

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER HASTALIĞI (ATEROSKLEROZ)
BELİRTECİ OLARAK EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞI İLE KAROTİS İNTİMA MEDIYA
KALINLIĞININ BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. AHMET UÇKAN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. RAMAZAN ÖZDEMİR**

MALATYA 2008

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KORONER ARTER HASTALIĞI (ATEROSKLEROZ)
BELİRTECİ OLARAK EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU
KALINLIĞI İLE KAROTİS İNTİMA MEDİYA
KALINLIĞININ BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. AHMET UÇKAN
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. RAMAZAN ÖZDEMİR**

MALATYA 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	4
KISALTMALAR DİZİNİ.....	5
1.GİRİŞVEAMAÇLAR.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2. 1. Anatomi	7
2. 2. Ateroskleroz	7
2. 2. 1. Ateroskleroz tanım	7
2. 2. 2. Ateroskleroz patogenez	8
2. 2. 3. Ateroskleroz risk faktörleri	5
2. 2. 4. Ateroskleroz için yeni risk faktörleri	11
2. 3. Karotis intima-mediya kalınlığı	12
2. 4. Epikardiyal yağ dokusu	17
2. 4. 1. EAT ile koroner arter hastalığı patofizyolojisi	20
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	22
3.1. Araştırma Grubu	22
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	23
3. 3. Dışlama kriterleri	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇ.....	31
7. ÖZET.....	32
8. SUMMARY.....	33
9. KAYNAKLAR.....	34

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 1. Verilerin KAH için independent t testi ile değerlendirilmesi	25
Tablo 2. KAH için çeşitli belirleyicilerin istatistiksel anlamlılık verileri.....	26
Tablo 3. Diyabetes mellitus KAH ilişkisi.....	26
Tablo 4. Cinsiyet KAH ilişkisi	27
Şekil 1. Normal koroner arter anatomisi	8
Şekil 2. Aterosklerotik koroner arter anatomisi	8
Şekil 3. Karotis çift duvar görüntüsü	14
Şekil 4. Karotis ön arka duvar görüntüleme	14
Şekil 5. Büyütme ile karotis ön ve arka duvar görüntüleme	15
Şekil 6. İntima- mediya kalınlığı ölçüm tekniği	15
Şekil 7. Karotis arka duvar ölçümü.....	16
Şekil 8. RV serbest duvarından EAT ölçümü	18
Şekil 9. Kalp önyüzünde epikardiyal yağlanma	19
Şekil 10. Sağ ventrikül duvarı ile EAT ayırımı	19
Şekil 11. EAT ölçüm.....	19

KISALTMALAR

- BMI:** Vücut kitle indeksi
BT: Bilgisayarlı tomografi
CRP: C reaktif protein
DM: Diyabetes mellitus
EAT: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
EAD: Epikardiyal yağ dokusu
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
FFA: Serbest yağ asiti
HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
IL: İnterlökin
KAH: Koroner arter hastalığı
İMK: İntima-mediya kalınlığı
KİMK: Karotis intima-mediya kalınlığı
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV: Sol ventrikül
MCP: Monosit kemotaksis proteini
Mİ: Myokard infarktüsü
MSBT: Çok kesitli bilgisayar tomografi
NCEP: Ulusal kolesterol eğitim programı
PAI: Plasminojen aktivatör inhibitörü
PAT: Perikardiyal yağ dokusu kalınlığı
PLT: Trombosit
RV: Sağ ventrikül
SCAT: Subkutan abdominal yağ dokusu
TGF: Taransforme edici büyüme faktörü
TK: Total kolesterol
TNF: Tümör nekrotizan faktör
TRG: Trigliserit
TTE: Transtorasik ekokardiyografi
VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VAT: Viseral yağ dokusu kalınlığı
VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WBC: Lökosit sayısı

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Literatürde koroner arter hastalığına sebep olan, belirteç değeri olan birçok parametre ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmaktadır. Koroner arter hastalığı yıllar geçtikçe tüm dünyayı saran bir epidemi ve çok ciddi morbidite ve mortalite nedeni haline gelmektedir. Bu sebeple koroner arter hastalığından toplumları ve bireyleri korumak, hastalık klinik semptom hale gelmeden belirteçlerle varlığını ve oluşma riskini tahmin etmek günümüzde kardiyolojinin temel çalışma konuları arasındadır. Önceki çalışmalar bu konuda birçok yeni parametreyi, biyobelirteçleri ortaya koymuştur. Nitekim CRP, Lipoprotein-a, karotis İMK, koroner kalsiyum skorunun BT ile değerlendirilmesi gibi yeni belirteçler günümüzde revaçtadır. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve koroner arter hastalığı ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-mediya kalınlığının koroner arter hastalığı korelasyonu birlikte değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda demografik bilgiler, bazı antropometrik ölçümler, koroner arter hastalığı risklerinin bağımlı ve bağımsız faktörlerini belirlemek için kayıt altına alınmıştır. Çalışma sonucunda kardiyoloji klinisyenlerine pratik bilgi olarak ; koroner arter hastalarını erkenden tanıma ve korunma yönünde ek bilgi ve belirteçler elde edilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Anatomi

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. 2. Ateroskleroz

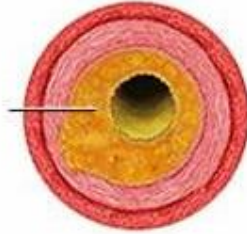
Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre morbidite ve mortalite oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir (6). 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir (7).

2. 2. 1. Tanım

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 (8). 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 (60).



Şekil-1. Normal koroner arter anatomisi



Şekil-2. Çizgiyle işaretlenen bölgede aterosklerozun lipid yükü gösterilmiştir

2. 2. 2.Patogenezi:

Ateza yunanca çorba veya lapa anlamında olup ateroskleroz damar içi cidarın fonksiyon ve şekil olarak bozulması için kullanılan bir tanımdır(64). Aterosklerozun patogenezi lokal vasküler hasar, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyonu

içerir. Vasküler endotelial hasarlanma bu sürecin ilk ve en önemli basamağıdır. Endotelial hasarlanma sonrası aynı bölgeye lipid birikimi ve trombosit ve lökosit adezyonu oluşmaktadır. Adeze olan hücreler arter etrafına endotelial kaynaklı büyüme faktörlerinin salınımına ve düz kas hücrelerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır (1). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hepsi endotel işlev bozukluğuna yol açabilir. 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 (2). Aktive olmuş endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Salgılanan çekici maddeler ile lezyonlu alana göç eden monositler, inflamatuvar sitokinler salgırlar. İnterlökin 1- β , tümör nekroz faktör- α gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve Low density lipoprotein (LDL) bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir özellik de verirler (3). Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük (foam) hücresine dönüşürler ve büyüme faktörleri, sitokinler, hidrolitik enzimler, prokoagulan maddeler salgırlar. Aynı zamanda zarar görmüş bölgedeki makrofajlar yakınlarındaki eritrositlerin membranlarında parçalayıp hem oksidatif zararlanmaya hemde oluşan ürünlerle artan kolesterol seviyelerine sebep olmaktadır (60). Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matris yapımına neden olurlar (4). 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(5).

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 (8).

Ateroskleroz patogenezinde vaza vazorumların neden-sonuç ilişkisinde çeşitli otopsi çalışmalarının konusu olmuş ve damar etrafı kılcal damar demek olan vaza vazorumlarında koroner aterosklerozun büyüme ve hassas plak oluşturma safhalarında etkin olabileceği şeklinde hipotezler ileri sürülmüştür. Yine hassas ve nekroza yatkın plak etrafında oluşan neovaskülarizasyonla ateroskleroz arasında korelasyonda tesbit edilmiştir. Diyabetes mellitus gibi hastalıklara yanıt olarak vaza vazorumların morfolojisi ve miktarları değişebilmektedir(60).

2. 2. 3. Risk Faktörleri

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2001'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), risk faktörleri yönünden koroner arter hastalığı aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır.

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Lipid risk faktörleri (LDL ve trigliserid yüksekliği, High density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içimi
- c. Diyabetes Mellitus (DM)
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
2. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü
3. Sigara içimi
4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı) , JNC 7 bildirgesinde 120-129 mmhg prehipertansif olarak kabul edilmiştir.
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi (HDL < 40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolesterol düzeyi (LDL ≥ 130 mg/dl)

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır. Çünkü HDL kolesterol yüksekliği KAH riskini azaltır. DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2. 2. 4. Ateroskleroz için yeni risk belirteçleri:

Önüme geçilemeyen hızla artan kardiyovasküler hastalıkların daha önceden algılanıp koruma için zaman kazanılabilmesi yeni biyokimyasal , görüntüleme ve analitik belirteçlere ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda:

1. Homosistein düzeyi
2. Metabolik sendrom
3. Görüntüleme teknikleri (BT, MSBT, Karotis intima-mediya kalınlığı)
4. Lipoprotein a seviyeleri
5. LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi)
6. CRP seviyesi gibi belirteçler günümüzde risk skorlaması için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir(60).

2. 3. Karotis İntima Media Kalınlığı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En içteki lümeni çevreleyen tabaka intima'dır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelial matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücrelerinden oluşur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar gösterir (9). Kan akımının oluşturduğu mekanik stresin fazla olduğu bölgelerde, düz kas hücreleri uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikanları üretirler; bu bölgelerde bebeklikten itibaren az sayıda makrofajlar da belirmeye başlar. Unutulmaması gereken nokta, kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmadığıdır. Ancak ilginç olarak bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösteren kesimlerdir (10). Sol koroner arterin, karotis arterinin ve abdominal aortun distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örneklerdir. İntimadan internal elastik membran ile ayrılan orta tabakaya mediya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Adventisyadan eksternal elastik membran ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya'dır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen lifler, vaza vazorum ve sinir uçlarından oluşur (11).

İMK, ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (12). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır (13). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK ateroskerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (13).

KİMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediyayı birbirinden ayıramaz. İMK'nin artışı, intima ve mediya tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (14). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; mediyanın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz, çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (Mİ veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde risk faktörlerinin bulunması, bu ilerlemeyi hızlandırır. Bu nedenle, erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler, İMK'nin artması ve arterlerin vazodilatatör fonksiyonlarının bozulmasıdır (15).

Bazı damarlar ateroskleroza daha eğilimli iken, aterosklerozun lokal veya tek bir alana kısıtlı kalması oldukça nadirdir. Aynı zamanda bir arteryel bölgede hastalığa ait klinik belirtilerin ortaya çıkması, diğer arteryel bölgelerde de klinik olayları kuvvetli bir şekilde belirlemektedir. İMK ölçümüyle, ilgi duyulan vasküler bölgenin uzağındaki bir bölgeden ölçüm yapılarak, o vasküler bölgeye ait bilgi verilebilmektedir. En sık karotid arter hastalığı ile koroner arter hastalığı arasında ki ilişki incelenmiş olup, bazı çalışmalarda da kapak kalsifikasyonu ile arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (16).

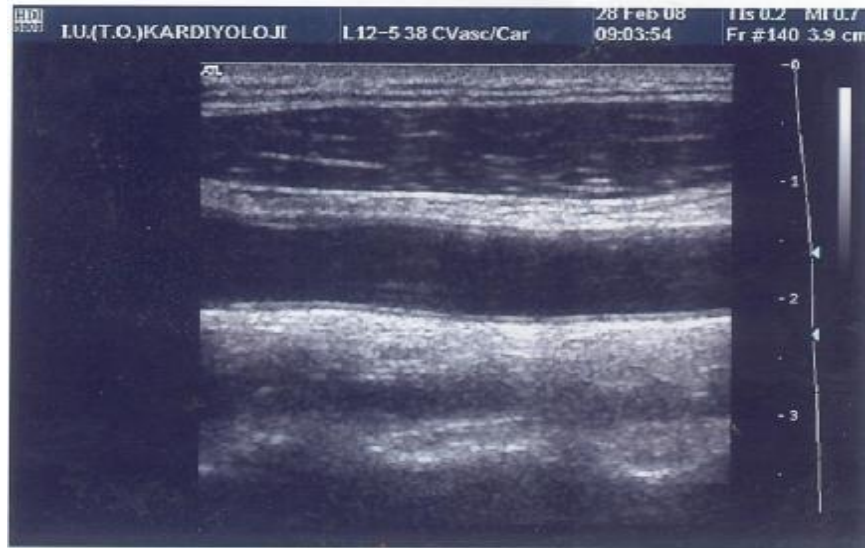
B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve mediyanın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (17).

Karotis arterlerinin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı (öncül sınır), eko veren anatomik geçiş bölgesine denk gelmektedir ve 'gain' ayarlarına bağımlı değildir. Ekojenitesi yüksek bölgenin alt sınırı (uzak sınır) ultrasonografi sisteminin 'gain' ayarlarına bağlıdır ve herhangi bir anatomik bölgeyi temsil etmez. İMK'nin ölçülmesinde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise mediya-adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvarda İMK'nin ölçülmesinde sonografi ile histoloji arasında uyum

mevcuttur. Öncül sınır yöntemi ile yapılan ölçümlerde yakın (ön) duvar yapısı histopatolojiye göre daha az ölçülmektedir. Adventisya, mediyaya göre daha ekojeniktir ve yakın (ön) duvarda adventisya-mediya sınırından potansiyel ekolar, adventisyanın alt tabakalarındaki yüksek ekojeniteler nedeniyle kaybolmaktadır (60).



Şekil 3. Karotis çift duvar görüntüleme

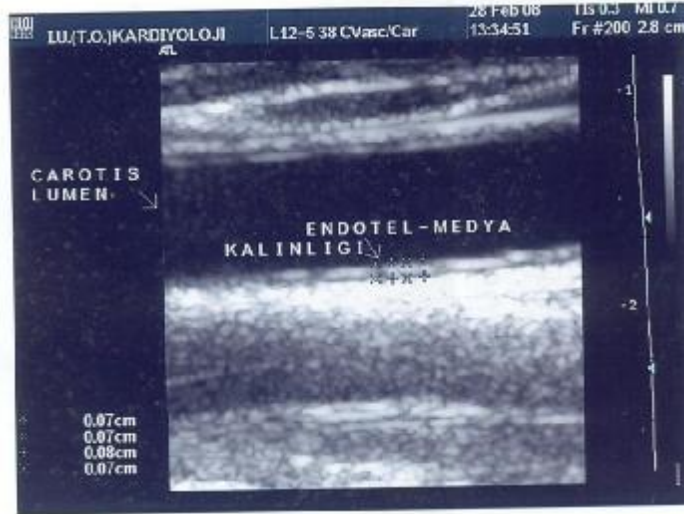


Şekil 4. Karotis ön ve arka duvarı



Şekil 5. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü(büyütmeli)

KİMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden, ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nin ise en geniş olduğu an yapılır.



Şekil 6. İntima - mediya kalınlığı ölçüm tekniği



Şekil 7. Karotis arka duvar ölçüm

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (18). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (19).

KİMK yaygınlığı ve derecesi, kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik KAH'nin yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. KAH ve inme gelişme riskini belirleyebilmiştir. Birçok çalışmada, KİMK ile KAH sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir (10,13).

Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında, kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. Bu çalışmada, İMK arttıkça yıllık inme ve KAH insidansının arttığı tespit edilmiştir (20).

Rotterdam çalışmasında, 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KİMK'de 0.163 mm'lik bir artışın, Mİ görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre bir ayarlama yapıldığında, bu risk 1.25 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada KİMK, yaş,

erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMİ), sistolik kan basıncı, hipertansiyon, total kolesterol, diyabet arasında pozitif bir ilişki; HDL seviyeleri ile ters bir ilişki saptanmıştır (21).

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında da, İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilinen inme ve KAH olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ile 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ölçümleri, ana karotis arteri, internal karotis arteri ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda, KİMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, risk faktörlerine göre ayarlama yapıldığında, bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede, ana karotis arteri diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur; ayrıca KİMK yaş, BMİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara, LDL-kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (22).

2. 4. Epikardiyal yağ dokusu :

Epikardiyum veya perikardın viseral yaprağı mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyafragmında köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepside splankoplörük mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır(24). Normal bireyler de epikardiyal yağ dokusu atriyoventriküler, interventriküler oluklarda ve koroner arterlerin yataklarında ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül apeksinde yer almaktadır (25).

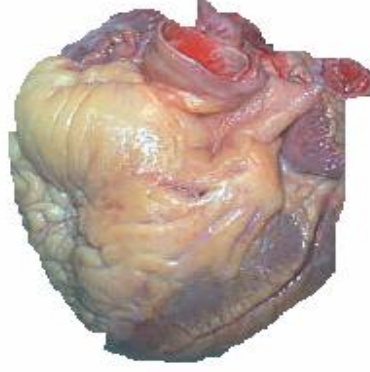
Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterler tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter , internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir(26). Lipoliz ve lipogenez çalışmaları insan deneylerinde gösterilmemiştir. Fakat Gine domuzlarında yapılan çalışmalar göstermiştir ki epikardiyal yağ dokusundaki lipoliz ve lipogenez hızı diğer yağ dokularından iki kat daha hızlıdır(27). Böylece EAD'nin ihtiyaç durumunda intravasküler serbest yağ asitlerini temin için kullanıldığı sonucu çıkmaktadır. Bazal koşullarda myokard serbest yağ asitlerini koroner arterlerden metabolize etme ve alma yeteneğine sahiptir. FFA yükselişinin sebebi EAD lipoliziyle olabilir. FFA kaynağı olarak VLDL hidrolizi veya kardiyomyositler içerisindeki trigliserit hidrolizi seçeneği

daha az inandırıcı bulunmuştur(28). Epikardiyal yağ dokusu bazı vazoaaktif ürünleri salarak koroner arteryal tonusu belirlemede katkıda bulunur. Örneğin adiposit kaynaklı relaxing faktör(rodent aortu etrafındaki yağ dokusundan elde edilmiş), son zamanlarda bulunmuş bir salgı olup koroner arterler üzerine vazodilatatör etkileri mevcuttur(29). Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EAT 0 ila 13.6 mm olarak tesbit edilmiştir(30). EAT subkutanöz yağ dokusu ile doğru orantılıdır ve kadınlarda 1.65 kat daha kalın bulunmuştur. Yine yapılan otopsi çalışmaları, BMİ ile EAT kalınlığının korele olmadığını göstermiştir(31). Sağlıklı kimselerde yapılan Ekokardiyografi çalışmalarında RV serbest duvarından yapılan ölçümlerde; 1.8- 16.5 mm arasında kalınlık tesbit edilmiştir(32). Yine perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını ekokardiyografi, MRI ve BT kullanarak karşılaştıran çalışmalarda bu üç parametrenin de birbiriyle korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır(33). Elde edilen sonuçlar; hipertansif gruplarda PAT kalınlığı fazla ve bu fazlalıkla viseral doku kalınlığı korele bulunmuştur(32).

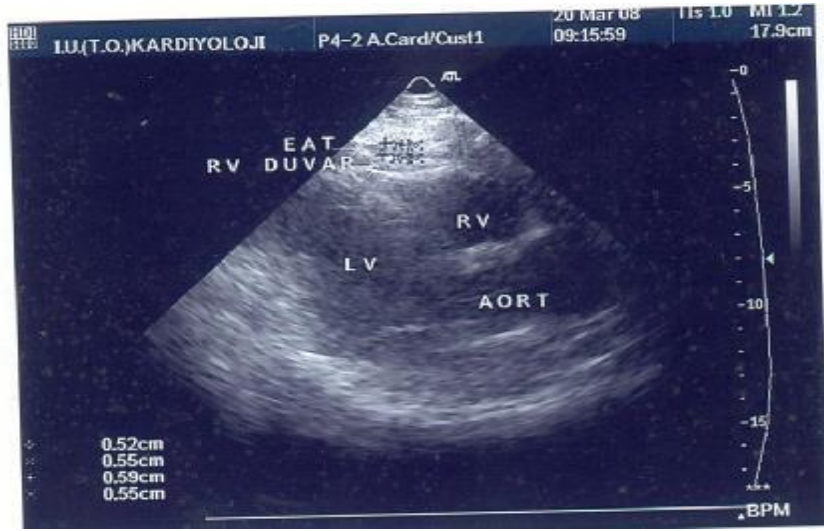


Şekil 8. RV serbest duvarından EAT ölçümü

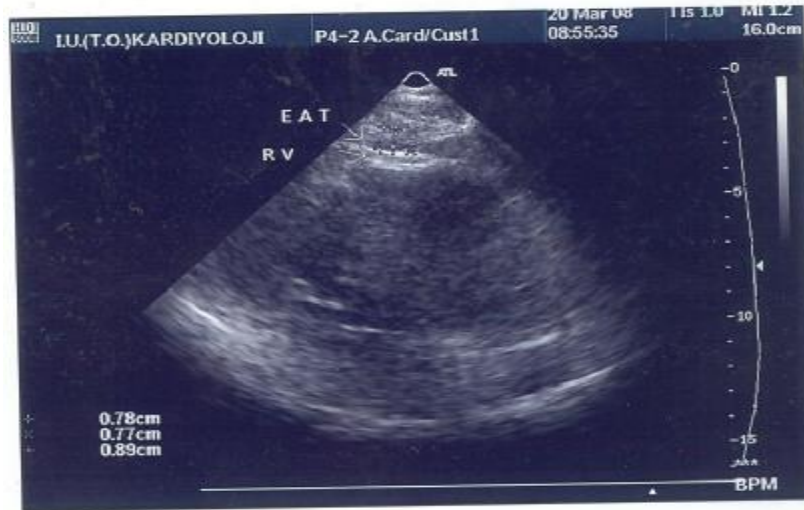
RV: sağ ventrikül, EAT: epikardiyal adipoz doku kalınlığı



Şekil 9. Kalp ön yüzünde epikardiyal yağlanma



Şekil 10. Sağ ventrikül duvarı, EAT ayırımı



Şekil 11. EAT Ölçümü

2. 4. 1. PATOFİZYOLOJİ (EAT ile koroner arter hastalığı ilişkisi)

Epikardiyal yağ dokusunu incelerken öncelikle adipoz dokunun patofizyolojisinde gözden geçirmek gerekir. Son yıllarda metabolik sendrom üzerine yapılan sayısız çalışmalar ışığında artık yağ dokusunun kendi adipositlerinde çeşitli sitokin, interlökin ve hormon benzeri etki yapan salgılarının olduğu bilinmelidir. Böylece obez ve nonobez hasta grupları arasında adipokin salınımı kıyası için çalışmalar yapılmaktadır(34,35,36). Adipöz doku incelemeleri viseral, perikardiyal, subkutan abdominal ve seyrek olarakta epikardiyal dokular üzerinde yapılmıştır.

Yapılan çalışmalar sonrası obez VAT ve SCAT 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(37, 38, 39, 40, 41, 42). Adipositokin ve adipokin tanımı için çeşitli tarifler mevcuttur fakat genel tanım: adipositler, makrofajlar, lenfositler, endotel 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 (43). 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(34, 44, 45). Endotel ve adiposit kaynaklı VEGF ile adipoz dokunun anjiyogenezinde artış meydana gelmektedir(46).

Epikardiyal yağ dokusu artışı kalbin genel olarak anterior yüzünde ve RV duvarında oluşmaktadır(25). Myokardın ön yüzünde EAD tarafından örtülen koronerler görünmez hale gelmektedir(Şekil 9). Bazen bu yağ dokusu subepikardiyal dokuyada penetre olmakta ve kalbin yağlanması söz konusu olabilmektedir(47). Bu yağlanma lipotoksik kardiyomyopatiden ayrı düşünülmelidir, Lipotoksik kardiyomyopatide yağ kas içerisine yürümekte ve LV remodellingi oluşturmaktadır. Bu değişiklikler hipertansiyon veya obesite gibi kardiyak sebeplerden bağımsız gelişmektedir(48). Koroner arter hastalığı için obesite serbest risk faktörüdür(49). RV serbest duvarından yapılan

Ekokardiyografik ölçümler sonrası, EAT'nin VAT, diyastolik kan basınç artışı, HDL, adinopektin ve insülin rezistansı gibi faktörlerle beraber koroner arter hastalığı için obezlerde risk faktörü olabileceği yönünde hipotezler öne sürülmüştür(32,50). Epikardiyal yağ dokusunun 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(51,52). Bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki hiperkolesterolemi durumlarında bile **myokard içi kesimde koroner arter lezyonu yokken, yağla çevrili epikardiyal koroner kısımlarda aterosklerotik süreç izlenmiştir**(53). İntraabdominal yağ ve epikardiyal yağ infant dönemdeki kahverengi yağ tabakasından orijin almaktadır(54). Yine bazı çalışmalarda epikardiyal yağ dokusunun salgıladığı adinopektinin koroner arter hastalarında, koroner arter hastası olmayanlardan daha az olduğu tesbit edilmiştir(54). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda (adinopektin, C1q ailesinden bir proteindir) adinopektinin damar koruyucu etkileri gösterilmişken, bu sonuç KAH için adinopektinin önleyici bir faktör olabileceğini gösterebilir. **Böylece EAT adinopektin üretimiyle ters orantılıdır ve KAH için zemin hazırlar şeklinde bir çıkarsamada bulunulabilir** (55, 56, 57, 58). Vaza vazorumların koroner arter hastalığına nasıl katkıda bulunduğu ve epikardiyal yağ dokusunun koronerlere direk parakrin salgılarının olabileceği hipotezide tartışılmaya muhtaçtır. Adipositlerin adinopektin salgıladıktan sonra EAD içerisine makrofaj, lenfosit ve fibroblast taşınımı buradanda ateroskleroz öncül hücreleri olarak koroner lümen içerisine migrasyonu şeklinde bir hipotezde öne sürülmüştür(59).

3. GEREÇLER ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Grubu

Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, elektif koroner anjiyografi öncesi Trans Torasik Ekokardiyografi yapılan, 52 hasta dahil edildi .

Tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek hasta onam formu alındı. Çalışma protokolü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

TTE, yüksek rezolüsyonlu ekokardiyografik aletiyle (HDI-5000; ATL ultrasound, Inc. Bothell, Washington) ve 4-MHz bir prob ile sol lateral dekübitis pozisyonunda yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüleri kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarından her iki ventrikül kollapsıyla eş zamanlı olarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüldü(23). Aynı bölgeden yapılan maksimum 4 değerin ortalaması alınarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı belirlendi.

KİMK ölçümleri ekokardiyografi sonrası tüm hastalara uygulandı. Bütün hastalarda iki arteria carotis communis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfolojik açıdan incelendi.. Yalnızca arka (uzak) duvar bir cm'lik alanda değerlendirildi ve KİMK ölçümleri dört farklı yerden yapılarak ortalamaları alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü. Ölçümler "American Society

Echocardiography” standartlarına göre, iki boyutlu (2-D), Doppler ve renkli Doppler görüntüleri elde edilerek değerlendirildi.

Koroner anjiyografi, tüm hastalarda 6-french veya 7-french sağ ve sol kalp kateteri ile (Philips Medical Systems Integris H 3500 ve 5000) Judkins tekniği kullanılarak yapıldı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri kaydedildi: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m^2)), HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 130/89 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126mg/dl üzerinde olması), KAH (anjiyografik olarak %50 veya üzerinde koroner lezyon varlığı ya da önceki koroner by-pass ya da perkütan koroner girişim öyküsü) ve hiperkolesterolemi (hiperkolesterolemi tedavisi alan ya da açlık ya da tokluk serum kolesterol düzeyinin 200mg/dl üzerinde olması), sigara kullanımı (halen sigara içimi ya da geçmiş 12 ay içinde aktif sigara içilmesi) olarak tanımlandı.

3. 2. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kesikli değişkenler ise sayı veya yüzde (%) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired t testi, kesikli verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel testler çift yönlü olarak yapıldı. Sürekli verilerin normallik testi Shapiro Wilks testiyle yapıldı, normal dağılım $P > 0.05$ olarak alınırken, p değerinin < 0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Değerlendirmeler sırasında Pearson korelasyon analizinde kullanıldı. İstatistiksel analizde SPSS statistical software (version 16.0, SPSS, USA) programı kullanıldı.

3. 3. Dışlama kriterleri

- a) HIV enfekte hastalar
- b) İleri derece kalp yetmezliği olan hastalar (EF % 40 ‘m altında olan hastalar)
- c) Lipodistrofi hastaları
- d) Optimal TTE epikardiyal görüntü alınamayan hastalar

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 hastanın 36 tanesi erkek, 16 tanesi kadındı. Ortalama yaş 55,69 olarak tesbit edildi. Elde edilen bulgular sonucu 52 hastanın 28 tanesinde koroner arter hastalığı tesbit edildi. TTE ölçümlerinden elde edilen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ortalama 0.53 cm olarak hesaplandı. Yine ultrasonografik ölçümlerle 52 hastanın KİMK kalınlıkları ortalama olarak 0,09 mm olarak tesbit edildi. İstatistik değerlendirme sonrası koroner arter hastalığıyla epikardiyal yağ dokusu kalınlığının korelasyon gösterdiği tesbit edildi. Koroner arter hastalığı olan vakalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksekti. Yine karotis intima-mediya kalınlıklarında koroner arter hastalığı anjiyografi sonrası tesbit edilen hastalarda, koroner arter hastalığı olmayanlara göre istatistiksel anlamı olacak düzeyde yüksek ölçüldü. Koroner arter hastalığının böylece hem epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve hemde karotis intima- mediya kalınlığı ile doğru orantılı bir korelasyon içerisinde olduğu tesbit edildi. Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği üzere epikardiyal yağ dokusu kalınlığının büyük oranda vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu hipotezi bizim çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmekteydi. Çalışmamızda hipertansif hastalarda koroner arter hastalığı görülme insidansı hipertansif olmayanlara göre yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine elde edilen bilgiler ışığında tip II diyabeti olan hastalarda koroner arter hastalığı görülme yüzdesi diyabeti olmayan gruba göre yüksek bulundu.

T-Test

[DataSet1] C:\Documents and Settings\x\Desktop\NEW.sav

Group Statistics					
	KAH	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EAT	0	24	,4533	,12984	,02650
	1	28	,6111	,11628	,02197
İMT	0	24	,0732	,00862	,00176
	1	28	,1054	,01453	,00274
BMI	0	24	27,3500	4,07996	,83282
	1	28	28,3464	5,41202	1,02278

Independent Samples Test										
		Levene Test for Equality of Variances					t-Test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
EAT	Equal variances assumed	,117	,733	-1,071	50	,287	-.15774	,07413	-.30597	-.00951
	Equal variances not assumed			-1,069	46,955	,287	-.15774	,07413	-.30597	-.00951
İMT	Equal variances assumed	8,321	,003	-9,210	50	,000	-.03221	,00330	-.03881	-.02561
	Equal variances not assumed			-9,174	44,345	,000	-.03221	,00328	-.03881	-.02561
BMI	Equal variances assumed	4,221	,044	1,99	50	,053	,99541	1,34779	3,61440	-.61358
	Equal variances not assumed			1,966	46,355	,054	,99541	1,31896	3,54333	-.60373

Tablo 1. Verilerin KAH için independent t testi ile değerlendirilmesi

KAH: koroner arter hastalığı, İMT: intima-mediya kalınlığı(mm),

BMI: vücut kitle indeksi, EAT: epikardiyal adipoz doku(cm).

DEĞİŞKENLER	KAH (+)	KAH (-)	P değeri
Yaş(yıl)	60,1	50,6	<0,001
KİMK	0,105 mm	0,073 mm	<0,001
BMI	28,346	27,350	<0.463
EAT	0,611 cm	0,453 cm	<0,001

Tablo 2. KAH için çeşitli belirleyicilerin istatistiksel anlamlılık verileri

İMK: intima-mediya kalınlığı, BMI: vücut kitle indeksi, EAT: epikardiyal adipöz doku kalınlığı

DM * KAH

		Crosstab			
		KAH		Total	
		0	1		
DM	0	Count	21	21	42
		% within DM	50,0%	50,0%	100,0%
	1	Count	3	7	10
		% within DM	30,0%	70,0%	100,0%
Total		Count	24	28	52
		% within DM	46,2%	53,8%	100,0%

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,300 ^a	1	,254		
Continuity Correction ^b	,620	1	,431		
Likelihood Ratio	1,338	1	,247		
Fisher's Exact Test				,309	,217
Linear-by-Linear Association	1,275	1	,259		
N of Valid Cases ^a	52				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,62.
b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 3. Diyabetes mellitus KAH ilişkisi

CİNSİYET * KAH Crosstabulation

		KAH		Total	
		0	1		
CİNSİYET	0	Count	13	3	16
	% within CİNSİYET	81,2%	18,8%	100,0%	
	1	Count	11	25	36
	% within CİNSİYET	30,6%	69,4%	100,0%	
Total	Count	24	28	52	
	% within CİNSİYET	46,2%	53,8%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	11,455 ^a	1	,001		
Continuity Correction ^b	9,505	1	,002		
Likelihood Ratio	12,021	1	,001		
Fisher's Exact Test				,001	,001
Linear-by-Linear Association	11,234	1	,001		
N of Valid Cases ^b	52				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,38.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 4. Cinsiyet KAH ilişkisi; 0 grup kadın, 1 grup erkek cinsiyeti temsil etmektedir. KAH için 1 grup koroner arter hastalığı varlığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Elde edilen bilgiler ışığında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom arasında pozitif bir korelasyon tesbit edilmiştir(25). Fakat vücut kitle indeksi yüksek abdominal, subkutan yağ dokusu fazla bazı vakalarda koroner anjiyografinin tamamen normal olması; yağlanma modelleriyle koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin başka faktörlerce de desteklenmesi gerektiğine işaret edebilir mi?

Çalışmamızda erkek ve kadın vaka sayısının eşit olmayışı belki problem olarak algılanabilir, yinede aldığımız vakalar içerisinde erkek cinsiyet KAH için risk faktörüdür. Fakat yaş ortalamamızın 50’li yaşlar olması bu sonuçta etkili olabilir. Bilindiği üzere ilerleyen dekatlar da erkek- kadın cinsiyet koroner arter hastalığı riski için eşitlenmektedir.

Karotis intima-mediya kalınlığının koroner arter hastalığı için yeni bir belirteç olarak kullanılabileceği yönündeki hipotezler giderek artmaktadır. Fakat yine karotis intima-mediya kalınlığının yaşla olan ilgisi diğer parametrelerden daha sıkı bir ilişki göstermektedir(13). Özellikle 0.8 mm üzerindeki KİMİK, artmış koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olay riskini beraberinde getirmektedir. İMK’nin endotelial organ hasarının erken bir belirteci ve sistemik aterosklerotik hastalığın başlangıç bulgusu olduğu gösterilmiştir(62).

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının ekokardiyografiyle kısıtlı pencerelerde ölçülebilmesi, kalbin tümünü çevreleyen yağ kitlesini tam ölçmekte yetersiz kalabilir. Böylece EAT ekokardiyografik ölçümleri daha iyi tahmin yapılabilecek görüntü ekipmanlarıyla desteklenerek yapılacak çalışmalar daha sağlıklı bilgiler verecektir.

EAT dokunun serum serbest yağ asidi miktarıyla doğrudan ilişkili olabileceği hipotezi güçlü bir hipotez olmamasına rağmen(28), çalışmamızda elde edilen sonuçlarda koroner arter hastalığı olan vakalarda daha yüksek trigliserit düzeyleri tesbit edilmiştir(istatistiksel anlamı olmayan bir farkla).

Koroner arter bypass greftleme ve büyük vasküler cerrahiler esnasında gözle görülebilen periadventisyal, epikardiyal yağ dokusu miktar, yoğunluk ve renk olarak kişiden kişiye değişmektedir. Özellikle koroner arter yataklarını çevreleyen sarı renkli epikardiyal yağ dokusu gençlerde ve koroner arter hastalığı olmayanlarda daha ince izlenmektedir. Çalışmamızda ve daha önce yapılmış bildirilerde vücut kitle indeksiyle epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasında anlamlı bir korelasyon olmayışı böylece bir çelişki doğurmaktadır(31).

Yağ dokusu hücrelerince üretilen inflamasyon belirteçleri epikardiyal yağ dokusundan da elde edilmiştir(37,38). Fakat bu işleyişte yağ dokusunun önceliğinin olduğu yada gelişen koroner ateroskleroz plağına sekonder bir yanıt mı olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte literatür bilgileriyle tüm vücut özellikle abdominal yağ dokusunun TNF- α gibi insülin direncini arttıran mediyatörlerin serum düzeylerini yükselttiği ve koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu gerçeğinde karşımızda durmaktadır(43).

Yapılan çalışmalar ve elde edilen veriler ışığında obezitenin, abdominal subkutan yağ dokusunun ve vücut kitle indeksi artışının genel inflamasyon mediyatörlerinin artışına sebep olduğu ortaya çıkarılmıştır(61). Fakat çalışmamız da olduğu gibi lokal organ yağ dokusu miktarlarının gerek parakrin gerek tüm endokrin sistem üzerine ve koroner arterler üzerine olabilecek etkilerinin daha ileri ve genişletilmiş çalışmalarla aydınlığa kavuşturulması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Nitekim obez ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artmış olmasına rağmen koroner

anjyografisi tamamen normal olan hastaların varlığı bize genetikle ilgili çalışmalar yapmamız gerektiğinin habercisi gibi durmaktadır.

Çalışmamızda varılan sonuçlardan erkek cinsiyetin koroner arter hastalığı riskinin yüksek oluşuyla, epikardiyal yağ dokusu kalınlığında artmış bulunması acaba hormonal denge ile ilişkilimidir? Epikardiyal yağ dokusunun kagverengi yağ dokusu kökenli olması ve östrojenle yada testosteronla etkileşebileceği gelecekte yapılacak çalışmalarda göz önünde tutulmalıdır.

Çalışmamızda, KAH varlığını koroner anjiyografide %50'den fazla luminal daralma olarak tarifledik. Bunun yanında bazı çalışmalar başka parametreler için KAH tanımını %70'den fazla lümen darlığı olarak tanımlamışlardır(63)

Çalışmamızda oluşturulan rastgele vaka grupları arasında koroner arter hastalığının hipertansiyonlu grupta daha fazla görülmesi geçmiş çalışmalarla örtüşmektedir. Fakat Eat ve KİMK'nin, KAH ile ilişkisinin hipertansiyondan bağımsız değerlendirilmesi ateroskleroz belirteci olarak kullanılmasında daha değerli bilgiler oluşturacaktır.

BMİ ile koroner arter hastalığının korele olmayışı, akıllara metabolik sendromun komponenti olarak BMİ değerinin metabolik sendromdaki yerini düşündürmelidir. Ayrıca güncel yaklaşımımızdaki negatif obezite düşüncemiz belki bizi doğru olmayan sabit bir düşünceye taşımaktadır.

Çalışmamız sonrasında elde ettiğimiz sonuçlara bakarak koroner arter hastalığı için bilinen risk faktörlerine yenilerinin de önümüzdeki zamanlarda literatüre gireceğini ve fakat kiliti açacak anahtarın genetik kodların çözümlenmelerine bağlı olabileceği düşüncesi belirmektedir.

6. SONUÇ

Kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan elli iki kişinin dahil edildiği çalışmada koroner anjiyografi sonrası tüm hastalara taranstorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima-mediya kalınlığı ölçümleri gerçekleştirildi. Elde edilen bilgiler ışığında epikardiyal yağ dokusu kalınlığının , koroner arter hastalığı olan vakalarda daha kalın olduğu tesbit edildi. Eşzamanlı yapılan vasküler ultrasonografik incelemede karotis intima-mediya kalınlığında koroner arter hastalığı olan grupta artmış olduğu tesbit edildi. Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima-mediya kalınlığının her ikisinin artışının koroner arter hastalığının artışıyla korele olduğu sonucuna varıldı. Aynı değerlendirmede erkek cinsiyetin koroner arter hastalığı riskini arttırdığı tesbit edildi. Diyabeti olan hastalarda koroner arter hastalığı görülme insidansı yüksek bulundu. Hipertansiyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı daha fazla tesbit edildi. Vücut kitle indeksinin ise koroner arter hastalığıyla direk olarak korele olmadığı sonucu elde edildi.

7. ÖZET

KORONER ARTER HASTALIĞI (ATEROSKLEROZ) BELİRTEÇİ OLARAK EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI İLE KAROTİS-İNTİMA MEDIYA KALINLIĞININ BİRLİKTE DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Önceden yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima mediya kalınlığının ayrı ayrı etkileşimleri üzerine değerlendirmeler yapılmıştır. Biz çalışmamızda epikardiyal yağ dokusu ile birlikte karotis intima-mediya kalınlığının koroner arter hastalığıyla ilişkisini değerlendirdik.

Materyal ve metodlar: Kliniğimizde elektif koroner anjiyografi yapılan 36 erkek,16 kadın toplam 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara TTE yapılarak epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümleri ve vasküler ultrasonografi ile karotis intima-mediya kalınlık ölçümleri yapıldı. Hastaların demografik, antropometrik ölçümleri kaydedildi.

Sonuçlar: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve karotis intima-mediya kalınlığı artışının koroner arter hastalığı için risk artışı gösterdiği tesbit edildi.Erkek cinsiyetin koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğu tesbit edildi

Karar: Epikardiyal yağ dokusunu kalınlığındaki artış koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Karotis intima-mediya kalınlığı da koroner arter hastalığı olanlarda artmaktadır. Böylece hem epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artışı ve karotis intima mediya kalınlığı artışı koroner arter hastalığı artışı ile koreledir.

Anahatar kelimeler: Koroner arter hastalığı risk faktörleri, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, karotis intima-mediya kalınlığı

8. SUMMARY

EVALUATION OF EPICARDIAL FAT THICKNESS AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AS A PREDICTOR OF CORONARY ARTERY DISEASES

Introduction and Aim: Evaluations in previous studies has been made upon the relation of epicardial adipose tissue thickness and carotid intima-media thickness with coronary artery disease .In our study,we interrogated the relation of epicardial adipose tissue together with carotid intima-media thickness to coronary artery disease.

Methods and Materials: Fifty patients (36 men,16 women) who underwent elective diagnostic coronary angiography were studied.Epicardial fat thickness was measured with transthoracic echocardiography and carotid intima-media thickness with vascular ultrasonography in all patients.Demographic and anthropometric measurements were recorded.

Results:It was demonstrated that an increase in epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness was a risk increasing factor for coronary artery disease.Male sex was found a risk factor for coronary artery disease.Body mass index , diabetes mellitus and hypertension were not found statistically an important risk factor for coronary artery disease.

Conclusion: An increase in epicardial fat thickness is a risk factor for coronary artery disease.Carotid intima-media thickness increases in those with coronary artery disease.Thus,an increase in epicardial fat thickness and carotid intima-media thickness is correlated with an increase in coronary artery disease.

Key words: Risk factors for coronary artery disease,epicardial adipose tissue thickness,carotid intima-media thickness.

9. KAYNAKLAR

1. Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD second edition, the Endothelium sayfa: 99-106
2. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. Eur Heart J. 1999; (supp T): T19-T26.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. Nature, 1993; 362: 801- 9.
4. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. Eur Heart J. 1999; (supp T): T19-T26. .
5. Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD second edition, the Endothelium sayfa: 100-101
6. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
7. Hurt'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.
8. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. Am J. Pathol, 1999; 155: 1- 5.
9. Mukherjee D. Carotid artery intimal- medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. Am Heart J, 2002; 144: 753- 9.
10. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? J Cardiovasc Risk, 2002; 9: 77-81.
11. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. Indian Heart J, 2001; 53: 458-62
12. Pignoli P, tremoli E, Poli A, oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation, 1986; 74: 1399- 406.
13. O'Leary DH, Polak JF. İntima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. Am J Cardiol, 2002; 90: 18- 21.
14. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis ? Curr Opin Cardiol, 2002; 17: 526- 30.
15. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. Am Heart J, 2001; 141: 694- 703
16. Sgorbini L, Scuteri A, Leggio M and Leggio F. Association of mitral annulus calcification, aortic valve calcification with carotid intima media thickness. Cardiovascular Ultrasound, 2004; 2: 19.

17. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*, 1993; 13: 482- 6.
18. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjil S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke*, 1999; 30: 841- 50.
19. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*, 2002; 1st edition.S: 83- 9.
20. O'Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N engl J Med*, 1999; 340: 14-22.
21. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee De. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997; 96: 1432-7.
22. Chambless LE, heiss G, Folsom Ar, rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997; 146: 483- 94.
23. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003, 11 : 304-10.
24. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85.
25. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. *Nature clinical practice. Cardiovas Med* 2005;2:536-43.
26. Taguchi R, Takasu J, Itani I, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:203 -9.
27. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol* 1989;94B:225- 32.
28. Nelson RH, Prasad A, Lerman A, et al. Myocardial uptake of circulating triglycerides in non-diabetic patients with heart disease. *Diabetes* 2007;56:527 - 30.
29. Gollasch M, Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:647 - 53.
30. Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie*1989;43:490 -9.
31. Duflo J, Virmani R, Rabin I, et al. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J* 1995;130:306 - 13.
32. 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.
33. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006 [in press].

- 34.** 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.
- 35.** D'adamo M, Consoli C, Guglielmi V, et al. Role of macrophage infiltration in inflammatory changes of obese subjects' adipose tissue. *Diabetes* 2006;55(Suppl 1):371-OR [abstr].
- 36.** Malavazos AE, Corsi MM, Ermetici F, et al. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2007;17:294-302.
- 37.** 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.
- 38.** Canello R, Tordjman J, Poitou C, et al. Adipose tissue macrophages(ATM): omental white adipose tissue(WAT) is more infiltrated than subcutaneous WAT in human obesity. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1):369-OR [abstr]
- 39.** Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111 -9.
- 40.** Weisberg PS, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796 - 808.
- 41.** Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the non-fat cells. In: Litwack G, editor. *Interleukins: In Vitamins and Hormones*. Vitam Horm 2006; 74:443-77.
- 42.** Skuple PT, Harder C, Kraft I, et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005;146:1006- 11.
- 43.** Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785 -8.
- 44.** Suganami T, Nishida I, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor-necrosis factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062 - 8.
- 45.** Bruun JM, Verdich C, Toubro S, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535 -42.
- 46.** 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.
- 47.** Smith HL, Willius FA. Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients. *Ann Intern Med* 1933;52:911 - 31.
- 48.** McGavrock JM, Victor RG, Unger RH, et al. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517 - 24.
- 49.** Poirer P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:968 -76.
- 50.** Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6300 -2.
- 51.** Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471- 4.
- 52.** Chaldkov GN, Stankulov IS, Aloe L. Subepicardial fat in human coronary atherosclerosis: another neglected phenomenon. *Atherosclerosis* 2001;154:237 -8.

- 53.** 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.
- 54.** Gianluca Iacobellis**a,b,***, Daniela Pistillic, Marco Gucciardod, Frida Leonettia, Fabio Miralidid, Gianluca Brancaccioe, Pietro Gallocc, Cira Rosaria Tiziana. *Cytokine* 29, (2005), 251-255.
- 55.** DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173e94.
- 56.** Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules; adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100:2473e6.
- 57.** DzielinskaZ, Januszewicz A, Wiecek A, DemkowM, Makowiecka- Ciesla M, Prejbisz A, et al. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein e adiponectin e in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;15:365e9.
- 58.** Iacobellis G, Assael F, Ribaud MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res*2003;11:304e10.
- 59.** Harold S. Sacks, MD, and John N. Fain, PhD Memphis, TN. Human Epicardial adipose tissue: A Review. *Am Heart Journal* 2007, 153: 907-17.
- 60.** Mayo clinic Cardiology Concise Textbook ,Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. Üçüncü baskı, 2005 sayfa 687-781.
- 61.** Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*2003;108:2460 -6.
- 62.** Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*, 2002; 9: 77-81.
- 63.** Atar S, Jeon DS, Luo H, Siegel RJ. Mitral annular calcification: A marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old. *Heart*, 2003; 89: 161– 4.
- 64.** 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.