



RECEP TAYYİP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

EPIKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI İLE KORONER ARTER
HASTALIĞI YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif ERGÜL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Turan ERDOĞAN

RİZE-2014

TEŞEKKÜR

Uzun ve yorucu asistanlık eğitim sürecinin başlangıç döneminde çok değerli bilgi ve tecrübesiyle bizlere ışık tutan ve meslek hayatım boyunca örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Engin BOZKURT ‘ a, asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinin yanı sıra manevi olarakta desteğini esirgemeyen Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Bostan’a, disiplin ve çalışma azmiyle örnek aldığım değerli tez hocam Doç. Dr. Turan Erdoğan’ a, eğitimim süresince deneyim ve bilgi birikimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Ömer Şatıroğlu, Doç. Dr. Yüksel Çiçek, Doç. Dr. M. Emre Durakoğlugil , Yrd. Doç. Dr. Zakir Karadağ , ve Yrd. Doç. Dr. Hakan Duman’a, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniği, anjiyografi ünitesi ,koroner yoğun bakım ünitesi ve poliklinikte beraber çalıştığım tüm değerli hemşire, sekreter ve sağlık personeline, beni bugünlere getiren ve her zaman manevi desteklerini hissettiğim başta annem, babam ve kardeşim olmak üzere tüm aileme ;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif ERGÜL

Rize-2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TABLolar, GRAFİKLER, ŞEKİLLER	VI
KISALTMALAR	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri	2
2.2. Ateroskleroz ve Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı	5
2.3. Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi	18
2.4. Epikardiyal Yağ Doku	25
3.MATERYAL ve METOD	34
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ	50
KAYNAKLAR	51

ÖZET

Amaç: Epikardiyal yağ dokusu kalple olası birçok etkileşimleri olan metabolik olarak aktif endokrin ve parakrin bir organdır. Bu çalışmada pekçok kardiyovasküler hastalığın etyopatogenezinde tetikleyici bir faktör olan epikardiyal yağ dokusunun koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık

Materyal ve Metod: Çalışmaya stabil angina pectoris nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvuran ve non-invaziv testlerle iskemi tespit edilip koroner anjiyografiye alınan ve en az bir koroner arterde lezyon saptanan 53 olgu dahil edildi. Koroner arter hastalığı yaygınlığını belirlemede koroner anjiyografide yeni bir formül kullanıldı. Epikardiyal yağ doku kalınlığı da ekokardiyografik olarak ölçüldü.

Bulgular: Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile koroner arter hastalığı yaygınlığı skoru arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. ($p<0,01$). Ayrıca koroner arterlerdeki lezyon uzunluğu ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. ($p<0,01$)

Sonuç: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının , koroner arter hastalığı yaygınlığı ve diffüz tutulumu ile ilişkili olduğu tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epikardiyal yağ dokusu, koroner arter hastalığı , yaygın tutulum

ABSTRACT

Aim: Epicardial adipose tissue is metabolically active endocrine and paracrine organ with possible interactions within the heart. In this study we aimed to investigate whether epicardial adipose tissue ; a predictive factor in many of the cardiovascular disease etiopathogenesis , is related to diffuse coronary involvement.

Materials and Methods: Fifty three patients who underwent coronary angiography due to the presence of stabil angina pectoris and positive or equivocal results after noninvasive stress tests , having at least 1 lesion of the coronary arteries were included in the study.The degree of diffuse coronary involvement was determined by a novel quantitative formula on coronary angiography.Epicardial adipose tissue thickness was also measured by ecocardiographically.

Results : Epicardial adipose tissue thickness is significantly correlated with the diffuse coronary involvement score.($p < 0,01$) Epicardial adipose tissue thickness is also significantly correlated with coronary lesion length.

Conclusion:Our results suggest that increased epicardial adipose tissue thickness is correlated with the diffuse coronary involvement measurements than focal coronary lesions.

Key Words: Epicardial adipose tissue, coronary artery disease , diffuse involvement

ŞEKİLLER ,TABLOLAR ve GRAFİKLER

Şekil 1. Tipik bir damarın duvar yapısı

Şekil 2. Aterom plak oluşumu ve büyümesi

Şekil 3. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve karşılığı olan skorlar

Şekil 4.Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

Şekil 5. Syntax skorlama sistemi (segment baskınlık durumu)

Şekil 6 . Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü

Şekil 7. Epikardiyal yağ dokunun makroskopik görüntüsü

Şekil 8. Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığının ve volümünün ölçülmesi

Şekil 9.Koroner anjiyografide koroner arter hastalığı yaygınlığı skoru hesaplanması

Tablo 1. Syntax skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

Tablo 2 .Demografik özellik tablosu

Tablo 3 . EYD ve Total CVI skoru ile ilişkili korelasyonlar

Tablo 4 . EYD ve koroner arter tutulumları ile ilişkili korelasyonlar

Grafik 1 . EYD kalınlığı ile VKİ korelasyon grafiği

Grafik 2 . EYD kalınlığı ile total CVI skoru korelasyon grafiği

Grafik 3 . EYD kalınlığı ile koroner lezyon uzunluğu korelasyon grafiği

KISALTMALAR

- EYD** :Epikardiyal yağ dokusu
HT :Hipertansiyon
KAH : Koroner arter hastalığı
NO : Nitrik oksit
LDL :Düşük dansiteli lipoprotein
MRG :Manyetik rezonans görüntüleme
ÇKBT : Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein
AMI : Akut miyokard infarktüsü
DM : Diyabetes Mellitus
PAI-1 : Plazminojen aktivatör inhibitörü
VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein
IDL : Orta dansiteli lipoprotein
VKİ :Vücut kitle indeksi
TG : Trigliserid
CIMT : Karotis intima media kalınlığı
EKO : Ekokardiyografi
TNF- α :Tümör nekroz faktör-alfa
FFA : Serbest yağ asidi
MCP-1 : Monosit kemoreaktan protein-1
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
CVI : Koroner arter hastalığı yaygınlığı skoru

GİRİŞ ve AMAÇ

Yağ dokusunun ilk olarak organlara yapısal destek sağlamakla ve onları travmalardan korumakla görevli olan bir doku olduğu düşünülmüştür. Modern tıbbın ve moleküler biyolojinin gelişmesi ile yağ dokusunun aynı zamanda bulunduğu bölgeye göre de değişik görev ve etkilerinin de olduğu anlaşılmıştır. Aynı bir embriyolojik orijinden gelen visseral yağ dokusunun salgıladığı bir çok pro-inflamatuar ve pro-aterojenik sitokinle özellikle aterosklerotik damar hastalığı patogenezinde önemli bir rolü olan endokrin bir organ olduğu anlaşılmıştır. Bunun yanında subkutan yağ dokusu daha çok enerji metabolizması etkileri ön planda olan ve visseral yağ dokusundan farklı embriyolojik kökeni olan bir dokudur. Visseral yağ dokusunun endokrin ve özellikle de parakrin etkilerinin anlaşılmasıyla intraabdominal ve intratorasik organların çevrelerinde bulunan değişik alt tiplerinin çevrelerindeki organlar üzerine lokal etkilerinin ön planda olduğu düşünülmüş ve epikardiyal yağ dokusuyla (EYD) ilgili araştırmalar artmıştır.

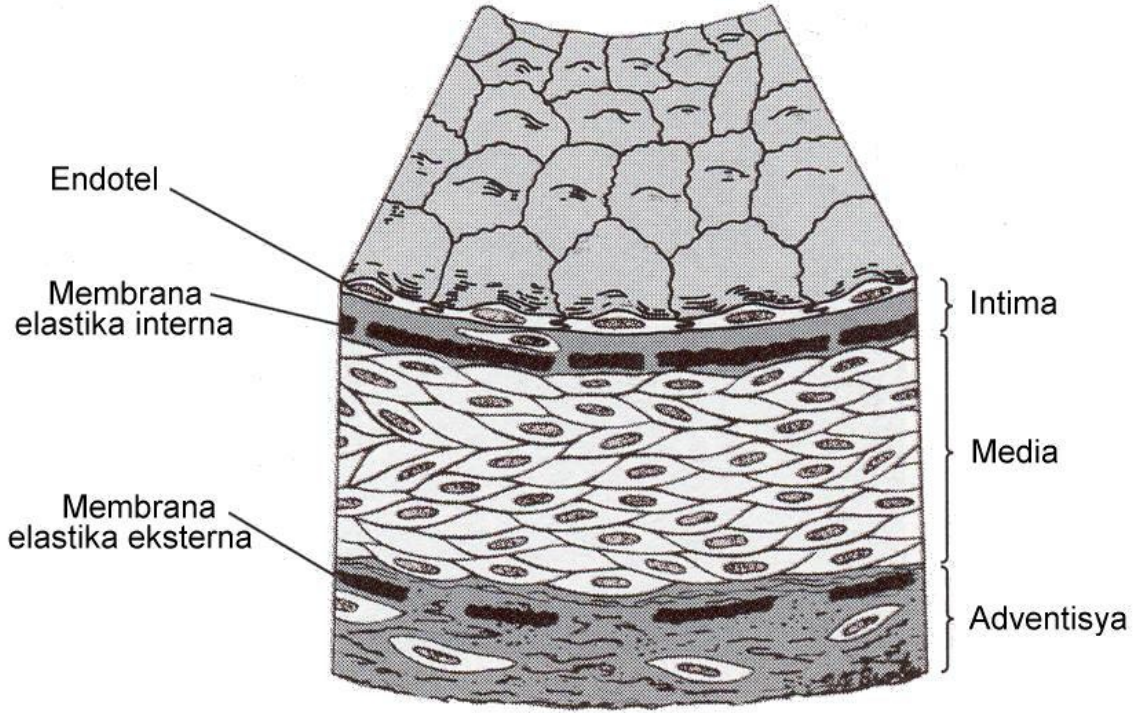
Son 2 dekatta EYD ile ilgili yapılan araştırmalar EYD'nin kalp üzerine pek çok etkilerinin olduğunu göstermiştir. EYD koroner arter hastalığı(KAH), akut koroner sendrom, sendrom X, hipertansiyon (HT), asendan aort dilatasyonu gibi pek çok kardiyovasküler hastalık ve patolojik durumla olan ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar EYD'nin birçok kalp hastalığında bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar sonucunda EYD'den adipokin olarak adlandırılan çok sayıda biyolojik olarak aktif sitokin ve kemokin üretildiği, EYD'nin bu yolla kardiyovasküler hastalıklarda inflamatuvar bir organ olarak histopatolojik süreçte ciddi bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmayı tasarlarken kalp hastalıkları patogenezinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olan EYD'nin koroner ateroskleroz yaygınlığı ile bir bağlantısı olup olmadığını yeni bir formül kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kalp ve büyük damar yapıları mediastinumda yer alıp çift katlı perikardla çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (viseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Viseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir.

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Fizyolojik Özellikleri

Arterler çaplarına göre büyük boy, orta boy ve küçük boy arterler olmak üzere üç tip gösterirler; ayrıca, histolojik yapılarına göre de, hakim doku elementleri bakımından, elastik tip (büyük boy arterler) ve mürküler tip (orta ve küçük tip arterler) olarak iki gruba ayrılır.(1)Kapiller damarlar ve venüller dışındaki bütün kan damarları histolojik olarak tunika intima (iç tabaka), tunika media (orta tabaka) ve tunika adventisya (dış tabaka) olmak üzere üç tabakadan oluşur.



Şekil 1: Tipik bir damarın duvar yapısı (Ross R, Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295:369)

Büyük tip arterler (elastik arterler, iletici arterler): Aorta, arteria pulmonalis, arteria carotis communis, arteria subclavia ve arteria iliaca communis bu gruba girer. Bu arterlerin duvarları çaplarına göre daha incedir. Media tabakasındaki elastik fibriller fazla olduğu için canlı dokuda sarı renkte görülürler. Kalbin yakınındaki büyük iletici damarların sistol sırasında duvarlarındaki elastik fibrilleri uzar, diyastolde ise bu fibriller geri çekilerek kan basıncını korurlar. Böylece elastik arterler, kalp vurumları aralıklı olmasına rağmen akımın devamlılığını sağlayan yardımcı bir pompa olarak görev yaparlar.

Orta tip arterler (musküler arterler, dağıtıcı arterler): Koroner arter, arteria brakialis, arteria femoralis, arteria radialis ve dalları bu grupta yer alır. Arteriyel sistemdeki damarların çoğu orta tip arterdir.

2.1.1.Koroner arterdeki histolojik katlar;

Tunika intima: Lümene bakan yüzünü tek sıra endotel hücre dizisi oluşturur. Endotel altında ince bir subendotelyal tabaka bulunur. Media tabakasına yakın dış kısımda damar enine kesitlerinde kıvrıntılı bir yapı olarak membrana elastika interna belirgin şekilde görülür.

Endotel, damarsal yapıların iç yüzeyini döşeyen, kan elemanları ile direkt temas halinde bulunan, yaşam boyunca travmaya maruz kalan, vücudun en büyük parakrin organı olarak tanımlanabilecek, içte ekstrasellüler matrikse gömülü tek sıralı hücre tabakasıdır. İntimanın iç yüzeyini döşer ve metabolik olarak aktiftir. Endotel hücreleri hemostaz mekanizmalarında önemli görevlere sahip olup yüzeyinde bulunan heparan sülfat sayesinde antitrombin III'ün trombin'e bağlanarak, onu inaktif hale getirmesini sağlar. Ayrıca endotel hücre yüzeyinde bulunan trombomodulin, trombin'e bağlanarak protein S ve C'yi aktive ederek, antitrombotik özellikler gösterir. Trombüs oluşmaya başladığında, normal endotel hücreleri fizyolojik fibrinolitik mekanizmaları açığa çıkartırlar. Bu durumda doku plazminojen aktivatörlerini üretirler. Bu enzimler plazminojenin fibrinolitik bir enzim olan plazmine aktivasyonunda katalizör görevi görürler. Tanımlanan bu mekanizmalar sayesinde endotel, damar içerisinde kanın akışkanlığının devamlılığını sağlar. Endotel hücrelerinin gömülü olduğu ekstrasellüler matriks, tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşur. Bu matriks damar düz kasları tarafından üretilir.

Tunika media: Bu tabakanın kalınlığı düz kas hücrelerinin dairesel şekilde oluşturduğu 3-4 tabakadan 40 tabakaya kadar değişmektedir. Düz kas hücreleri arasında bu hücreler tarafından sentez ve salgılanan kollajen ve elastik fibriller

görülür. Media tabakasının iç 1/3 bölgesi damar lümeninden, dış 2/3 kısmı da vasa vasorumlar tarafından beslenmektedir.

Tunika adventisya: Müsküler arterlerde adventisya tabakası tunika media kadar ya da daha kalın olabilir. Uzunlamasına düzenlenmiş elastik fibriller ve daha az miktarda da kollajen fibriller içerir. Müsküler arterlerin duvarındaki elastik fibrillerin çoğu adventisyada bulunur. Media tabakasına yakın iç kısımda sınırları belirgin olmaksızın çevre bağ dokusu ile devam eden membrana elastika eksterna gözlenir. Adventisyada ayrıca vazomotor sinirlerden oluşan bir sinir ağı ve lenfatik damarlar da yer alır.

2.2. Ateroskleroz ve Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz tüm popülasyonda toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (2). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde KAH birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir (3). Ayrıca KAH 'ın sık olmasa da aterosklerotik olmayan nedenleride vardır. Bunlardan bazıları konjenital anomaliler, emboli (tümör, vejetasyon vb.), travma, spazm, disseksiyon, koroner arterleri de tutabilen arteritler, metabolik hastalıklar, hiperkoagülabiliteye neden olan hastalıklar (polisitemi, trombositoz vb.) ve madde bağımlılığıdır.

Aterosklerozun temel yerleşim yerleri koroner arterler, aorta ve dalları,

servikal ve iliyak arterlerdir (4). Anatomik yer neresi olursa olsun tüm bölgelerdeki patofizyoloji benzerdir. Bu nedenledir ki; vasküler bir yatakta ateroskleroz görülmesi diğer vasküler yataklarda da benzer olayların görülme riskini artırır.

2.2.1.Epidemiyoloji

KAH açısından genelde gelir düzeyi yüksek, endüstrileşmiş Kuzey Amerika, Kuzey ve Orta Avrupa ülkeleri, Yeni Zelanda ve Avustralya gibi ülkeler ilk sıraları paylaşıırken, Yunanistan, Yugoslavya,İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde KAH sıklığı ilk grubun 1/3'ü kadardır. Japonya gibi Asya ülkelerinde ise KAH sıklığı çok düşüktür (6) Koroner mortalite açısından Türkiye Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde Letonya'dan sonra ikinci sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (7). Resmi veriler ile TEKHARF (Türk Eriskinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36'sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir(8). Türkiye genelinde KAH yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda KAH yaygınlığı yaşla giderek artmakta ve 60 yaş üzerindeki kişilerin % 15'ini etkilemektedir(9)

2.2.2.Patofizyoloji

Ateza yunanca çorba veya lapa anlamında olup ateroskleroz damar içi cidarın fonksiyon ve şekil olarak bozulması için kullanılan bir tanımdır(10). Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin

bozulmasına yol açan hastalığa ateroskleroz denir. Ateroskleroz nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır (11). En sık etkilenen damarlar arasında koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aort varken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmediği bilinmektedir. Örneğin internal mammarian arter aterosklerozdan çok az etkilenen bir atardamardır (12).

Aterosklerozun patogenezi lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu içerir. Vasküler endotelyal hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli basamağıdır. Endotelyal hasarlanma sonrası aynı bölgeye lipid birikimi ve trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Adeze olan hücreler arter etrafına endotelyal kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır (13). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna yol açabilir. Endotelyal disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif streste bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır.(14) Dislipidemi tarafından indüklenen endotelyal disfonksiyon aterosklerozun başlangıç adımıdır.Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroza ek olarak hiperkolesterolemi, diyabet, HT, kalp yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda da görülür.(15) Disfonksiyon, tek hücre sırasından oluşan tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Disfonksiyon, endotelin işlevlerinde dengesizliğe neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile

proproliferasyon arasındaki denge bozulur (16). Aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler, enflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1- β , tümör nekroz faktör- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir özellik de verirler (17). Endotele tutunduktan sonra subendotelyal alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük (foam) hücrelerine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagülan maddeler salgırlar. Aynı zamanda zarar görmüş bölgedeki makrofajlar yakınlarındaki eritrositlerin membranlarında parçalayıp hem oksidatif zararlanmaya hemde oluşan ürünlerle artan kolesterol seviyelerine sebep olmaktadır (18). Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (19). Tip 1 vasküler yaralanmada yapısal bozulma olmadan fonksiyonel değişiklikler oluşur. Tip 2 vasküler yaralanmada cidarın sadece intima tabakasında zarar sonrası yaralanma oluşur. Tip 3 vasküler yaralanma ise endotel soyulma ve intima ve mediya kısımlarının her ikisinde de yaralanma şeklinde oluşur. Endotel disfonksiyonu gelişmesi aterosklerozun ilk tesbit edilen belirlenebilir fazı olarak sayılabilir(20).

En erken damar cidarında yağlı izler (fatty streak) oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir (21)



Şekil 2: Aterom plak oluşumu ve büyümesi (22)

AHA (American Heart Association) Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecini patolojik/klinik ilişkili sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama sistemi kullanmaktadır (22) .

Tip I lezyon: En erken lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri çok sayıda lipid damlacıkları ile doludur. Klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür.

Tip III lezyon: Tip II ve Tip IV arasında ara lezyondur. Tip II'den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyon: Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol deposu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuvar hücreler

tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen intravasküler ultrasonografi (İVUS), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır.

Tip V lezyon: Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Kollajen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompensasyon gerçekleşemez sonuçta lümen daralır.

Tip VI lezyon: Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibroz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir.

Tip VII ve VIII lezyonlar: Lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

2.2.3.Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırmada doğrulanmıştır. Ateroskleroz risk faktörleri arasında başı hiperlipidemi çekmektedir. Lipid dışı risk faktörleri arasında HT, diabetes mellitus (DM), obezite, metabolik sendrom, periferik arter hastalığı, sigara içiciliği, sedanter yaşam tarzı sayılabilir (23).

2.2.3.a.Cinsiyet

Her iki cinste de major kardiyovasküler risk faktörleri aynı olduğu halde KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır (24). 60 yaş sonrası ise hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH' tan ölmektedir (24). Cinsiyetin KAH riski üzerindeki belirgin etkisi kolesterole bağımlıdır. Kolesterol seviyesi ne kadar fazlaysa kardiyovasküler olay riski de o kadar fazladır ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar daha erken ortaya çıkmaktadır. Premenopozal döneme uygun olarak KAH' tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla beraber LDL düzeyleri artmaya başlar,yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) de ise artma durur ya da biraz düşer (25). Hormon replasman tedavisinin lipid profilini düzeltmesine karşın östrojenin yararlı etkileri serum lipidi üzerine sınırlı kalmayabilir. Özellikle östrojen tedavisiyle endotel disfonksiyonunun düzelmesi östrojenin damar duvarında direkt ateroskleroza karşı koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Çünkü vasküler hücrelerde östrojen

reseptörleri vardır (26). Ancak son yapılan çalışmalarda östrojenin yararlı olmadığı gösterilmiştir.

2.2.3.b.Yaşlanma

Yaş KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik kökenden bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu giderek yaşla birlikte artar (27). Ateroskleroz ve stabil anginanın 65 yaş sonrası daha az belirgin olarak artmasına karşın akut miyokard infarktüsü (AMI) nün pek çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaş sonrası görülür. KAH mortalitesi yaşla birlikte giderek artar. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı MI ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama serum total kolesterol değerlerinin 150 mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik olay yaşlılarda bile nadirdir (28).

2.2.3.c.Hipertansiyon

HT, KAH için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür.(23)Hipertansif kişilerde, KAH ve MI riski 2-3 kat artmaktadır (29,30).Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ya da nabız basıncına göre KAH gelişiminde daha güçlü bir risk faktörüdür. Sistolik kan basıncındaki artışla uyumlu olarak risk de artar. Sistolik kan basıncında 25 mmHg'lik artış reinfarkt riskini %37 artırmaktadır (30).Hipertansiyon; endotel disfonksiyonuna, endotel lipoprotein geçirgenliğinde artışa, oksidatif strese artışa neden olarak, akut plak rüptürünü tetikleyerek, miyokard duvar stresini artırarak ve miyokard oksijen ihtiyacını artırarak koroner olaylara etki eder.

2.2.3.d.Diabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olup erkek ve kadında riski, sırası ile iki ile dört kat artırır (31). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı raporunda DM bir KAH eşdeğeri olarak kabul edilmekte ve bu şekilde en yüksek risk kategorisine girmektedir. MI hikayesi olmayan tip 2 DM hastalarındaki MI riskinin %20 mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan MI öyküsü olan hastalarla benzer olması nedeni ile bu sonuca varılmıştır.(32) Tip 2 diyabeti olan bir hasta MI geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (33). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid, artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (34). Ayrıca insülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza neden olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur, KAH için zemin hazırlar (35).Tip 2 DM ile ortaya çıkan riskin önemli bir kısmı,yükselmiş küçük yoğunluklu LDL , düşmüş HDL ve yükselmiş trigliserid (TG) düzeylerinden oluşan karakteristik lipid triad profili ile ilgili olabilir. Hastalar tip 2 DM tanısı konulduğunda çoğunda ilerlemiş ateroskleroz gelişmiş olmaktadır.

2.2.3.e.Hiperlipidemi

Total kolesterol veya LDL-K ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Genel olarak LDL'deki %1'lik artış KAH riskini %2-%3 artırmaktadır (36). Lipoproteinler kandaki trigliserid ve kolesterolün taşınması için gerekli moleküllerdir. Trigliserid ve kolesterolden oluşan bir lipid çekirdeğe ve bunları saran apolipoprotein denilen enzimatik işlemler için gerekli olan özelleşmiş proteinler olan fosfolipidlere sahiptirler. Lipoproteinlerin beş ana ailesi vardır. Bunlar; çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), orta dansiteli lipoproteinler (IDL), düşük dansiteli lipoproteinler ve HDL şeklinde gruplandırılır. KAH riskini azaltmak için hedef LDL-K düzeyi düşük, HDL kolesterol düzeyini yüksek tutmak amaçlanmaktadır (36). "Framingham Çalışması" bulgularına göre, TG < 200 mg/dl olanlarda, HDL-C < 40 mg/dl ve HDL-C > 60 mg/dl olduğu durumlarda 14 yıllık KAH insidansı, sırasıyla % 11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmiştir (37). Amerika'da KAH olanların %40'ında, Türkiye'de daha da geniş oranda, LDL normal, HDL'nin düşük olduğu yayınlanmıştır (38).

2.2.3.f.Aile Öyküsü

Otuz beşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır(39). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakınında yada 65 yaş öncesi bir kadın yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH' ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (40).

2.2.3.g.Sigara

KAH önlenmesi açısından düşünüldüğünde sigara kullanımının bırakılması diğer tüm modifiye edilebilir risk faktörlerinden daha fazla bir risk azalması sağlamaktadır. Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (41). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir Tek başına sigara içimi KAH riskini 2-3 kat artırırken; diğer risk faktörlerinin varlığında ise riski daha da çok artırır (42) Sigara içenlerde; okside LDL kolesterol gibi oksidasyon ürünlerinin miktarı artar (43), HDL kolesterolün koruyucu etkisi ortadan kalkar (44), fibrinojen seviyesi ve trombosit aggregasyonu artar (45). Sigara kullanımının bırakılmasıyla;KAH gelişiminde düşüş başlar, bir yıl sonra KAH hiç sigara içmemiş bir kişi ile aynı olur (46). MI geçirdikten sonra, sigara kullanımına devam eden bir kişide bırakana göre, kardiyovasküler atak gelişme riski %50 daha fazladır (47). Sigara kullanımı; trombositleri aktive eder, kalp hızını ve kan basıncını yükselterek, plak hasarını hızlandırır

2.2.3.h.Obezite

KAH'ın önde gelen prediktörü olup, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi artıran kolesterol, HT ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Günümüzde obezite vücut kitle indeksinin(VKİ) 30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanır (23). Birçok yaş grubunda VKİ ile dislipidemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Vücutta yağın dağılımının total yağ miktarına kıyasla daha önemli bir prediktör olduğu saptanmış olup android yağ dağılımı metabolik olarak daha aktif ve dislipidemi ile daha yakın ilişkili olarak saptanmıştır. Obezite ve KAH arasındaki ilişkiyi bel/kalça oranı, VKİ 'ye göre daha anlamlı şekilde tahmin ettirir (48). Abdominal obezitenin nedeni visseral

yağ birikimidir. Yapılan çalışmalarda santral obezitesi olan hastalar, KAH açısından en yüksek risk grubundadırlar (49). Obezitesi olan hastalarda KAH riskinin artmasının başka bir nedeni de obezitenin sol ventrikül kitlesindeki artış ile olan korelasyonudur(50).

2.2.3.1.Fiziksel inaktivite

Koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (51). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (52). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta , LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte , insüline duyarlık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı azodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır .

2.2.4.Ateroskleroz İçin Yeni Risk Belirteçleri

Önüne geçilemeyen ve hızla artan kardiyovasküler hastalıkların daha önceden algılanıp koruma için zaman kazanılabilmesi yeni biyokimyasal görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda (12)

1. Homosistein düzeyi
2. Metabolik sendrom
3. Görüntüleme teknikleri (bilgisayarlı tomografi (BT), ÇKBT, karotis intima-mediya kalınlığı (CIMT))
4. Lipoprotein a seviyeleri

5.LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi)

6.CRP seviyesi gibi belirteçler günümüzde risk skorlaması için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir.

Yeni yapılan çalışmalarda EYD kalınlığının risk sınıflandırılmasındaki yeri henüz belli değildir. Yine ölçüm tekniği ile ilgili görüş birliği tam sağlanamamıştır.

KAH'ı öngördüren birçok non-invaziv test vardır. Bunlar arasında; miyokard perfüzyon sintigrafisi, egzersiz stres testi, stres ekokardiyografi (EKO)sayılabılır. Son yıllarda klinikte yaygın olarak kullanılan bu testlerin yanı sıra, karotis intima media kalınlığı, EYD kalınlığı gibi henüz araştırma aşamasında olan yöntemler üzerinde çalışılmaktadır.

Koroner anjiyografi; KAH tanısında hala altın standart yöntemdir. Endikasyonları, olası yararları ve riskleri göz önünde bulundurularak kalifiye ve uzman hekimlerce yapılması gereken bir işlemdir. Morbid obezite, ileri yaş, kadın cinsiyet, DM, periferik arter hastalığı, sol ventrikül fonksiyonunun kötü olması, kullanılan kontrast ajanın cinsi ve miktarı, girişim yeri gibi faktörler komplikasyon oranlarını etkileyebilmektedir. Koroner anjiyografinin en sık karşılaşılan komplikasyonları %2-5 lik görülme oranı ile kateter giriş yeri komplikasyonudur.Tanısının zor olması nedeniyle retroperitoneal kanama özellikle tehlikeli olabilir (53). Koroner anjiyografi sırasında antikoagulan alan hastalarda vasküler komplikasyon riski artar (54). Ölüm, MI veya kalıcı hasara neden olan serebrovasküler olaylar gibi ciddi komplikasyonlar, %0.1-0.2 oranlarında görülmektedir. MI genellikle altta yatan ciddi patoloji nedeniyle katetere bağlı ostiyal hasar oluşmasına veya embolizasyon riski olan kararsız plakların varlığına bağlı gelişir. İnme, kılıftaki veya kateterdeki trombüslere, iliyak damarlar veya aorttaki plakların, aort kapağındaki kalsifik plakların veya

sol ventriküldeki trombüslerin yerlerinden ayrılmasına bağlı olarak gelişir. Koroner anjiyografi ile ilişkili ölüm, inme, doğrudan MI veya kalp ve damar perforasyonu sonucu gelişebileceği gibi kanama, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi görece minör komplikasyonlar sonucu, hastanede yatışı uzatan geç komplikasyonlara bağlı olarak da gözlenebilir.

İşlem öncesi ve sonrasında vazovagal reaksiyonlara bağlı bradikardi ve hipotansiyon, majör aritmiler ve kontrast maddeye karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşabilecek diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir.

Dolayısı ile invaziv yöntemle başvurmadan önce noninvaziv olarak hastayı değerlendirmek sonrasında gerekiyorsa invaziv yöntemlere başvurmak, komplikasyon riskini anlamlı olarak azaltacaktır.

2.3.Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

Koroner arter hastalığının yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde yapılan çalışmalarda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır

2.3.1.Koroner anjiyo skorlamaları

1-Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0–3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

2-Darlık skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %1–25 arası darlık için 1 puan, %26–50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra hesaplanan skorlar koroner arterlerin her bir segmenti için

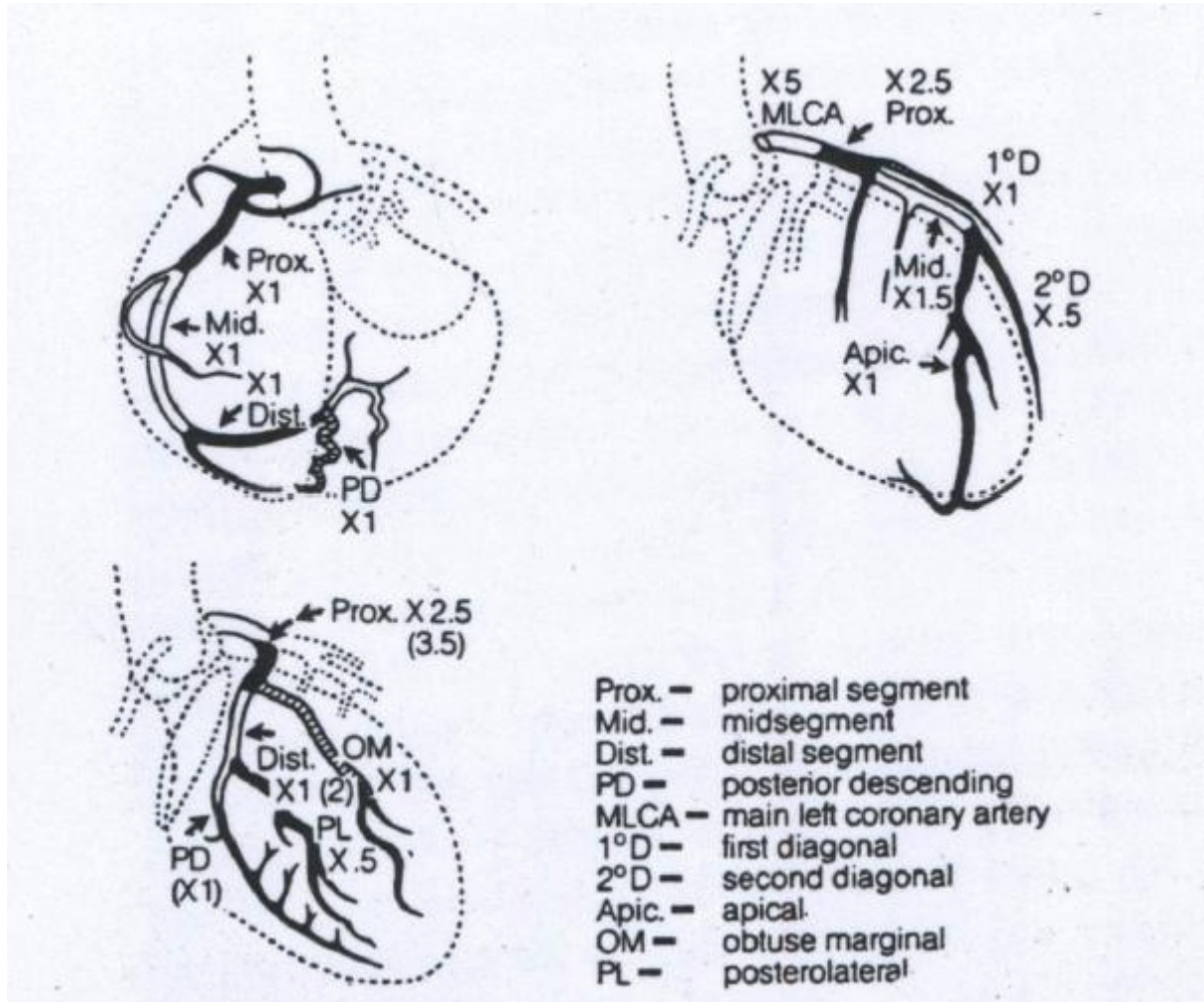
tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanarak Gensini skoru hesaplanır.

%	Concentric les.	Eccentric plaque	
1-25			1
26-50			2
51-75			4
76-90			8
91-99			16
100			32

Reduction of lumen diameter

Severity score

Şekil 3.Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve karşılığı olan skorlar



Şekil 4: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri.

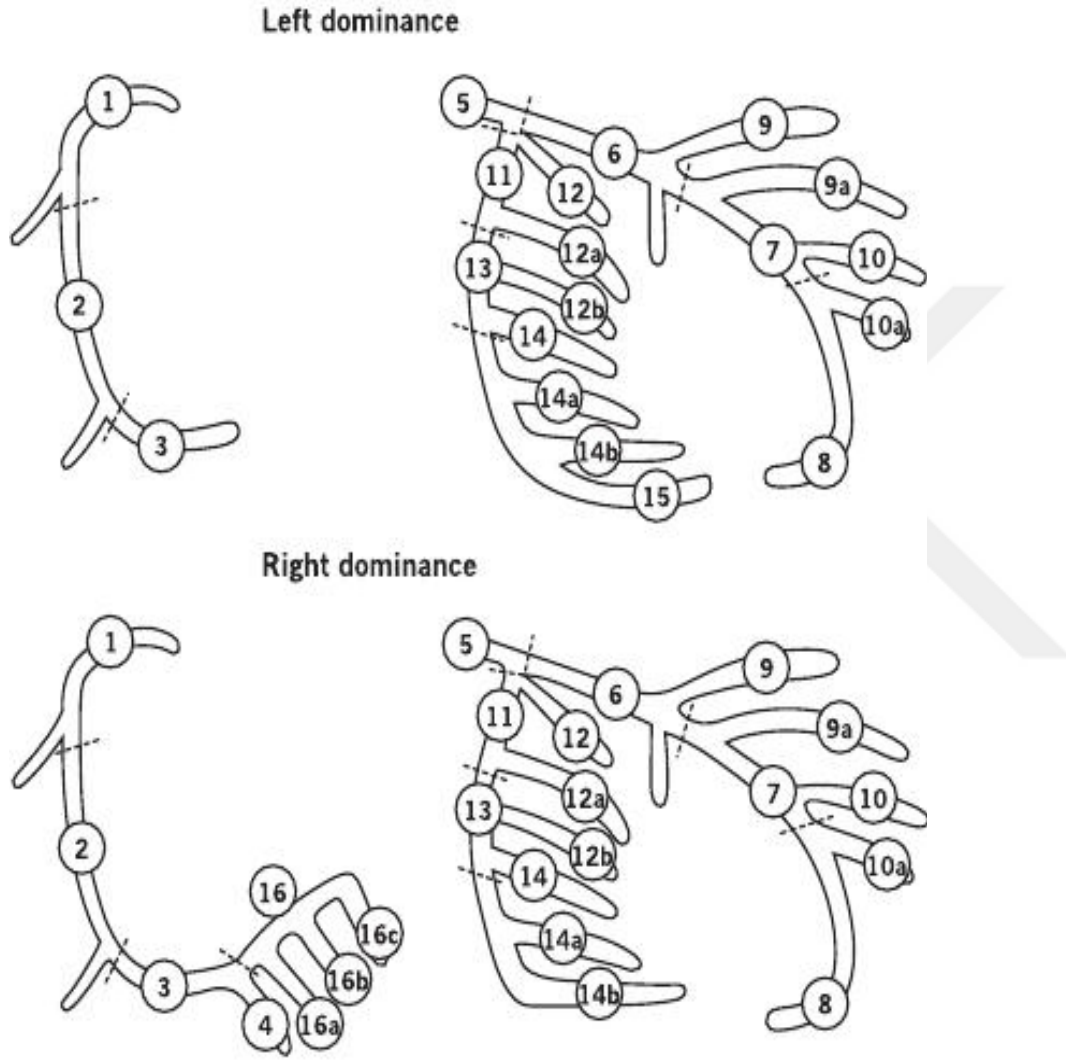
3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (55). Sol ana koroner damar: 5, LAD:20, ana diagonal:10, ilk septal perforator:5, sol sirkumflex, obtus marginalis ve posterolateral dal:10, sağ koroner:20, posterior descending arter :10, eğer ana lateral duvar dalı büyük bir obtus marginalis veya intermediate ise çarpım faktörü olarak 20 kullanılır. Eğer bir damar tıkalı ise ve distal yatak görülemiyor ise görülemeyen kısmın

ortalama skoru verilir. Her damar için skorlar toplanarak (azami 100) sonuç değeri elde edilir.

4-Syntax Skorlama Sistemi

Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler göz önünde bulundurularak hazırlanan Syntax skorlama sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (Şekil 5, Tablo 1) (56). Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “*SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*” (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (56). Bu çalışmada, tüm hastalar hiçbir dışlama kriteri olmadan çalışmaya alınmış, uygulanacak tedavi stratejisi kalp cerrahı ve kardiyoloji doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve KAH'ın 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 düzenlenmiş 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



Şekil 5: Syntax skoraama sistemi (segment baskınlık durumu)

Segment no ve koroner arter	Sağ baskın	Sol baskın
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA mid	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Posterior desending arter (PDA)	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	1	1
10 İkinci diagonal	0,5	0,5
10a İkinci diagonal	0,5	0,5
11 Proksimal circumflex arter	1,5	1,5
12 Intermediate/ anterolateral arter	1	1
12a Obtuse marginal	1	1
12b Obtuse marginal	1	1
13 Distal circumflex arter	0,5	1,5
14 Sol posterolateral	0,5	1
14a Sol posterolateral	0,5	1
14b Sol posterolateral	0,5	1
15 Posterior desending	n.a	1

Tablo 1: Syntax skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

Lezyon'un karakteristik özelliği

Lezyon ölçümleri

- Total tıkanıklık x5
- Önemli derecede tıkanıklık(50-99%) x2

Total tıkanıklık (TO)

- Süresi >3 ay yada süresi bilinmeyen +1
- Kör güdük +1
- Köprüleşme +1
- TO sonrası ilk segment görülebilir +1/ görünemeyen arka kısım
- yan dal (YD) - evet, YD <1.5mm** +1
- evet, YD < & \geq 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

Ciddi tortiyoze +2

Lezyon uzunluğu > 20mm +1

Ciddi kalsifikasyon +2

Trombüs +1

“Diffüz 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. (56)

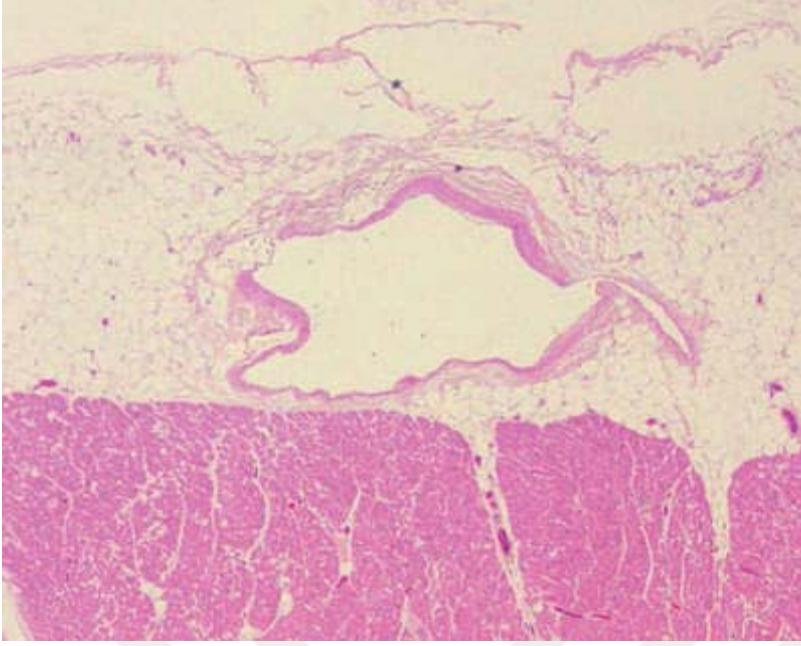
2.4. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU

2.4.1. Tanım

Perikardiyal yağ dokusu, kalbi, özellikle koroner arterlerin etrafını, sağ ventrikül serbest duvarını ve sol ventrikül apeksini saran, pek çok biyoaktif molekül üreten ve salgılayan viseral yağ dokusudur. Epikardiyal ve parakardiyal yağ dokusu olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. EYD miyokard ile devamlılık halindedir ve perikoroner yağ dokusunu da oluşturur. Parakardiyal yağ dokusu ise paryetal /fibröz perikardiyumun dış yüzünden başlayarak mediastende yer alır ve mediastinal yağ dokusu olarak da bilinir (57). Diğer beyaz yağ dokuları gibi enerji fazlalığında yağ depolamaktadır. Diğer beyaz yağ dokularından farklı olarak epikardiyal yağ dokusunda yer alan adipositler boyut olarak daha küçüktür ve daha farklı yağ asidi kompozisyonu içermektedir. Serbest yağ asitlerinin alımı ve metabolize edilmesi, yağ asidi sentezi, insülinle uyarılan lipogenez veya yağ asidi yıkımı hızlı, buna karşın, glukoz alımı ve kullanılması yavaş, lipoprotein lipaz, stearyl CoA desaturaz, asetil CoA karboksilaz- α mRNA üretimi azdır. Kilo verme ile EYD miktarında oluşan azalma diğer yağ dokularına göre daha yavaştır.

2.4.2.Embriyolojisi ve Anatomisi

EYD , mezenterik ve omental yağ dokusu gibi splanknoplörük mezodermden köken almaktadırlar. Epikardiyal ve karın içi yağ dokusu embriyogenetik olarak kahverengi yağ dokusundan gelişmektedirler ve erişkinde tam olarak farklılaşmış beyaz yağ dokusu şeklinde bulunmaktadırlar (58). Normal bir erişkinde EYD kalbin ve büyük damarların bazalinde, atriyoventriküler ve interventriküler oluklarda, koroner arterlerin majör dalları etrafında, sağ ventrikülün serbest duvarının üzerinde yoğun olarak yer alırken, daha az olarak da atriyumların etrafında ve sol ventrikül apeksi üzerinde de yer almaktadır(59). En fazla sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde, azalan sıklıkla da anterior duvar üzerinde ve posterior duvar üzerinde yer almaktadır (60). EYD miyokard ile devamlılık göstermekte ve iskelet kasının aksine kas ile yağ dokusu arasında fasya gibi bir ayırıcı doku bulunmamaktadır. Yağ dokuları aynı zamanda miyokardın içine doğru ilerlemektedir. Özellikle sağ ventrikül serbest duvarında ve atriyumlarda (atriyal septuma doğru) olmak üzere subepikardiyal miyokard içinde ve kas lifleri arasında yağ dokusu izlenebilmektedir. Buna kalbin yağlanması (adipozitesi) denilmektedir (61). Bu durum, aritmojenik sağ ventrikül displazisinde görülen ve fibröz septaların içinde miyokard dokusunun yerini yağ dokusunun almasından farklıdır. Daha nadir ve az olarak sol ventrikülde de subepikardiyal miyokard içinde yağ dokusu izlenebilmektedir. Atriyoventriküler oluk, akut marjin ve intraventriküler olukta yoğunlaşan, koroner damarları bütün olarak saran yağ dokusu tunika adventisyaya eşlik ederek koroner arterler ile beraber de miyokardın içine doğru penetre olmaktadır (59). EYD miyokardla birlikte aynı koroner dolaşım tarafından beslenirken , parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir .



Şekil 6 : Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü

2.4.3. Patofizyoloji (EYD ile koroner arter hastalığı ilişkisi)

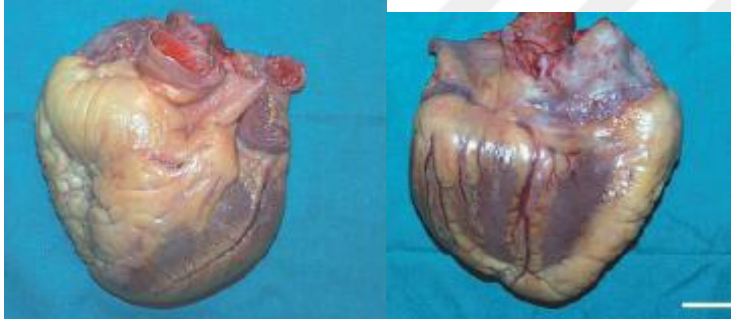
EYD'yi incelerken öncelikle adipöz dokunun patofizyolojisininide gözden geçirmek gerekir. Son yıllarda metabolik sendrom üzerine yapılan sayısız çalışmalar ışığında artık yağ dokusunun kendi adipositlerindeki çeşitli sitokin, interlökin ve hormon benzeri etki yapan salgılarının olduğu bilinmelidir. Böylece obez ve nonobez hasta grupları arasında adipokin salınımı kıyası için çalışmalar yapılmaktadır(62). Adipöz doku incelemeleri visceral, perikardiyal, subkutan abdominal ve seyrek olarakta epikardiyal dokular üzerinde yapılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonrası obez visceral ve subkutan abdominal yağ dokularının daha fazla makrofaj bulundurduğu; TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, amiloid-A1-A2, resistin, MCP-1, PAI-1, anjiotensinojen, VEGF, TGF- β 1 düzeylerinin daha yüksek olduğu buna karşılık adinopektin ve leptin seviyelerinin ise daha düşük olduğu tesbit edilmiştir(63). Adipositokin ve adipokin tanımı için çeşitli tarifler mevcuttur fakat genel tanım: adipositler,

makrofajlar, lenfositler, endotelyal hücreler, mast hücreler, bazofiller ve fibroblast hücrelerinde karıştığı sağlam yağ dokusu salgısıdır. Obez hastalarda viseral ve subkutan abdominal yağ dokusu kalınlığı arttıkça bu dokudan salınan TNF- α , MCP-1 ve makrofaj sayısı artmakta ve yağ dokusu bir inflamasyon dokusu haline gelmektedir (64). Bu son ürünlerin özellikle TNF- α , IL-6, IL-8 otokrin ve parakrin geri bildirim yaparak insülin etkilerini inhibe etmektedir. Böylece adipositlerde insülin rezistansı ve trigliserit lipolizi sonrası FFA oluşmaktadır(62). Endotel ve adiposit kaynaklı VEGF ile adipoz dokunun anjiyogenezisinde artış meydana gelmektedir(65).

EYD artışı kalbin genel olarak anterior yüzünde ve sağ ventrikül duvarında oluşmaktadır. Miyokardın ön yüzünde EYD tarafından örtülen koronerler görünmez hale gelmektedir. Bazen bu yağ dokusu subepikardiyal dokuyada penetre olmakta ve kalbin yağlanması söz konusu olabilmektedir. Bu yağlanma lipotoksik kardiyomyopatiden ayrı düşünülmelidir, Lipotoksik kardiyomyopatide yağ kas içerisine yürümekte ve sol ventrikül remodellingi oluşturmaktadır. Bu değişiklikler HT veya obesite gibi kardiyak sebeplerden bağımsız gelişmektedir.(66) KAH için obesite serbest risk faktörüdür. Sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ekokardiyografik ölçümler sonrası, EYD'nin viseral yağ doku, diyastolik kan basıncı artışı, HDL, adinopektin ve insülin rezistansı gibi faktörlerle beraber KAH için obezlerde risk faktörü olabileceği yönünde hipotezler öne sürülmüştür.(67).EYD'nin koroner lümen içerisine nasıl etkiyebileceği hala tartışmalıdır. Bu etki kolesterol zengini apolipoprotein B ve VLDL tarafından plazma ile koronerlere olan sunum sonrası oluşan serbest radikaller tarafından mı olmaktadır yoksa parakrin bir etki mevcut mudur? Hala bazı çalışmalara gereksinim vardır.(68) Bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki hiperkolesterolemi durumlarında bile miyokard içi kesimde koroner arter lezyonu yokken, yağla çevrili epikardiyal koroner kısımlarda aterosklerotik süreç izlenmiştir(69). İntraabdominal yağ ve epikardiyal yağ infant dönemdeki kahverengi yağ tabakasından orijin almaktadır(70). Yine bazı

çalışmalarda EYD'nin salgıladığı adinopektinin koroner arter hastalarında, koroner arter hastası olmayanlardan daha az olduğu tesbit edilmiştir(70). Daha önce yapılmış bazı çalışmalardada (adinopektin,C1q ailesinden bir proteindir) adinopektinin damar koruyucu etkileri gösterilmişken, bu sonuç KAH için adinopektinin önleyici bir faktör olabileceğini gösterebilir. Böylece EYD adinopektin üretimiyle ters orantılıdır ve KAH için zemin hazırlar şeklinde bir çıkarsamada bulunulabilir (71).Vaza vazorumların KAH'a nasıl katkıda bulunduğu ve EYD'nin koronerlere direk parakrin salgılarının olabileceği hipotezide tartışılmaya muhtaçtır. Adipositlerin adinopektin salgıladıktan sonra EYD içerisine makrofaj, lenfosit ve fibroblast taşınımı buradanda ateroskleroz öncül hücreleri olarak koroner lümen içerisine migrasyonu şeklinde bir hipotezde öne sürülmüştür(72).



Şekil 7: Epikardiyal yağ dokunun makroskopik görüntüsü

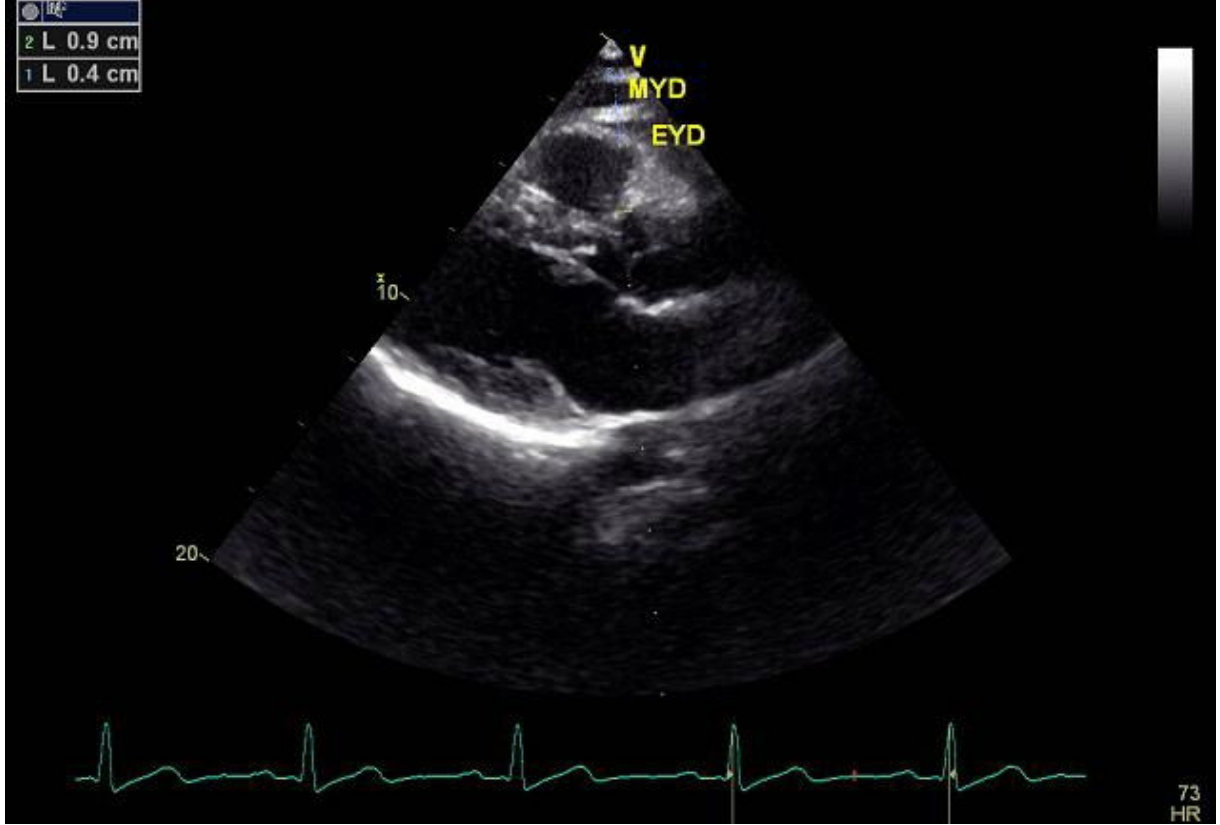
2.4.4.Epikardiyal Yağ Dokusunun Miktarının Ölçülmesi

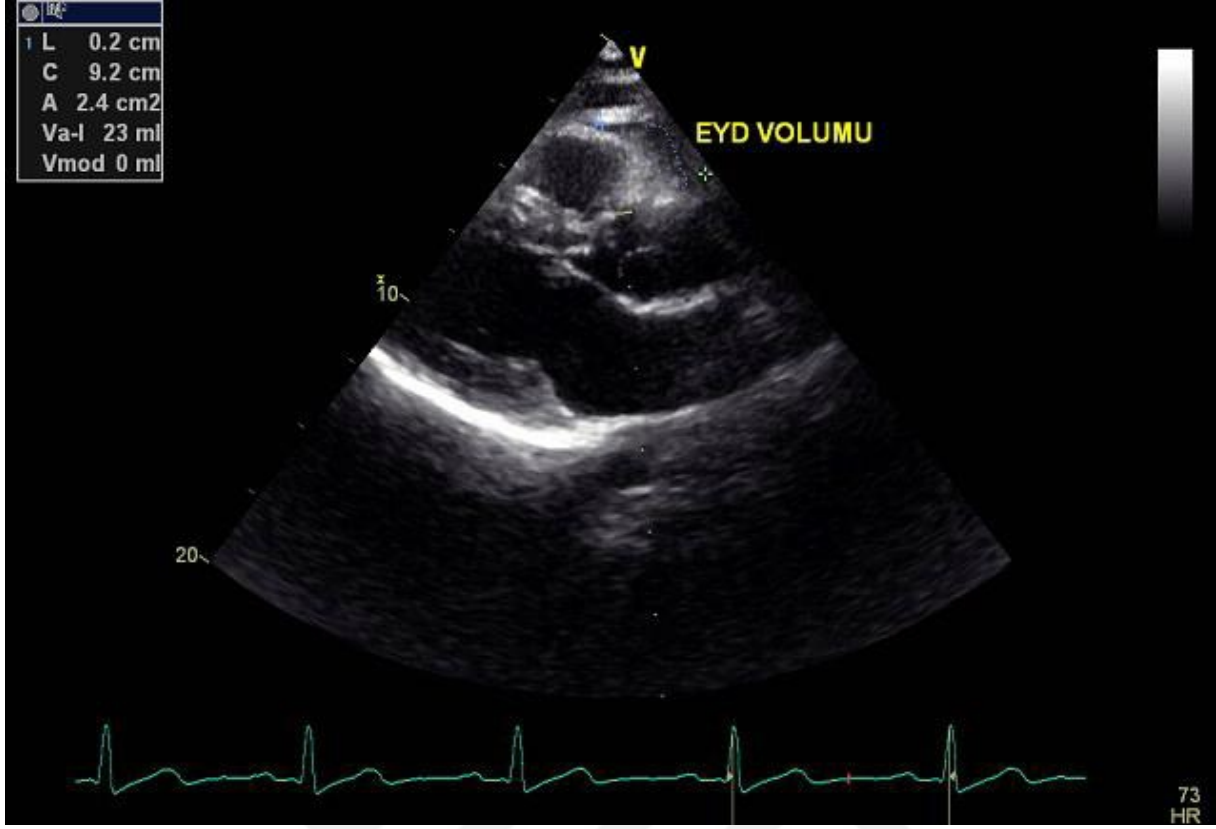
EYD miktarını değerlendirmek için altın standart otopsi çalışmalarıdır. EYD ile ilgili otopsi çalışmalarına 1950'lerde başlanmıştır.EYD insan kalbinin yaklaşık %80'nini (%56-100) kaplar . EYD kalbin toplam ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde yağ dokusu miktarında daha fazla değişkenlik (%15.2-25.2) varken, kadınlarda değişkenlik daha azdır (%19.5-21.7). Epikardiyal yağ miktarı insanlar arasında %4-52 gibi büyük değişkenlik

gösterebilmektedir ve insanların yaklaşık %40'ında kalp yağ dokusunun içinde bulunmaktadır (73). EYD toplam olarak sağ ve sol ventrikül üzerinde benzer miktarda olmasına karşın sol ventrikül kitlesinin fazla olması nedeni ile sağ ventrikülde bir gram kas kütesine düşen EYD miktarı kadınlarda 0.61 gr, erkeklerde 0.48 gr, sol ventrikülde ise kadınlarda 0.17 gr, erkeklerde 0.15 gramdır.

EYD ölçümü için EKO , ÇKBT ve MRG kullanılabilir. İlk olarak 2003'te Iacobellis ve ark. (74) tarafından EKO ile EYD kalınlığı ölçümüyle, MRG epikardiyal ve abdominal yağ ölçümü, antropometrik ve metabolik parametrelerle yakın korelasyon olduğu gösterilmiştir . Iacobellis ve arkadaşları (74), EYD'nin direkt ölçümü için EKO kullanılmasını önermişlerdir. Ölçümlerde aortik anülüs anatomik işaret kabul edilerek sağ ventrikül serbest duvarına dik olarak düşen perikardiyal tabaka arasındaki düşük eko dansiteli alan iki boyutlu ve M-mod olarak ölçülür. EKO ile yapılan çalışmalarda genellikle sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde bulunan EYD'nin parasternal uzun eksen ve kısa eksen görüntüleme yapılan ölçümleri kullanılmıştır. Buralardan yapılan ölçümler diğer parametreler, konvansiyonel koroner anjiyografide saptanan KAH ve diğer KAH risk faktörleri ve metabolik sendrom parametreleri ile karşılaştırmalar için kullanılmıştır. Sağ ventrikül serbest duvarın kullanılma nedeni olarak burada bulunan yağ dokusu kalınlığının genellikle en fazla olması ve parasternal kısa ve uzun eksen görüntüleme en doğru ölçümlerin bu bölgeden yapılabiliyor olması gösterilmiştir (75). Bir çalışmada sağ ventrikül üzerinden yapılan en kalın yağ dokusu ölçümlerinin 1.8-16.5 mm arasında değiştiği bulunmuştur (75). Normal kilolu ve obez hastaların kullanıldığı bir başka çalışmada ise vücut kitle indeksi 22 ± 1.7 kg/m² olan sağlıklı kimselerde ölçümün 1.3 ± 0.2 mm iken VKİ 43 ± 4.8 kg/m² olan obezlerde ise 6.5 ± 0.8 olduğu bulunmuştur ($p < 0.0001$) (76).

EYD ortalama volümü 68-124 cm³tür. VKİ yüksek olanlarda volüm artar. Sağ ventrikül serbest duvardan dik ölçüldüğünde kalınlığı ortalama 5.3±1.6 mm'dir. Total vücut yağ kitlesinin yaklaşık % 1'ini oluşturur. Epikardiyal yağ dikey kalınlığı; total epikardiyal yağ volümüyle uyumludur. Ölçümü kolaydır, indirekt viseral adipositeyi gösteren ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde önemli bir methodur.





Şekil 8: Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığının ve volümünün ölçülmesi

EYD kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (77) Yine kadınlarda EYD kalınlığının 4,5mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber, erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (78). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde EYD kalınlığının 3mm ve üzerinde olması KAH ile ilişkili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada EYD kalınlığı KAH olanlarda olmayanlara göre, kararsız anginası olanlarda kararlı anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür. (79)

EYD'nin normal yağ dokusundan farklı özellikler barındırması, aktif endokrin bir organ gibi adipokin salgılaması bir çok çalışmada ortaya

konulmuştur. Tüm bu çalışmalara temel oluşturan EYD'nin diğer yağ dokularından farklı özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

1. EYD'de yer alan adipositler boyut olarak vücudun diğer yerindeki (Pararenal, abdominal cilt altı, omentum ve mezenter kökü) adipositlere göre daha küçüktür (80).
2. Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımda iken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır (81).
3. EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır (82).
4. Yağ asiti sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır (82,83).
5. Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler (83) (Örneğin; bazal yağ asiti alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat hızlıdır).
6. Yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı çok daha hızlıdır (82).
7. İnsülinle uyarılan lipogenez hızı daha yüksektir (83).
8. Lipit metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır (Lipogenez hızlı olsa bile ilginç olarak lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearyl-CoA desaturaz ve açıl-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür) (81).
9. Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır (Hegzokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer dokuların yarısıdır) (82).
10. EYD miktarı diğer yağ dokularına göre daha yavaş küçülmektedir. Otopsi çalışmaları, çok zayıf bazı kimselerde diğer yağ dokuları erimişken EYD miktarının önemli derecede korunduğunu göstermektedir (84).
11. Yağ lobülünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda bağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir (85).

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Kasım 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde stabil angina pectoris nedeniyle kardiyoloji polikliniğine başvuran ve non-invaziv testlerle iskemi tespit edilip koroner anjiyografiye alınan ve en az bir koroner arterde %20 ve üzeri darlık saptanan 53 olgu alındı. Çalışmaya alınan hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde , DM, hiperlipidemi, HT varlığı ile sigara içiciliği sorgulandı.

Daha önce bilinen KAH olanlar, akut koroner sendromlar , perkutan koroner anjiyoplasti uygulananlar , koroner arter bypass cerrahisi geçirenler çalışmaya alınmadı.

Çalışma popülasyonuna alınacak hastaların rutin laboratuvar tetkikleri çalışıldı ve ekokardiyografi kayıtları alındı.

Ekokardiyografik inceleme:

Bütün hastaların transtorasik ekokardiyografi görüntüleri 2,5-3,5 MHz transdüser ile GE-vingmed Vivid S5 (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) cihazı kullanılarak elde edildi. EYD kalınlığı, parasternal uzun aks görüntüde aortik anulustan geçen hatta paralel olarak ve sağ ventrikül serbest duvarına dik olacak şekilde miyokard ve visseral perikard arasındaki mesafe ölçülerek elde edildi. Parasternal uzun aks görüntülerden 2-B teknik kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarına komşu, ventrikül bazaline yakın 1/3 lük kesitten 3 kardiyak siklusun diyastol sonunda durdurularak ölçüm yapılmıştır. Bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedilmiştir. Tüm ölçümlerde hesap keskinliğini artırmak için büyütme kullanılmış ve EYD kalınlığı milimetre (mm) cinsinden ölçülmüştür.

Koroner Anjiyografi

Selektif koroner anjiyografi, lokal anestezi altında femoral arter veya radyal arter kullanılarak Judkins tekniği ile yapıldı. Diffüz koroner tutulumu belirlemek için yeni bir formül kullandık. KAH yaygınlığı (CVI) koroner anjiyografi kullanılarak hesaplandı. İlk olarak 3 ana koroner arterin uzunluğu ve osteal çapı hesaplandı. Ardından tüm lezyonlar için lezyon uzunluğu , referans çap ve lezyonun en dar çapı ölçüldü. Her bir koroner arter için CVI aşağıdaki formülle hesaplandı ;

$$CVI_{LAD, CX, RCA} = L1 (MNL \times CLL \times RD) + L2 + \dots + Ln / COD \times CVL$$

(L, lezyon; MNL, ortalama lezyon darlığı ; CLL, koroner lezyon uzunluğu ; RD, referans çap; COD, koroner osteal çap ; and CVL, koroner arter uzunluğu).

Daha sonrasında total CVI aşağıdaki formülle hesaplandı :

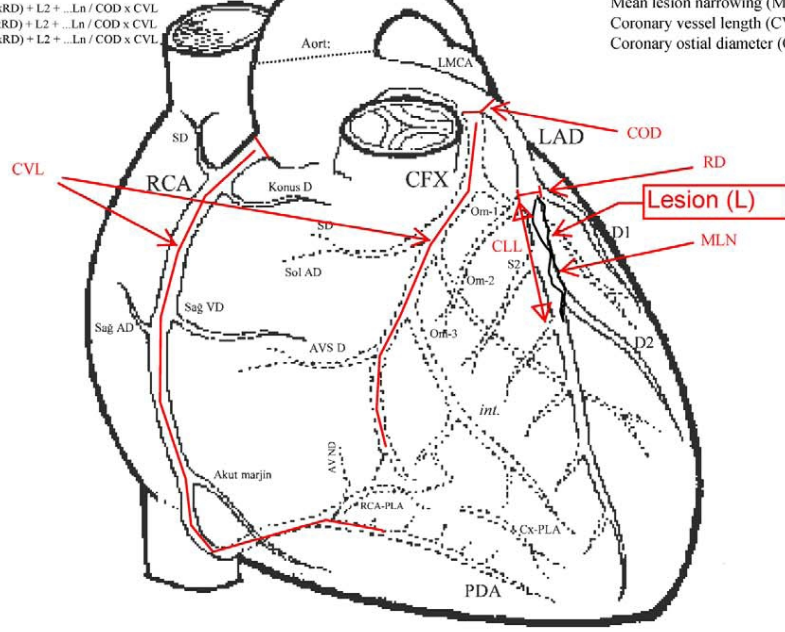
$$\text{Total CVI} = LAD (L1 + L2 + \dots + Ln) / CVL_{LAD} + CX (L1 + L2 + \dots + Ln) / CVL_{CX} + RCA (L1 + L2 + \dots + Ln) / CVL_{RCA} / COD_{LAD + CX + RCA}.$$

a

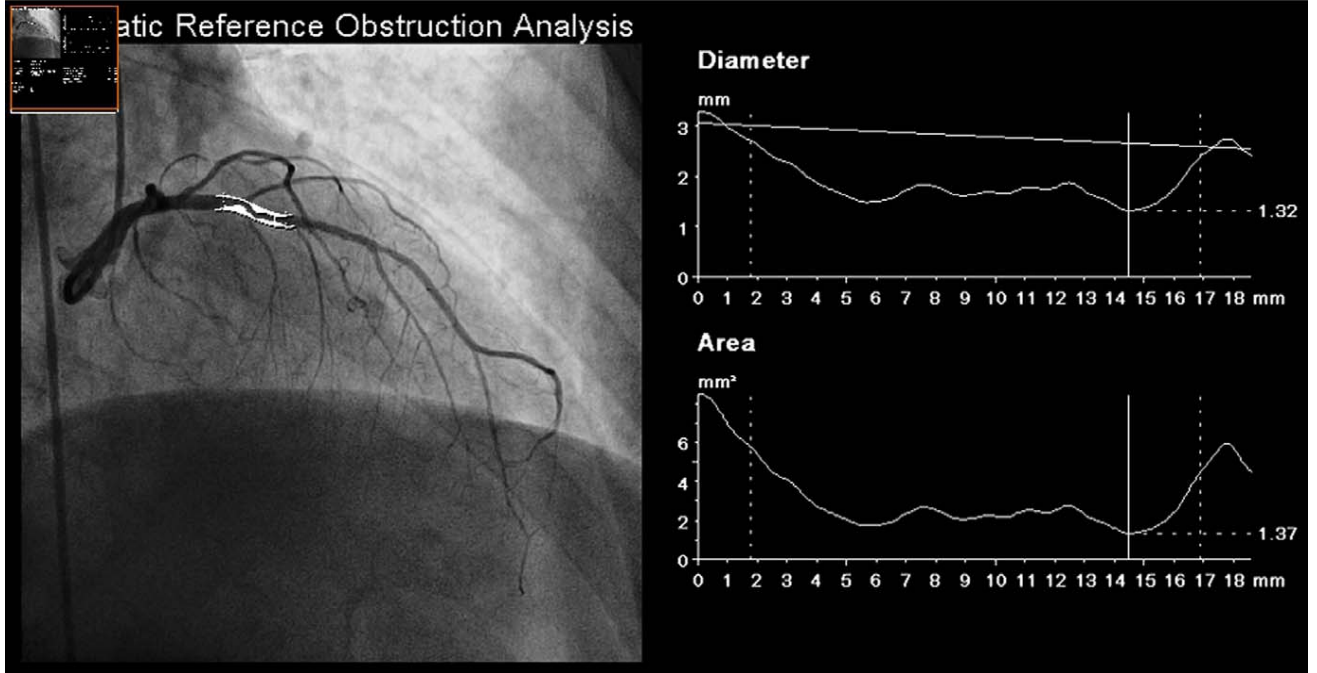
$$\text{Total CVI} = \text{LAD} (L1+L2 \cdot Ln) / \text{CVL} (\text{LAD}) + \text{CFX} (L1+L2 \cdot Ln) / \text{CVL} (\text{CFX}) + \text{RCA} (L1+L2 \cdot Ln) / \text{CVL} (\text{RCA}) / \text{COD} (\text{LAD}+\text{CFX}+\text{RCA})$$

$$\text{LAD CVI} = L1 (\text{MNL} \times \text{CLL} \times \text{RD}) + L2 + \dots Ln / \text{COD} \times \text{CVL}$$
$$\text{CFX CVI} = L1 (\text{MNL} \times \text{CLL} \times \text{RD}) + L2 + \dots Ln / \text{COD} \times \text{CVL}$$
$$\text{RCA CVI} = L1 (\text{MNL} \times \text{CLL} \times \text{RD}) + L2 + \dots Ln / \text{COD} \times \text{CVL}$$

Coronary vessel involvement (CVI)
Coronary lesion length (CLL)
Reference diameter (RD)
Mean lesion narrowing (MLN)
Coronary vessel length (CVL)
Coronary ostial diameter (COD)



b



Şekil 9 : Koroner anjiyografide KAH yaygınlığı skoru hesaplanması

İstatiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows v19 kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışma Kasım 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde toplam 53 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 40 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş $61,77 \pm 10,88$ ' dir.

Çalışmaya alınan olguların %26,4 ' ü kadın ; %73,6 ' sı erkektir. VKİ değerleri 22 kg/m^2 ile $45,2 \text{ kg/m}^2$ arasında değişmekte olup ortalama $29,42 \pm 4,39 \text{ kg/m}^2$ ' dir. Vakaların %52,8 ' i sigara kullanmaktayken , %47,2 ' si sigara kullanmamaktadır. Olguların %67,9 ' u HT hastası iken , %32,1 ' inde HT bulunmamaktadır. Olguların %49,1 ' inde hiperlipidemi bulunmaktayken , %50,9 ' unda hiperlipidemi bulunmamaktadır. EYD kalınlığı $2,6 \text{ mm}$ ile $12,4 \text{ mm}$ arasında değişmekte olup ortalama $5.03 \pm 2,14 \text{ mm}$ ' dir. Vakaların temel demografik özellikleri tablo 2 ' de gösterilmiştir.

Tablo 2 :Demografik özellik tablosu

		Min-max	Ort±SD
Yaş		40-83	61,77±10,88
Epikardiyal yağ doku kalınlığı (mm)		2,6-12,4	5,03±2,14
		n	%
Cinsiyet	Kadın	14	26,4
	Erkek	39	73,6
HT	Var	36	67,9
	Yok	17	32,1
Sigara	Var	28	52,8
	Yok	25	47,2
HL	Var	26	49,1
	Yok	27	50,9

EYD kalınlığı ile cinsiyet , sigara , HT ve LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. ($p>0,05$). EYD kalınlığı ile yaş arasında anlamlı ($p<0,05$) , VKİ ve bel çevresi arasında ise ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. ($p<0,01$)

KAH yaygınlığı (CVI) skoru ile yaş arasında anlamlı ($p<0,05$) , bel çevresi arasında ise ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. ($p<0,01$) EYD kalınlığı ve CVI skoru ile ilişkili korelasyonlar Tablo 3 ' te görülmektedir.

Tablo 3 : EYD ve Total CVI skoru ile ilişkili korelasyonlar

	EYD Kalınlığı(mm)		Total CVI skoru	
	r	p	r	p
Yaş	0,350	0,011*	0,441	0,001**
VKİ(kg/m ²)	0,305	0,028*	0,238	0,086
LDL(mg/dl)	0,24	0,867	0,122	0,388
Bel çevresi (mm)	0,405	0,003**	0,314	0,022*

r:Spearman's rho korelasyon testi

*p<0.05 düzeyinde anlamlı ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı

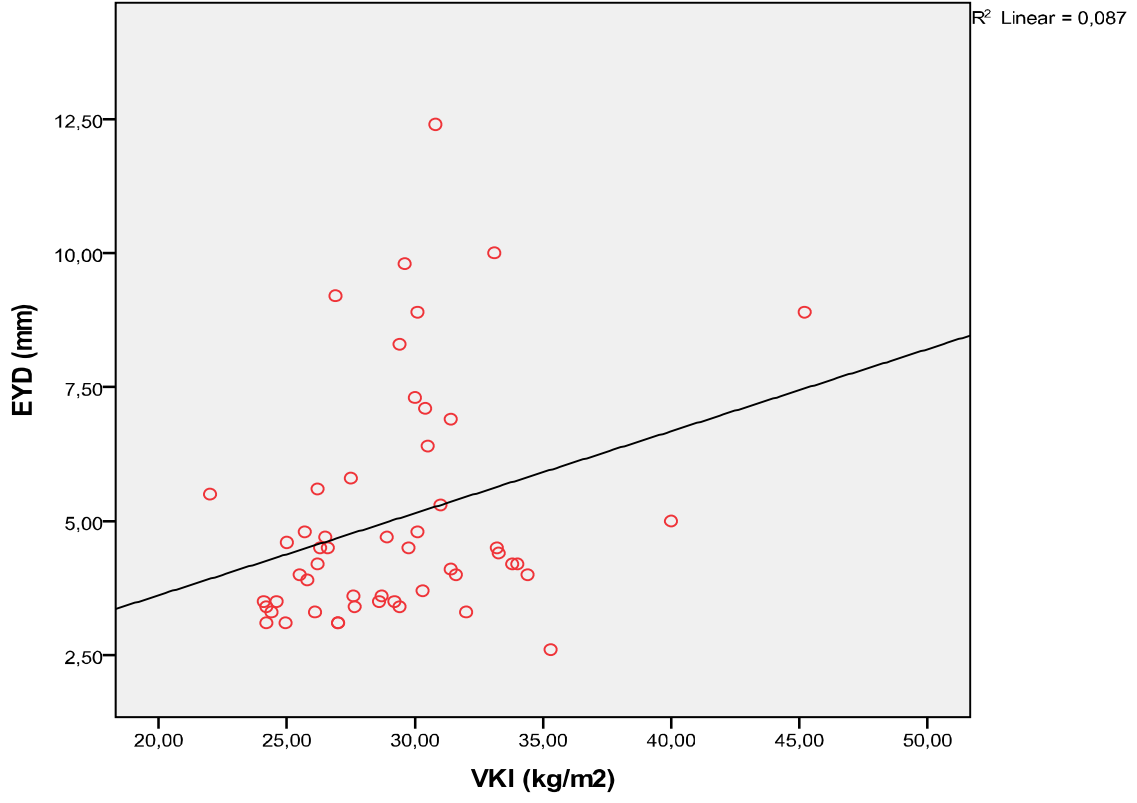
Çalışmamızda EYD kalınlığı ile total CVI skoru ve koroner lezyon uzunluğu arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. (p<0,01)

Tablo 4: EYD ve koroner arter tutulumları ile ilişkili korelasyonlar

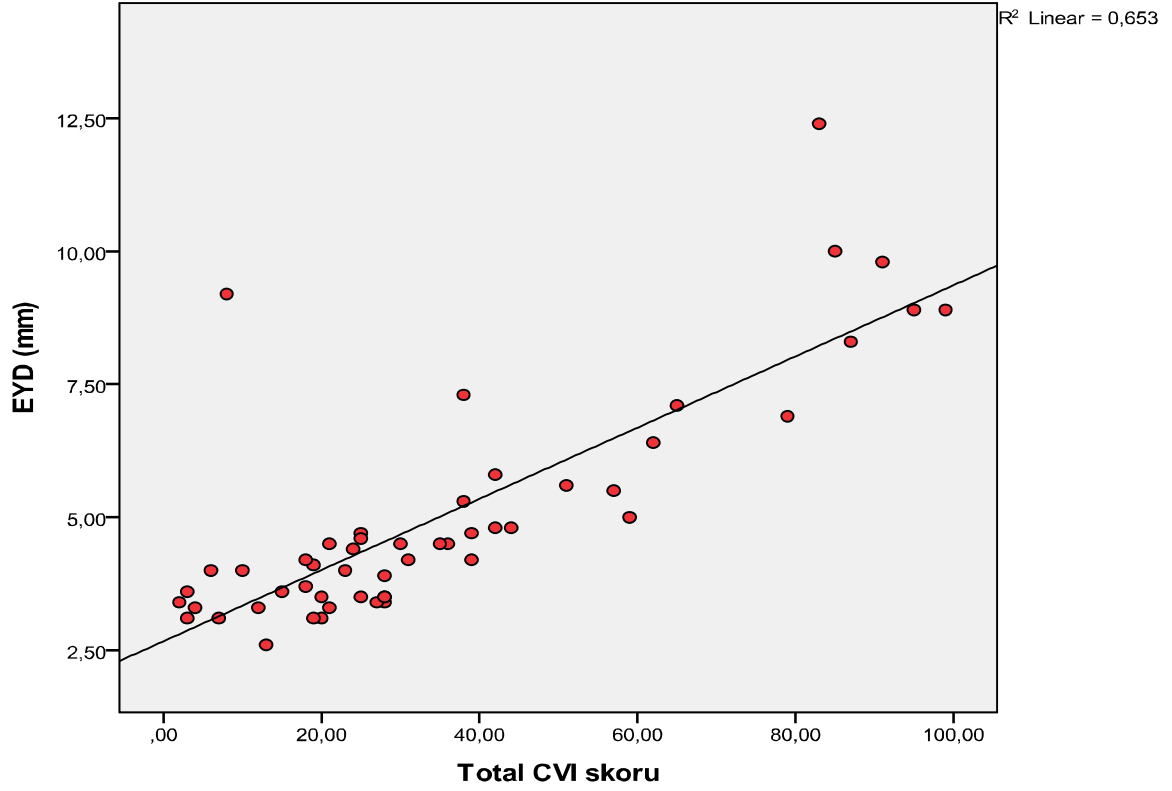
	EYD kalınlığı (mm)	
	r	p
LAD lezyonu	0,376	0,018*
Cx lezyonu	0,495	0,01*
RCA lezyonu	0,516	0,004*
Total CVI	0,785	0,000**

r:Spearman's rho korelasyon testi

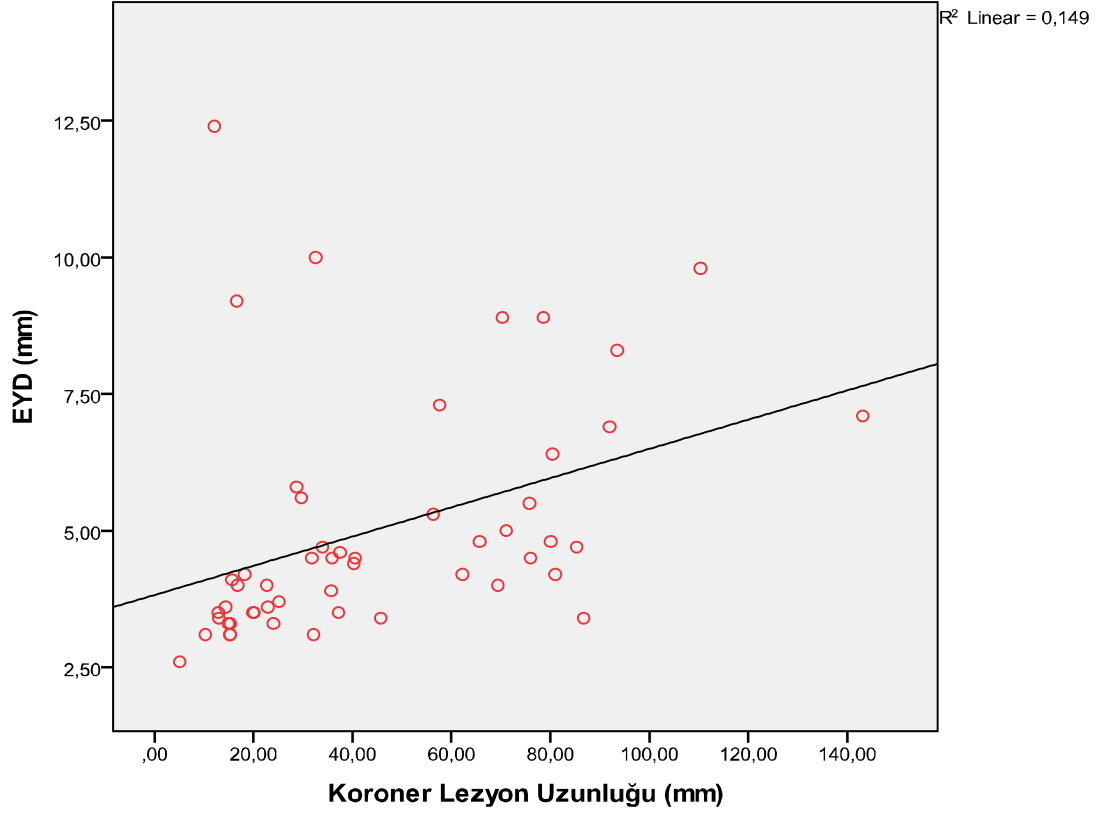
*p<0.05 düzeyinde anlamlı ** p<0.01 ileri düzeyde anlamlı



Grafik 1 : EYD kalınlığı ile VKİ korelasyon grafiği



Grafik 2 : EYD kalınlığı ile total CVI skoru korelasyon grafiği



Grafik 3 : EYD kalınlığı ile koroner lezyon uzunluğu korelasyon grafiği

TARTIŞMA

Tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar en önemli ölüm ve sakatlık nedenlerinin başında gelmektedir. Ülkemizde ve tüm dünyada epidemik hale gelen bu sorunun ilerleyen yıllarda hızla artması beklenmektedir (86). Klasik risk faktörlerinin aterosklerozun göstergesi olarak yetersiz kalmaları nedeniyle ateroskleroza öngörmede yeni biyokimyasal ve yeni görüntüleme yöntemlerine yönelik ilgi son yıllarda artış göstermektedir.

Transtorask ekokardiyografi günümüzde oldukça sık yapılan pratik, noninvaziv, ekonomik ve hastalara herhangi bir risk oluşturmayan bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmamızda KAH yaygınlığı ile EYD'nin transtorask ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerinin ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

KAH yaygınlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde yapılan çalışmalarda çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır. Bu skorlar total aterosklerotik yük belirlenmesinden ziyade girişim düşünülen hastalardaki morbidite ve mortalite hakkında fikir vermektedir. Biz bu çalışmada daha önce yapılan ve CIMT ve KAH yaygınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmadaki yeni geliştirilen bir formülü kullandık. Bu formülde koroner arter uzunluğu, lezyon uzunluğu, lezyonu en dar çapı kullanıldı ve total aterosklerotik yük ve EYD arasındaki ilişki belirlenmeye çalışıldı.

Transtorask ekokardiyografi ile ölçülebilen EYD'nin yeni bir risk faktörü olarak öngörülmesinin sebepleri arasında koroner arterler ile olan yakın ilişkisi, endokrin bir organ gibi salgıladığı sitokinler ve MR ölçümleri ile ekokardiyografik ölçümlerin tutarlılığı gösterilebilir (87,88). Ancak literatürde EYD'nin KAH'ı öngörmede kullanılıp kullanılmayacağına yönelik çelişkili

çalışmalar bulunmaktadır (77). Bu çalışmalardan bazılarında EYD'nin obeziteden etkilenmesi neden olarak gösterilmiştir (90). Ek olarak EYD'nin transtorasik ekokardiyografi ile ölçüm tekniğine ilişkin de fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalar end diyastolik ölçümleri alırken bazı çalışmalarda end sistolik ölçümler kullanılmıştır (79).

Bizim çalışmamızda EYD'nin end diyastolik ölçüm değerleri kullanılmıştır çünkü EYD intakt bir doku değildir her yağ dokusu gibi elastik kıvamda şekli değişebilen bir dokudur ve sistol sırasında ventrikülün hareketine bağlı olarak özellikle hiperkontraktıl ventriküllerde veya taşikardi esnasında olduğundan fazla ölçülebilmektedir.

Çalışmamıza, troponin yüksekliği olan akut koroner sendromlu hastalar, daha önce perkütan koroner girişim yapılmış hastalar veya bypass öyküsü olan hastalar alınmamış özellikle göğüs ağrısı nedeniyle ilk defa KAG yapılacak hastalar dahil edilmiştir çünkü EYD koroner arterlerle yakın ilişki içerisinde, hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkilerinden dolayı (85) hassas plaklar gibi inflamatuvar durumlardan kolaylıkla etkilenebilmektedir. Hassas plakların ön planda olduğu troponin yüksekliği olan akut koroner sendromlar bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir çünkü çalışmamızda EYD'nin KAH'ı doğrudan öngörmede ilgili klinisyene karar verme sürecinde katkı sağlayabilecek pratik faydası incelenmiştir.

Çalışmamızda hesapladığımız KAH yaygınlığı skoru ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu sonuç daha önce yapılan bir çok çalışmadaki EYD kalınlığı ile KAH arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır. Ayrıca EYD kalınlığının arttığı grupta fokal lezyonlardan ziyade koroner arterlerde daha diffüz bir tutulum olduğu görülmüştür.

Ahn ve arkadaşlarının (90) ekokardiyografik olarak sağ ventrikül üzerinden ölçülen EYD kalınlığı ile konvansiyonel koroner anjiyografide belirledikleri ateroskleroz skoru ve ciddi darlık (%50'den daha fazla) olan damar sayısı ile korele bulmuşlardır. Başka bir çalışmada konvansiyonel koroner anjiyografide koronerleri normal olan, minimal KAH (%20-50 arasında darlık yapan lezyonlar) ve önemli KAH (%50'den fazla darlığı neden olan lezyonlar) olan hastalar da ekokardiyografik olarak ölçülen EYD kalınlığı karşılaştırılmış ve EYD kalınlığı arttıkça lezyon ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (91). Bu çalışmada tek damarda önemli lezyonu olan hastalar ile birden fazla damarda önemli lezyonu olan hastalar arasında da EYD kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Buna karşın Chaowalit ve arkadaşları (92) yaptıkları çalışmalarında ekokardiyografik olarak ölçülen EYD kalınlığını konvansiyonel koroner anjiyografide KAH ciddiyeti ve yaygınlığı için yapılan puanlama ile karşılaştırmışlardır. Bu sistemle yapılan değerlendirmede KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile EYD kalınlığı arasında ilişki bulunmamıştır. Perikoroner EYD kalınlığı ile önemli darlık olması ve önemli darlık olan damar sayısı arasında ilişki bulunmaması çalışmanın ilginç bulgularından birini oluşturmaktadır. Bu bulgu koroner arterlerde önemli darlık gelişiminde perimiyokardiyal yağ dokusunun koronerlerin komşuluğunda olan perikoroner yağ dokusundan daha önemli olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni EYD toplam hacminin bölgesel artışından daha önemli olması olabilir.

Nicolas Alexopoulos ve ark. (93) 2009'da yapmış olduğu bir çalışmada kardiyak bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile (kardiyak CT) saptanan koroner arterdeki aterosklerotik plak tipi ile EYD arasındaki ilişki araştırıldı. Aterosklerotik yük, koroner arter kalsiyum skorlamasına göre belirlendi. Bu çalışma sonucunda EYD volumü nonkalsifiye plaklarda ve tıkaçıcı lezyonlarda daha yüksek olarak ölçüldü. Bu durum EYD volümündeki artışın daha çok stabil olmayan plaklarda gözlemlendiğini düşündürülebilir. Bu fikri destekleyen başka bir

çalışmada Ahn SG ve ark (94) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak EYD kalınlık ölçümünde EKO kullanılmıştır. Bu çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda EYD kalınlığının; stabil koroner arter hastalarına göre anlamlı olarak artmış olduğu saptanmıştır. EYD'nin vazomotor tonusta değişiklikler yaptığı ve toksik parakrin etkileri aracılığı ile hassas plakta rüptürü tetiklediği düşünülmektedir. Bu sonuç ileride KAH yaygınlığı ve ciddiyetini tahmin ettirmekten ziyade EYD'nin akut koroner sendromlu hastalar ve stabil koroner arter hastaları arasında da farklılık gösterebileceği, hatta hassas plak ve stabil plak ayrımında non-kritik olarak değerlendirilen darlıkların akut koroner sendroma yol açabilme riskini belirlemede yol gösterici olabileceği hipotezini akla getirebilir

S. Eroğlu ve arkadaşlarının (95) yaptığı çalışmada KAH'lı olanlar ile normal koronerli hastalar karşılaştırılmış, KAH'lı hastalarda EYD kalınlığını artmış ve Gensini skoruyla korele bulmuşlardır. Shemirani ve arkadaşları (96), anjiyografi yapılan hastaları (n=315) normal ve KAH olarak gruplandırmış, KAH olan grupta EYD kalınlığını daha yüksek bulmuşlardır (5.4±1,9 mm vs 4.4±1,8 mm). Xu ve arkadaşlarının (97) yaptığı, 2872 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde KAH olan grupta olmayanlara göre EYD kalınlığı ve volümünde artış bulmuşlardır.

Çalışmamızda EYD'nin klasik risk faktörlerinden HT ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. EYD vertikal ölçümünün HT ile ilişkisi daha önce yapılan Iacobellis ve ark.'nın (87) çalışmasıyla uyumsuzdur. HT ve EYD arasındaki ilişki HT'nin KAH risk faktörlerinden biri olması nedeniyle dolaylı ilişkili olarak düşünülebilir ancak çalışmamızda bu tespit edilememiştir.

Yaş artışının EYD'ye etkisi incelendiğinde, yaş artışı ile EYD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgu daha önce

yapılan çalışmalarla uyumlu tespit edilmiştir (87). Çalışmamızda klasik risk faktörlerinden olan yaş ve KAH arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Yaş ve EYD arasındaki bu bağlantı KAH'ın yaşlanmayla birlikte görülme olasılığının artışıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda erkek kadın cinsiyet farklılığında EYD ölçüm değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktaydı. Iacobellis ve ark. (98) ile Eroğlu ve ark. (77) erkek ve kadın cinsiyetler arasında anlamlı EYD vertikal kalınlık farklılığı saptamışken bizim çalışmamız Ahn ve ark. (79)'nın bulgularıyla uyumlu olarak cinsiyet farklılığı ile EYD arasında anlamlı ilişki saptamamıştır.

Shemirani ve ark. (99) EYD ölçümleri ile sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda Ahn ve ark. (79) ile Yorgun ve ark. (100) EYD ve sigara arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında EYD ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

KAH için risk belirlenmesinde diğer birçok risk faktörünün yanı sıra visceral obezite; majör risk faktörleri arasında yerini almaktadır. Visceral obezite total vücut yağ miktarına göre KAH riskini belirlemede daha yararlı saptanmıştır. Visceral yağ dokusundaki artış hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (101). EYD daha önce yapılan çalışmalarda tüm vücut visceral yağlanmasının göstergesi olarak intraabdominal yağlanma ile yakın ilişki içerisinde ek olarak MR ölçümlerinde intraabdominal yağlanma ile transtorasik ekokardiyografi ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (87). Mevcut antropometrik ölçümler arasında intraabdominal yağlanma artışını en iyi bel çevresi ölçümleri göstermektedir ancak bel çevresi ölçümleri özellikle obez bireylerde subkutan yağ doku kalınlık artışından etkilenebilmekte gerçek

viseral yağlanmayı göstermede yetersiz kalabilmektedir. EYD subkutan yağ dokusundan etkilenmediğinden dolayı viseral yağlanmanın ve yağlanma ile ilişkili metabolik ve kardiyovasküler riskin iyi bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(102).

Yapılan bu çalışmada bel çevresi ile EYD ve total CVI arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgumuz daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere EYD'nin viseral yağlanmayı göstermedeki güvenilirliğini ortaya koymuştur (87,79).

VKİ ile EYD ilişkisine dair literatürde çelişkili yayınlar bulunmaktadır. EYD'nin EKO ile vertikal ölçümlerinin viseral yağlanmanın bağımsız bir göstergesi olduğu ancak VKİ ile ölçülen obezitenin derecesini zayıf olarak gösterdiği daha önce bildirilmiştir. (98) Park ve ark. (103) VKİ 27 kg/m²'nin altında olan hastalarda EYD'nin KAH'ı öngörmede daha kuvvetli olduğu hipotezini ortaya sürmüşlerdir. Çalışmamızda VKİ ve EYD arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür.

EYD'nin biyokimyasal değerlerle ilişkisi incelendiğinde EYD değerleri ile HDL, LDL total kolesterol ve TG değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bulgularımız Jeong ve ark.'nın (104) bulgularıyla uyumludur ancak literatürde konu ile ilgili çalışmaların çoğunda EYD ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel ilişki bulunmaktadır. Ahn ve ark. (79), total kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri ile EYD arasında pozitif korelasyon, HDL değerleri ile EYD arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır. Eroğlu ve ark. (77), EYD ile LDL arasında korelasyon saptayamamışken diğer parametrelerle anlamlı ilişki göstermişlerdir. Iacobellis ve ark. (87)TG ile EYD korelasyonu bulamamışken diğer parametrelerle anlamlı ilişki tespit

etmişlerdir.Çalışmamızda lipid parametreleri ile anlamlı ilişki saptanamamasına kullanmış oldukları medikal tedaviler etki etmiş olabilir.

Ekokardiyografik ölçümlerin operatör bağımlı olması, hasta sayısının sınırlı olması, diğer görüntüleme yöntemlerinin dahil edilmemesi çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.



SONUÇ

Kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan elli üç kişinin dahil edildiği çalışmada koroner anjiyografi sonrası tüm hastalara transtorasik EKO ile EYD kalınlığı ölçümü yapıldı ve total KAH yaygınlığı skoru hesaplandı. EYD kalınlığının , KAH yaygınlığı ve diffüz tutulumu ile ilişkili olduğu tesbit edildi.

EYD kalınlığı arttıkça KAH olma olasılığı ile ciddi lezyon olma olasılığı artmaktadır. Noninvaziv bir yöntem olan EKO ile elde edilen ölçümleri rutin kullanımda KAH yaygınlığı ve lezyon tipini tahmin ettirmede pratik bir yöntem gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-. Erbenđi T, Clara M. Histoloji Atlası. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakóltesi, 1979:107-9.
- 2-Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
- 3-Hurst's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 1. Basım. S: 2002; 1065- 109.
- 4- Warlow CP, Dennis MS, et al. Stroke: A practical guide to management. Oxford, Black- Well Science 1996.
- 5-Blecic S. Atherothrombotic events often indicate disseminated atherosclerosis: Datafrom CAPRIE. Cerebrovasc Dis 1998(Suppl 4) :34.
- 6-Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353:1547-57
- 7-Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J. 2008;29:1316-26.

8-Onat A, Keles İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansıyüksek. Türk Kardiyol Dern Ars 2001;29:8-19.

9-Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editör. TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık, 2000:16-23.

10-Cotran R. S, Stanley L. Robbins, Kumar V. MD, Basic pathology fifth edition, Türkçesi Prof. Dr. Uğur Çevikbaş; Nobel Tıp Kitabevi, 1995; sayfa 277-304.

11-Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. Am J. Pathol, 1999; 155: 1- 5

12-Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook ,Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. 3th Edition. 2005; 687-781

13-Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD second edition, the Endothelium sayfa: 99-106

14-Ferroni P Et al: Endothelial dysfunction and oxidative stress in arterial hypertension. Nut Met.& cardiovascular diseases 2006; 16: 222-233.

15-J.A. Vita and J. Loscalzo, Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. Circulation 2002; 106: 164–166.

16-Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. Eur Heart J. 1999; (supp T): T19-T26.

17-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.

18-Mayo clinic Cardiology Concise Textbook ,Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. Üçüncü baskı, 2005 sayfa 687-781.

19-Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999; (supp T): T19-T26. .

20-Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD second edition, the Endothelium sayfa: 100-101

21-Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis.*Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.

22-Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 ;92(5):1355-74.

23-National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel onDetection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National CholesterolEducation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106:3143-3421.

24-Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham- A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction, AHA Circulation 1998; 97: 1876-1887.

25-Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med 1991; 325:1196-1204.

26-Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. Am J Med 1998; 104:552-558.

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

28-Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 195;130:580-600.

29-Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-460

30-Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991; 83: 1692-1697

31-Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002

32-Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229

33-Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol 1989; 14:49

34-Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109

35-Hergenc G., Schulte H., Assmann G., von Eckardstein A.: Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. Atherosclerosis , 145:147-156, 1999.

36-Vallance P, Chan N Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. Heart 2001;85:342-356

37-Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., Chon S.D., Shaefer M.M.,Castelli W.P., Wilson P.W.:Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res.* , 35:871-882, 1994.

38-Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. *Turk J Endocr Metab* ,1:1-12, 2002.

39-Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. *Annu rev Nutr* 1989; 9:303.

40-Rissanen AM. Familial aggregasyon of coronary heart disease in a high insidence area. *Br Heart J* 1979;42:294.

41-Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.

42-Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The fitler cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109

43-Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase axidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133

44-Celermajer DS, Sorenson KE,Georgekopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88-149

45-Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987;45:75

46-Gordon T, Kannel WB, McGee d, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham Study. *Lancet* 1974; 2: 1345

47-Wilhelmsson C, Vedin JA,Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419

48-Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. Üçüncü basım, *Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı*’da. Ankara: Güneş kitabevleri; 2010.s. 578-96

49-Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what’s wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.

50-Tumuklu MM, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventrikuler structure and myocardial systolic: assesment bytissue Doppler imaginf and strain/strain rate imaging. *Echocardiography* 2007;24:802-9

51-Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857

52-Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468

53-Kaminski MA, Dislipidemi (çeviri: C. Şabanov). Atalar E.üçüncü basım, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı'nda. Ankara:Güneş Kitabevleri; 2010.s.564-77.

54-Omoigui NA, Califf RM, Pieper K, Keeler G, O'Hanesian MA, Berdan LG et al. Peripheral vascular complications in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial(CAVEYD-I). J Am Coll Cardiol 1995; 26(4): 922-30.

55-Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990;119:1262-1266.

56-The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Georgios Sianos, MD, PhD; Marie-Angèle Morel, BSc; Arie Pieter Kappetein, MD, PhD; Marie-Claude Morice, MD; Antonio Colombo, MD; Keith Dawkins, MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patrick W Serruys* MD, PhD. EuroInterv. 2005;1:219-227

57-Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. Hypertension 2004;44:127-33.

58-Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. Comp Biochem Physiol B 1989;94:225-32.

59-Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.

60-Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005;46:98-104.

61-Smith HL WF. Adiposity of the heart. A clinical and pathologic study of one hundred and thirty size obese patients. *Arch Intern Med* 1933;52:911-931.

62-Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409 - 15.

63-Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847 - 50.

64-Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785 -8.

65-Stoll LL, Romig-Martin SA, Harrelson AL, et al. Isolation and characterization of human epicardial adipocytes: potential role in vascular inflammation. *Exp Biol* 2006;20:1074.

66-McGavrock JM, Victor RG, Unger RH, et al. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517 - 24.

67-Iacobellis G, Ribando MC, Assal F, et al. Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.

68-Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471- 4.

69-Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segments covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430: 163- 71.

70-Gianluca Iacobellis^{a,b,*}, Daniela Pistillic, Marco Gucciardod, Frida Leonettia, Fabio Miraldid, Gianluca Brancaccioe, Pietro Galloc, Cira Rosaria Tiziana. *Cytokine* 29, (2005), 251-255.

71-DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173e94.

72-Harold S. Sacks, MD, and John N. Fain, PhD Memphis, TN. Human Epicardial adipose tissue: A Review. *Am Heart Journal* 2007, 153: 907-17.

73-Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol* 1995;76:414-8.

74-Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: (2003), 304–310.

75-Iacobellis G, Ribaud MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.

76-Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2007;121:132-4.

77-Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozgul AS, Bozbas H, Anydinalp A et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(3):211-217.

78-Sade LE, Eroglu S, Bozbasx H, Ozbic,er S, Hayran M, Haberal A et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204(2): 580-5.

79-Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008, 94:e7.

80-Sons HU, Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz* 1986;161:355-73

81-Barber MC, Ward RJ, Richards SE, et al. Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J Anim Sci* 2000;78:62-8

82-J.M. Marchington, C.A. Mattacks and C.M. Pond, Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties, *Comp Biochem Physiol* 1989; 94B; 225–232

83-Marchington JM, Pond CM. Site specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vivo. *Int J Obesity* 1990;14:1013-22.

84-Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955;60:369-73

85-Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.

86- 1. Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102.

87- Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5163-5168.

88- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108:2460-6.

89-Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijis MF, Prokop M, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008; 102:380-385.

90- Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94:e7.

91- Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008.

92- Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, Rihal CS, Lopez-Jimenez F. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2006;186:354-9.

93- Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010 210(2010):150-4.

94- Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Dec;22(12):1311-9.

95- Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(3):2117.

96-Shemirani H, Khoshavi M. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 May;12(3):200-5.

97- Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 227-33.

98- Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. threshold values of high risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.

99- H. Shemirani, M. Khoshavi. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 200-5

100- Yorgun H, Canpolat U, Hazırolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *Int J Cardiol.* 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]

101- Lakka TA, Lakka HM, Salonen R et al. Abdominal obesity associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 2001; 154(2): 497-504.

102- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:536-43.

103- Park JS, Ahn SG, Hwang JW, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Yoon MH et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Jul 7;9:29.

104- Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007; 71(4): 536-9.

