevcut bilgiler ile tam olarak etyopatogenezi ortaya çıkarılamamış olan YKA ile omentin ve visfatin gibi adipositokinlerin ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular elde ettik.

Günümüzde leptin, rezistin, adiponektin ve yeni tanımlanan omentin ve visfatin gibi adipositokinler tip 2 diyabet, lipid metabolizması, endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Bu yüzden geleceğin potansiyel ilaç hedefleri arasına girmiştir.

2003 yılında omentin adlı yeni bir cDNA (AY 549722) tanımlanmış olup insan omental adipoz dokuda spesifik olarak eksprese edildiği rapor edilmiştir. Döngüsel DNA havuzunda omentin geni; perilipin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olarak bulunmaktadır. Protein sekans

analizleri omentin mRNA sınıfının 313 aminoasitlik bir proteini kodladığını göstermiştir. Bu aminoasit yapısı sekretuar sinyal sekansı ve fibrinojen ile ilişkili bir parçadan oluşmaktadır. Omentinin, adipositlerdeki insülin aracılı glukoz uptake'ini artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte omentinin predominant olarak subkutan değil, visceral adipoz dokuda eksprese edildiği bulundu. Ancak, adipoz dokudaki stromal hücreler omentinin temel kaynağını teşkil etmektedir. Omentin, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle edebilen yeni bir adipokindir. Çalışmamızda serum omentin düzeylerinin YKA olan hastalarda NKA olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmış olduğunu bulduk. Omentin vasküler endotelial inflamasyonu önlediği düşünülen bir adipokindir. Serum omentin düzeyleri, karotis plağı tespit edilen ve Tip 2 Diyabet'i olan hastalarda azalmıştır (63). Yapılan klinik çalışmalarda serum omentin düzeylerinin polikistik over sendromu ya da diyabeti olan obez hastalarda azalmış olduğu gözlenmiştir (58). Ayrıca dolaşımdaki omentin düzeylerinin olumsuz vücut kitle indeksi, bel çevresi ve insülin direnci gibi metabolik risk faktörleri ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (58).

Son klinik çalışmalarda, omentinin dolaşımdaki aterosklerotik parametreler ile negatif korelasyonu olduğu belirlenmiştir. İzole rat aortasında omentinin doğrudan endotel tarafından üretilen nitrik okside etkisi olduğu ve bu da endotele bağımlı gevşeme yaptığı bulunmuştur (68). Çalışmalar omentinin vasküler endotelial inflamasyonu ve ateroskleroza önlediğini düşündürmektedir. Benzer olarak dolaşımdaki omentin düzeyi, karotis arterinde plak olan hastalarda anlamlı olarak azalmış olduğu vurgulanmaktadır (63). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, YKA'lı hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmış serum omentin seviyelerine sahip olduğunu gözlemledik.

Visfatin, adipositokin ailesinin en yenilerindedir. Çalışmamızda YKA'na sahip hastalarda serum visfatin seviyelerinin NKA'na sahip hastalardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede ( $P < 0.001$ ) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yayımlanan çalışmalarda insanlarda ve farelerde obezite gelişimi sırasında plazma visfatin düzeyinin arttığı, hücre kültürlerinde insülino-mimetik etki gösterdiği ve farelerde plazma glukoz düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (27). Bu bulgular, insülin direnci ve beraberindeki metabolik hastalıkların patogenezini anlamada, alternatif tedavi seçeneklerini oluşturmada visfatinin yeni bir umut olabileceği fikrini getirmiştir. İnsülinomimetik etkisi, obez ve diabetik kişilerde artmış bulunması ve ateroskleroza

rol alması nedeniyle iskemik vasküler olaylardaki rolü ile dikkat çekmektedir. YKA olan hastalarda ateroskleroz gelişme riski arttığı için çalışmamız YKA olan hastalardaki risk artışının visfatin artmasından dolayı olabileceğini göstermiştir.

Visfatinin sentezinin obeziteyle upregüle olup olmadığı hala tartışmalıdır. Bazı veriler visfatinin vücut ağırlığındaki artışla ve metabolik sendrom gelişimiyle ilişkili olduğuna işaret ederken (27) bazıları ise metabolik sendromla visfatin arasında bir ilişki kuramamıştır (69). Çalışmamızda YKA hastalarında VKI istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ( $P=0,010$ ).

Visfatin insanlarda vücut yağ yüzdesi, VKI ve visseral adipoz dokudaki visfatin mRNA düzeyi ile korelasyon gösterdiği, visseral yağ kitlesi veya bel kalça oranı ile korelasyon göstermediği vurgulanmaktadır. Obez hastalarda visfatinin kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk faktörlerine katkıda bulunduğu görülmüştür (70,71). Bazı çalışmalarda adipokinlerin aterosklerotik plaklarda da salındığı, lokal ve endokrin etkilerini aterosklerotik lezyonlar üzerinde gösterdikleri bulunmuştur. Ateroskleroz lipitlerin ekstraselüler matriksin ve aktive düz kas hücrelerinin arteriyel duvarda birikerek sonuç olarak bir aterosklerotik plak oluşturduğu ilerleyici inflamatuvar bir hastalıktır. Visfatin iskemik vasküler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Örn: koroner arter hastalığı, geçici iskemik atak ve strok gibi) . Visfatinin de lipit yüklü makrofajdan zengin bölgelerde lokalize olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda aterosklerotik lezyonlarda arttığı bildirilmiştir (72).

Başka bir çalışmada visfatinin aterosklerotik lezyonlardan (hem koroner hemde karotis arter aterosklerozlu plaklarda) lipit yüklü makrofajlardan güçlü bir şekilde eksprese edildiğini ve özellikle semptomatik hastalarda artmış olarak eksprese edildiği gösterilmiştir. Visfatin, unstabil aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlara özgü plak destabilizasyonunda rol alan inflamatuvar mediatör olarak kabul edilmektedir (73). Çalışmamızın sonuçlarına göre visfatin inflamatuvar süreçte ve YKA etyopatogenezinde rol alabileceği kanaatindeyiz.

Visfatin adiposit birikimini ve glukozdan trigliserid yapımını arttırdığı ifade edilmektedir. İnsülin reseptörüne insülinin bağlandığı yerden farklı bir yere bağlandığı ve reseptör sinyal yolunu indükleyerek glikoz dengesinde rol aldığı vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak, klinik çalışmalarda, omentinin dolaşımdaki aterosklerotik parametreler ile negatif korelasyonu ve doğrudan endotel tarafından üretilen nitrik oksite etkisi olduğu, bunun da endotele bağımlı gevşeme yaptığı bilinmektedir.

Ayrıca omentinin vasküler endotelyal inflamasyonu önlediği düşünölmektedir Bu nedenle YKA hastalarında normal koroner arter grubuna göre omentin düzeylerinin daha düşük olabileceğini öngörmüştüğ. Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak omentin düzeylerini YKA grubunda öngörümüz doğrultusunda daha düşük olarak tespit ettik. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak daha büyük hasta gruplarında çalışılması gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

Visfatin ile YKA ilişkisini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Çalışmamızda proinflamatuvar etkileri bilinen ve aterosklerotik süreçte rol aldığı tespit edilmiş olan bu adipositokinin serum düzeyleri YKAda, NKA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış ( $p<0,001$ ) bulundu. Bu bulgular YKA patogenezinde adipositokinlerin etkin rol alabileceğini düşündürmektedir. Ancak yinede bu moleküllerin, KAH'nın ve onun bir varyantı olarak düşünölen YKA'ın tarama ve tespitinde kullanılabilmesi için daha büyük gruplarda araştırılması gerekmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

- 1- Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66–71.
- 2- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705–10.
- 3- Pekdemir H, Polat G, Cin G. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35–41.
- 4- Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001; 104: 2704–9.
- 5- Li JJ, Xu BO, Li ZC, Qian J, Wei BO. Is slow coronary flow associated with inflammation. *Medical Hypothesis* 2006; 66: 504-508.
6. Levin DC, Phillips DA, Lee-Son S, Maroko PR. Hemodynamic changes distal to selective arterial injections. *Invest Radiol* 1977; 12: 116-20.
- 7- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
- 8- Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
- 9- Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.

10- Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 974-82.

11- Wyatt HL, Forrester JS, Luz PL. Functional abnormalities in non-occluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1976; 37: 366-72.

12- Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989; 64: 956-8.

13- Clarke J, Davies G, Kerwin R. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with anjina pectoris. *Lancet* 1987; 1: 1057-9.

14- Cesar CAM, Ramires JAF, Serrano CV. Slow coronary run-off in patients with anjina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Brazilian J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.

15- Yaymacı B, Dağdelen S, Bozboğa N. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78: 151-6.

16- Maseri A, Carea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of anjina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.

17- Poole-Wilson PA. Potassium and the heart. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13: 249-68.

18- Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, Percine WI. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patient with anjina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus PH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-80.



- 19- Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: A review of natural history and possible aetiological factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
- 20- Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Longterm clinical course of patients with anjina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991; 14: 307-11.
- 21- Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87: 777-9.
- 22- Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
- 23- Atak R, Turhan H, Sezgin AT. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninv Electrocardiol* 2003; 8: 107-11.
- 24- Braunwald Kalp Hastalıkları: A Textbook of Cardiovascular Medicine, C. 2, Edit: Douglas P. Zipes, ve öte. Çev Edit: Emre Aslanger, İtir Şirinoğlu. 2007; 1103-1111
- 25- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–55.
- 26- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17: 4–12.
- 27- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M . Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307, 426–430.
- 28- Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY . Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J. Mol. Endocrinol* 2001; 26, 107–117.

- 29- Kralisch S, Klein J, Lossner U. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E586–90
- 30- Berndt J, Kloting N, Kralisch S. Plasma visfatin concentrations and fat depotspecific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911–16.
- 31- Chen MP, Chung FM, Chang DM . Elevated plasma level of visfatin/ pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–99.
- 32- Rongvaux, A, Shea, R J, Mulks, MH, Gigot, D, Urbain, J, Leo, O, Andris, F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur. J. Immunol* 2002; 32, 3225–3234.
- 33- Lau, D. C, Dhillon, B, Yan, H, Szmitko, P. E, and Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2004;288, 2031–2041.
- 34- Revollo, J. R, Grimm, A. A, and Imai, S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J. Biol. Chem* 2004; 279, 50754–50763.
- 35- Ho, C, van der Veer, E, Akawi, O, and Pickering, J. G . Sirt1 markedly extends replicative lifespan if the nad<sup>+</sup> salvage pathway is enhanced. *FEBS Lett* 2009; 583, 3081–3085.
- 36- van der Veer, E, Nong, Z, O’Neil, C, Urquhart, B., Freeman, D, and Pickering, J. G. Pre-b-cell colony-enhancing factor regulates NAD dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. *Circ. Res* 2005; 97, 25–34.

- 37- Revollo, J. R, Körner, A, Mills, K. F, Satoh, A, Wang, T, Garten, A, Dasgupta, B, Sasaki, Y, Wolberger, C, Townsend, R. R, Milbrandt, J, Kiess, W, and Imai, S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007; 6, 363–375.
- 38- Kim, S. R, Bae, Y. H, Bae, S. K, Choi, K. S, Yoon, K. H, Koo, T. H, Jang, H. O, Yun, I, Kim, K. W, Kwon, Y. G, Yoo, M. A, and Bae, M. K. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ros-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim. Biophys* 2008;Acta 1783, 886–895.
- 39- Lovren, F, Pan, Y, Shukla, P. C, Quan, A, Teoh, H, Szmitko, P. E, Peterson, M. D, Gupta, M, Al-Omran, M, and Verma, S. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP Kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo: translational implications for atherosclerosis. *Am. J. Physiol* 2009; 296(6):E1440-9.
- 40- Lau, D. C, Dhillon, B, Yan, H, Szmitko, P. E, and Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2005; 288, 2031–2041.
- 41- Xiao, J, Xiao, Z J, Liu, Z G, Gong, H Y, Yuan, Q, Wang, S, Li, Y J, Jiang. 2009; 25(3):242-9.
- 42- Fiedler, L. R, Bachetti, T, Leiper, J, Zachary, I, Chen, L, Renné, T, Wojciak-Stothard, B. The ADMA/DDAH pathway regulates VEGF-mediated angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2009; 29, 2117–2124.
- 43- Garten, A, Petzold, S, Körner, A, Imai, S, and Kiess, W. Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer. *Trends Endocrinol. Metab* 2009; 20, 130–138.
- 44- Wang, P, Xu, T. Y, Guan, Y. F, Su, D. F, Fan, G. R, and Miao, C. Y. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc. Res* 2009; 81, 370–380

- 45- Samal, B, Sun, Y, Stearns, G, Xie, C, Suggs, S, and McNiece, I. Cloning and characterization of the cdna encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell Biol* 1994; 14, 1431–1437.
- 46- Oki, K, Yamane, K, Kamei, N, Nojima, H, and Kohno, N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin. Endocrinol* 2007; 67, 796–800.
- 47- Moschen, A. R, Gerner, R. R, and Tilg, H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr. Pharm. Des* 2010; 16, 1913–1920.
- 48- Liu, S. W, Qiao, S. B, Yuan, J. S, and Liu, D. Q. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin. Endocrinol* 2009; 71, 202–207.
- 49- Spiroglou, S. G, Kostopoulos, C. G, Varakis, J. N, and Papadaki, H. H. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb* 2010; 17, 115–130.
- 50 - Galkina, E, and Ley, K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2007; 27, 2292–2301.
- 51- Cleeve Liu, S. W, Qiao, S. B, Yuan, J. S, and Liu, D. Q. Visfatin stimulates production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells. *Horm. Metab. Res* 2009; 41, 281–286.
- 52- Li, Y, Zhang, Y, Dorweiler, B, Cui, D, Wang, T, Woo, C. W, Brunkan, C. S, Wolberger, C, Imai, S, and Tabas, I. Extracellular nampt promotes macrophage survival via a nonenzymatic interleukin-6/STAT3 signaling mechanism. *J. Biol. Chem* 2008; 283, 34833–34843.
- 53- Romacho, T, Azcutia, V, Vázquez-Bella, M, Matesanz, N, Cercas, E., Nevado, J, Carraro, R, Rodríguez-Mañas, L, Sánchez-Ferrer, C. F, and Peiró, C. Extracellular

PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia* 2009;52, 2455–2463.

54- Dahl, T. B, Yndestad, A, Skjelland, M, Oie, E, Dahl, A, Michelsen, A, Damås, J. K, Tunheim, S. H, Ueland, T, Smith, C, Bendz, B, Tonstad, S, Gullestad, L, Froland, S. S, Krohg-Sorensen, K, Russell, D, Aukrust, P, Halvorsen, B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115, 972–980.

55- Yu, X. Y, Qiao, S. B, Guan, H. S, Liu, S. W, Meng, X. M. Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Horm. Metab. Res* 2010; 42, 507–513.

56- Lim, S. Y, Davidson, S. M, Paramanathan, A. J, Smith, C. C, Yellon, D. M, Hausenloy, D. J. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. *J. Cell Mol. Med* 2008; 12, 1395–1403.

57- Hausenloy, D. J, and Yellon, D. M. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J. Mol. Cell Cardiol* 2003; 35, 339–341.

58- Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-808

59- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC. 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: 1253-1261.

- 60- De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661.
- 61- Tan BK, Adya R, Randeve HS: Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010, 20(5):143- 148.
- 62- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW: 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(6): E1253- 1261.
- 63- Liu R, Wang X, Bu P: Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):21-25.
- 64- Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ, Shang DY: Association of serum omentin- 1 levels with coronary artery disease. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32(7):873- 878.
- 65- Rifai N, Tracy RP, Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999 ;45;2136- 2141.
- 66- Rifai N and Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47,403- 411.
- 67- Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155- 161.
- 68- 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(4):668- 672.

- 69- Klöting N, Klöting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;332:1070–1072.
- 70- Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114 : 544-548.
- 71- Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006;366: 74–80. 109. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86: 515–581.
- 72- Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes* 2008;32: 268–274.
- 73- Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Dahl A, Michelsen A. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007;115:972–980

## **7. Ekler**

Ek 1:Etik kurul belgesi



**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK  
KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI**

DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES  
APPROVAL FOR APPLICATION

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> <i>(APPLICATION INFORMATION)</i>	<b>ARAŞTIRMANIN ADI</b>	Yavaş koroner akımda serum lipokin (visfatin ve omentin) düzeyleri		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	Serum levels of lipokines (visfatin and omentin) in slow flow coronary artery patients.		
	<b>SORUMLU ARAŞTIRICI</b> <i>(AUTHORIZED RESEARCHER)</i>	Doç. Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI		
	<b>DİĞER ARAŞTIRMACILAR</b> <i>(OTHER RESEARCHERS)</i>	Dr. Taner UÇGUN, Dr. Yusuf ASLANTAŞ, Dr. Sübhan YALÇIN, Yrd. Doç. Dr. Yasin TÜRKER, Yrd. Doç. Dr. Hilmi Demirin		
	<b>ARAŞTIRMA MERKEZİ</b> <i>(RESEARCH CENTER)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi <i>(DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)</i>		
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>		<b>İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)</b>		
<b>KARAR BİLGİLERİ</b> <i>(INFORMATION OF DECISION)</i>	<b>Karar No (Decision Nr) : 2011/193</b>		<b>Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 30/09/2011</b>	
	Doç. Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
<b>Ünvanı/Adı/Soyadı</b> <i>(Members)</i>	<b>Uzmanlık Alanı</b> <i>(Profession)</i>	<b>Kurumu</b> <i>(Institution)</i>	<b>Şerh Açıklaması (Varsa)</b> <i>(Declaratory Clause (if any))</i>	<b>İmza</b> <i>(Signature)</i>
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji <i>(Cardiology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji <i>(Pharmacology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya <i>(Medical Biochemistry)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	-----	ARAŞTIRMACI RESEARCHER
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji <i>(Urology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi <i>(Anesthesia)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyostatistik <i>(Biostatistics)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi <i>(General Surgery)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji <i>(Physiology)</i>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Eczacı EBF EFE (Üye)	Eczacı <i>(Pharmacist)</i>	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi		
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk <i>(Attorney)</i>	Düzce Üniversitesi		
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye <i>(Civil member)</i>	---		