

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN TRANSTORASİK
EKOKARDİYOĞRAFI İLE VERTİKAL, HORIZONTAL
VE ALANSAL DEĞERLERİNİN KORONER ARTER
HASTALIĞI VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. IŞIK TEKİN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ASUMAN KAFTAN

DENİZLİ – 2012

Prof. Dr. Asuman KAFTAN danışmanlığında Dr. Işık TEKİN tarafından yapılan “Epikardiyal Yağ Dokusunun Transtorasik Ekokardiyografi ile Vertikal, Horizontal ve Alansal Ölçümlerinin Koroner Arter Hastalığı ve Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir

BAŞKAN Prof. Dr. Asuman KAFTAN

ÜYE Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

ÜYE Doç. Dr. Harun EVRENGÜL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

21/11/2012

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum, sadece eğitimsel anlamda değil kişilik ve karakter yapılarıyla da her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım; başta tez hocam ve Kardiyoloji A.D. Başkanımız Prof. Dr. Asuman Kaftan olmak üzere değerli hocam ve Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Mustafa Kılıç'a, ek olarak eğitim sürecimde maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve invaziv öğrenme sürecimde bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan hocalarım; Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu, Doç. Dr. Halil Tanrıverdi, Doç.Dr. Harun Evrengül, Yrd. Doç. Dr. Tolga YAYLALI, Yrd. Doç. Dr. Doğu Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Alihanoglu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar beraber çalıştığım uzman olmuş ve uzmanlıklarına devam eden tüm değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji poliklinik, servis, yoğun bakım ekokardiyografi ve anjiyografi laboratuvarı çalışanlarına teşekkürleri borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen anneme, babama ve beni daima sabırla, hoşgörüsüyle destekleyen zor ve mutlu günlerimde hep yanımda olan ve bir ömür yanımda olmasını dilediğim eşime içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Işık Tekin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
ATEROSKLEROZ VE ATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIĞI.....	4
Tanım.....	4
Patofizyoloji.....	4
Risk Faktörleri.....	6
Ateroskleroz İçin Yeni Risk Belirteçleri.....	11
EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU.....	11
Epikardiyal Yağ Dokusu Anatomisi ve Fizyolojisi.....	11
Patofizyoloji.....	14
Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	19

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	19
BULGULAR	22
HASTALARIN ÖZELLİKLERİ	22
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ.....	23
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERLE İLİŞKİSİ.....	23
KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
TARTIŞMA	29
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ.....	30
EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERLE İLİŞKİSİ.....	31
KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EYD	Epikardiyal Yağ Dokusu
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	Hipertansiyon
KABG	Koroner Arter Bypass Greft
KAG	Koroner Anjiyografi
K H	Koroner Arter Hastalığı
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
Mİ	Miyokart İnfarktüsü
MS	Metabolik Sendrom
MRG	Manyetik Rönenans Görüntüleme
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı III. Yetişki Tedavi Paneli
PKG	Perkutan Koroner Girişim
SYA	Serbest Yağ Asitleri
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYD	Viseral Yağ Dokusu

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil-1	Viseral perikard ve miyokard arasındaki epikardiyal yağ dokusunun intraoperatif görünümü	12
Şekil-2	Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu (EYD) ve mediastinal yağ dokusu görünümü	13
Şekil-3	Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu vertikal ve horizontal ölçümleri	20
Şekil-4	Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu alansal ölçümü	21

TABLULAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1 Hastaların klinik ve demografik özellikleri	22
Tablo -2 KAH olan ve olmayan hastaların EYD ölçümlerinin karşılaştırılması	23
Tablo -3 Olguların diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü varlığı, sigara kullanımı ve cinsiyet farklılığına göre epikardiyal yağ doku kalınlığı ortalama değerlerinin arasındaki ilişki	24
Tablo -4 Epikardiyal yağ dokusunun antropometrik ölçümlerle ilişkisi	26
Tablo -5 Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	27

ÖZET

Epikardiyal Yağ Dokusunun Transtorasik Ekokardiyografi ile Vertikal, Horizontal ve Alansal Değerlerinin Koroner Arter Hastalığı ve Antropometrik Ölçümlerle İlişkisi

Dr. Işık TEKİN

Epikardiyal yağ dokusu (EYD); metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen santral obezite ile korele olan viseral yağ dokusu'nun miyokard çevresindeki göstergesi olarak kabul edilmektedir. EYD ve miyokard arasında herhangi bir fasya bulunmaması ve aynı mikrodolaşımı paylaşımları parakrin ve vazokrin metabolitler salgılayarak metabolik aktif bir organ olarak kabul edilen EYD'nun epikardiyal koroner arterler ve miyokard üzerindeki etkisini belirginleştirmektedir. Daha önceki çalışmalarda transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusunun vertikal kalınlığı ölçülmüş olup horizontal ve alansal ölçümleri ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki amaç, miyokard infarktüsü olmayan ve göğüs ağrısı nedeniyle ilk kez koroner anjiyografi yapılacak olan hastalarda, koroner arter hastalığının tespitinde transtorasik ekokardiyografi ile bakılan epikardiyal yağ dokusu ölçüm çeşitlerinin, koroner arter hastalığı tanısını koymada öngördürücülüğü, epikardiyal yağ dokusunun vücut kitle indeksi ve antropometrik ölçümler ile ilişkisinin ortaya konulmasıdır

Çalışmaya 97 hasta (48 kadın [% 49,5] ortalama yaş $59,1 \pm 10,5$) dahil edilmiştir. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran non invaziv testlerde kesin-şüpheli iskemi saptanan ve ilk defa koroner anjiyografi yapılacak hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların koroner anjiyografi öncesi biyokimyasal değerleri ve antropometrik ölçümleri alınmış, sol lateral dekübit pozisyonda tek araştırmacı tarafından transtorasik ekokardiyografileri yapılmıştır. Tüm hastalara rutin anjiyografi prosedürü uygulanmış olup kantitatif analizlerde bir ve birden fazla ana epikardiyal arterde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlıklar koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul

edilmiştir. Darlığın %50'nin altında olduğu hastalar kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

97 hastanın 48'inde (%49,5) koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilmiştir. EYD vertikal boyutu KAH olan hastalarda ort. 0,6 cm, olmayanlarda ort. 0,46 cm ($p=0,0001$), EYD horizontal boyutu KAH olan hastalarda ort 2,91 cm, olmayanlarda 2,41 cm ($p=0,001$), EYD alan ölçümü KAH olan hastalarda 1,55 cm², olmayanlarda 1,15 cm² ($p=0,002$) saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Vücut kitle indeksleri (VKİ) 3 gruba ayrılmıştır: Normal <24.9 kg/m² (27 hasta), Fazla Kilolu: %, 25-29,9 kg/m² (42 hasta), Obez ≥ 30 kg/m² 28 hasta). Koroner arter hastalığı ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak bir fark tespit edilememiştir. ($p>0,05$) EYD vertikal ölçümlerinin VKİ grupları arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı ancak EYD horizontal ve alan ölçümlerinin VKİ grupları (Normal-Obez) arasında farklı olduğu tespit edilmiştir. Bel çevresi ile EYD vertikal ($p=0,004$), horizontal ($p=0,0001$) ve alansal ($p=0,0001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif korelasyon saptanmışken, EYD vertikal ölçümünün kalça çevresinden etkilenmediği ($p=0,087$), kalça çevresi ile sadece EYD alan ($p=0,002$) ve EYD horizontal ($p=0,0001$) değerinin istatistiksel olarak korele olduğu saptanmıştır. Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,009$) aynı şekilde EYD ölçümlerinin bel çevresi/kalça çevresi oranı ile korele olduğu saptanmıştır. Hipertansif hastalarda olmayanlara göre EYD vertikal ($p=0,033$), horizontal ($p=0,014$) ve alansal($p=0,035$) ölçümleriyle anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Diyabet varlığı ve cinsiyet farklılığının EYD üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Çalışmamızda klasik risk faktörlerinden HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı ile KAH arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. KAH'ı öngörmeye antropometrik ölçümlerden bel çevresi/kalça çevresi oranının anlamlılığı ortaya konulmuştur. Klasik risk faktörlerine ek olarak çalışmamız transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu ölçümlerinin obezitede artmasına rağmen koroner arter hastalığı öngördürücüsü olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Literatürde daha önce yayınlanan vertikal ölçüm yönteminin yanında transtorasik ekokardiyografi ile yeni ölçüm teknikleri olarak epikardiyal yağ dokusunun horizontal ve alansal ölçüm değerlerinin de göğüs

ağrısı nedeniyle ilk defa koroner anjiografi yapılacak hastalarda koroner arter hastalığını öngörmeye kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bel çevresi, Epikardiyal yağ dokusu, Kalça çevresi, Koroner arter hastalığı, Vücut kitle indeksi

SUMMARY

The Relationship of Vertical, Horizontal Thickness and Area of Epicardial Fat Tissue on Echocardiography Between Coronary Artery Disease and Antropometric Measurements

Dr. Işık TEKİN

Epicardial adipose tissue (EAT), is a marker of visceral adipose tissue which is a risk factor for metabolic syndrome and coronary artery disease. EAT is metabolically active tissue and contains several paracrine and vasocrine metabolites. Since no muscle fascia separates EAT and myocardium, these two tissues share the same microcirculation and EAT has a strong effect on myocardium. Despite vertical thickness of EAT were measured on echocardiography, there is no clear data on horizontal thickness and area measurements in the previous reports.

The aim of our study is to evaluate the predictive value of EAT and the association of EAT with body mass index (BMI) and antropometric measurements in patients with chest pain and without myocardial infarction and who underwent coronary angiogram for the first time .

Ninety seven patients (48 female [% 49,5], mean age $59,1 \pm 10,5$) were included in the study. Patients presented to University of Pamukkale Faculty of Medicine Department of Cardiology Outpatient Clinic with chest pain and underwent coronary angiogram for the first time after suspected- certain ischemia in the noninvasive studies. Prior to the angiogram, blood samples were withdrawn for biochemical analysis, antropometric measurements were made and echocardiographic examinations were performed by a single investigator. Patients with 50% or more stenosis in at least one epicardial coronary artery were allocated in the coronary artery disease (CAD) group, whereas patients with less than 50% stenosis allocated in the control group.

Coronary artery disease was found in 48 (49,5%) of 97 patients. Mean vertical dimension of EAT was measured as 0,6 cm in those with CAD and 0,46 cm in those without CAD ($p=0,0001$), mean horizontal dimension of EAT was 2,91 cm and 2,41 cm respectively ($p=0,0001$), and the areal measurement of EAT was found as 1,55 cm² and 1,15 cm² respectively ($p=0,002$), all of these values were statistically significant. BMI values were categorised into three groups as normal <24.9 kg/m² (27 patients), overweight 25-29,9 kg/m² (42 patients) and obese ≥ 30 kg/m² (28 patients). There was no statistically significant relation detected between CAD and BMI ($p>0,05$). Vertical measurements of EAT showed no statistical difference between BMI groups, however horizontal and areal measurements of EAT were statistically different between BMI groups (normal-obese). Statistically significant but low degree positive relation was detected between waist circumference and all three vertical ($p=0,004$), horizontal ($p=0,0001$) and areal ($p=0,0001$) measurements of EAT. In addition, it was determined that vertical measurement of EAT was not affected from hip circumference ($p=0,087$), however only areal and horizontal EAT measurements were statistically correlated with hip circumference (p values = 0,002 and 0,0001 respectively). We found significant correlation between waist/hip circumference ratio and CAD ($p=0,009$). This ratio also correlated with EAT measurements as well. There is a significant correlation detected between EAT vertical ($p=0,033$), horizontal ($p=0,014$) and areal ($p=0,035$) measurements in patients with hypertension comparing to those without hypertension. Existence of diabetes mellitus and sex had no effect on EAT measurement in our study.

In our study, the relation between classical risk factors such as advanced age, male sex, smoking, low HDL and high triglyceride level and CAD was statistically significant. With regard to prediction of CAD, the importance of waist / hip circumference ratio from anthropometric measurements was established. As an additional risk factors for predicting of CAD, it was shown that EAT measurements calculated by transthoracic echocardiographic method could be used, although they increase in obesity as well. Besides vertical measurement technique, indicated in the literature before, as a new evaluation method was determined that the values of horizontal and areal EAT measurements by transthoracic echocardiography can be

used for predicting of CAD in patients with chest pain for whom coronary angyography is planned for the first time.

Key words: Body mass index, Coronary artery disease, Epicardial adipose tissue, Hip circumference, Waist circumference

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, % 28.9'dan % 36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1). Koroner arter hastalığı Amerika Birleşik Devletleri'nde hem kadın hem erkeklerde tek başına en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılı itibariyle koroner arter hastalığı öyküsü bulunan 13-14 milyon yetişkinin, bir yıl içinde 1.1 milyonunun akut koroner olaya maruz kalması beklenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılı itibariyle 25 milyondan fazla insan aterosklerozisin klinik sonuçlarından en az birine sahiptir ve çok daha fazlasında da aterosklerozis, ciddi kardiyovasküler olayların habercisi olarak gizli kalmaktadır (2).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal fatal cereyan eden 85 bini çıkarılınca, 175 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner arter hastalığı olan hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece halen koroner hastası yılda toplam 90-100 bin kişi kadar artmaktadır (3).

Son iki dekatta koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki koroner arter hastalığı prevalansını açıklamada ve bazı hastalarda gelişen prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin akut myokard infarktüsü veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar (4). Bu

gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk derecelendirmesini daha yeterli bir şekilde yapmamızı sağlayabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır. Tanımlanan yeni risk faktörlerinden birisi de epikardiyal yağ dokusu kalınlığıdır. Noninvazif yöntemlerle aterosklerotik koroner arter hastalığının ciddiyeti ve prognozu belirlenebilirse, invazif girişimin neden olabileceği ölüm, Mİ, nörolojik olay ve defibrilasyon gerektiren ventriküler aritmi gibi hayatı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar da azaltılmış olur (5).

Epikardiyal yağ dokusu; metabolik sendrom (MS) ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen santral obezite ile korele olan viseral yağ dokusu (VYD)'nun miyokard çevresindeki göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,7,8). Epikardiyal yağ dokusu kalınlık ölçümünün kardiyovasküler hastalık riski belirlemede kullanılacak invaziv olmayan, hassas ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu ve epikardiyal yağ doku kalınlığındaki artışın, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve lezyon ciddiyeti ile önemli derecede ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir. EYD ve VYD embrojonik dönemde kahverengi yağ dokusundan köken alan dokulardır. Yapılan çalışmalarda ekokardiyografi ile ölçülen EYD kalınlığının MR ve BT ile ölçülen abdominal yağ dokusu ile korele olduğu gösterilmiştir (7,8)

EYD'nun diğer viseral yağ dokusundan önemli farkları daha küçük adipositler içermesi ancak bu adipositlerin diğerlerine oranla daha çok doymuş yağ asidi alımı yapmaları ve sekresyonlarının daha fazla olmasıdır (9). Ayrıca EYD ve miyokard arasında herhangi bir fasya bulunmaması ve aynı mikrodolaşımı paylaşmaları parakrin ve vazokrin metabolitler salgılayarak metabolik aktif bir organ olarak kabul edilen EYD'nun epikardiyal koroner arterler ve miyokard üzerindeki etkisini belirginleştirmektedir dolayısıyla iki doku arasındaki etkileşimler önemli klinik çalışmalara konu olmaktadır (10). EYD'nun metabolik aktif bir organ olarak bir çok adipokin salgıladığı bu adipokinlerden proinflamatuvar ve proaterojenik niteliklerde olanlarından bazıları; tümör nekroz faktörü, monosit kemoatraktan protein , interlökin-6, sinir büyüme faktörü, resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1, ve anjiotensinojen oluşturmaktadır (11-16). Bununla birlikte epikardiyal yağ dokusundan salgılanan antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinlere adiponektin ve adrenomedullin örnek olarak verilebilir. (17-20)

EYD kalınlığının MS ile ilişkisi ve KAH varlığı ve şiddeti ile ilişkisi ortaya konulmuştur (21). Ancak bazı çalışmalarda ise EYD ve KAH ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (22,23). Çalışmalardaki bu gibi farklılıkların sebeplerinden bir tanesinin çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksleriyle (VKİ) ilişkili olabileceği ve KAH ve EYD ilişkisinin obez olmayan hastalarda daha anlamlı olduğuna yönelik hipotezler geliştirilmiştir (24,25). Ek olarak literatürde EYD ile ilgili çalışmalarda EYD'nun sadece vertikal ölçümleri kullanılmıştır. (21,24,25). Çalışmamızda epikardiyal yağ dokusunun vertikal ölçümüne ek olarak horizontal ve alansal ölçümlerinin de koroner arter hastalığının öngördürücülerinden olup olmadığının belirlenmesi hedeflenmiş, anlamlı KAH olan ve olmayan hastalarda EYD'nun VKİ ve antropometrik ölçümlerle ilişkisi ortaya konulması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

ATEROSKLEROZ VE ATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIĞI

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 (26). 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 (27).

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 (28). 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 (29).

Patofizyoloji

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 (30).

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 (31).

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 düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) bağlanmasına neden olmanın yanısıra, protrombojenik bir özellik de verirler (32). 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 membranlarını da parçalayıp hem oksidatif zararlanmaya hem de oluşan ürünlerle artan kolesterol seviyelerine sebep olmaktadır (29). Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar (31). 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 ile birlikte intima ve mediya kısımlarının her ikisinde de yaralanma şeklinde oluşur. Endotel disfonksiyonu gelişmesi aterosklerozun ilk tespit edilen belirlenebilir fazı olarak sayılabilir (30).

Erken dönemde damar cidarında yağlı izler (fatty streak) oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar olarak trombüs gelişimine yol açan fissür,

ülserasyon, fonksiyon bozuklukları gelişir (28). Ateroskleroz patojenezinde vaza vazorumların neden-sonuç ilişkisi de çeşitli otopsi çalışmalarının konusu olmuş ve damar etrafı kılcal damar demek olan vaza vazorumların da 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 korelasyon da tespit edilmiştir. diabetes mellitus (DM) gibi hastalıklara yanıt olarak da vaza vazorumların morfolojisi ve miktarları değişebilmektedir (29).

Risk Faktörleri

Ateroskleroz risk faktörleri arasında başı hiperlipidemi çekmektedir. Lipid dışı risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, periferik arter hastalığı, sigara içiciliği, sedanter yaşam tarzı sayılabilir (6).

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 (33). 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 yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) şeklinde gruplandırılır. Koroner arter hastalığı riskini azaltmak için hedef LDL-K düzeyi düşük, HDL kolesterol düzeyini yüksek tutmak amaçlanmaktadır (33).

Hipertansiyon; sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması durumudur. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (6).. Hipertansif kişilerde, koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü riski 2-3 kat artmaktadır (34,35).Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ya da nabız basıncına göre koroner arter hastalığı 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 (35). 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.

Diyabetes mellitus; tip-1 ve tip-2 diyabetes mellitus olarak sınıflandırılır. 2009 Türk Endokrinoloji derneğince yayımlanan kılavuza (36) göre diyabetes mellitus insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Bu kılavuza göre rastgele bir zamanda ölçülen kan şekeri değerinin 200 mg/dl ve/veya 200 mg/dl üzerinde olması, yada 8 saatlik açlık sonrası kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve/veya 126 mg/dl üzerinde olması durumu diyabetes mellitus tanısı koydurur. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonları ölümlerle sonuçlanabileceği gibi, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar. Daha önce latent veya sınırda diyabet diye adlandırılan bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu prediyabetik durum olarak tanımlanmakta ve kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili bulunmaktadır (36). Diyabetes mellituslu hastaların ölüm nedeninin başında koroner arter hastalığı gelmektedir (37). Diyabet aterosklerotik lezyonun ilerlemesi için önemli bir prediktördür. Buna, aterosklerotik lezyonun ilerlemesini hızlandırarak neden olur. Diyabetik hastalardaki aterosklerozun ilerlemesi eşlik eden hipertansiyon, insülin direnci hiperlipidemi ve obeziteye atfedilebilir. Otopsi serilerinde diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre daha fazla sayıda etkilenmiş koroner, daha yaygın yayılım gösteren ateroskleroz ve daha fazla hastalıklı sol koroner arter saptanmıştır. Diyabetes mellitus lipoproteinlerin taşınma, kompozisyon, ve metabolizmasındaki anormalliklerle ilişkilidir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nefropatinin bir sonucu olarak gelişen hipertansiyon, koroner arter hastalığı için diyabeti olmayan hipertansiflere nazaran daha fazla artmış riskle ilişkilidir. Hiperinsülinemi yine özellikle tip 2 diyabette gördüğümüz bir durumdur. Lipid düzeyinde bozulma, plazminojen aktivatör inhibitörünün yapımında artış ve aterosklerotik plağı oluşturan hücrelerin proliferasyonunda artma ile ilişkili olup koroner arter hastalığı riskini anlamlı şekilde artırmaktadır (37).

Obezite; koroner arter hastalığının önde gelen prediktörü olup, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve kardiyovasküler mortaliteyi artıran kolesterol, hipertansiyon ve glukoz intoleransı ile ilişkilidir. Günümüzde obezite vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması şeklinde tanımlanır (6). 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 koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi bel/kalça oranı, VKİ'ne göre daha anlamlı şekilde tahmin ettirir (37). Abdominal obezitenin nedeni visseral yağ birikimidir. Bu durumda abdominal ve visseral obezite aynı anlamda da kullanılabilir. Visseral yağlanma vissera etrafında ve intraabdominal solid organlar etrafında yağ birikmesi durumudur. Klinik pratikte visseral yağlanma bel çevresi yada bel/kalça oranı gibi antropometrik ölçümler ile saptanır (38). Yapılan çalışmalarda santral obezitesi olan hastalar, koroner arter hastalığı açısından en yüksek risk grubundadırlar (39). Obezitesi olan hastalarda KAH riskinin artmasının başka bir nedeni de obezitenin sol ventrikül kitlesindeki artış ile olan korelasyonudur(40). Obezitesi olan ancak diyabeti olmayan hastalarda sol ventrikül kitlesi bir miktar insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir, buna karşılık VKİ ve kan basıncı ile ilişkili değildir. Sol ventrikül kitlesinin de tek başına kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile obezite sol ventrikül kitlesinde artışın sebeplerinden biri olmak kaydı ile de KAH riskini artırmaktadır. Santral obezite metabolik sendromun bir parçasıdır ve artmış plazma trigliserid seviyesi ve azalmış HDL kolesterol seviyesi ile karakterizedir (37)

Metabolik sendrom alternatif olarak insülin rezistansı sendromu olarak bilinmektedir. Santral obezite, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, düşük HDL kolesterol düzeyi, aterojenik LDL oluşmasında artışı içeren enflamatuar, protrombotik bir durumdur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tarafından tanımlanan metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendrom; abdominal obezite (kadın için bel çevresi >88cm, erkek için bel çevresi >102cm), trigliserid düzeyinin >150mg/dl olması, HDL kolesterol düzeyinin kadında <50mg/dl, erkekte <40mg/dl olması, kan basıncının >130/85mmHg olması, açlık glukozunun>110mg/dl olması şeklindeki 5 kriterin 3

ve/veya üzerinde kriteri karşılıyor olma durumudur (37). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2011 yılında yayınladığı dislipidemi kılavuzunda obezite tanımı için bel çevresi Kafkas ırkında erkeklerde >94cm, kadınlarda >80cm olarak tanımlanmıştır (41). İnsülin direnci diabetes mellitus, obezite, hipertansiyon gibi birçok durumun gerek etiyolojisi gerekse sonucu ile ilişkili bulunmuştur (42). İnsülin direnci ve hiperinsülinemisi olan bireyler; obez olmasalar dahi trigliserid düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyleri düşük ve kan basıncı düzeyleri daha yüksektir. İnsüline karşı duyarlılık, normal glukoz toleranslı kişiler arasında bile geniş marjlı bir dağılım göstermektedir dolayısı ile klinikte insülin direncinin kullanımının yeri henüz net değildir.

Sigara değiştirilebilen bir risk faktörüdür. Sigara içme patogenetik olarak kolesterolle bağlantılı bir risk faktörüdür (43). Her iki cinste ve her yaş grubunda koroner arter hastalığı ile ciddi ilişkisi bulunmaktadır (43). Tek başına sigara içimi koroner arter hastalığı riskini 2-3 kat artırırken; diğer risk faktörlerinin varlığında ise riski daha da çok artırır (44) Sigara içenlerde; okside LDL kolesterol gibi oksidasyon ürünlerinin miktarı artar (45), HDL kolesterolün koruyucu etkisi ortadan kalkar (46), fibrinojen seviyesi ve trombosit agregasyonu artar (47). Sigara kullanımının bırakılmasıyla; koroner arter hastalığı gelişiminde düşüş başlar, bir yıl sonra koroner arter hastalığı hiç sigara içmemiş bir kişi ile aynı olur (48). Miyokard infarktüsü geçirdikten sonra, sigara kullanımına devam eden bir kişide bırakana göre, kardiyovasküler atak gelişme riski %50 daha fazladır (49,50). Sigara kullanımı; trombositleri aktive eder, kalp hızını ve kan basıncını yükselterek, plak hasarını hızlandırır. Sigara kullanımı ve koroner arter hastalığı riski arasında güçlü bir doz yanıt ilişkisi vardır (37).

Sedanter yaşam stili, obezite, hipertansiyon, tip 2 DM ve hiperkolesterolemi artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (51,52). Egzersiz; glukoz toleransı ve insülin sensitivitesini düzeltir, kalbin oksijen metabolizmasını düzenleyerek, koroner arter çapını artırır, kollateral gelişimini uyarır (53). Egzersiz koroner arter hastalığından koruyucu etkisi olan HDL düzeyini artırarak, ateroskleroz progresyonunu engellemiş olur (37).

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, HDL düşüklüğü, aterosklerotik dislipidemi) (HDL < 40 mg/dl, HDL'nin \geq 60 olması negatif risk faktörüdür.) (LDL \geq 130 mg/dl) (Trigliserid \geq 150 mg/dl)

2. Lipid ilişkili olmayan risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon (HT) (Kan basıncı \geq 140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı, JNC 7 bildirgesinde 130-139 mmHg sistolik, 85-89 mmHg diyastolik tansiyon değerleri prehipertansif olarak kabul edilmiştir.)

b. Sigara içimi

c. Diyabetes Mellitus (DM) (DM varlığı, KAH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.)

d. Obezite (VKİ > 29,9 kg/m² , Abdominal obezite: Bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterosklerotik diyet

g. Trombojenik / hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

a. Yaş (erkeklerde \geq 45, kadınlarda \geq 55)

b. Erkek cinsiyet

c. Ailede erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)

Ateroskleroz İçin Yeni Risk Belirteeleri

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 (29).:

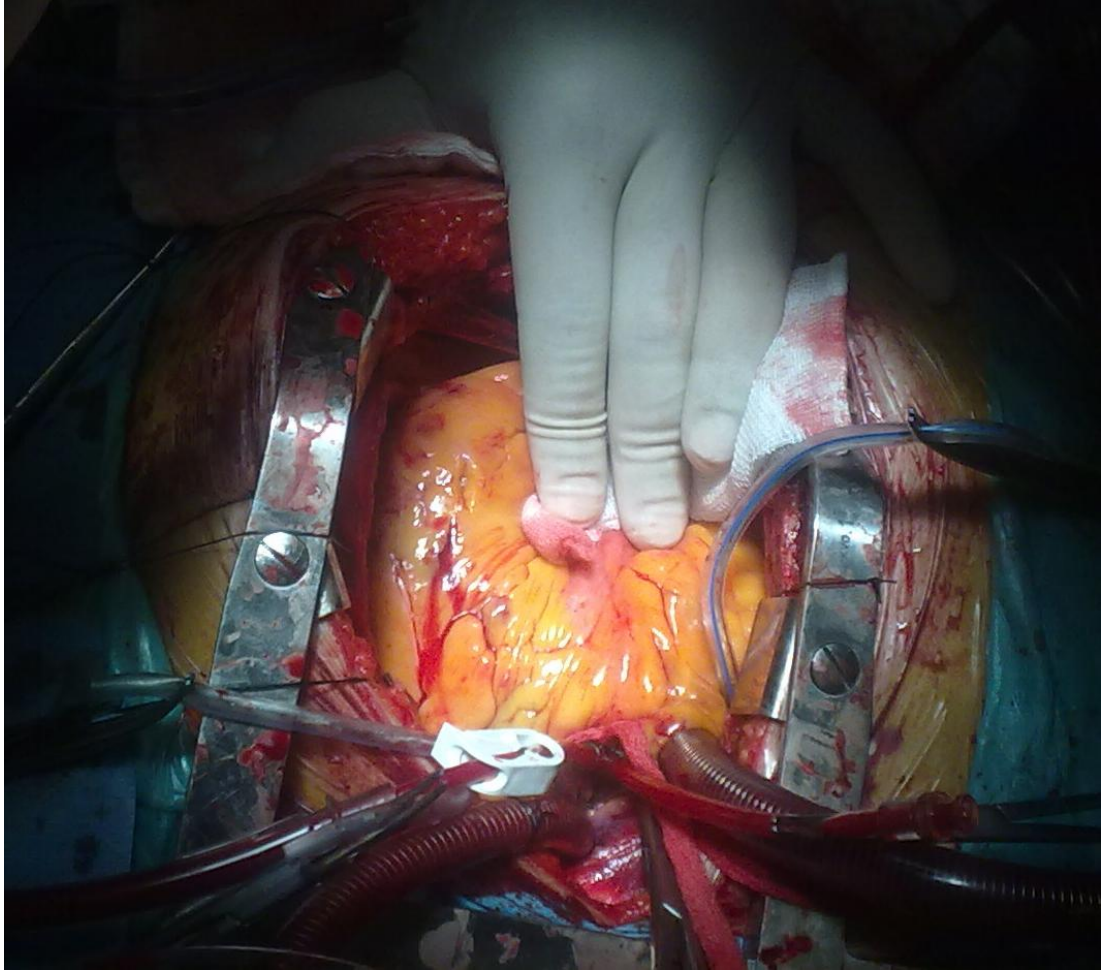
1. Homosistein düzeyi
2. Metabolik sendrom
3. Görüntüleme teknikleri (BT, ÇKBT, Karotis intima-mediya kalınlığı)
4. Lipoprotein a seviyeleri
5. LDL partikül boyutu (aterojenik dislipidemi)
6. CRP seviyesi gibi belirteçler günümüzde risk skorlaması için kullanılabilen alternatif belirteçlerdir.

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

EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU

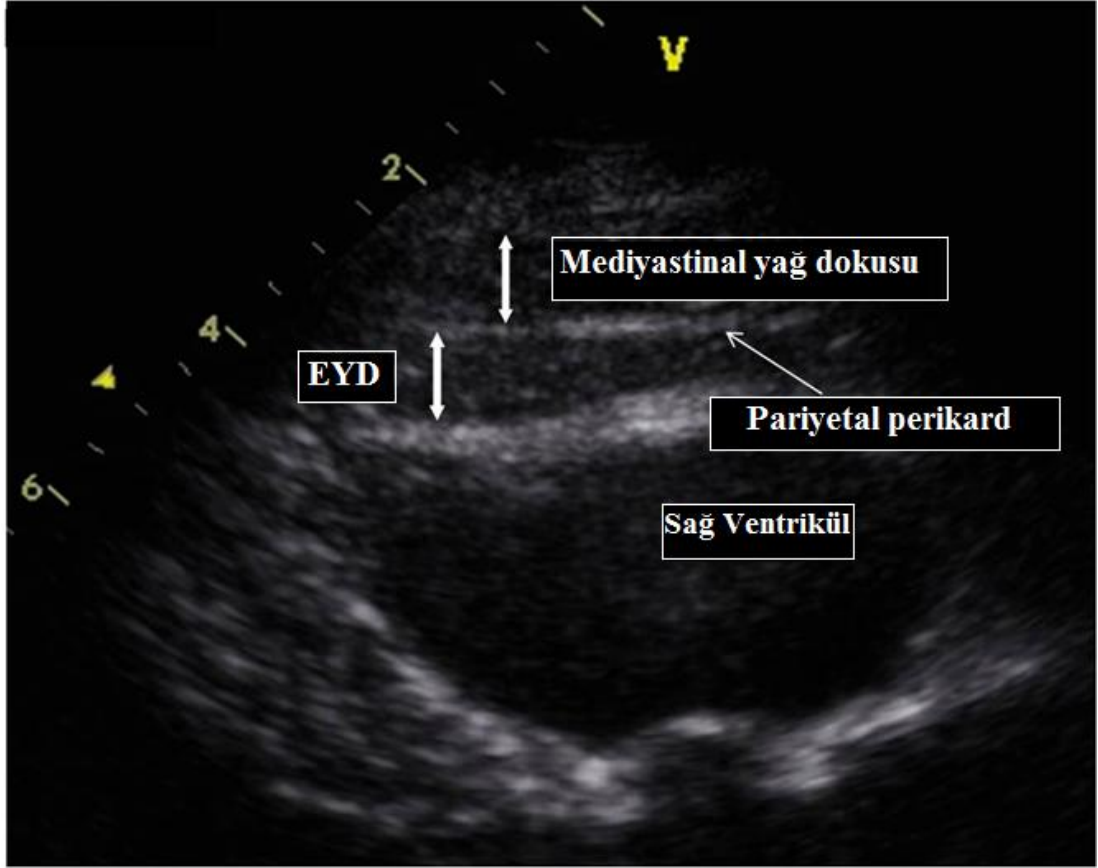
Epikardiyal Yağ Dokusu Anatomisi ve Fizyolojisi

Kalp ve büyük damar yapıları mediastende yer alıp çift katlı perikard ile 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 (visseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Visseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir.(10,54) Epikardiyal yağ dokusunun intraoperatif görünümü Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Viseral perikard ve miyokard arasındaki epikardiyal yağ dokusunun intraoperatif görünümü

Epikard koroner arterleri ve venleri, otonom sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir. Epikardiyal yağ dokusu kahverengi yağ dokudan köken alır. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepsi de splankoplörik mezoderm ile ilgili bölümden orijin almaktadır (55). Normal bireylerde epikardiyal yağ dokusu atriyoventriküler, interventriküler oluklarda ve koroner arterlerin yataklarında ayrıca sağ ventrikül serbest duvarı ve sol ventrikül apeksinde yer almaktadır (10). Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir (Şekil-2). Epikardiyal yağ dokusu miyokardla birlikte aynı koroner dolaşım tarafından beslenirken (10), parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir (25).



Şekil-2: Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu (EYD) ve mediastinal yağ dokusu görünümü

EYD koroner arter dallarına destek olurken parakardial yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mamarian arter dalları gibi damarsal yapıları destekler (25).

Sağlıklı bireylerde kalbin temel enerji deposu dolaşımdaki serbest yağ asitleridir (SYA) (56). Miyokard koroner arter dolaşımından sağladığı SYA'yı metabolize eder. Endojen SYA ise koroner vene, buradan da koroner sinusa salınır (56,57). Dolaşıma salınan SYA'nin EYD'den lipolizle ya da intrakardiyomiyositer trigliserit hidrolizi veya koroner dolaşımdaki VLDL hidrolizi ile oluştuğu düşünülür (56). Marchington ve ark (9,58) tarafından EYD'nin koroner arter dolaşımından fazla serbest yağ asitlerini (SYA) alarak depoladığı ve miyositlerde acil enerji ihtiyacı olduğunda ATP kaynağı olarak görev yaptığı belirtilmiştir. Olgun adiposit adacıkları sağ ventrikül subepikardiyal miyokardiyal dokusu içinde sol ventrikülde olduğundan daha sık bulunur (10) ve kardiyomiyositler için doğrudan SYA sağlar.

Patofizyoloji

Epikardiyal yağ doku ve myokardı birbirinden ayıran herhangi bir fasiya yoktur, dolayısıyla bu iki doku aynı mikrosirkülasyonu paylaşırlar (59). Epikardiyal yağ dokunun iki uçlu bir görev spektrumu olup hem protektif hem de inflamatuvar süreçlerde rol alır (60). Diğer visseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asidi depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. Fizyolojik koşullarda epikardiyal yağ dokusu; serbest yağ asitlerini absorbe ederek kalbi yüksek serbest yağ asidi düzeylerine maruziyetten koruyan bir tampon gibi davranır. Ayrıca miyokardın enerji ihtiyacı arttığında bir enerji deposu olarak da görev alabilir (9) Yine kahverengi yağ dokudan köken aldığı düşünülürse, hipotermiye karşı da kalbi koruyucu özelliğinden bahsedilmektedir (61).

Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir (60). Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi (11-16) adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler de salgıladığı belirtilmektedir (17-20) Bütün bu verilere rağmen epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri arasındaki dengenin nasıl sağlandığı konusu yeterince açık değildir.

Epikardiyal yağ dokusu, lokal olarak etki ederek proinflamatuvar adipokinlerin, parakrin ya da vasokrin sekresyonu yoluyla koroner arterde çeşitli değişikliklere neden olur (10). Plakların altında yatan aterojenik inflamasyon nedeni ile epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar resiprokal inflamatuvar sinyaller verdiği düşünülmektedir. Bölgesel iskemi komşu epikardiyal yağ dokusunu, oksidan sensitif inflamatuvar sinyallere karşı aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokudaki inflamatuvar hücreler plak rüptürüne karşı gelişen cevabı yansıtabilir ve plak inflamasyonunun

amplifikasyonuna ve plak instabilitesine neden oluyor olabilir (11). Periadventisiyal epikardiyal yağ dokudan parakrin yolla salgılanan sitokinler, koronerlere difüzyon yolu ile geçerek, koroner arterin tabakaları arasındaki hücrelerle etkileşirler. İnflamatuar sitokinler epikardiyal yağ dokudan direkt olarak vasa vasorumlara da salgılanarak vasokrin sinyalizasyon mekanizmaları ile arter duvarıyla etkileşebilir (54). Ciddi ve stabil olmayan koroner arter hastalığında lokal olarak epikardiyal yağ dokudan sentezlenen proinflamatuvar medyatörler, adiponektin ve adrenomedullin gibi anti-inflamatuar ve protektif etkili sitokin sentezini baskılayabilirler (17-20). Adiponektin insülin direncini azaltır, anti-inflamatuar ve antiaterojenik etkileri mevcuttur. Adrenomedullin potent bir vazodilatatör olup, anjiyojenik etkileri mevcuttur (17-20).

Epikardiyal yağ doku adiponektin ve adrenomedullin aracılığı ile mekanik ve metabolik strese karşı koruyucu etki gösterebilir. Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı belli değildir. Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır (7).

Iacobellis ve ark. (62) epikardiyal yağ doku kalınlığının 1mm-23mm arasında değiştiğini saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde beyaz ırkta epikardiyal yağ doku ortalama kalınlığı erkeklerde 7 mm, kadınlarda 6,3 mm olarak saptamıştır (63) Viseral yağlanmayı; epikardiyal yağ doku kalınlığı, bel çevresi kalınlığına göre daha doğru olarak göstermektedir. Bunun nedeni epikardiyal yağ dokusunun bel çevresi ölçümünde olduğu gibi deri ve kas katmanlarından etkilenmemesidir (10). Epikardiyal yağ dokusu miktarı ile sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları, viseral obezite, metabolik sendrom ve koroner arter hastalığı arasındaki olası ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Epikardiyal yağ doku kalınlığı ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (64,65).

Epikardiyal yağ dokusunun klinik tanı koymada potansiyel kullanım alanları bulunmaktadır:

Aynı kökenden oldukları için, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabilir (62). Çeşitli çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı,

metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (62). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (62).

Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (64,65).

Epikardiyal yağ doku kalınlığının kadınlarda 7mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (21,66) Yine kadınlarda epikardiyal yağ doku kalınlığının 4,5mm üzerindeki değerleri düşük koroner akım rezervleri ile ilişkili olmakla beraber, erkek hasta grubuyla ilgili yeterli veri yoktur (67). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan ölçümlerde epikardiyal yağ doku kalınlığının 3mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve KAH arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada epikardiyal yağ doku kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, kararsız anginası olanlarda kararlı anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (8)

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 (68).
2. Yağ asiti içeriği ve yağ asitlerinin dağılımı omental ve perirenal yağ dokusuna benzer dağılımda iken sternal ve popliteal yağ dokusundan farklıdır (69).
3. EYD'nin protein içeriği diğer yağ dokularına göre çok daha fazladır (58).
4. Yağ asiti sentezi diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır (9,58).

5. Yağ asiti inkorporasyonu diğer yağ dokularına göre çok daha hızlıdır. Yağ asitlerini hızla koroner dolaşımdan temizler (9) (Örneğin; bazal yağ asiti alım hızı perirenal yağ dokusundan beş kat hızlıdır).
6. Yağ asitlerinin yıkımı ve salınımı çok daha hızlıdır (58).
7. İnsülinle uyarılan lipogenez hızı daha yüksektir (9).
8. Lipit metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonları farklıdır (Lipogenez hızlı olsa bile ilginç olarak lipogenezde yer alan lipoprotein lipaz, stearoyl-CoA desaturaz ve açıl-CoA karboksilaz gibi enzimlerin mRNA seviyeleri çok düşüktür) (69).
9. Glukoz alım ve kullanım hızı daha yavaştır (Hegzokinaz ve fosfofruktokinaz gibi enzimlerin aktivitesi diğer dokuların yarısıdır) (58).
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 (70,71).
11. Yağ lobülünün periseptal alanına kadar uzanan, daha kalın yapıda bağ dokusu septaları vardır. Bu septalarda yoğun inflamatuvar hücreler izlenebilmektedir (11).

Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi

ÇKBT ve MRG ile EYD görüntülenmesi mümkün olmasına karşın bu yöntemlerin adipoz dokuyu görüntülemeye yaygın olarak kullanımı MRG'nin maliyet yüksekliği, BT'nin de radyasyon riski taşıması nedeniyle pratik değildir. Iacobellis ve ark. (7,72) EYD'nin ölçümü amacıyla ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir. EYD kalınlığı her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden ölçülmüştür. EYD kalınlığının oblik ölçülmediğini kesinleştirmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılmıştır. EYD ekolüsen alan olarak veya çok geniş ise hiperekoik alan olarak görülebilmektedir. EYD'nin sağ ventrikül önündeki kalınlığının ölçümünün iki sebebi vardır; birincisi, bu noktada EYD net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması (73), ikincisi, tüm açılardan uygun gösterge (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa

aks görüntülerinin en doğru EYD ölçümlerine imkan vermesidir. Varsa sağ ventrikül trabekülünün ve moderatör bandının hipertrofik olması EYD ölçümlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvarı önündeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri, EYD'nin MRG ölçümleri ile yüksek korelasyon göstermiştir (6,9,10). Özetle, bu çalışmalar EYD'nin klinik araştırmalarda ekokardiyografik olarak saptanmasının basit ve pratik olabileceğini öne sürmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2011 ile Ağustos 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve elektif koroner anjiyografi planlanan hastalar dahil edilmişlerdir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların koroner anjiyografi öncesi ekokardiyografik görüntüleri, ekokardiyografi öncesi antropometrik ölçümleri, son 1 ay içerisindeki lipid, açlık glukoz, hemoglobin değerleri, kardiyak risk faktörleri ve koroner anjiyografi sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olup çalışma protokolü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

Kardiyoloji polikliniğine başvurarak elektif olarak koroner anjiyografi endikasyonu alan hastalar; Miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitif olan hastalar, efor testi pozitif olan hastalar, optimal medikal tedaviye rağmen göğüs ağrısı tarifleyen hastalar, non invaziv yöntemlerle şüpheli iskemi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.

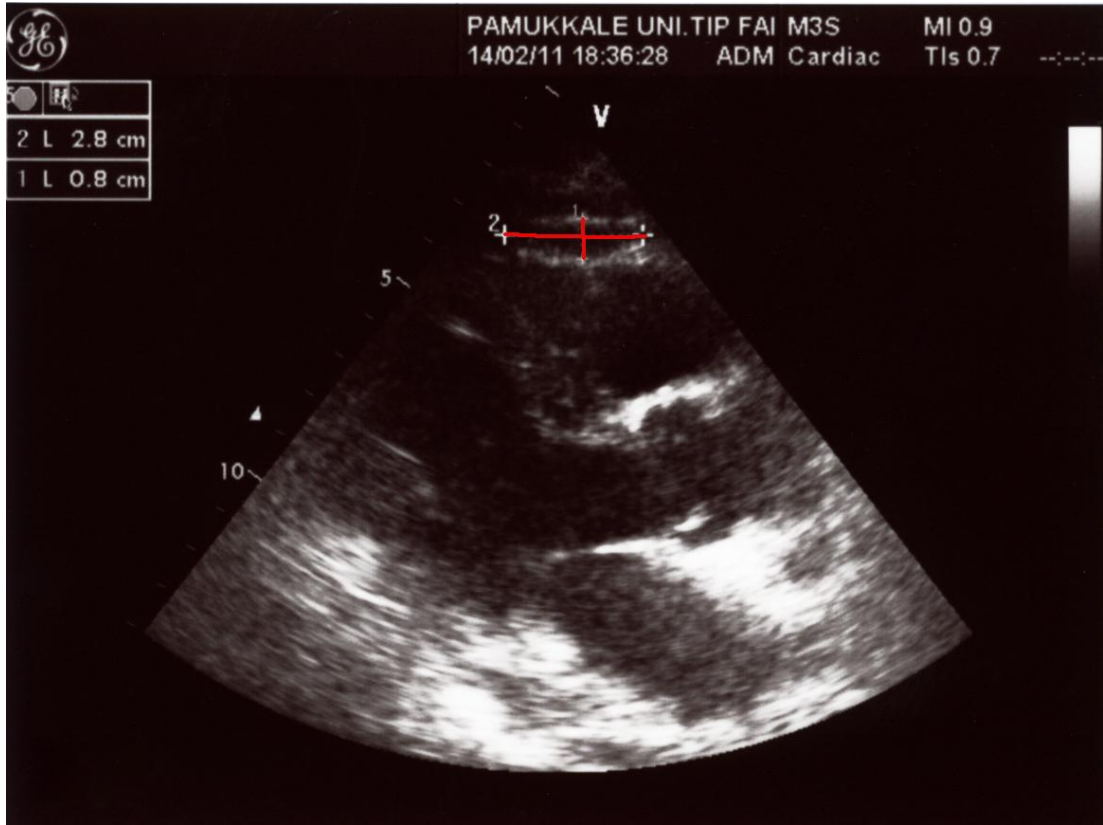
ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

Daha önce herhangi bir nedenle koroner anjiyografi öyküsü olan hastalar, ST elevasyonlu veya ST elevasyonsuz Mİ hastaları, Perikardiyal efüzyonu olan hastalar, transtorasik ekokardiyografide suboptimal görüntü kalitesi nedeniyle net görüntü elde edilemeyen hastalar, kronik böbrek yetmezliği hastaları çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

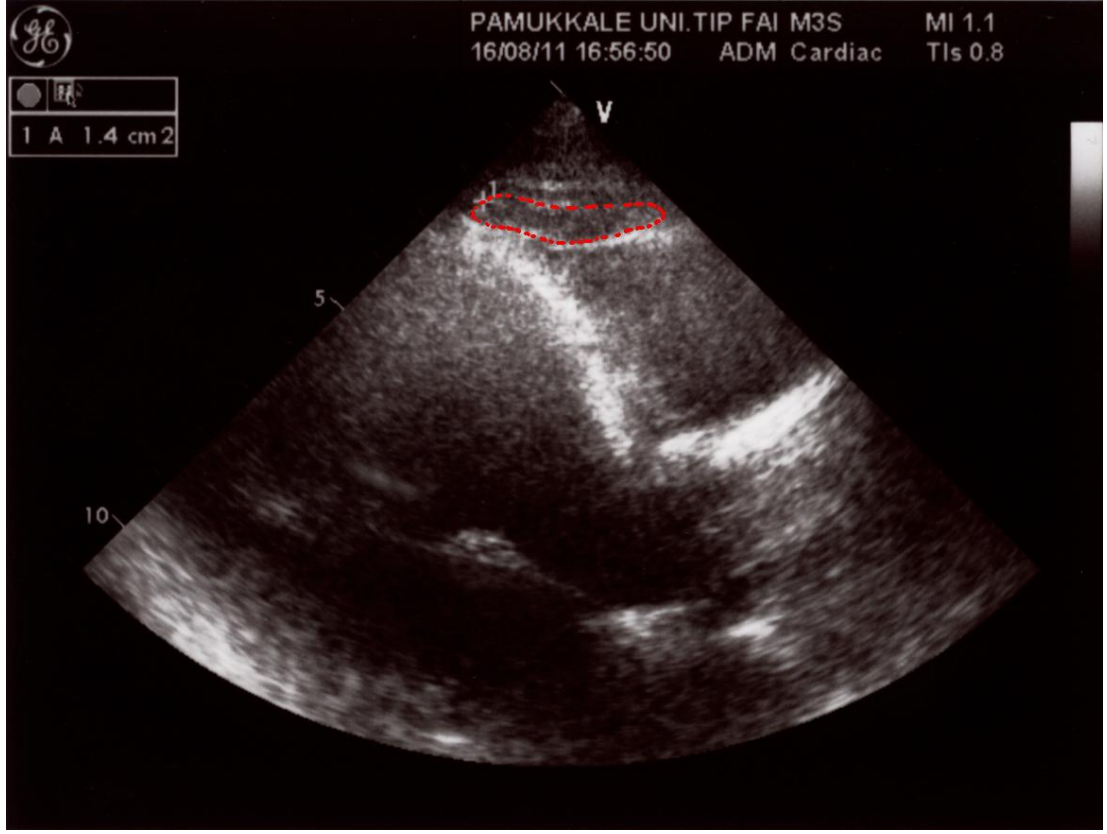
Olgulara ait yaş, cinsiyet, hipertansiyon (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya 2 kez kan basıncı ölçümünün 139/89 mmHg üzerinde olması), diyabetes mellitus (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet tanısı olması), sigara kullanımı (halen sigara içimi ya da geçmiş 12 ay içinde aktif sigara içilmesi), ailede prematür koroner arter hastalığı (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması) bilgileri kaydedildi. Hastaların lipid, hemoglobin, açlık glukoz değerleri Pamukkale Üniversitesi Tıp

Fakültesi Hastanesi Probel veri tabanından başvuru esnasındaki 1 ay içerisindeki değerlerden elde edilmiştir. Ekokardiyografi öncesi hastaların bel çevreleri; hastalar ayakta iken en alt kosta ile üst ön iliak çıkıntı mesafelerinin orta noktasından ölçülmüştür. Kalça çevreleri; büyük torakanter seviyesindeki çap olarak alınmıştır. Hastaların boy ve kiloları hasta ayakta iken topuklar birbirine bitişik ve vücut dik biçimde ölçülmüştür.

Tüm olgulara, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında, General Electric Vivid 7 cihazında, sol lateral dekübit pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi yapılmıştır. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede epikardiyal yağ dokusunun vertikal, horizontal (Şekil-3) ve kesit alanına giren alansal (Şekil-4) ölçümleri sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğundan parasternal uzun aks görüntülemeye end diyastolde alınmıştır.



Şekil-3: Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu vertikal ve horizontal ölçümleri



Şekil-4: Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu alansal ölçümü

Tüm olgulara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Anjiyografi Laboratuvarında Genereal Electric Innova 2100 cihazında Judkins tekniği ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapılmıştır. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılıdırma kullanılarak görüntülenmiştir. Kantitatif analizlerde bir ve birden fazla ana epikardiyal arterlerde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlıklar koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 for Windows programı kullanılarak yapılmıştır, p değeri <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

HASTALARIN ÖZELLİKLERİ:

Çalışmaya 97 hasta [49 erkek (%50,5), ortalama yaş $59 \pm 10,5$] dahil edilmiştir. Hastaların başlıca klinik ve demografik özellikleri Tablo-1 de gösterilmiştir. Koroner anjiyografi yapılan 97 hastanın 48' inde (%49,5) koroner arter hastalığı tespit edilmiştir.

Tablo-1: Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Değişken	Ortalama \pm Standart sapma
Yaş (Min.-Maks. yıl)	59 \pm 10,5 (31-83)
Cinsiyet (Erkek(%)/Kadın(%))	49 (50,5) / 48 (49,5)
Koroner arter hastalığı [n(%)]	48 (49,5)
Boy (m)	1.63 \pm 0,08
Kilo (kg)	72,9 \pm 11,4
Bel Çevresi (cm)	97,4 \pm 11,2
Kalça Çevresi (cm)	97,7 \pm 8,7
Bel Çevresi/Kalça Çevresi	0,99 \pm 0,06
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,4 \pm 4
Obez(\geq 30 kg/m ²) [n(%)]	28 (28,86)
Fazla Kilolu (25-29,9 kg/m ²) [n(%)]	42 (43,29)
Normal(<24.9 kg/m ²) [n(%)]	27 (27,83)
Diyabetes Mellitus [n(%)]	29 (29,9)
Hipertansiyon [n(%)]	50 (51,1)
Sigara kullanımı (var)	28 (28,9)
Aile öyküsü (var)	23 (23,7)
Açlık Glukoz (mg/dl)	124,2 \pm 52,3
Total Kolesterol (mg/dl)	201,2 \pm 39,7
LDL Kolesterol (mg/dl)	121,9 \pm 33,6
HDL Kolesterol (mg/dl)	46,5 \pm 13,2
Trigliserid (mg/dl)	173,5 \pm 118,9
Hemoglobin (gr/dl)	14,1 \pm 1,3
Kullanılan ilaçlar (Başvuru esnasında)	
Beta Bloker (n)	24
Kalsiyum Kanal Bloker (n)	10
Statin / Fibrat (n)	11 / 2
ACE İnh. / ARB (n)	7 / 15
Asetilsalisilik Asit(n)	30
Nitratlar (n)	7
Oral antidiyabetik / İnsülin (n)	12 / 5

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, ACE: Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

EYD vertikal kalınlığı koroner arter hastalığı olan hastalarda ort. 0,6 cm, olmayanlarda ort. 0,46 cm (p=0,0001), EYD horizontal uzunluğu KAH olan hastalarda ort 2,91 cm, olmayanlarda 2,41 cm (p=0,001), EYD alan ölçümü KAH olan hastalarda 1,55 cm², olmayanlarda 1,15 cm² (p=0,002) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.

KAH olan ve olmayan grupların EYD vertikal-horizontal ve alansal ölçümleri Tablo -2’de gösterilmiştir.

Tablo-2: KAH olan ve olmayan hastaların EYD ölçümlerinin karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

	KAH (+)	KAH (-)	p değeri
EYD vertikal (cm)	0,60 ± 0,15	0,46 ± 0,14	0,0001*
EYD horizontal (cm)	2,91± 0,60	2,41±0,73	0,001*
EYD alan (cm²)	1,55 ± 0,64	1,15 ± 0,62	0,002*

KAH: Koroner arter hastalığı, EYD: Epikardiyal yağ dokusu

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERLE İLİŞKİSİ

EYD’nin risk faktörleri ile ilişkisi incelendiğinde hipertansif hastalarda EYD vertikal kalınlığı ort.0,57 cm, HT olmayan hastalarda ort. 0,49 cm (p=0,033), horizontal uzunluk HT hastalarda ort.3,38 cm, HT olmayanlarda ort. 2,48 cm (p=0,014), HT olan hastalarda EYD alan ölçümü ort. 1,48 cm² iken HT olmayanlarda ort.1,22 cm² (p=0,035) tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre HT ve EYD arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Yaş artışının EYD'ye etkisi incelendiğinde yaş artışı ile EYD vertikal ($p=0,0001$), horizontal ($p=0,009$) ve alan ($p=0,0001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

Diğer risk faktörlerinden cinsiyet farklılığı, DM, sigara kullanımı, aile öyküsü ile EYD'nin her üç ölçümü arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Olguların; diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü varlığı, sigara kullanımı ve cinsiyetine göre epikardiyal yağ doku kalınlığı ortalama değerlerinin arasındaki ilişki Tablo -3'de verilmiştir.

Tablo-3: Olguların diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü varlığı, sigara kullanımı ve cinsiyet farklılığına göre epikardiyal yağ doku kalınlığı ortalama değerlerinin arasındaki ilişki (Ortalama \pm standart sapma)

Parametre	EYD Vertikal	p	EYD horizontal	p	EYD alan	p
Kadın	0,52 \pm 0,16	0,47	2,62 \pm 0,73	0,99	1,36 \pm 0,65	0,68
Erkek	0,54 \pm 0,16		2,70 \pm 0,69		1,34 \pm 0,68	
DM (+)	0,56 \pm 0,16	0,18	2,65 \pm 0,66	0,84	1,42 \pm 0,68	0,48
DM (-)	0,52 \pm 0,16		2,66 \pm 0,73		1,32 \pm 0,65	
HT (+)	0,57 \pm 0,16	0,03*	2,82 \pm 0,66	0,018*	1,48 \pm 0,65	0,035*
HT (-)	0,49 \pm 0,15		2,48 \pm 0,72		1,22 \pm 0,66	
Sigara (+)	0,53 \pm 0,15	0,82	2,58 \pm 0,79	0,40	1,29 \pm 0,73	0,33
Sigara (-)	0,53 \pm 0,16		2,69 \pm 0,68		1,38 \pm 0,64	
Aile öyküsü (+)	0,54 \pm 0,17	0,77	2,84 \pm 0,69	0,14	1,40 \pm 0,7	0,63
Aile öyküsü (-)	0,53 \pm 0,15		2,60 \pm 0,71		1,33 \pm 0,65	

DM: Diyabetes mellitus HT: Hipertansiyon, EYD: Epikardiyal Yağ Dokusu

* $p<0,05$ İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

EYD'nin antropometrik ölçümlerle ilişkisi Tablo-4'de verilmiştir. Hastaların kilo ölçümleri ile EYD vertikal ($p=0,026$) ve EYD alan ($p=0,002$) EYD horizontal ($p=0,0001$) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Boy uzunluğu ile EYD ilişkisi saptanamamıştır.

Bel çevresi ile EYD vertikal ($p=0,004$), horizontal ($p=0,0001$) ve alansal ($p=0,0001$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif

korelasyon saptanmışken, EYD vertikal ölçümünün kalça çevresinden etkilenmediği ($p=0,087$), kalça çevresi ile sadece EYD alan ($p=0,002$) ve EYD horizontal ($p=0,0001$) değerinin istatistiksel olarak korele olduğu saptanmıştır.

Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı ile EYD vertikal ($p=0,007$) EYD horizontal ($p=0,001$), EYD alan ($p=0,002$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar vücut kitle indekslerine göre üç gruba ayrılmışlardır: Normal $<24.9 \text{ kg/m}^2$ (27 hasta), Fazla Kilolu: %, 25-29,9 kg/m^2 (42 hasta), Obez $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (28 hasta). EYD'nun VKİ gruplar arası farklılıklardan etkilenip etkilenmediği incelendiğinde ortaya şu sonuçlar çıkmıştır:

1. EYD vertikal ölçümlerinde VKİ grupları arasında (normal-fazla kilolu-obez) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.
2. EYD horizontal ölçümlerinde normal-fazla kilolu grup ($p=0,007$) , ve normal-obez ($p=0,0001$) grup arasında istatistiksel anlamlı düşük derecede pozitif korelasyon olduğu ancak fazla kilolu ve obez grup arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır.
3. EYD alan ölçümleri sadece normal- obez grup arasında istatistiksel anlamlı pozitif yönde farklı ($p=0,011$) saptanmıştır, diğer gruplar arasında farklılık EYD alan ölçümleri için saptanamamıştır.

EYD'nin biyokimyasal değerlerle ile ilişkisi incelendiğinde EYD ile HDL kolesterol , LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, hemoglobin ve açlık glukoz değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tablo-4: Epikardiyal yağ dokusunun antropometrik ölçümlerle ilişkisi

Parametre	EYD Vertikal	EYD horizontal	EYD alan
Boy	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Kilo	p = 0,026*	p = 0,002*	p = 0,0001*
Bel çevresi	p = 0,004*	p = 0,0001*	p = 0,0001*
Kalça çevresi	p > 0,05	p = 0,002*	p = 0,0001*
Bel çevresi / Kalça çevresi	p = 0,007*	p = 0,001*	p = 0,002*
VKİ: Normal-Fazla Kilolu	p > 0,05	p = 0,007*	p > 0,05
VKİ: Fazla Kilolu-Obez	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
VKİ: Normal-Obez	p > 0,05	p = 0,0001*	p = 0,011*

VKİ: Vücut kitle indeksi EYD: epikardiyal yağ dokusu

Obez: ≥ 30 kg/m², Fazla Kilolu: 25-29,9 kg/m², Normal: <24,9 kg/m²

*p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 97 hastanın koroner anjiyografi kantitatif analizlerinde bir ve birden fazla ana epikardiyal arterde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlığa sahip hastalar koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir (n=48). Darlığın %50'nin altında olduğu hastalar anlamlı KAH kabul edilmemiş ve kontrol grubu olarak değerlendirilmişlerdir (n=49). KAH olan ve olmayan grupların karşılaştırması Tablo-5'de verilmiştir.

Tablo-5: Koroner arter hastalığı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	KAH (+) (n=48)	KAH (-) (n=49)	p değeri
Yaş (Ortalama yıl ± SS)	61,6 ± 10,5	56,6 ± 10,1	0,021*
Cinsiyet (Erkek(%)/Kadın(%))	31 (63,3) / 17 (35,4)	18 (36,7) / 31 (64,6)	0,006*
Boy (m)	73,4 ± 12,6	72,4 ± 10,3	0,69
Kilo (kg)	1,63 ± 0,08	1,62 ± 0,08	0,61
Bel Çevresi (cm)	97,6 ± 11	97,2 ± 11,5	0,83
Kalça Çevresi (cm)	96,1 ± 7,5	99,3 ± 9,5	0,06
Bel Çevresi/Kalça Çevresi	1,01 ± 0,06	0,97 ± 0,06	0,009*
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	27,3 ± 3,8	27,4 ± 4,3	0,98
Obez (≥30 kg/m²) [n(%)]	13 (46,5)	15 (53,5)	0,65
Fazla Kilolu (25-29,9 kg/m²) [n(%)]	23 (54,7)	19 (45,3)	0,65
Normal (<24,9 kg/m²) [n(%)]	12 (44,5)	15 (55,5)	0,65
Diyabetes Mellitus [n(%)]	17 (58,6)	12 (41,4)	0,24
Hipertansiyon [n(%)]	29 (58)	21 (42)	0,08
Sigara kullanımı (var)	19 (67,9)	9 (32,1)	0,021*
Aile öyküsü (var)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,44
Açlık Glukoz (mg/dl)	130,3 ± 53,5	118,3 ± 50,9	0,09
Total Kolesterol (mg/dl)	201,9 ± 42,6	200,5 ± 37	0,90
LDL Kolesterol (mg/dl)	121,6 ± 35	122,1 ± 32,6	0,65
HDL Kolesterol (mg/dl)	43,0 ± 12,9	49,9 ± 12,7	0,009*
Trigliserid (mg/dl)	201,5 ± 141	145,5 ± 84,2	0,013*
Hemogloblin (gr/dl)	14,4 ± 1,3	13,8 ± 1,4	0,08

KAH: Koroner arter hastalığı, EYD: Epikardiyal yağ dokusu, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, SS: Standart sapma . *p<0,05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Risk faktörleri ile KAH ilişkisi incelendiğinde; KAH ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. KAH olanların ortalama yaşı $61,6 \pm 10,5$ iken KAH olmayanların ortalama yaşı $56,6 \pm 10,1$ olarak saptanmıştır ($p=0,021$).

Cinsiyet farklılığının KAH üzerine etkisine bakıldığında; erkeklerin %63,3'ünde, kadınların %35,4'ünde KAH tespit edilmiştir. Erkeklerde KAH oranı kadınlara göre istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır ($p=0,006$).

Sigara kullanan 28 hastanın 19'unda (% 67,9) KAH saptanmış olup sigara kullanmayan 69 hastanın 29'unda (% 42) KAH saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında sigara kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı KAH oranı tespit edilmiştir ($p=0,021$).

Diğer risk faktörlerinden DM [29 hasta (%29,9)], HT [50 hasta (%51,5)] ve aile öyküsü [23 hasta (%23,7)] ile KAH arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Antropometrik ölçümlerle KAH ilişkisi incelendiğinde boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ ve VKİ grupları ile KAH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bel çevresi/ Kalça çevresi oranının yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p=0,009$)

KAH ile biyokimyasal değerler arasındaki ilişki incelendiğinde; KAH ile HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KAH'lı hastalarda ort. HDL $43 \pm 12,9$ mg/dl iken KAH olmayanlarda HDL değeri ort. $49,9 \pm 12,7$ mg/dl olarak saptanmıştır($p=0,009$).

KAH ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KAH olan hastalarda ort. trigliserid $201,5 \pm 141$ mg/dl iken KAH olmayan hastalarda ort. trigliserid $145,5 \pm 84,2$ mg/dl olarak saptanmıştır ($p=0,013$).

KAH ile açlık glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyi ve hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

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 (1). Klasik risk faktörlerinin aterosklerozun göstergesi olarak yetersiz kalmaları nedeniyle aterosklerozu öngörmeye yeni biyokimyasal ve yeni görüntüleme yöntemlerine yönelik ilgi son yıllarda artış göstermektedir.

Transtorasik ekokardiyografi günümüzde oldukça sık yapılan pratik, non-invaziv, ekonomik ve hastalara herhangi bir risk oluşturmayan bir görüntüleme yöntemidir. Çalışmamızda koroner arter hastalığını öngörmeye epikardiyal yağ dokusunun transtorasik ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerinin anlamlılığı ve viseral yağ dokusunun bir uzantısı olan EYD'nun yeni bir aterosklerotik risk faktörü olarak değerlendirilmesinin yanında antropometrik ölçümlerle olan ilişkisinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Transtorasik 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 (7,10,11). Ancak literatürde EYD'nin KAH'ı öngörmeye kullanılıp kullanılmayacağına yönelik çelişkili çalışmalar bulunmaktadır (21,22,23). Bu çalışmalardan bazılarında EYD'nin obeziteden etkilenmesi neden olarak gösterilmiştir (23,24,25). 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 (8, 59,74). Bütün bu sebeplerden dolayı "KAH'ın yeni risk belirteci olarak transtorasik EKO ile EYD ölçüm değerleri kullanılabilir mi?" hipotezine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

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.

Çalışmamızın birincil amacı; transtorasik ekokardiyografi ile EYD'nin vertikal, horizontal ve alansal ölçüm değerlerinin anlamlı KAH'da öngördürücülüğünü değerlendirmektir. EYD'nun hacim değerleri önceki çalışmalarda kardiyak MR ve BT (75) aracılığı ile ölçülmüş olup transtorasik ekokardiyografi ile vertikal ölçüme ek olarak horizontal ve alansal ölçümlerine ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın ikincil amaçları arasında; EYD'nin antropometrik ölçümlerden etkilenip etkilenmediği, biyokimyasal parametreler ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile EYD ilişkisine ek olarak klasik risk faktörleri ile KAH ilişkisinin değerlendirilmesi bulunmaktadır.

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 içerisindedir, hem proinflamatuvar hem antiinflamatuvar etkilerinden dolayı (11-16) 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 öngörmeye ilgili klinisyene karar verme sürecinde katkı sağlayabilecek pratik faydası incelenmiştir.

EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ

Çalışmamız transtorasik ekokardiyografi ile EYD'nun vertikal, horizontal ve alansal değerlerinin KAH'ı öngörmeye kullanılabileceğini göstermiştir. EYD'nin transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen horizontal ve alansal değerlerinin KAH ile ilişkisi bizim çalışmamızda ilk defa gösterilmiş olup, EYD vertikal ölçümünün KAH ile ilişkisi, literatürde daha önce yayınlanan çalışmalarla (21,63,66) ve ölçüm tekniği olarak end-diyastolün kullanıldığı Ahn ve ark.'nın (8) çalışması ile uyumludur.

Yağ dokusunun koroner arterler ile yakın ilişki içinde olması ve EYD'nin ateroskleroza etkileyebilecek bazı patofizyolojik mekanizmalara sahip olması, EYD ile KAH ilişkisini açıklamakta kullanılmaktadır. Yağ dokusundaki inflamasyonun parakrin ve vazokrin etkileri ile koroner ateroskleroza rolü olabileceği düşünülmektedir. Epikardiyal yağ dokusunun çok sayıda sitokin salgıladığı

bilinmektedir (11,12). Epikardiyal yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin, lokal olarak difüzyonla koronerlere ulaştığı da gösterilmiştir (76). Bu sitokinlerin, monositleri uyarak intimaya göçüne ve makrofaja dönüşmelerine neden olarak ateroskleroza başlatabileceği öne sürülmektedir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı olan kimselerin EYD'sinde inflamasyonla ilgili genlerin subkutan yağ dokusuna göre daha fazla eksprese olduğu ve EYD'nin inflamasyonla ilişkili çok sayıda aracı molekülü salgıladığı bypass cerrahisine giden hastalarda gösterilmiştir (11,12). Bizim çalışmamızda KAH olanlarda EYD'nin tüm parametrelerinin istatistiksel olarak yüksek bulunması EYD'nin koroner arter hastalığının patogenezinde önemli rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

EPIKARDİYAL YAĞ DOKUSU ÖLÇÜMLERİNİN ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, RİSK FAKTÖRLERİ VE BİYOKİMYASAL DEĞERLERLE İLİŞKİSİ

Çalışmamızda EYD'nin her üç ölçümünün de klasik risk faktörlerinden HT ile ilişkili olduğu, hipertansif hastalarda EYD'nin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. EYD vertikal ölçümünün HT ile olan anlamlı ilişkisi daha önce yapılan Iacobellis ve ark.'nın (7) çalışmasıyla uyumludur. HT ve EYD arasındaki ilişki HT'nin KAH risk faktörlerinden biri olması nedeniyle dolaylı ilişkili olarak düşünülebilir ancak çalışmamızda HT olan ve olmayan gruplar arasında KAH açısından anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilememiştir.

Mekanizmaları halen tam olarak anlayamamış olan HT patogenezinde EYD'nin rolüne ilişkin iki varsayımda bulunulabilir; aktif adipokinler salgılayan endokrin işlevleri olan EYD, HT'ye cevap olarak hipertrofiye olmuş olabilir veya EYD'den salgılanan bazı adipokinler HT etyolojisinde önemli rol oynuyor olabilir. HT ve EYD ilişkisine yönelik ileride yapılacak klinik ve prelinik çalışmaların bu sorulara cevap olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaş artışının EYD'ye etkisi incelendiğinde, yaş artışı ile EYD vertikal, horizontal ve alansal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu bulgu daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu tespit edilmiştir (7,22). Çalışmamızda klasik risk faktörlerinden olan yaş ve KAH arasında istatistiksel

anlamli iliŒki saptanmiŒtir. YaŒ ve EYD arasindaki bu bağlantı KAH'ın yaŒlanmayla birlikte görülme olasılığının artışıyla iliŒkili olabilir.

ÇalıŒmamızda erkek kadın cinsiyet farklılığında EYD lçm değerleri arasında anlamli iliŒki saptanmamıŒtır. Daha önce yapılan çalıŒmalarda çeliŒkili sonuçlar bulunmaktaydı. Iacobellis ve ark. (62) ile Eroğlu ve ark. (21) erkek ve kadın cinsiyetler arasında anlamli EYD vertikal kalınlık farklılığı saptamıŒken bizim çalıŒmamız Ahn ve ark. (8)'nın bulgularıyla uyumlu olarak cinsiyet farklılığı ile EYD arasında anlamli iliŒki saptamamıŒtır.

ÇalıŒmamızda ailede prematür koroner arter hastalığı (%23,7 hasta); birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaŒından önce koroner arter hastalığı bulunması olarak tanımlanmıŒtır. Sigara kullanımı ise aktif sigara içen ve son 12 ay içinde sigara kullanan hastalar olarak tanımlanmıŒtır (%28,9 hasta). Shemirani ve ark. (74) EYD lçmleri ile sigara kullanımı arasında anlamli iliŒki saptamıŒlardır. Daha önce yapılan çalıŒmalarda Ahn ve ark. (8) ile Yorgun ve ark. (77) EYD ve sigara arasında anlamli bir iliŒki saptayamamıŒlardır. Bizim çalıŒmamızda KAH olan ve olmayan gruplar arasında sigara kullanımı anlamli tespit edilmesine rağmen sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında EYD lçmleri arasında anlamli iliŒki saptanamamıŒtır. Aynı Œekilde ailede prematür koroner arter hastalığı ile EYD arasında anlamli iliŒki saptanamamıŒtır. EYD-sigara kullanımı ve EYD-ailede prematür KAH ile ilgili bu bulgularımız literatürde daha önce yayınlanan Yorgun ve ark. (77) çalıŒmalarıyla uyumludur.

EYD ile açlık glukoz ve DM arasında daha önce yapılan çalıŒmalarda anlamli korelasyonlar saptanmıŒtır (8, 78, 79). Ancak bizim çalıŒmamızda hem açlık glukoz değerleri hem de DM ile EYD lçmleri arasında anlamli korelasyon saptanmamıŒtır. Ek olarak iyi bilinen risk faktörlerinden olan DM ve KAH arasında da anlamli iliŒki saptanamamıŒtır. Bu durumun muhtemel sebepleri sırayla incelendiğinde; çalıŒma popülasyonumuzdaki hasta özellikleri önemli bir etkidir. Hastalarımız klasik endikasyonlarla koroner anjiyografi olacak hastalardır, bu hastalar glukoz metabolizma anormalliklerini içeren popülasyondan oluŒturulmamıŒtır, dolayısıyla bu hastalarda açlık insülin değerleri ve tokluk glukoz değerleri bakılamamıŒtır, muhtemel prediyabet durumlar normal grupta ele alınmıŒlardır. Ek

olarak çalışmamızdaki DM hasta sayısı 29 (%29,9) olduğundan dolayı DM olan ve olmayan gruplar arasında sayı farklılığı bulunmaktadır. Son olarak en önemli sebeplerden biri de çalışmamıza troponin yüksekliği olan akut koroner sendromlar ve daha önce koroner girişim yapılmış hastaların dahil edilmemesinin istatistiksel olarak sonucu etkilemiş olduğunu düşünüyoruz çünkü çalışmaya dahil etmediğimiz bu grup yüksek riskli hastaların daha fazla olduğu hasta popülasyonunu içermektedir. Daha geniş hasta özelliklerinin içeren, gruplar arası dengenin korunduğu ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastaların da dahil edileceği yeni çalışmalarda daha doğru ve tutarlı sonuçlar elde edilebilecektir.

Koroner arter hastalığı için risk belirlenmesinde diğer birçok risk faktörünün yanı sıra viseral obezite; majör risk faktörleri arasında yerini almaktadır. Viseral obezite total vücut yağ miktarına göre koroner arter hastalığı riskini belirlemede daha yararlı saptanmıştır. Viseral yağ dokusundaki artış hızlanmış ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (80). EYD daha önce yapılan çalışmalarda tüm vücut viseral yağlanmasının göstergesi olarak intraabdominal yağlanma ile yakın ilişki içerisinde ek olarak MR ölçümlerinde intraabdominal yağlanma ile transtorasik ekokardiyografi ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (7,72). 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(10).

Çalışmamızda EYD ile antropometrik ölçümlerin ilişkisi incelenmiştir. EYD'nin her üç ölçüm değerinin hastaların vücut ağırlıklarıyla pozitif korelasyonda oldukları istatistiksel olarak gösterilmiş olup bu bulgu kilo artışı ile epikardiyal yağ dokusu artışının bilinen ilişkisini göstermektedir (72).

Yapılan bu çalışmada antropometrik ölçümlerden bel çevresi ile EYD'nin her üç ölçüm değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgumuz daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere EYD'nin viseral yağlanmayı göstermedeki güvenilirliğini ortaya koymuştur (7,8,10,72). Transtorasik

ekokardiyografi ile yapılan EYD ölçüm çalışmalarında kalça çevresi ile EYD vertikal ölçümü arasında istatistiksel anlamlılık ortaya konulamamıştır (8,21). Önceki çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda transtorasik EKO'da bakılan EYD vertikal ölçümü arasında anlamlı ilişki saptanmazken, kalça çevresi ve EYD horizontal ve alan değerleri arasında anlamlı ilişki ortaya konulmuştur. Kalça çevresi ve EYD volümü arasındaki ilişki Yerramasu ve ark.(81) yaptıkları BT çalışmasında ortaya konulmuştur. Çalışmamız bu ilişkiyi transtorasik ekokardiyografik olarak ortaya koymuştur. Tüm bu bilgiler çerçevesinde, EYD'nin alansal ve horizontal ölçüm değerlerinin de EYD vertikal ölçüm değerlerine ek olarak viseral yağlanmanın göstergesi olarak kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bel çevresi / kalça çevresi oranının EYD ile ilişkisi daha önce incelenmiş olup literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bel çevresi / kalça çevresi oranının EYD ile ilişkisi daha önce Silaghi ve ark. (82) yaptığı çalışmada gösterilememişken Yazıcı ve ark. (83) bu ilişkiyi diyabetik hastalarda göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda antropometrik ölçümlerden bel çevresi / kalça çevresi oranının EYD'nin her üç ölçüm değeri ile korele olduğu saptanmıştır. Bu sonuca göre viseral yağlanmanın bir göstergesi olarak kabul edilen EYD'nin, bel çevresi artışından kalça çevresi artışına oranla daha fazla etkilendiği ortaya konulmuştur.

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 (62,72). Park ve ark. (84) VKİ 27 kg/m²'nin altında olan hastalarda EYD'nin KAH'ı öngörmeye daha kuvvetli olduğu hipotezini ortaya sürmüşlerdir. Ahn ve ark. (8) EYD vertikal ölçümü 3 mm üzerinde ve altında olan gruplar arasında VKİ yönünden anlamlı ilişki saptamışlardır. EYD ile VKİ arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabilmek adına çalışmaya alınan hastaları VKİ değerlerine göre üç gruba ayırdık: Normal <24.9 kg/m² (27 hasta), Fazla Kilolu: %, 25-29,9 kg/m² (42 hasta), Obez ≥30 kg/m² (28 hasta) ve gruplar arası EYD ölçüm farklılıklarına baktık.

VKİ alt grupları ile EYD vertikal ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ancak EYD horizontal ve EYD alan ölçümlerinin VKİ alt grupları arasında özellikle normal ve obez gruplar arasında olmak üzere her iki grupta da

belirgin farklılık saptanmıştır. Halbuki EYD'nin her 3 ölçümü ile hem vücut ağırlığı hem de bel çevresi artışı arasında daha önce pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmişti. Bu durumun en önemli sebebi VKİ'nin özellikle yaşlılarda vücut yağlanmasının ideal göstergesi olmamasıdır. Çünkü yaşlanmanın etkisiyle boy uzunluğunda ve vücuttaki yağ dışı kütlede azalma görülmektedir (85,86). VKİ ve EYD ölçüm sonuçlarından şöyle bir çıkarım yapılabilir: EYD'nin horizontal ve alansal ölçümleri vücut yağlanmasından EYD vertikal ölçümlerine oranla daha fazla etkilenirken, EYD vertikal ölçümlerinin etkilenmesi daha az olmaktadır. KAH'ı öngörmeye her 3 değer de anlamlı saptanmış olup VKİ yüksekliği olan bireylerde EYD vertikal ölçüm değeri KAH'ı öngörmeye diğer EYD değerlerine oranla daha tutarlı olabilir. Bu verilerin ileride yapılacak çalışmalarda desteklenmesi gerekmektedir.

EYD'nin biyokimyasal değerlerle ilişkisi incelendiğinde EYD'nin her üç ölçüm değeri ile açlık glukoz, HDL, LDL total kolesterol ve trigliserid değerleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bulgularımız Jeong ve ark.'nın (63) bulgularıyla uyumludur ancak literatürde konu ile ilgili çalışmaların çoğunda EYD ile biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel ilişki bulunmaktadır. Ancak bu korelasyonlar her çalışmada teyit edilmemiştir. Ahn ve ark. (8) açlık glukoz, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerleri ile EYD arasında pozitif korelasyon, HDL değerleri ile EYD arasında anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır. Eroğlu ve ark. (21), EYD ile LDL arasında korelasyon saptayamamışken diğer parametrelerle anlamlı ilişki göstermişlerdir. Shemirani ve ark. (74) açlık glukoz ve HDL ile EYD arasında anlamlı ilişkiyi ortaya koyamamışlardır. Iacobellis ve ark. (7). trigliserid ile EYD korelasyonu bulamamışken diğer parametrelerle anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki hastalardan bu çalışma için yeni kan tahlilleri alınmamıştır. Hastaların laboratuvar değerleri son 1 ay içerisindeki rutin tetkiklerinden başvuru sırasına en yakın tarihteki olanı seçilerek alınmıştır. Dolayısıyla biyokimyasal değerlerin tam standartizasyonu yapılamamıştır. Bu durumun sonuçları kuvvetle etkilemiş olması muhtemeldir. Ek olarak DM tanılı hastaların az sayıda olması ve kullanmakta oldukları DM ile ilişkili tedaviler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Eşit sayıda DM hastasının katılımının olduğu, prospektif daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak olan çalışmalarla daha tutarlı sonuçlar elde edilebilecektir.

KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

EYD ve KAH ilişkisinin incelendiği önceki çalışmalarla uyumlu olarak (8,21, 63) çalışmamızda, anlamlı 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 (87).

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 97 hastanın 48'i koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir. Darlığın %50'nin altında olduğu 49 hasta anlamlı KAH kabul edilmemiş ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Anlamlı KAH olan ve olmayan gruplar karşılaştırılmıştır.

Risk faktörleri ile KAH ilişkisi incelendiğinde; KAH ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Tüm çalışma popülasyonunun yaş ortalaması $59 \pm 10,5$ iken KAH olanların ortalama yaşı $61,6 \pm 10,5$, KAH olmayanların ortalama yaşı $56,6 \pm 10,1$ olarak saptanmıştır. Bu değerler 9 Batı Avrupa ülkesinde ilk başvuru sırasında hastalarda gözlenen modifiye edilebilir risk faktörlerinin değerlendirildiği EUROASPIRE çalışmasının ve Türkiye verilerinin incelendiği TEKHARF çalışmasının yaş ortalamaları ile benzerdir (3,88). INTERHEART çalışmasının yaş ortalamasının üzerinde bir değerdir (89).

Erkek cinsiyet kabul edilmiş bir koroner arter hastalığı risk faktörüdür. Daha önce yapılmış olan çalışmalar, koroner arter hastalığının erkeklerde kadınlardan 2 ila 5 kat fazla olduğunu göstermiştir (90,91). Bizim çalışmamızda erkeklerin %63,3'ü KAH iken kadınlarda bu oran %35,4 olarak tespit edilmiş KAH oranı önceki çalışmalarla uyumlu olarak erkeklerde anlamlı olarak daha fazla görülmüştür.

INTERHEART çalışmasının sonuçlarına göre, sigara tüketimi, koroner arter hastalığı için en önemli modifiye edilebilir faktördür (89). TEKHARF (3) çalışmasında Türkiye'de sigara kullanımı verileri; erkeklerin %55,9'unun, kadınların %15,3'ünün sigara kullanmakta olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda erkeklerin %51'i, kadınların %6,2'si sigara kullanmaktadır. Sigara kullanan toplam 28 hastanın 19'unda (% 67,9) KAH saptanmış olup sigara kullanmayan 69 hastanın 29'unda (% 42) KAH saptanmıştır. Çalışmamız NCEP ATP III'de (6) tanımlanan

klasik risk faktörlerinden yaş, erkek cinsiyet ve sigara kullanımı ile KAH arasındaki ilişkiyi göstermiştir.

Beklenilenin aksine çalışmamızda diğer risk faktörlerinden DM [29 hasta (%29,9)], HT [50 hasta (%51,5)] ve aile öyküsü [23 hasta (%23,7)] ile KAH arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. KAH ile iyi bilinen risk faktörlerinin ilişkisinin anlamsız çıkmasının en muhtemel sebeplerinden birisi, çalışmanın primer amacı olarak EYD değerleri ile KAH ilişkisinin incelenmesi nedeniyle, hasta seçim kriterlerinin sonuçları etkilemiş olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda anlamlı KAH hastaları ele alınmış olup KAH tanımımız; ana epikardiyal arterlerde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlıklar olarak ifade edilmiştir. Halbuki %20-%50 darlık arası olan minimal KAH hastaları çalışmamızda KAH yönünden değerlendirilmemiştir. Ek olarak EYD'nin KAH'ı öngörmede pratik kullanımı irdelendiğinden dolayı risk faktörlerinin ağırlıklı olduğu troponin yüksekliği olan akut koroner sendromlu hastalar, daha önce cerrahi veya perkütan koroner girişim yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmemişler, göğüs ağrısı nedeniyle ilk kez koroner anjiyografi yapılacak hastalar çalışmaya alınmışlardır. Bu bilgiler ışığında koroner risk faktörleri ile KAH ilişkisinin değerlendirilmesinde daha geniş ölçekli primer amacı risk faktörlerini incelemek olan çalışmalar planlanmalıdır.

INTERHEART çalışmasında DM oranı %18 saptanmış olup Aygül ve ark.'nın (92) çalışmasında %21 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda DM oranı %29,9 saptanmıştır. INTERHEART çalışmasında DM oranı kadınlarda %26, erkeklerde %16 olarak saptanmıştır (89). . Bizim çalışmamızda kadınlarda DM oranı %35,4, erkeklerde DM oranı %24,4, olarak tespit edilmiştir. Bu oranların önceki çalışmalardan yüksek tespit edilmesinin sebebi çalışmamızın genel popülasyon prevalans çalışması olmayıp, Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastaların dahil edildiği klinik paralel bir çalışma olmasıdır.

Çalışmamızda KAH tanısı olan kadınlarda DM oranı %52,9 iken KAH tanısı olan erkeklerde DM oranı %25,8 olarak saptanmıştır. KAH tanısı olan kadınlarda KAH tanısı olan erkeklere göre DM oranı daha fazla saptanmıştır. Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tanısı almış hastalarda risk faktörlerini araştıran başka bir

çalışmada da benzer şekilde DM oranı kadınlarda(%31) erkeklere (%18) göre fazla tespit edilmiştir (93).

EUROASPIRE çalışmasının verilerine göre hipertansiyon oranı %57,8 bulunmuştur (88). TEKHARF çalışmasında Türkiye’de erkeklerde %36,3, kadınlarda %49,1 oranında hipertansif hasta saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda HT oranı %51,5 saptanmıştır. Bu oran erkeklerde % 40,8 kadınlarda %62,5 saptanmış olup, bulgularımız EUROASPIRE çalışmasından daha düşük, TEKHARF çalışmasından daha yüksektir (3,88). Çalışmamızdaki bu farklılığın sebebi, hastaların tüm popülasyonu yansıtmayıp, belirli endikasyon nedeniyle koroner anjiyografi yapılacak hastalar olması olabilir.

Aile öyküsü NCEP ATP III’de tanımlanan modifiye edilemeyen risk faktörleri arasındadır (6). Sönmez ve ark. (93) anjiyografik anlamlı KAH olan hastalarda aile öyküsünü %26 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda aile öyküsü oranı KAH olan olgularda %27 olarak saptanmıştır. KAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken Mİ hastalarının dahil edileceği ileriki çalışmalarda bu sonucun değişebileceğini düşünmekteyiz.

Antropometrik ölçümlerle KAH ilişkisi incelendiğinde bizim çalışmamızda boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ ve VKİ grupları ile KAH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Obezite daha önceki çalışmalarda KAH ile ilişkili bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (89) ancak literatürde, anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH’lı hastalarda, VKİ’nin kararsız angina pectoris ve Mİ için bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışma olduğu gibi (94), koroner anjiyografi yapılan hastalarda KAH’ın şiddeti ile obezite arasındaki ilişkinin ters olduğunu (obezite paradoksu) bildiren çalışma da bulunmaktadır (95). EUROASPIRE çalışmasında obezite oranı %18,5 saptanmıştır. Sönmez ve ark. (93) çalışmasında bu oran %18,3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda VKİ ortalama $27,4 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmış olup, obez hastaların oranı %28,8’dir ve VKİ altgrupları arasında KAH yönünden anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Çalışmamızda antropometrik ölçümlerden sadece bel çevresi/kalça çevresi oranı ile KAH arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Koning ve ark. ’nın (96) yayınladığı 258.114 hastanın ele alındığı 15 çalışmayı içeren meta-regresyon analizinde bel

çevresi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ve bel çevresi/kalça çevresi oranı ile kardiyovasküler hastalıklar arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş ancak bel çevresi/kalça çevresi oranının kardiyovasküler olayları öngörmeye istatistiksel fark tespit edilemese de, sadece bel çevresi ölçümüne oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu durumun sebepleri arasında kalça çevresinin disglisemi, dislipidemi, diyabet, HT, kardiyovasküler hastalıklar ve ölüme olan ters ilişkisi bulunmaktadır (97-102). Çalışmamızda bel çevresi, kalça çevresi, kilo ve VKİ ile KAH arasında anlamlı ilişki bulunamamasının muhtemel sebepleri arasında Mİ hastalarının çalışmaya dahil edilmemeleri ve KAH'ın %50 ve üzerindeki darlıklar olarak tanımlanması olabilir. Ek olarak çalışma popülasyonumuzun %72'si fazla kilolu ve obez hasta grubunda olup hastaların %28'i VKİ'e göre normaldir, bu oranın antropometrik ölçümler ve KAH ilişkisini etkilemesi muhtemeldir. Bel çevresi / kalça çevresi oranı ile KAH arasında anlamlı ilişki bulunması, Koning ve ark.'nın çalışmalarında belirttikleri üzere bu değer antropometrik ölçümlerden KAH'ı öngörmeye bel çevresine oranla daha hassas ve değerli bir parametre olduğu anlamına gelmektedir (96). Bilindiği üzere EYD visceral yağlanmanın iyi bir göstergesidir (7,72) EYD ile KAH arasında anlamlı ilişki saptanmasına rağmen, bel çevresi ile KAH arasında anlamlı ilişki saptanamaması, sadece bel çevresi ölçümünün veya sadece VKİ ölçümünün, KAH'ı öngörmeye bel çevresi / kalça çevresi oranına ve EYD ölçüm değerlerine göre daha zayıf metabolik risk faktörleri olduğunu ortaya koymaktadır.

NCEP ATP III'e göre serum HDL kolesterol düzeyinin < 40 mg/dl olması düşük HDL olarak tanımlanmaktadır ve HDL düşüklüğü başta sigara kullanımı olmak üzere diğer bir çok faktörle ilişkilidir (6). TEKHARF ve Türk Kalp çalışmalarının da belirtmiş olduğu gibi Türk halkında HDL kolesterol düşüklüğü çok yaygındır (3,103). Türk Kalp çalışmasının verilerine göre Türkiye'de HDL kolesterol düşüklüğü; erkeklerde %74, kadınlarda ise %53 olarak saptanmıştır. TEKHARF verilerinin değerlerine göre ise erkeklerde %64, kadınlarda %35,5 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda erkeklerde bu oran %42,8 iken, kadınlarda %25,5 saptanmıştır. Bulgularımız önceki prevelans çalışmalarına göre düşük olup, erkek kadın oranı TEKHARF verileriyle uyumludur. Her ne kadar HDL düşüklüğü önceki çalışmalardan daha az olsa da KAH olan ve olmayan gruplar arasında HDL

değerlerinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir. KAH olan hastalarda ort. HDL $43 \pm 12,9$ mg/dl iken KAH olmayanlarda HDL değeri ort. $50 \pm 12,7$ mg/dl olarak saptanmıştır. KAH olan hastalarda düşük HDL oranı %48 olup KAH olmayan hastalarda düşük HDL oranı sadece %21 saptanmıştır. HDL kolesterolün KAH'dan koruyucu özelliği ortaya konulmuştur. Çalışmamızda erkeklerin daha fazla sigara tüketiyor olmaları tüm diğer faktörlere ek olarak sigaranın HDL'yi düşürücü etkisi ile birlikte kardiyovasküler riski arttırdığı aşıkardır.

Framingham Kalp Çalışmasının multivaryant analizlerine göre, hipertrigliseridemi, kadınlarda daha belirgin olmak üzere, kardiyovasküler risk artışı ile ilişkilidir (104,105). Mİ ile başvuran hastaların %30'unda yüksek trigliserid düzeyleri saptanmaktadır (104). Yüksek trigliserid düzeyi olan hastalar genellikle yüksek glukoz değerlerine sahiptirler ve bu hastalarda diğer hastalara göre iki kat daha yüksek diyabet riski bulunmaktadır (104). Trigliserid düzeyinde 89 mg/dL (1 mmol/L)'lik bir artış erkeklerde kardiyovasküler olaylarda %30 kadınlarda %70 artışla ilişkilidir. Kardiyovasküler olaylarda artış LDL kolesterol düzeyi düşüken daha fazladır (105). Bizim çalışmamızda KAH ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KAH olan hastalarda ort. trigliserid düzeyi $201,5 \pm 141$ mg/dl iken KAH olmayan hastalarda ort. trigliserid düzeyi $145,5 \pm 84,2$ mg/dl olarak saptanmıştır.

NCEP ATP III'e göre serum trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dl olması yüksek trigliserid olarak tanımlanmaktadır (6). TEKHARF çalışmasında Türkiye'de trigliserid yüksekliğinin erkeklerde %39,6, kadınlarda ise %29,2 olduğunu belirtmektedir (3). Bizim çalışmamızda erkeklerde trigliserid yüksekliği %51, kadınlarda %40,4 olarak saptanmıştır ve Bu oranlar TEKHARF çalışmasının verilerinden fazladır. NCEP ATP III'e göre trigliserid yüksekliği yapan nedenler arasında başlıca fazla kilolu veya obez olmak ($VKİ > 24,9$ kg/m²), fiziksel inaktivite, karbonhidrattan zengin diyet, alkol tüketimi yer almaktadır (6). Çalışmamızdaki hastaların %72'si fazla kilolu ve obez hasta grubunda bulunmaktadır. DM oranı da genel popülasyonun DM oranından fazladır. Ek olarak hastaların fiziksel aktivite durumları, diyet ve alkol tüketimi gibi özellikleri kaydedilmemiştir. Hastaların trigliserid değerlerinin bu sebeplerle ilişkili olarak yüksek çıktığı düşünülmektedir.

Epidemiyolojik veriler, total plazma kolesterolü ve koroner risk artışı arasında sürekli ve kademeli bir ilişki göstermektedirler (106,107). Çeşitli çalışmalarda kolesterol yüksekliği olan hastalarda kolesterol değerlerinin düşürülmesiyle koroner kalp hastalığının azalması, kolesterolün bu nedensel rolünü göstermiştir. Primer ve sekonder koruma çalışmalarının ele alındığı 38 çalışmayı içeren bir meta analizde serum kolesterolündeki %10'luk düşüşün koroner kalp hastalığı mortalitesinde %15, total mortalitede %11'lik düşüş sağladığı gösterilmiştir (108). LDL'nin yüksek konsantrasyonları da aterosklerozun önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (109,110). Çok sayıda yapılmış çalışmada, artmış LDL kolesterol konsantrasyonları koroner kalp hastalığı insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (111).

Sönmez ve ark'nın (93) KAH olan hastalarda yaptığı bir çalışmada ortalama total kolesterol düzeyi erkeklerde 216 ± 44 mg/dl, kadınlarda 224 ± 43 mg/dl olarak saptanmış tüm olguların %64'ünde $TK \geq 200$ mg/dl olarak saptanmıştır. Aynı hasta grubunda ortalama LDL-K düzeyi erkekte 139 ± 38 mg/dl, kadında 143 ± 38 mg/dl saptanmış, tüm olguların %58'inde LDL-K düzeyi ≥ 130 mg/dl olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda KAH olan erkek hastalarda total kolesterol düzeyi $195 \pm 37,3$, KAH olan kadınlarda total kolesterol düzeyi $214 \pm 51,6$ saptanmıştır. Tüm olguların %51,5'inde total kolesterol ≥ 200 mg/dl saptanmıştır. Bu oran Akgün ve ark.'nın çalışmasında %58 olarak saptanmıştır (112). KAH olan olguların ortalama LDL-K düzeyi erkekte $116,5 \pm 31$ mg/dl, kadında 131 ± 41 mg/dl olarak saptandı. Tüm olguların %36,5'inde LDL-K düzeyi ≥ 130 mg/dl olarak saptandı. Bulgularımız daha önce yapılan çalışmalardaki değerlerden hem total kolesterol hem de LDL kolesterol düzeyleri olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızda iyi bilinen risk faktörleri olan total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile KAH arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızın primer amacı koroner risk faktörleri ile koroner arter hastalığı ilişkisini araştırmak olmadığı için bulgularımız tüm popülasyona genellenemez. Hastalarımız göğüs ağrısı nedeniyle ilk kez anjiyografi yapılacak hastalar olup çalışmamıza Mİ hastaları ve daha önce perkütan koroner girişim veya bypass cerrahisi yapılmış hastalar dahil edilmemiştir ek olarak kötü transtorasik ekokardiyografi penceresi olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır. Çalışmamızda lipid parametrelerini etkileyebilecek statin tedavisi alan hasta sayısı 11 olup bu hastaların 7'sinde KAH tespit edilmemiş, 4 hastada KAH tespit edilmiştir. Bu

oranların istatistiksel iliřkiyi etkilediđi dūřün÷lmemiřtir ancak hastaların kullanmakta olduđu tedaviler tanı esnasında kullandıkları ilaçları içermektedir. Hastaların daha önceden kullanmış olduđu lipid dūřürücü tedaviler de sonuçları etkilemiş olabilir. Tüm bu nedenlerle LDL kolesterol ve total kolesterol ile KAH iliřkisinin etkilenmiş olabileceđini dūřünmekteyiz.

SONUÇLAR

Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve elektif koroner anjiyografi planlanan 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Koroner anjiyografi sonucuna göre bir ve birden fazla ana epikardiyal arterde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlığa sahip hastalar, koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir. Darlığın %50'nin altında olduğu hastalar anlamlı KAH kabul edilmemiş ve kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. İki grup arasında transtorasik EYD vertikal, horizontal ve alansal değerleri karşılaştırılmıştır. KAH ve EYD'nin 3 ölçümü arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.

EYD ölçümlerinin koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkisi incelendiğinde; EYD ölçümlerinin HT ve yaş artışından istatistiksel olarak etkilendiği saptanmıştır. Diğer risk faktörlerinden olan sigara kullanımı, cinsiyet farklılığı, DM ve aile öyküsü ile EYD ölçümleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Antropometrik ölçümlerle EYD değerlerinin ilişkisi incelendiğinde; EYD'nin vertikal, horizontal ve alansal değerlerinin boy uzunluğundan etkilenmediği ancak kilo artışı, bel çevresi artışı ve bel çevresi / kalça çevresi oranlarından istatistiksel olarak etkilendiği saptanmıştır.

EYD'nin horizontal ve alansal değerlerinin kalça çevresi değeri ile istatistiksel olarak korele olduğu, EYD vertikal değerinin kalça çevresinden etkilenmediği saptanmıştır.

Hastalar, VKİ gruplarına göre obez, fazla kilolu ve normal olarak üç gruba ayrılmışlardır. EYD'nin üç ölçüm değeri ile gruplar arası farklılıklar incelendiğinde; EYD vertikal ölçüm değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. EYD horizontal değerleri ile normal-fazla kilolu ve normal-obez gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış, EYD alansal değerleri de normal-obez gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

EYD'nin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; EYD ölçümlerinin, açlık glukoz, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve hemoglobin değerlerinden istatistiksel olarak etkilenmediği saptanmıştır.

Çalışmamızda dahil edilen hastalar, KAH olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış olup bu iki grup arasındaki farklılıklara bakılmıştır. Anlamli KAH ile klasik KAH risk faktörleri ilişkisi incelendiğinde erkek cinsiyet, yaş artışı ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Diğer risk faktörlerinden DM, HT ve aile öyküsü ile KAH arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Antropometrik ölçümlerle KAH ilişkisi incelendiğinde, sadece bel çevresi / kalça çevresi oranının, KAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılığı saptanmış, diğer ölçümlerden boy, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile KAH arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Lipid değerleri ile KAH olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında, HDL düşüklüğünün ve trigliserid yüksekliğinin KAH ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Total kolesterol, LDL ve KAH arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer biyokimyasal parametrelerden açlık glukoz ve hemoglobin değerleri ile KAH arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda elde edilen bu bulguların sonucunda;

1. EYD vertikal, horizontal ve alansal değerleri ile KAH arasında anlamlı ilişki olmasına rağmen EYD vertikal ölçümünün kalça çevresi değerlerinden etkilenmemesi ve VKİ grupları arasında EYD vertikal değerleri açısından anlamlı farklılığının bulunmaması, VKİ artmış olan hastalarda KAH öngördürücüsü olarak EYD vertikal ölçüm değerinin EYD horizontal ve alansal değerlerine göre daha üstün olabileceğini düşündürmektedir.
2. EYD vertikal ölçümlerinin VKİ grupları arasında anlamlı farklılık göstermemesi, ancak EYD horizontal ve alansal ölçümlerinin VKİ grupları arasında anlamlı farklılıklar göstermesi, viseral yağlanmanın

göstergesi olarak, EYD horizontal ve alansal ölçümlerinin EYD vertikal ölçümlerine göre daha değerli olabileceğini göstermektedir.

3. Daha önceki EKO çalışmalarında (8,21,22) sadece EYD vertikal değeri KAH öngördürücüsü olarak kullanılmış olup bizim çalışmamızda vertikal ölçüm yöntemine ek olarak yeni ölçüm metodları olarak EYD'nin horizontal ve alansal değerlerinin de bu amaçla kullanılabilirliği araştırılmıştır. Çalışmamızda KAH'ı öngörmede yeni bir risk faktörü olarak tanımlanabilecek, viseral yağlanmanın bir göstergesi olan ve koroner arterlerle yakın ilişkisi nedeniyle koroner arterlerdeki patolojilerden etkilenebilen epikardiyal yağ dokusunun transtorasik ekokardiyografi ile vertikal, horizontal ve alansal ölçüm değerlerinin KAH'ı öngörmede kullanılabilceği gösterilmiştir.
4. Çalışmamızda yeni bir ölçüm tekniği olarak kullanılan EYD horizontal ve alansal değerleri ile ileride yapılacak yeni çalışmalarda bu verilerin doğruluğu ve tutarlılığının teyit edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

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.
2. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglyserides and total cholesterol in ischaemic heart disease. Br Med J 1989; 298: 998-1002.
3. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı.Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. LaleTokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
4. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR , isolated in acute respiratory tract infection. NEJM 1986; 315: 161-168.
5. Noto TJ, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 24(2): 75-83.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;13:1.
13. Chalidakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, HristovaMG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004;146:279-89.
14. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4620-7.

15. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:268-74.
16. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:810-5.
17. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29:251-5.
18. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009;41:227-31.
19. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1443-50.
20. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research* 2009; 41(12): 855-60.
21. 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.

22. 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(2):354-359.
23. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijs 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.
24. Yong HS, Kim EJ, Seo HS, Kang EY, Kim YK, Woo OH, Han H: Pericardial fat is more abundant in patients with coronary atherosclerosis and even in the non-obese patients: evaluation with cardiac CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26:53-62.
25. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S et.al: Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157:203-209.
26. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.
27. 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.
28. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5
29. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook ,Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. 3th Edition. 2005; 687-781
30. Mayo Clinic Cardiology Review Joseph G. Murphy , MD. The Endothelium Second Edition. 2001; 99-106

31. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J*. 1999; (supp T): T19-T26
32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9
33. Vallance P, Chan N Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001;85:342-356
34. 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
35. 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
36. Diabetes mellitus çalışma grubu.beşinci basım. Diabetes mellitus ve komplikasyonları tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2011. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Ankara. 2011. s. 15.
37. Grasso AW, Lipid dışı kardiyovasküler risk faktörleri (çeviri: C. Şabanoc). Atalar E. Üçüncü basım, Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabın'da. Ankara: Güneş kitabevleri; 2010.s. 578-96
38. Hamdy O, Porramatikul S, Ozairi EA. Metabolic obesity: The paradox between visceral and subcutaneous fat. *Current Diabetes Reviews*, 2006; 2(2):3.
39. Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? *Eur Heart J* 2001; 22:10-1.
40. 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
41. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32, 1769–1818

42. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
43. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart association Task Force on risk reduction. *Circulation* 1997; 96: 3242-3247
44. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109
45. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants 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
46. 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
47. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987;45:75
48. 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
49. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419
50. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Engl J Med* 1988; 319: 1365
51. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380:219.

52. Van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, et al. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med* 2012; 172:494.
53. Kodama S, Saito K, Tanaka S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301:2024.
54. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007; 153(6): 907-17.
55. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85.
56. J.A. Wisneski, E.W. Gertz and R.A. Nease et al., Myocardial metabolism of free fatty acids, *J Clin Invest* 1987; 79; 359–366
57. R.H. Nelson, A. Prasad and A. Lerman et al., Myocardial uptake of circulating triglycerides in non-diabetic patients with heart disease, *Diabetes* 2007; 56 :527–530.
58. 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
59. Iacobellis G, Willens HJ, Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(12): 1311-9.
60. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008; 40(7): 442-5.
61. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3611.
62. 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.

63. 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.
64. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004; 94(8): 1084-7.
65. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(10): 1679-84.
66. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 549-55.
67. 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.
68. 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
69. 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
70. Reiner L, Mazzoleni A, Rodriguez FL. Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch Pathol* 1955;60:369-73
71. Corradi D, Maestri R, Callegari S, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313-6
72. Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 2003;11: 304–310

73. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43: 490–499.
74. 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
75. Janik M, Hartiage G, Alexopoulos, Mirzoyev Z, McLean DS, Arepalli CD et al. Epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcium to predict. *J Nuc Cardiol* 2010; 17(5): 841-7
76. Lohn M, Dubrovska G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *Faseb J* 2002;16:1057-63.
77. 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]
78. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol* 2008;128:424-6.
79. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:876-82.
80. 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.
81. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, Berman DS et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):223-30. Epub 2011 Oct 2.

82. Silaghi AC, Poantă L, Valea A, Pais R, Silaghi H. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *Med Ultrason*. 2011 Mar;13(1):15-20.
83. Yazıcı D, Özben B, Yavuz D, Deyneli O, Aydın H, Tarcin Ö, Akalın S. Epicardial adipose tissue thickness in type 1 diabetic patients. *Endocrine*. 2011 Oct;40(2):250-5. Epub 2011 May 8.
84. 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.
85. Borkan GA, Norris AH. Fat redistribution and the changing body dimensions of the adult male. *Hum Biol* 1977; 49: 495 – 514.
86. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of bodyfatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996;143: 228 – 239.
87. 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.
88. EUROASPIRE: A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997;18:1569-82
89. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952
90. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-

based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 21-29

91. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, et al. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 559-566

92. Aygül N, Özdemir K, Abacı A, et al. Prevalence of risk factors of ST segment elevation myocardial infarction in Turkish patients living in Central Anatolia. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:3-8

93. Sönmez K, Akçay A, Gençbay, Akçakoyun M, Demir D, Elönü OH, et al. Prevalence of risk factors in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 191-198

94. Wolk R, Berger P, A risk factor for unstable angina and myocardial infarction inpatients with angiographically confirmed coronary arter disease. *Circulation* 108: 2206-2211. 20032006

95. Rubinshtein R, David A. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 97: 1277-1280.

96. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007 Apr;28(7):850-6. Epub 2007 Apr 2.

97. Willett WC. Anthropometric measures and body composition. *Nutritional Epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1998. p244–272.

98. Seidell JC, Han TS, Feskens EJ, Lean ME. Narrow hips and broad waist circumferences independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1997;242:401–406.

99. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:315–321.

100. Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923–929.
101. Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res* 2001;9:644–646.
102. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res* 2004;12:482–487.
103. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36; 839-859
104. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988;4(suppl A):5A-10A.
105. Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2002;4:488-493.
106. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823.
107. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829.
108. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946
109. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269:3015.

110. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The Expert Panel. Arch Intern Med 1988; 148:36.

111. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. Circulation 1990; 81:1721.

112. Akgün G, Onat A, Enar R, Alp N: Türkiye'de koroner kalp hastalığı tedavi kalıpları çalışması. Türk Kardiyol Dern Arş 2000; 28:274-81.