



T. C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

EPİKARDİYAL YAĞ DOKU ALANI İLE KORONER  
ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İnan KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

HATAY-2011

T. C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

EPIKARDİYAL YAĞ DOKU ALANI İLE KORONER  
ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İnan KORKMAZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ali BALCI

HATAY

2011

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel katkılarıyla bana yardımcı olan, tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, tez danışmanım ve hocam, sayın Doç. Dr. Ali BALCI ‘ a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince hoşgörü ve sabırla her konuda daima destek gördüğüm, hem mesleki hem de sosyal ve kültürel yönden gelişimimde büyük katkıları bulunan sayın hocam Doç. Dr. Sinem KARAZİNCİR ‘ e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Mustafa Kemal Üniversitesi TIP Fakültesi eski Dekanı saygı değer hocam Prof. Dr. Ertuğrul EĞİLMEZ ‘ e, bilgilerini esirgemeyen ve eğitimime katkıda bulunan sayın hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ramazan DAVRAN ve Yrd. Doç. Dr. Hanifi BAYAROĞULLARI ‘ na en içten dileklerle teşekkür ederim.

Aynı ekibin parçası olmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum tüm Arş. Gör. Dr. arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm radyoloji teknikeri ve radyoloji personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeği bulunan sevgili annem Aysel KORKMAZ’a, babam Abdullah KORKMAZ’a, kardeşim Bengül KORKMAZ’a, her zaman yanımda yer alan tüm dostlarıma ve sevgili eşim Alev KORKMAZ’a minnet ve teşekkür ederim.

## ÖZET

Çalışmamızda epikardiyal yağ doku miktarı ile koroner ateroskleroz ve obstrüktif koroner arter hastalığı gelişimi arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmada Mayıs 2009 – Eylül 2011 tarihleri arasında Kardiyak BT Anjiyografi tetkiki için başvuran 40 hastanın (23-80 yaş aralığında, 30 erkek, 10 kadın) görüntüleri kullanıldı. Hastaların epikardiyal yağ doku alanı ve total kalsiyum skor değerleri ölçüldü. Tüm hastalara obstrüktif koroner arter hastalığı yönünden inceleme yapıldı. Epikardiyal yağ doku alanları sol ana koroner arter düzeyinden ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS programı ile analiz edildi.

13 hastada Ca skor pozitifliği ve 18 hastada koroner arter stenozu tespit edildi. Epikardiyal yağ doku alanı ile yaş ve total kalsiyum skoru arasında bağımsız ilişki saptandı( yaş:  $p=0,003$ , total Ca skoru:  $p=0,020$ ). Yaptığımız ölçümler ve istatistiksel analiz sonucunda, Ca skor pozitifliği ( $p=0,017$ ) ve koroner arter stenozu ( $p=0,019$ ) bulunan hastaların epikardiyal yağ doku alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç olarak, epikardiyal yağ doku artışının koroner arter stenozu ve koroner arterlerde kalsifik-aterosklerotik değişikliklerin gelişiminde etkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca epikardiyal yağ doku miktarının hesaplanmasında sol ana koroner arter düzeyinden tek kesit alan ölçümünün, daha kolay ölçüm yapılabilmesi nedeniyle total epikardiyal yağ doku hacim hesaplamalarına iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Epikardiyal yağ doku alanı, Koroner Arter Hastalığı, 64-ÇKBT

## ABSTRACT

In our study, it was aimed to investigating the correlation between the quantity of epicardial adipose tissue with the development of coronary atherosclerosis and coronary artery disease.

In this retrospective research we used 40 patients images (age range 23-80, 30 males, 10 females) who referred to our clinic at the time period of May 2009-September 2011. The area of epicardial adipose tissue and total calcium score values were measured. All the patients were examined for obstructive coronary artery disease. Epicardial adipose tissue areas were measured in the level of the left main coronary artery. The data obtained were analyzed with SPSS program.

13 patients were found positive for Ca score and coronary stenosis was dedected in 18 patients. There is independent correlation between the area of epicardial adipose tissue and; age and total calcium score (age:  $p=0.003$ , total calcium score:  $p=0.020$ ). Based on results and statistical analysis, the area of epicardial adipose tissue was found statistically significant among the patients, who have positive Ca score ( $p=0.017$ ) and coronary artery stenosis ( $p=0.019$ ).

As result, based on the outcomes of this study, it can be concluded that the increase of epicardial adipoz tissue has significant impact on occurence of coronary artery stenosis and calcific-atherosclerotic changes. Also, for the calculation of epicardial adipose tissue quantity, the measurement of cross section area from left main coronary artery surface is a good alternative to have an easiness of measurement as well as total volume of epicardial adipose tissue.

**Key Words:** Epicardial fat area, Coronary artery disease, 64-MDCT

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>v</b>
<b>RESİMLER.....</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar.....</b>	<b>viii</b>
<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1.Ateroskleroz Patogenezi.....	3
2.2.Anatomi.....	5
2.3.Epikardiyal Yağ Dokunun Biyokimyasal Özellikleri ve Adipokin Üretimi.....	9
2.4.Klinik ve Radyolojik Değerlendirme.....	14
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>17</b>
3.1.Çalışma Vakaları.....	17
3.2.Görüntüleme yöntemleri.....	18
3.3.İstatistiksel Analiz.....	22
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>22</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>34</b>
<b>7.KAYNAKLAR.....</b>	<b>35</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

KAH	Koroner Arter Hastalığı
64 ÇKBT	64 kesit Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EKYD	Epikardiyal Yağ Doku
LDL	Low density Lipoprotein
SMV	Stromal Vasküler Matriks
IL	İnterlökin
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör alfa
VEGF	Vasküler Endotelya Growth Faktör
MCP-1	Monosit Kemoatraktiv Protein
SA A1	Serum Amiloid A1
$\beta$	Beta
UCP-1	Uncoupling Protein
PAİ	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
MR	Manyetik Rezonans
kV	kilovolt
mA	miliamper
mAs	miliampersaniye
ms	milisaniye
ml	mililitre
mg	miligram
mm	milimetre
MİP	Maximum Intensity Projection
EFA	Epicardial Fatty Area
EKG	Elektro Kardio Grafi
Ca	Kalsiyum
3D	3 boyutlu görüntüleme
HT	hipertansiyon
LM	Sol Ana Koroner Arter

LAD	Sol Anterior Desenden Arter
Cx	Sirkümfleks Arter
RCA	Sağ Koroner Arter
RV	Sağ Ventrikül



## RESİMLER

<b>Resim 1</b>	: Aterom plağı oluşumu ve büyümesi.....	4
<b>Resim 2</b>	: MDBT kesitinde sol anterior desenden arter çevresindeki epikardiyal yağ doku.....	5
<b>Resim 3</b>	: Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü.....	7
<b>Resim 4</b>	: Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü.....	8
<b>Resim 5</b>	: Kalbin ön yüzünde epikardiyal yağlanma.....	11
<b>Resim 6</b>	: Epikardiyal yağın potansiyel fizyolojik rolü.....	13
<b>Resim 7</b>	: Kalınlaşmış yağ doku'nun ekokardiografik görüntüsü.....	16
<b>Resim 8</b>	: Koroner kalsiyum skorlama.....	18
<b>Resim 9</b>	: Koroner arter curved referance görüntüsü.....	19
<b>Resim 10</b>	: Kardiyak 3 boyutlu (3D) görüntü.....	20
<b>Resim 11</b>	: Epikardiyal yağ doku ölçümü.....	21
<b>Resim 12</b>	: Normal kalibrasyonda koroner arter curved ve 3D görüntüleri.....	23
<b>Resim 13</b>	: LAD' de multiple sayıda kalsiyum plağı, aynı hastanın epikardiyal yağ alanı ölçümü.....	25
<b>Resim 14</b>	: Koroner arter stenozu ve kalsiyum skor (+)'liği bulunan hastanın görüntüleri.....	27
<b>Resim 15</b>	: LAD 'de kalsifik aterom plaklarına bağlı lümende belirgin düzensizlik ve darlıklar, aynı hastanın epikardiyal yağ ölçümü.....	28
<b>Resim 16</b>	: Cx' te lümende hafif-orta derecede darlığa neden olan non-kalsifik (yumuşak) plak formasyonu.....	29

**TABLolar**

<b>Tablo 1 :</b> Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein olmayan faktörler.....	10
<b>Tablo 2 :</b> Epikardiyal yağ dokunun bilinen ve tahmin edilen Fonksiyonları.....	16

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

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. Koroner arter hastalığı (KAH) Amerika Birleşik Devletlerindeki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir(1).

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre -erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında- 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozis, toplam hastalık yükünün en önemli küresel sebebi olmaya devam edecektir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol almaktadır.

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 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5,2, kadınlarda binde 3,2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü % 42,5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu % 24'lük oranda kanser ve % 12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlenmektedir(2).

Koroner aterosklerozun bilinen etmenlerinden olan koroner arter kalsifikasyonu, vasküler duvarda ileri derece enflamasyon ve proliferatif değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır(3,4,6,14).

Bölgesel yağlanmanın istenmeyen metabolik ve kardiovasküler risk profilinin oluşumunda önemli bir etkiye sahip olduğu kabul edilmekte ve yeni vakalarla desteklenmektedir. Bu yüzden, iç organlardaki yağlanma artışı, günümüzde metabolik

sendrom olarak adlandırılan durumu tanımlayıcı karakteristik özellik olarak görülmektedir(7,15).

Yağ dokunun geniş lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ oluşu yağ dokusu ile ilgili araştırmaların artmasına neden olmuştur(9,15). İlginin çoğu karın içi viseral yağlanmanın önemine yönlendirilmiş olsa da mediastinal ve epikardiyal bölgelerdeki bir takım ekstraabdominal viseral yağ depoları üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır(10). Günümüzde yapılan birçok çalışmada viseral yağlanma ( epikardiyal yağ dokusu dahil olmak üzere ) ile metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı arasında bir paralellik olduğu gözlenmiştir. Visseral abdominal obezite, her biri kardiyovasküler hastalık için artmış risk oluşturan; bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve metabolik risk faktörleri gibi metabolik anomalilerle ilişkilidir(11,13,65).

Son yıllarda, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu kabul edilmektedir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ekokardiografi ve ÇKBT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak epikardiyal yağ doku artışı ile koroner ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ve epikardial yağ volümü ile perivasküler yağ doku artışının koroner arter stenozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(5). Epikardiyal yağ doku ölçümünde ekokardiografi kullanımı, sağ ventrikül serbest duvar yağ doku kalınlığının ölçülememesi nedeniyle kısıtlılık yaratmaktadır(8).

Çalışmamızda arşivimizde bulunan ve Kardiyak BT Anjiyografi tetkiki yapılmış 40 hastanın epikardiyal yağ doku miktarı ile koroner kalsiyum skor değeri ve obstrüktif koroner arter hastalığı gelişimi arasında ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

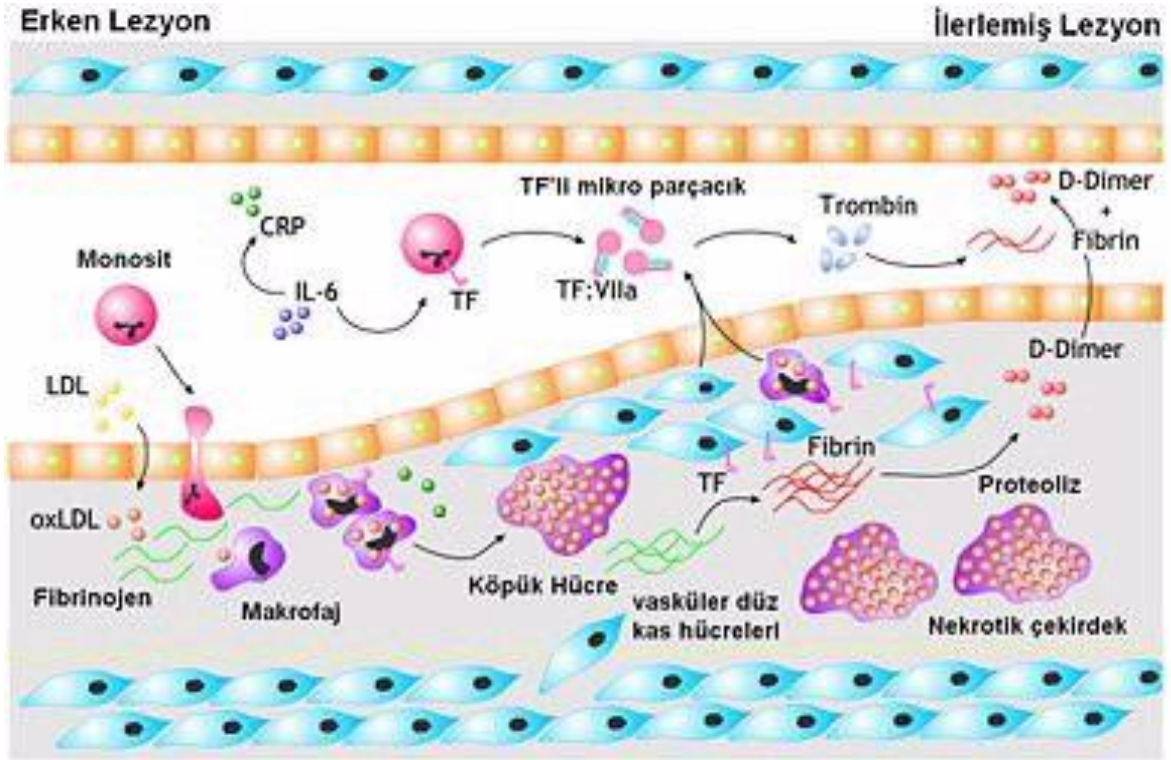
### 2.1 ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan 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(16). Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır(28). En sık koroner arterler, internal karotis arterler ve abdominal aort etkilenirken bazı arterlerin ise aterosklerozdan çok az veya hiç etkilenmediği bilinmektedir. Örneğin internal mammarian arter aterosklerozdan çok az etkilenen bir atardamardır(24).

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(19). Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi, aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Gevşeme ile kasılma, antitrombojenite ile protrombojenite ve antiproliferasyon ile proliferasyon arasındaki denge bozulur(59).

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- $\beta$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$  gibi sitokinler, endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olmanın

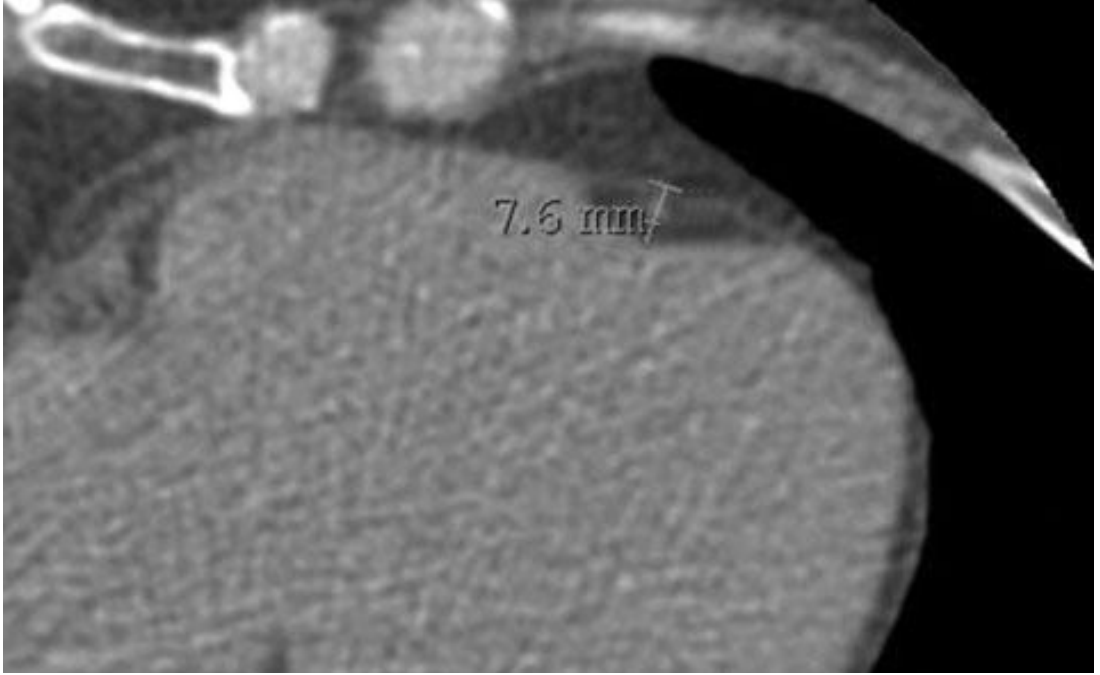
yanısına, protrombojenik bir özellik de verirler(54). Bu değişiklikler endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstrüksiyona, bu bölgenin trombositleri çağırmasına, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olurlar(22). En erken damar cidarında yağlı izler (fatty streak) oluşup, daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombüs gelişimine yol açan fissür, ülserasyon, endotel disfonksiyonu, anevrizma ve sekonder kalsifikasyon gelişimidir. Bunlara bağlı olarak ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozuklukları gelişir(16).



**Resim 1:** Aterom plağı oluşumu ve büyümesi

## 2.2 Anatomi

İnsan anatomisinde epikardiyal yağ dokusu, kalbin farklı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir. En fazla izlendiği yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden myokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır (23). Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. Epikardiyal yağ dokusu koroner arterler tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir(87). Yapılan çalışmalarda bazı türlerde çok az miktarda epikardiyal yağ doku izlenmekle birlikte bazı türlerde hiç yağ tabakası bulunmamaktadır.

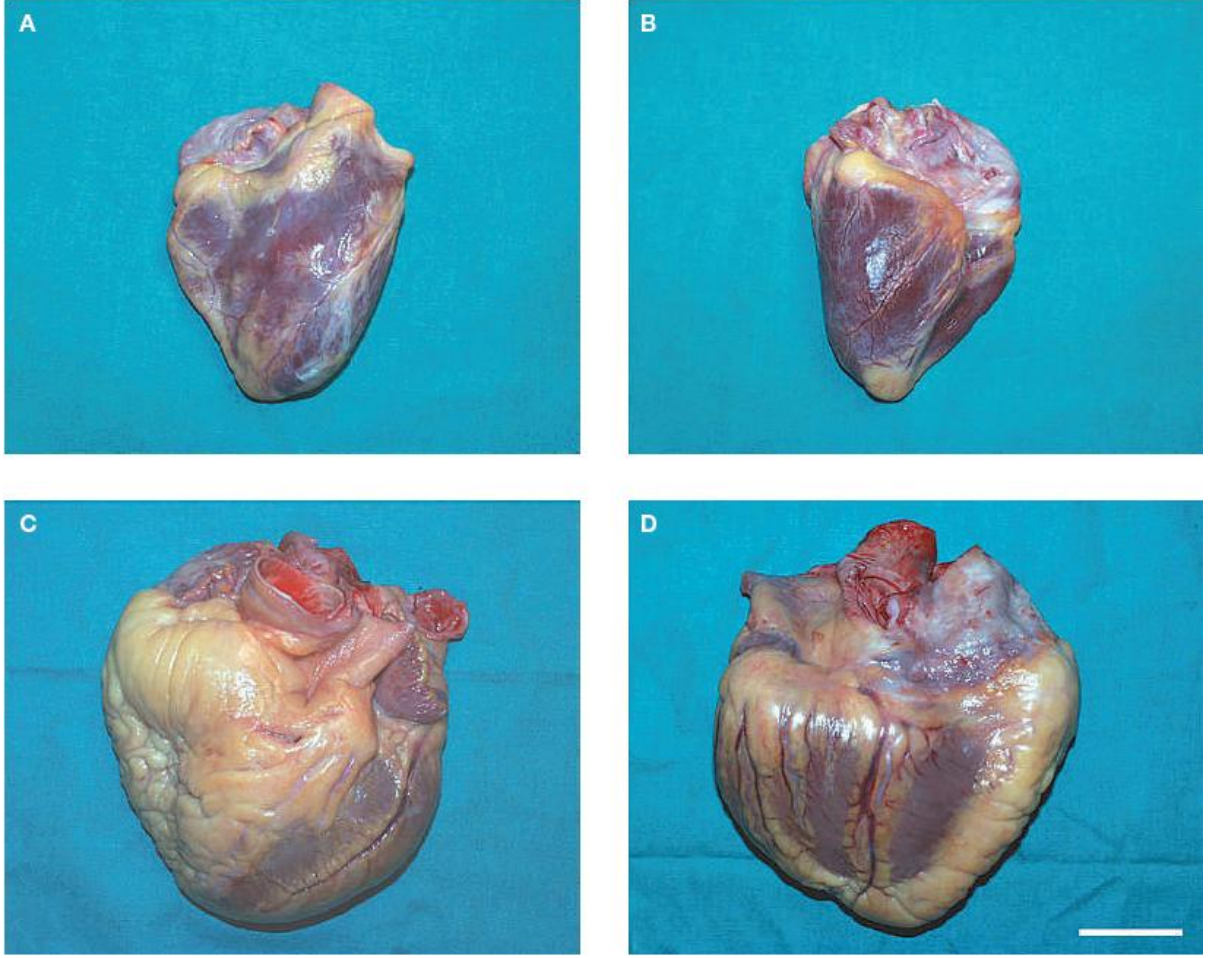


**Resim 2:** MDBT kesitinde sol anterior desenden arter çevresindeki epikardiyal yağ doku.(3)

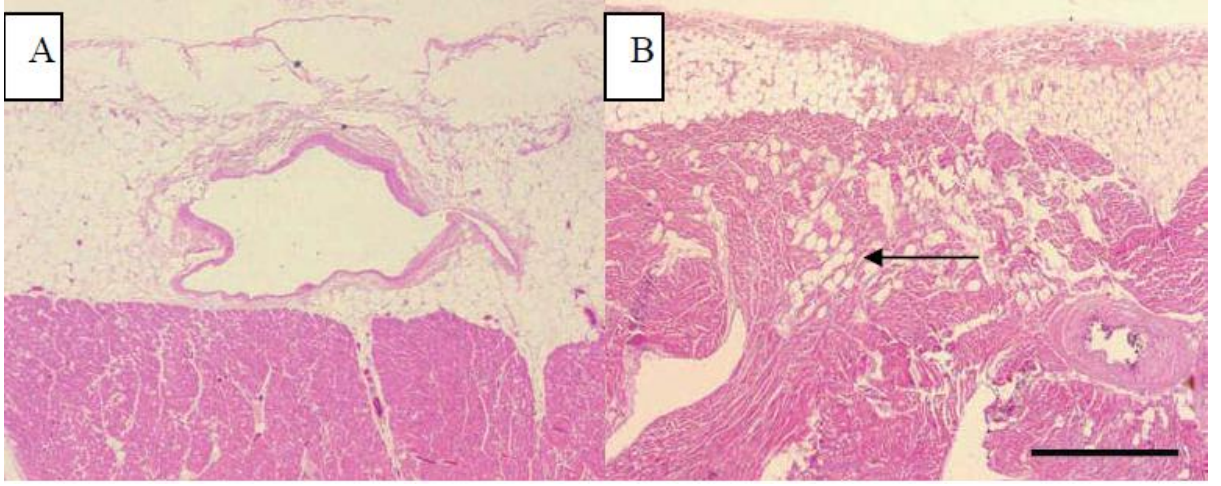
Bazı türlerde epikardiyal yağ dokusunun bulunmaması, bu dokunun kalbin mekanik fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir. Benzer şekilde, kalbin künt travmaya karşı mekanik olarak korunmasında epikardiyal yağların etkisinin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Embriyogenezis sırasında epikardiyal ve intraabdominal yağ dokuları kahverengi yağ dokusundan gelişmektedir(26). Erişkin kalbinde, tamamen diferansiye olmuş beyaz yağ dokusu interventriküler ve atriyoventriküler oluklarda bulunur ve apekse kadar uzanır. Ayrıca subendokardiyal düzeyde atriumların serbest duvarında ve iki uzantısında da küçük yağ doku alanları bulunmaktadır. Epikardiyal yağ dokusu arttıkça ventriküller arası alanı doldurmakta, bazen de tüm epikardiyal yüzeyi kaplamaktadır. Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarda uzanır. Özetle, kalbin yağ ve kas içeriği arasında fonksiyonel ve anatomik bir ilişki olduğu görülmektedir(25).





**Resim 3:** Epikardiyal yağ dokusunun makroskopik görünümü ( **A** ) Normal kalbin anterior görünümü ( **B** ) Normal kalbin posterior görünümü ( **C** ) Hipertrofik kalbin anterior görünümü ( **D** ) Hipertrofik kalbin posterior görünümü. (25)



**Resim 4:** Epikardiyal yağ dokusunun mikroskopik görünümü ( **A** ) Sol ventrükülde epikardiyal tabakanın mikroskopik görünümü ( **B** ) Sağ ventrükülde epikardiyal tabakanın mikroskopik görünümü. Matür adiposit kümeleri ok ile gösterilmiştir. (25)

Bu yağ ve kas içeriği aynı koroner kanlanmayı paylaşır. Mikroskopik olarak epikardiyal yağ doku büyük çoğunlukla adiposit olmak üzere ganglionlardan, sinir hücrelerinden ve enflamatuvar hücrelerden oluşur. Epikardiyal yağın vaskülarizasyonu koroner arter dallarındandır. Epikardiyal ve perikardiyal yağ dokuları embriyolojik olarak birbirinden farklıdır. Epikardiyal yağ mezodermden köken alırken, perikardiyal yağ primitif torasik ektodermden köken alır(27).

Marchington ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 12 çeşit vahşi ve evcil hayvanda epikardiyal yağ kütlesi ile diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır(26). Bu bulgu insanlardaki otopsi (25), ekokardiyografi(17,29), manyetik rezonans görüntüleme(31,49) bulgularıyla paralellik göstermektedir ve epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade viseral yağlanmayla ilişkisi olduğunu akla getirmektedir.

Bir otopsi çalışmasında Corradi ve ark. 117 insan kalbi kullanarak 13 normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal ve epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sol, sağ ve her iki ventrikül toplam yağ ağırlıkları hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla

bulunmuş olsa da iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Corradi ve arkadaşları her ventrikülde belli bir yağ/kas oranının, iskemi ve hipertrofiye etkilenmediği sonucunu çıkarmışlardır(32,33).

Iacobellis ve arkadaşları herhangi bir kardiyak hastalığı bulunmayan 60 sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografik ölçümlerde epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğu göstermişlerdir(32). Otopsi ve ekokardiyografi bulguları, kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının epikardiyal yağ kütlelerinde orantılı bir artışla ilişkili olduğunu kuvvetle desteklemektedir.

### **2.3 Epikardiyal Yağ Dokunun Biyokimyasal Özellikleri ve Adipokin Üretimi**

Epikardiyal yağ dokusunu incelerken öncelikle adipoz dokunun patofizyolojisinde gözden geçirmek gerekmektedir. Son yıllarda metabolik sendrom üzerine yapılan sayısız çalışmalar ışığında artık yağ dokusunun kendi adipositlerinde çeşitli sitokin, interlökin ve hormon benzeri etki yapan salgılarının olduğu bilinmektedir(34,35,36). Yağ dokusu hücre sayısı ve büyüklüğü bakımından yaşam boyu, enerji ihtiyacı ve tüketimine bağlı, sürekli hacim değişkenliği gösteren bir dokudur(37,38,39,40). Yağ hücreleri enerji depolama ve salgılama sürecinde bu fonksiyonlar için çok karışık sistemler tarafından idare edilir(37,39). Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir.

Yağ dokusu, enerji metabolizmasına son derece etkili, vasküler, immünolojik ve enflamatuvar cevaplara neden olan birçok biyoaktif molekülün kaynağıdır(25). Bu faktörlerin çoğu sitokin benzeri özellikler içerir ve bu faktörleri tanımlamak için ‘adipokinler’ ismi kullanılır. Adipokinler, bozulmamış yağ dokudan salınan ve adiposit, preadiposit, makrofaj, lenfosit, endotelyal hücre, mast hücresi, bazofil ve fibroblast içeren hücrelerin karışımından oluşmuş hormon, sitokin ya da kemokin olarak tanımlanabilir(32). Yağ dokusunun adiposit olmayan kısmı için stromal vasküler matriks (SVM) terimi kullanılır.

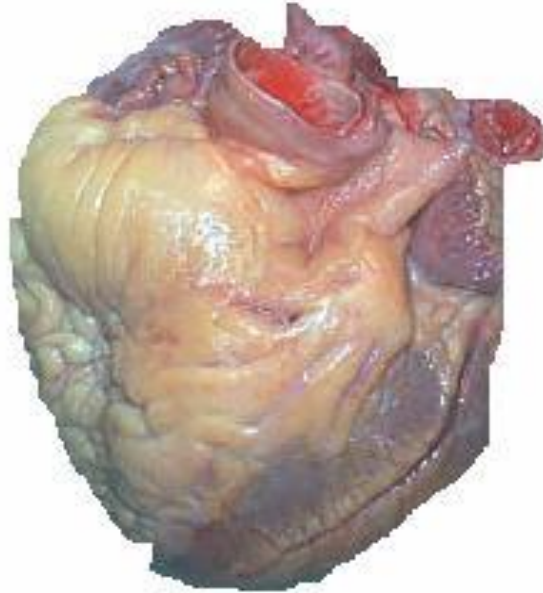
**Tablo 1:** (41)**Beyaz yağ dokusu tarafından üretilen ve salgılanan protein ve protein olmayan faktörler**

<b>Salgı Ürünleri</b>	<b>Biyolojik Etkileri</b>
Leptin	Vücutun enerji stokları hakkında santral sinir sistemini bilgilendirir
Adiponektin	İnsüline duyarlılığı artırır, anti inflamatuardır ve atheroskleroz progresyonunu hafifletir
Rezistin	İnsülin rezistansını artırır
TNF - $\alpha$	Lipolitik aktivite gösterir, enerji harcamasını artırır ve insülin duyarlılığını azaltır
İnterlökin - 6	Proinflamatuvar, lipolitik etkiye sahiptir ve insülin duyarlılığını azaltır
Adipsin	Alternatif kompleman metabolik yollarını aktive eder
Asilasyon Stimulating Protein (ASP)	Beyaz yağ dokusunda triaçilgliserol sentezini stimüle eder
Anjiteninojen	Anjiotensin - II' nin prekürsörüdür, arteriyel kan basıncının düzenlenmesini sağlar
Plazminojen Aktivasyon İnhibitör - 1 (PAI1)	Plazminojen aktivasyonunu durdurur, fibrinolizi bloke eder
Visfatin	Öncelikli olarak visseral yağ dokusundan üretilerek insülinin etkilerini taklit eder
Doku Faktörü	Koagülasyon kaskadını başlatır
VEGF	Beyaz adipöz dokuda vasküler proliferasyonu stimüle eder
Monobütirin*	Vazodilatör ve yeniden vasküler yapılanmaya indükleyici eder
Transforming Growth Factor - $\beta$	Preadiposit proliferasyonu ve farklılaşması, adiposit apoptozu gibi prosesleri düzenler,
Insulin Like Growth Factor - 1	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır
HGF (Hepatocyte growth factor)	Yağ hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasının uyarır
MIF (Macrophage migration inhibitory factor)	Parakrin etki yoluyla immünite düzenleyici etki gösterir
LLP (Lipoprotein Lipaz)†	Lipoprotein triaçilgliserollerinde hidroliz etkili enzimatik aktivite gösterir
CETP(Cholesterol ester transfer protein)†	Lipoproteinler arasında kolesterol esterlerini transfer eder
Apo - E †	Lipoproteinlerin protein komponenti
Prostaglandinler*	Birçok hücresel işlemi düzenlerler (kan pıhtılaşması, gastrik asit salgılanması vb)
Östrojenler*	Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda östrojenin birincil kaynağıdır
Apelin	Biyolojik etkisi açık değil ancak enerji depolanması üzerinde kontrol özelliği vardır

\* Protein olmayan salgı ürünleri † Hormonal etkileri olmayan proteinler

IL1, IL6, IL8, IL10, TNF- $\alpha$ , resistin ve VEGF primer olarak SMV'den salgılanırken kemokinler, MCP-1, makofaj migrasyon inhibitör faktör ve SA A1 ve SA A2 proteinleri büyük ölçüde adipositlerden üretilir(32). Yağ dokudaki adipositlerin ilk görevi enerji alımının fazla olduğu durumlarda yağı enerji olarak depolamak ve gerektiğinde serbest yağ asidi olarak salgılamaktır. Ek bir fonksiyon olarak visseral abdominal yağ doku ve subkutan abdominal yağ doku içerisindeki adipositler obezite sırasında trigliseritler ile hipertrofiye uğradıklarında TNF- $\alpha$  ve MCP-1 salgılamakta, 2 yağ deposu arasında makrofaj sayısı artmakta ve sonuç olarak enflamatuvar bir dokuya dönüşüm olmaktadır(42).

Epikardiyal yağ dokunun diğer visseral yağ depolarından birincil farkı daha fazla yağ asidi salgılayabilmesi ve depolayabilmesidir. Epikardiyal yağ dokusu artışı kalbin genel olarak anterior yüzünde ve RV duvarında oluşmaktadır(25). Myokardın ön yüzünde epikardiyal yağ doku tarafından örtülen koronerler görünmez hale gelmektedir (Resim 5).



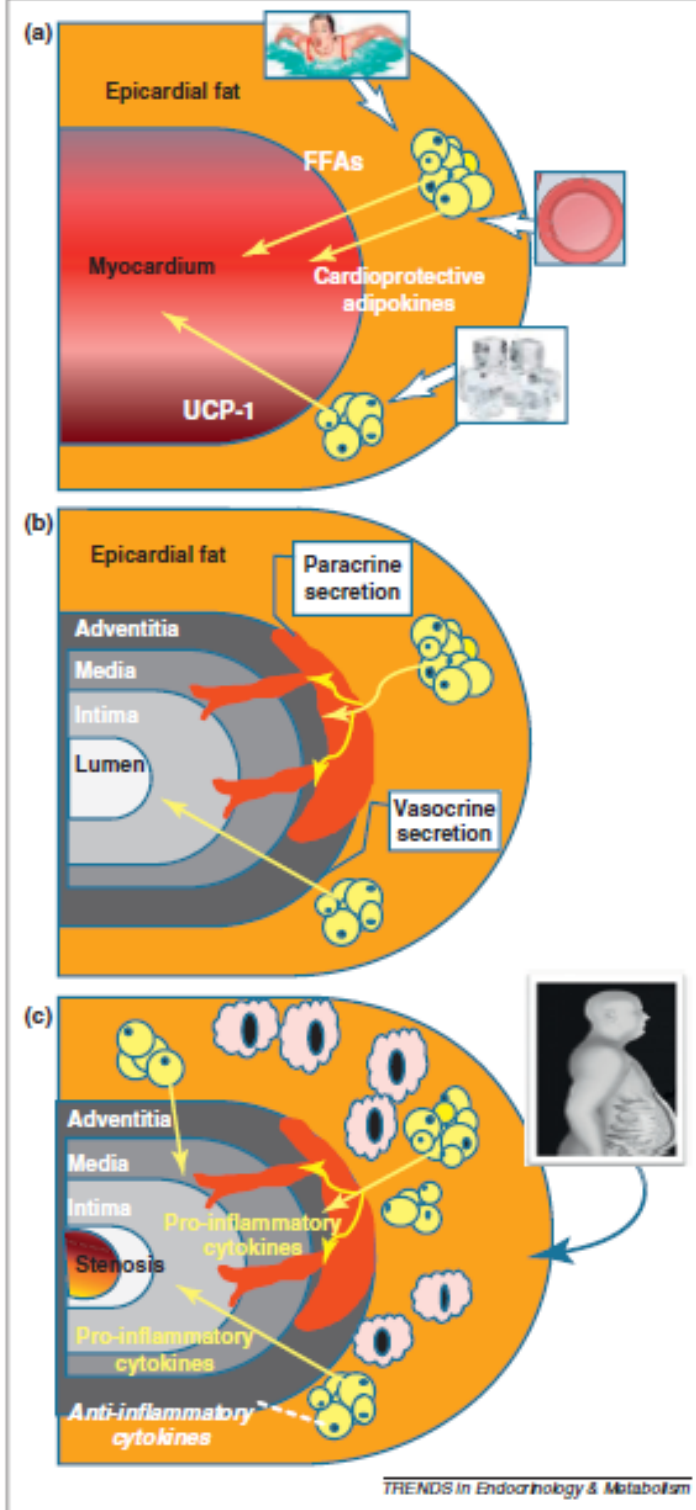
**Resim 5:** Kalbin ön yüzünde epikardiyal yağlanma

Myokard koroner arteriyel kandaki yağ asitlerini metabolize etmektedir ve bu yağ asidi oksidasyonu kalp için gerekli enerjinin %50-70'ini karşılamaktadır. Bu yüzden epikardiyal yağ, yüksek düzeydeki yağ asitlerine karşı kalbi korumak için ve myokarda enerji sağlamak için bir tampon görevi görmektedir (27).

Mazurek ve ark. elektif koroner bypass greftleriyle yaptıkları bir çalışmada epikardiyal yağ dokunun yüksek oranda enflamatuar mediatör yaydığını tespit etmişlerdir. Epikardiyal yağ dokusu, subkutan yağ dokuya göre belirgin yüksek oranda kemokin (monosit kemotaktik protein 1) ve IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF- $\alpha$  gibi çeşitli enflamatuar sitokinleri salgılamaktadır. Sonuçlara dayanarak Mazurek ve ark. adipositten türemiş TNF- $\alpha$ 'nın otokrin bir yol ile insülin reseptörlerine yanlış sinyal gönderdiğini ve lipolizin arttığını ileri sürmüşlerdir. Sonradan artan bu esterlenmemiş yağ asitleri periferel yağ ve kas dokuda, karaciğerde ve kalpte insülin direncine neden olabilmektedir(43).



Resim 6: (27)



a) epikardiyal yağın potansiyel fizyolojik rolü: yüksek metabolik ihtiyaçta myokarda enerji olarak yağ asitleri sağlamakta, soğuk maruziyetinde termojenik protein olan UCP-1 salgılamakta, normal sirkülasyonda kalp koruyucu faktörler salgılamakta. b)EKKYD'dan salgılanan adipokinler difüzyon ile koroner arter lümenine geçmekte. c)EKKYD'nun KAH'da ki varsayılan patofizyolojik rolü.

Epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar hücre varlığı ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır(44,45).

Mazurek ve ark. koroner arterleri çevreleyen dokularda TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörlerin bulunmasının vasküler inflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine ve neovaskülarizasyona yol açabileceğini öne sürmüşlerdir(25).

Koroner arter hastalığı olan vakalarda epikardiyal yağ dokudan ve KAH'ı olmayan vakalarda omental yağ dokudan salgılanan adipokin ve sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada plazminojen aktivatör inhibitör(PAI)-1 ve IL6'nın KAH'ı olanlarda daha fazla salgılandığı tespit edilmiştir. TNF- $\alpha$ , leptin ve resistin düzeylerinde belirgin fark tespit edilemese de yapılan başka bir çalışmada TNF- $\alpha$  ve leptin seviyeleri KAH olan grupta daha yüksek tespit edilmiştir(5).

Araştırma bulguları adiponektinin ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynadığını düşündürmektedir. Koroner arter hastalığında plazma adiponektin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca erkek bireylerde, kan basıncı yüksek olduğunda, obezite ve tip II diabetes mellitus gibi kardiyovasküler hastalığa ilişkin bazı risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur(30,47,48,51). Aterosklerozun erken evresinde monosit makrofajlar düz kas proliferasyonunu başlatan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Adiponektinin monosit makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu azalttığı ve aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile indüklenen biyolojik etkileri zayıflattığı gösterilmiştir. Bu protein makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu ve "köpük hücre" oluşumunu baskılamaktadır(50).

## 2.4 KLİNİK VE RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Metabolik sendrom abdominal obezite, hipertansiyon, bozulmuş açlık glukozu, dislipidemi ve inflamasyon gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilendirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında viseral yağ dokusu artışı anahtar bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla asıl olarak bir viseral yağ dokusu olan EKDYD, metabolik sendrom risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Metabolik sendrom risk faktörlerine sahip hastalarda EKDYD artmıştır(46,52).



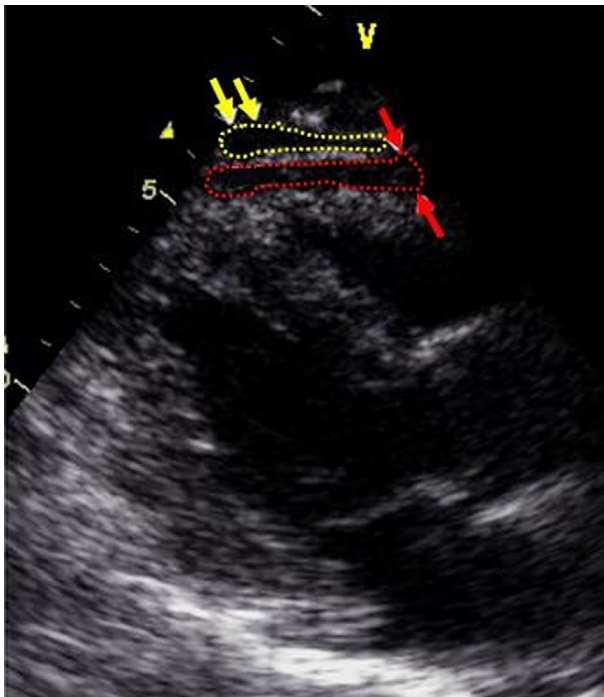
Aterosklerotik intimal lezyonlar koroner arterlerin EKYD ile örtülü olduğu kısımlarda miyokardiyumun çevrelediği kısımlara göre daha fazla gözlenmiştir(53). EKYD koroner arter hastalığı olan hastalarda olmayanlara göre ve stabil olmayan anjina pektorisli hastalarda da atipik göğüs ağrısı ve stabil anjina pektoris tarifleyen hastalara göre daha kalın olarak ölçülmüştür(21). Bazı hayvan deneyleri göstermiştir ki hiperkolesterolemi durumlarında bile myokard içi kesimde koroner arter lezyonu yokken, yağla çevrili epikardiyal koroner kısımlarda aterosklerotik süreç izlenmiştir(55). Epikardiyal yağ dokunun, koroner arter hastalığı riskinin, yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebileceği öne sürülmüştür(21). Epikardiyal yağ dokunun, aralarında aterosklerotik plak oluşumuna etkinin de bulunduğu birçok bilinen ve tahmin edilen fonksiyonu bulunmaktadır (Tablo 2).

Epikardiyal yağ doku görüntüleme yöntemleriyle kolaylıkla görüntülenebilmekte ve üzerinde ölçümler yapılabilmektedir. Epikardiyal yağ doku ilk olarak transtorasik ekokardiografi ile görüntülenmiş ve ölçümler yapılmıştır (56). Ekokardiografinin kolay kullanım ve düşük maliyet gibi avantajları olsa da total epikardiyal yağ hacmini ölçmemekte ve yağ doku kalınlığının değişkenliğini gösterememektedir(27). Ayrıca epikardiyal yağ dokunun ölçümünde ekokardiografi kullanımında sağ ventrikül serbest duvarındaki yağ doku kalınlığı ölçülememektedir(8).

Ekokardiografi ve kardiovasküler Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme daha önce kullanılmış fakat her iki yöntemle de perikardiyal ve epikardiyal yağ dokular birbirinden net olarak ayrılammıştır ve bu yöntemlerle hacimsel bilgi elde olunamamıştır(57,58).

**Tablo 2:** Epikardiyal yağ dokunun bilinen ve tahmin edilen fonksiyonları (27)

<u>Fizyolojik</u>	<u>Patofizyolojik</u>
<p><b>Bilinen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Myokarda enerji üretimi</li> <li>-Anti-aterojen ve anti-enflamatuar sitokin salgılanması</li> <li>-Koroner arterlere mekanik koruma</li> </ul>	<p><b>Bilinen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Yağ asidi sentez ve salınımı</li> <li>-İntra-myokardial yağ içeriğini ayarlama</li> <li>-Pro-aterojen ve pro-enflamatuar sitokin salgılanması</li> <li>-KAH ile ilişki</li> <li>-Biventriküler hipertrofi ile mekanik ilişki</li> </ul>
<p><b>Tahmin Edilen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Myokardı serbest yağ asidi toksisitesine karşı koruma</li> <li>-Koroner arterlerde pozitif remodeling</li> <li>-Myokardın termoregülasyonu</li> <li>-İntrensek kardiak sinir sisteminin reülasyonu</li> </ul>	<p><b>Tahmin Edilen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kalple fonksiyonel ilişki</li> <li>-KAH ile nedensel ve bağımsız ilişki</li> <li>-Atrial fibrilasyon ile nedensel ve bağımsız ilişki</li> </ul>



**Resim 7:** Kalınlaşmış perikardiyal yağ doku (sarı ok) ve epikardiyal yağ doku (kırmızı ok) 'nun ekokardiografik görüntüsü (56).

Son zamanlarda epikardiyal yağ doku ölçümleri 64 kesit Çokkesitli Bilgisayarlı Tomografi (64-ÇKBT) ile yapılmakta ve sonuçlar BT ile epikardiyal yağ doku hacimsel ölçümlerinin, ekokardiografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümünden daha doğru olduğunu göstermektedir(20). Günümüzde BT ile ölçülen umbilikal düzeydeki intraabdominal yağ alanının total vücut yağ hacmiyle direk ilişkisi olduğu bildirilmekte ve bu tek kesit yağ alanı ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır.

Oyama ve ark. 'nın tek kesit epikardiyal yağ alanı ölçümüyle epikardiyal yağ hacminin kıyaslanması amacıyla yaptıkları bir çalışmada; sağ pulmoner arter, sol ana koroner arter, sağ koroner arter ve koroner sinüs düzeylerinden elde ettikleri yağ alan ölçümleri ile total epikardiyal yağ volümü kıyaslanmıştır. Bu çalışmada KAH ile ilişki bakımından epikardiyal yağ volümüyle en fazla korelasyon gösteren seviyenin sol ana koroner arter seviyesi olduğu bildirilmiştir(57). Alan ölçümü BT çekimi sırasında kontrast madde kullanılmadan rahatlıkla gerçekleştirilebilmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

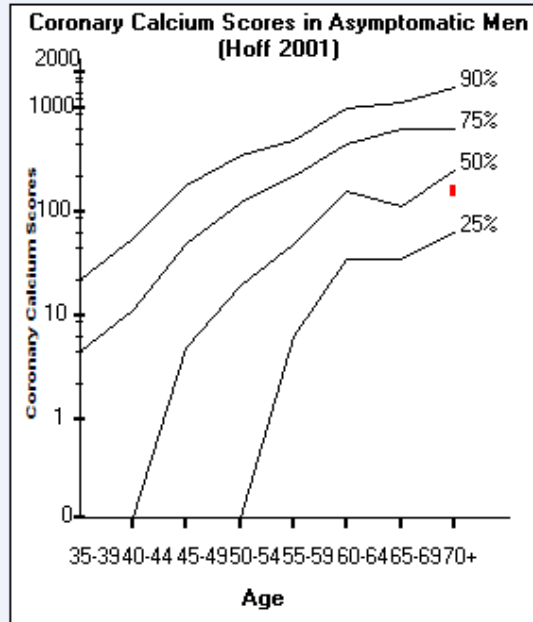
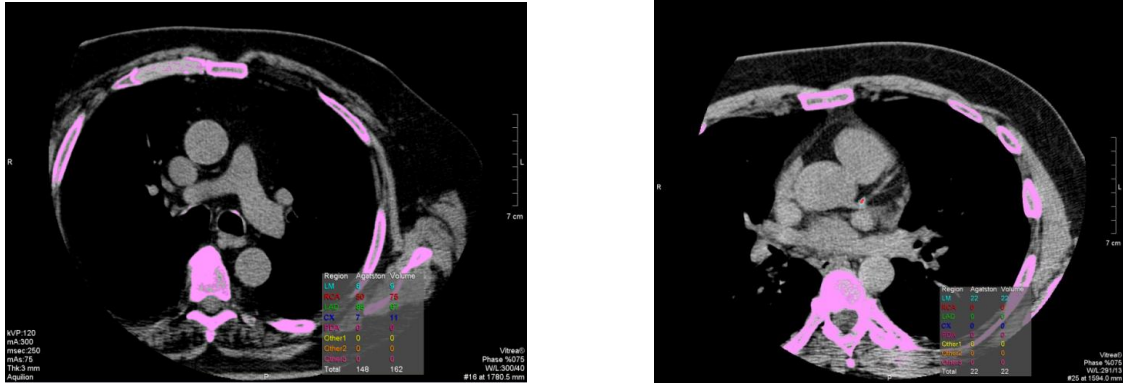
Çalışmada kullanılan radyolojik materyal arşivimizde bulunan görüntülerden alınmıştır.

#### **3.1 ÇALIŞMA VAKALARI**

Çalışmada Mayıs 2009 – Eylül 2011 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji Kliniği'ne Kardiyak BT Anjiyografi tetkiki için başvuran 40 hastanın (23-80 yaş aralığında, 30 erkek, 10 kadın) görüntüleri kullanıldı.

### 3.2 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

**Koroner Kalsiyum Skorlama:** Koroner kalsiyum skorlama tetkiki hastanemizde bulunan Toshiba Aquilon 64 kesitli BT cihazında yapıldı(120 kV, 300 mA, 75 mAs, 250 ms rotasyon zamanı). Görüntüler 3 mm kesit kalınlığında oluşturuldu. Elde olunan görüntüler çok kesitli BT cihazının iş istasyonuna aktarıldı ve daha sonra deneyimli radyolog tarafından değerlendirildi. Kalsiyum skorlaması için Agatston Skorlama Yöntemi kullanıldı (Resim 8). İş istasyonunda tüm hastaların koroner arterleri tek tek incelendikten sonra yazılım programı kullanılarak varolan kalsiyum plakları işaretlendi ve total kalsiyum skorları hesaplandı.

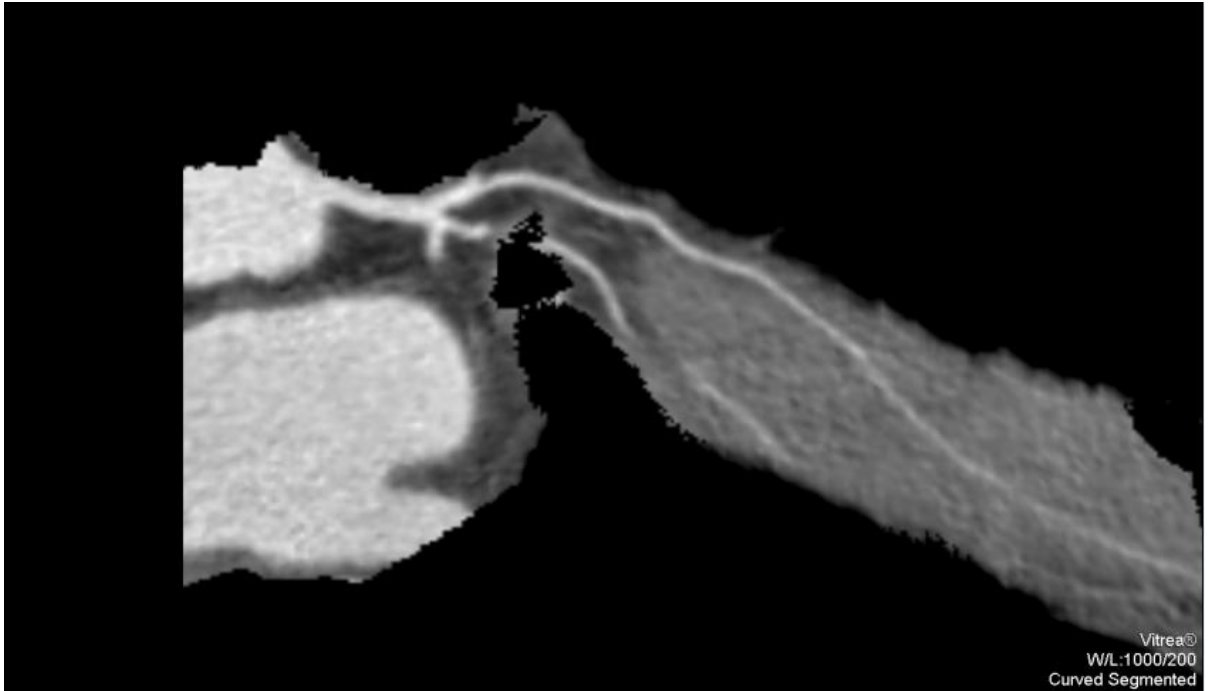


**Resim 8:** Koroner kalsiyum skorlama.

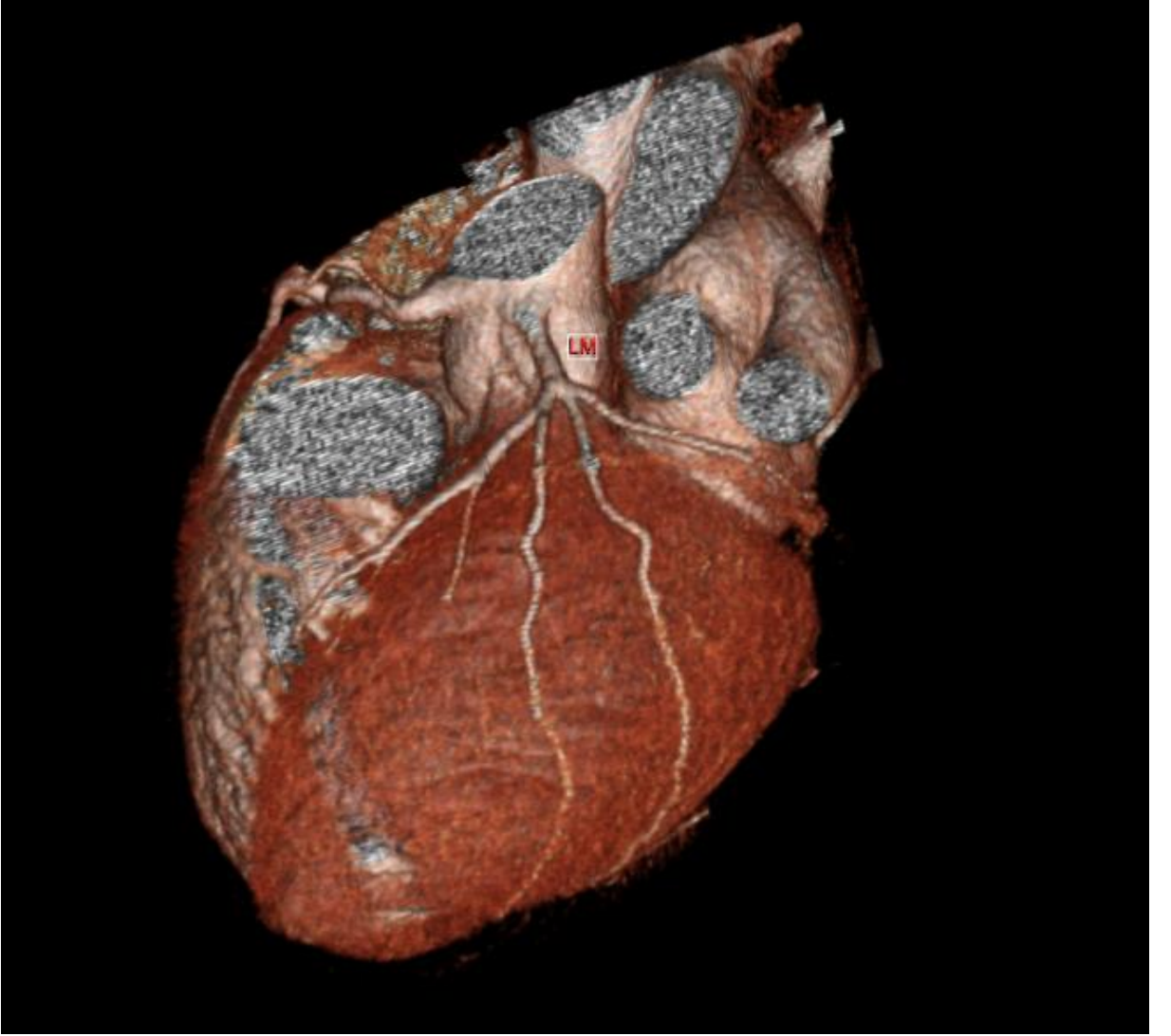
**Kardiak BT Anjiyografi Tetkiki:** Tüm hastaların Kardiak BT Anjiyografi tetkikleri hastanemizde bulunan Toshiba Aquilon 64 kesitli BT cihazında yapıldı(120 kV, 500 mA, 1000 mAs, 400 ms rotasyon zamanı) . Kalp hızı 60-70 arasındaki hastalara çekim gerçekleştirildi. Hastalara İV yoldan 70-90 ml 400mg iodine/ml kontrast madde verildi. Görüntü oluşturulmasında EKG korelasyonlu tüp akım modeli kullanıldı ve görüntüler mid-diastolik fazda kardiak siklusun %75 'i düzeyinde rekonstrükte edildi.

Elde olunan görüntüler çok kesitli BT cihazının iş istasyonuna aktarıldı ve daha sonra deneyimli radyolog tarafından kesit görüntüler üzerinden curved referance ve MİP formatlarıyla birlikte 3 boyutlu olarak incelendi (Resim 9 ve 10).

Koroner kalsiyum plağı bulunan hastalar kalsiyum skoru değerlendirmesi ile beraber kalsiyum plaklarının lümende darlığa neden olup olmadı yönünden de incelendi. Tüm hastalar lümende dolma defektine (stenoz) neden olabilecek kalsifik olmayan (yumuşak) plak yönünden MİP ve curved referance görüntüleme formatlarında incelendi.

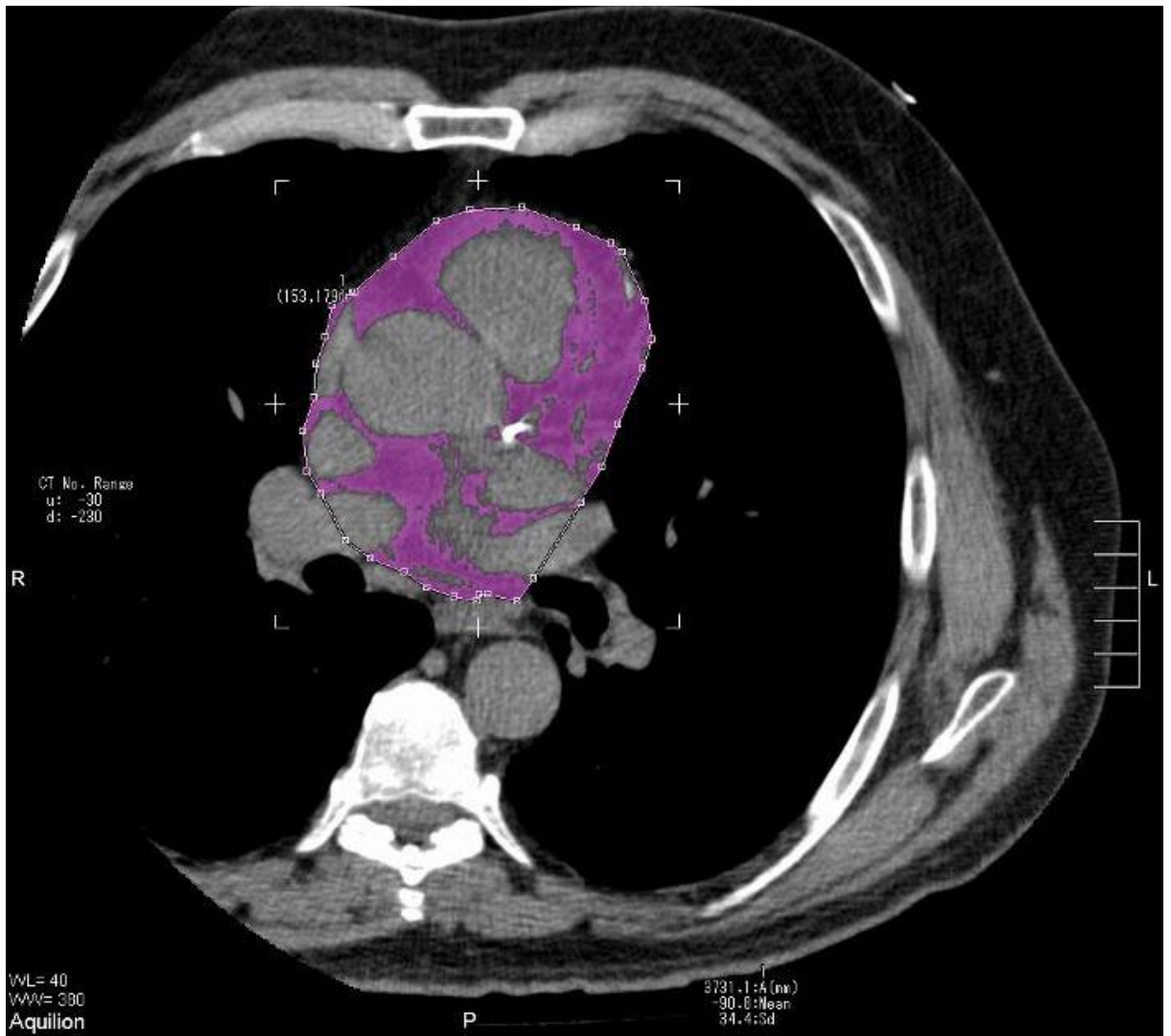


**Resim 9:** Curved referance görüntüde normal kalibrasyonda bir koroner arter izlenmekte.



**Resim 10:** Kardiak 3 boyutlu (3D) görüntü.

**Epikardiyal Yağ Ölçümü:** Epikardiyal yağ, myokardiyum ile perikardiyumun visseral yaprağı arasında bulunmaktadır. Epikardiyal yağ ölçümü için kalsiyum skoru ölçümü için kullanılan 3 mm kesit kalınlığındaki görüntüler kullanıldı. Yağ ölçümleri sol ana koroner arter orijini düzeyinde tek kesit üzerinden BT cihaz konsolunda yapıldı. Yağ voksel hesabı için dansite eşik değeri (-30) – (-230) olarak alındı. Yağ miktarı eşik dansite aralığında alan mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı (Resim 11).



**Resim 11:** Epikardiyal yağ doku ölçümü.

### 3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma(SD); Kategorik değişkenler % olarak verildi.

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Total kalsiyum skoru normal dağılım göstermedi ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenler (EFA, yaş, cinsiyet ve stenoz varlığı) normal dağılım gösterdi ( $p>0,05$ ). Kalsiyum skoru pozitifliğine ve stenoz varlığına göre subgrup analizi Student t testi kullanılarak yapıldı.

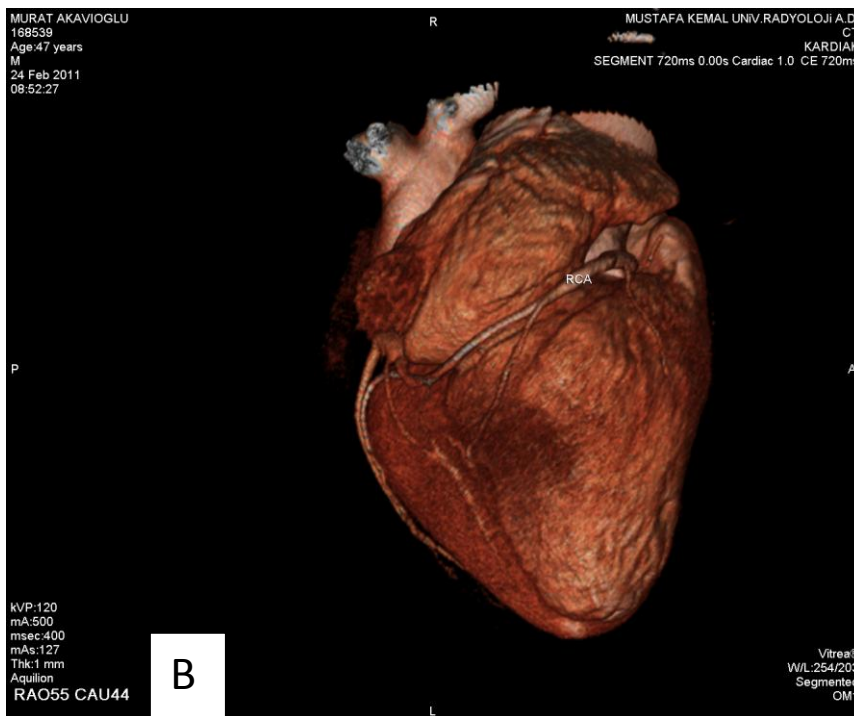
EFA ile diğer değişkenler arasındaki bağımsız ilişki multipl lineer regresyon testi (Basamak=Stepwise modeli)ile değerlendirildi.

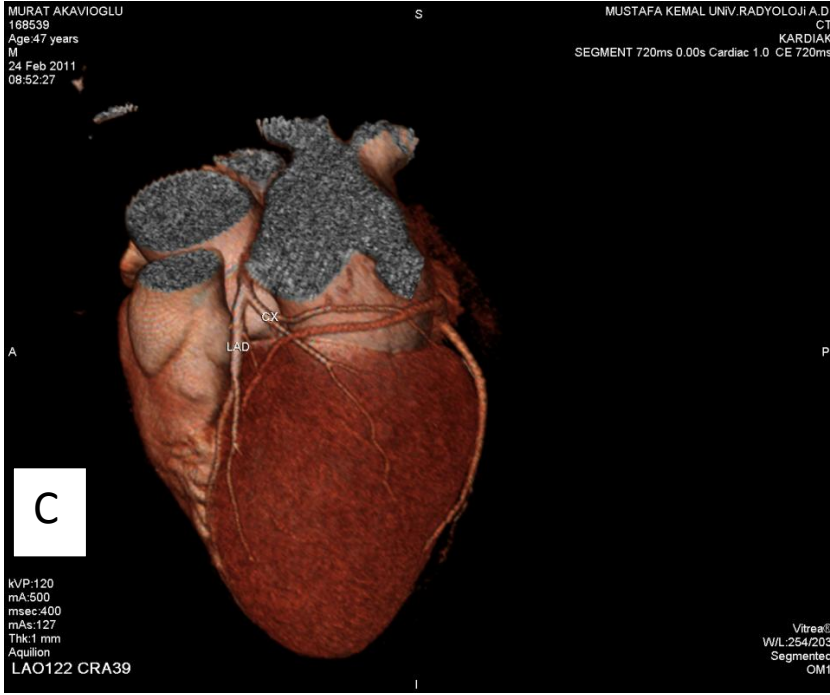
## 4. BULGULAR

Çalışmada toplam 40 hastanın verileri kullanıldı. Grupta 30 erkek ve 10 kadın vardı. Vakaların yaş ortalaması  $49,52 \pm 13,4$  yıl; yaş aralığı 23-80 yıl idi.

Çalışmada hastaların Ca skor pozitifliği, total Ca skoru miktarı, sol ana koroner arter düzeyinden epikardiyal yağ miktarı ve stenotik koroner arter hastalığı varlığı araştırıldı.







**Resim 12:** A, curved referans kesit görüntüde normal kalibrasyonda, non-stenotik RCA; B-C, aynı hastanın üç boyutlu(3D) görüntüleri

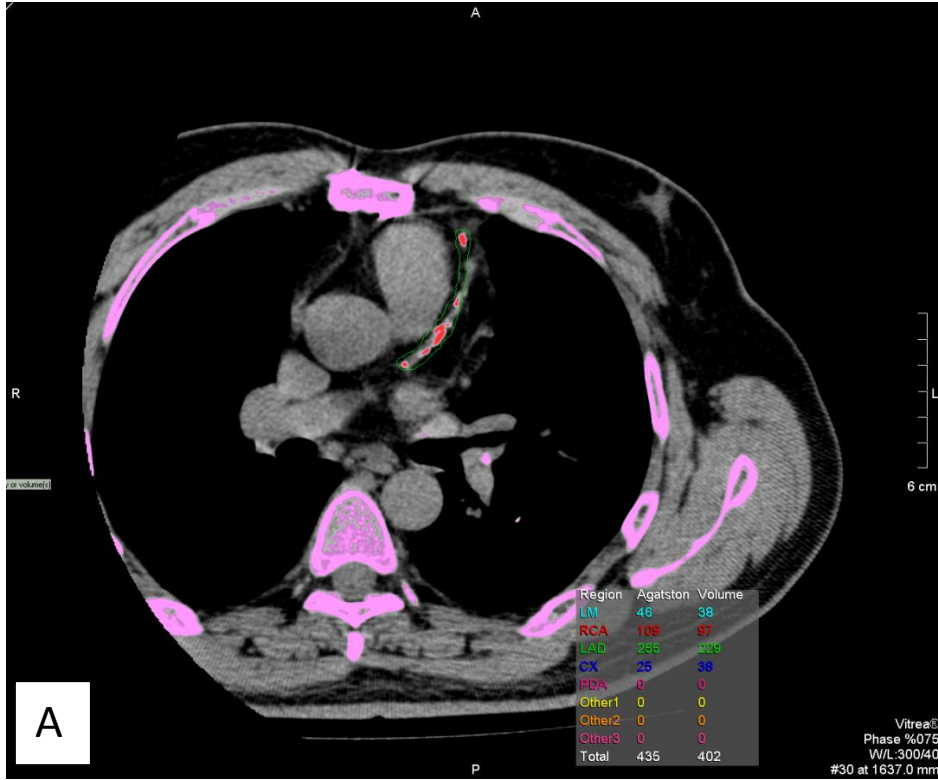
13 hastada (%32,5) Ca skor pozitifliği tespit edildi. Ca skor pozitifliği bulunan hastaların ortalama kalsiyum skoru değeri  $341,92 \pm 524,06$  olarak bulundu.

18 hastada (%45) stenoz tespit edildi. Damar (LM, LAD, Cx, RCA) tutulum sayıları incelendiğinde 13 hastada tek damarda, 3 hastada 2 damarda ve 2 hastada 3 damarda stenotik değişiklikler izlendi.

Ca skor pozitifliği bulunmayan 27 hastada(%67,5) ortalama epikardiyal yağ doku alanı  $1173\text{mm}^2 \pm 526,27$  ve Ca skor pozitifliği bulunan 13 hastada(%32,5) ortalama epikardiyal yağ doku alanı  $2012\text{mm}^2 \pm 1064,79$  olarak bulundu. Ca skor pozitifliği bulunan hastalarda epikardiyal yağ doku alanı, Ca skor pozitifliği bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,017$ ). (Resim 13)

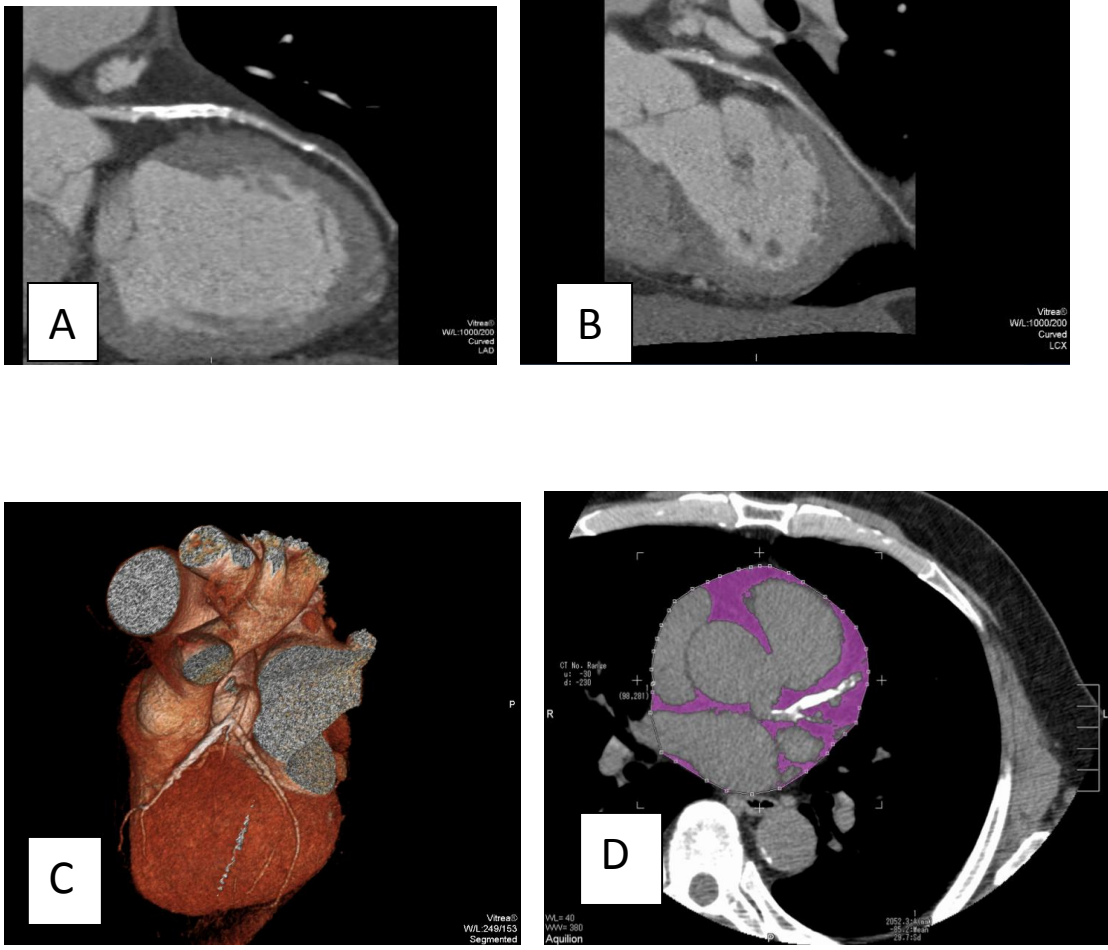
Koroner arter stenozu bulunmayan 22 hastada(%55) ortalama epikardiyal yağ doku alanı  $1171\text{mm}^2 \pm 595,79$  ve koroner arter stenozu bulunan 18 hastada(%45) epikardiyal yağ doku alanı  $1781\text{mm}^2 \pm 965,81$  olarak bulundu. Koroner arter stenozu bulunan hastaların epikardiyal yağ doku alanı, koroner arter stenozu bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,019$ ). (Resim 14, 15, 16)

Multiple regresyon analizinde epikardiyal yağ doku alanı ile yaş ve total kalsiyum skoru arasında bağımsız ilişki saptandı( yaş:  $p=0,003$ , total Ca skoru:  $p=0,020$ ).

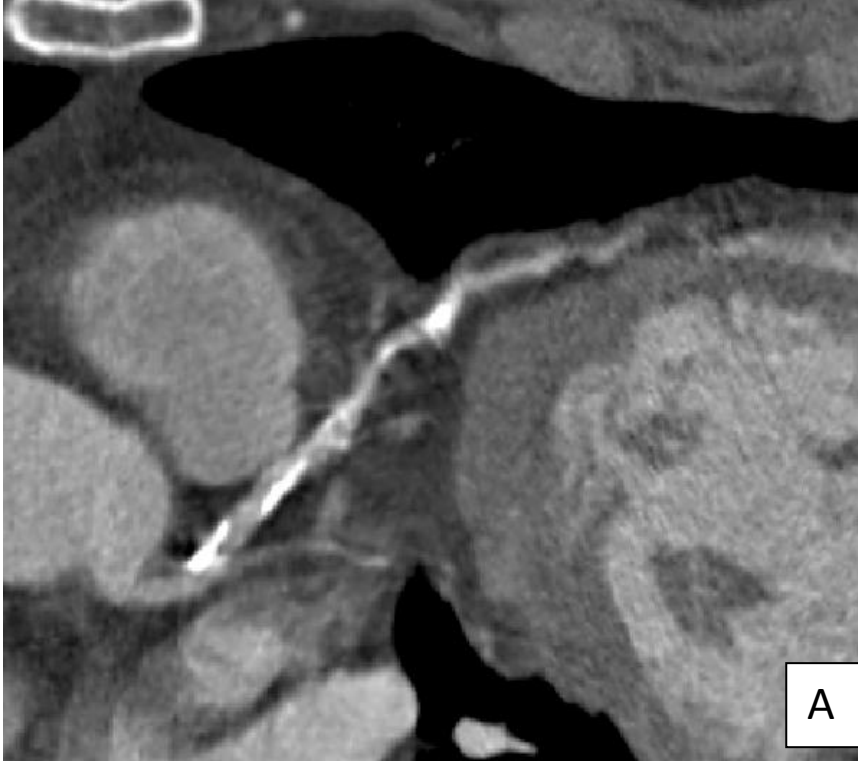




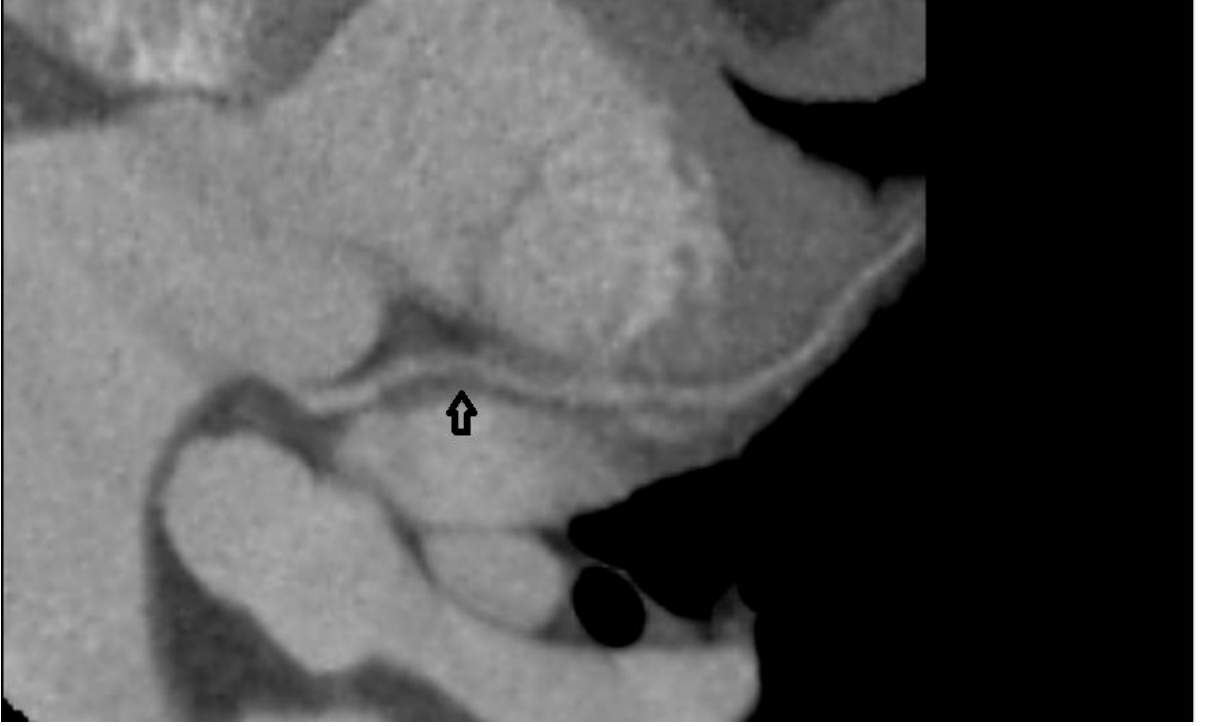
**Resim 13:** A, LAD' de multiple sayıda kalsiyum plağı; B, aynı hastanın epikardiyal yağ alanı yüksek bulundu.



**Resim 14:** Koroner arter stenozu ve kalsiyum skor pozitifliği bulunan hastada: A, LAD'de lümeninde stenozu neden olan kalsifik plak formasyonu; B, Cx'de lümeninde belirgin darlığa neden olmayan kalsifik plak; C, aynı hastanın 3D görüntüsünde LAD'deki kalsifik plak formasyonu izleniyor; D, hastanın yüksek epikardiyal yağ miktarı



**Resim 15:** A, LAD 'de kalsifik aterosklerotik plaklarına bağlı lümeninde belirgin düzensizlik ve darlıklar; B, aynı hastanın epikardiyal yağ ölçümü



**Resim 16:** Cx' te lümende hafif-orta derecede darlığa neden olan non-kalsifik (yumuşak) plak formasyonu (ok)

## 5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, 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, nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbid ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır(16). Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Genel tahminlere göre morbidite ve mortalite oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz, toplam hastalık yükünün en önemli sebebi olmaya devam edecektir(60). Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır; aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz, altta yatan en sık nedenlerdir(66).

Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. En önemli komplikasyonları miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölümdür. Aterosklerozun bilinen nedenlerinin yanı sıra son yıllarda epikardial yağ dokusunun ateroskleroza ve koroner arter hastalığına yol açtığı bildirilmektedir.

Elde edilen bilgiler ışığında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir(25).

Epikardiyal yağ dokusu, birçok aktif molekül üreten ve kardiyak fonksiyonları anlamlı derecede etkileyen metabolik olarak aktif bir organdır.

Önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun, son yıllarda vücudun önemli bir endokrin organı da olduğu kabul edilmektedir. Yağ dokusu enerji metabolizması, nöroendokrin fonksiyon ve immün fonksiyonlarla ilgili biyolojik aktivitelere sahiptir. Yağ dokusunun hem eksikliği hem de fazlalığının önemli metabolik ve endokrinolojik sonuçları bulunmaktadır. Günümüzde, epikardiyal yağ dokusunun biyokimyasal lokal ve sistemik etkileri ile kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bununla birlikte epikardiyal yağ dokusunun tedaviye katkısından çok, belirli kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonların bir prediktörü olup olamayacağı kanıtlanmaya çalışılmıştır.



Yapılmış çalışmalarda epikardiyal yağ dokuda pro-inflamatuar özelliklere neden olan adipokin değişikliklerinin koroner aterosklerozun ve koroner arter hastalığının gelişiminde kritik rol oynadığı bildirilmiştir(73-75). Epikardiyal yağ dokusu ile ilgili yapılmış çalışmalar epikardiyal yağ dokusunun anatomik ve klinik olarak kalp morfoloji ve fonksiyonuyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Epikardiyal yağ dokunun, koroner arter hastalığı riskinin, yaygınlığının ve aktivitesinin değerlendirilmesinde değerli bilgiler verebileceği öne sürülmüş ve bu nedenle epikardiyal yağ dokusunu göstermek için ekokardiografi ve tomografi yöntemleri kullanılmıştır(21).

Epikardiyal yağ doku ilk olarak transtorasik ekokardiografi ile görüntülenmiş ve ölçümler yapılmıştır (56). Ekokardiografinin kolay kullanım ve düşük maliyet gibi avantajları olsa da total epikardiyal yağ hacmini ölçemediği ve yağ doku kalınlığının değişkenliğini gösteremediği bildirilmiştir.(27). Ekokardiografi kullanılarak yapılan çalışmalarda, epikardiyal yağ doku ile koroner arter hastalığı arasında farklı sonuçlar bulunmuş ve bunların nedenleri, ölçüm tekniği ve hasta popülasyonlarında farklılıklar, ekokardiografik ölçümlerin total epikardiyal yağ doku miktarı için güvenilirliği net olmayan sağ ventrikül serbest duvarından yapılıyor olması, ekokardiografinin rezolüsyonu düşük olduğundan hatalı sonuçlar vermiş olabileceği ve bazı zor görüntülenebilen hastalarda epikardiyal ve perikardiyal yağ doku sınırlarının net olarak ayırt edilememesine bağlanmıştır(62-64).

Epikardiyal yağ doku ölçümünde ekokardiografinin bu dezavantajları ile birlikte işlemin hastaya ve yapan kişiye bağımlı olması gibi nedenlerle son zamanlarda epikardiyal yağ doku ölçümleri ÇKBT ile yapılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ince kesitli volümetrik görüntüler oluşturması, hastaya ve yapan kişiye bağımlı olmaması gibi avantajların yanı sıra koroner arterlerin stenoz derecesiyle ilgili bilgilerle birlikte subklinik aterosklerotik plaklarla da ilgili önemli bilgiler vermektedir(67-72).Son yıllarda bu nedenlerle epikardiyal yağ doku miktarı ölçümlerinde ekokardiografi terk edilmiş ve ölçümler BT ile yapılmaya başlanmıştır. Bulgular BT ile epikardiyal yağ doku hacimsel ölçümlerinin, ekokardiografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı ölçümünden daha doğru olduğunu düşündürmektedir(12,20,61).

ÇKBT kullanılarak yapılan çalışmalarda epikardiyal yağ doku hacmi, epikardiyal yağ doku kalınlığı ve peri-koroner yağ miktarı gibi parametreler kullanılarak aterosklerotik plak gelişimi ve koroner stenoz arasındaki ilişki araştırılmıştır. Literatürde, epikardiyal yağ doku miktarına yönelik yapılan incelemelerin büyük çoğunluğunda hacimsel ölçümler kullanılmıştır. Ancak total yağ doku hacim hesabı için yazılım programı gerekmele birlikte hesaplama uzun zaman almaktadır. Biz çalışmamızda epikardiyal yağ doku incelemelerinde tek kesit üzerinden alan ölçümünü kullandık. Alan ölçümleri tek kesit üzerinden yapılmakta olup fazla zaman almamakta ve ek bir yazılım programı gerektirmemektedir. Alan hesaplaması için Oyama N. ve ark.'nın total epikardiyal yağ hacmi ile tek kesit üzerinden yağ doku alanı ölçümlerini kıyasladıkları çalışmalarını referans aldık. Bu çalışmada, alan ölçümü ile total epikardiyal yağ hacim ölçümlerinin sonuçlarının tutarlılık gösterdiği bildirilmiştir(2). Ancak biz çalışmamızda alan ölçümü ile hacimsel ölçümleri kıyaslamadık.

Yapılmış olan çalışmaların birçoğunda, koroner arterlerde kalsiyum plak oluşumunun pozitif olduğu hastalarda epikardiyal yağ doku hacminin yüksek olduğu bildirilmiştir. Nakanishi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada epikardiyal yağ doku hacmindeki %15 ve üzeri artışın koroner kalsiyum skorunda artışa neden olduğu düşünülmüştür(80). 515 hasta ile yapılan bir başka çalışmada epikardiyal yağ doku hacminin 100 ml. üzerinde olduğu hastalarda kalsifik plak oluşumunun, 100 ml.'nin altında olanlara göre belirgin derecede artmış olduğu ve %50'nin üzerinde koroner stenozu olan hastalar ile kalsiyum skoru 400'ün üzerinde olan hastalarda epikardiyal yağ doku hacminin artmış olduğu bildirilmiştir(20). Bizim çalışmamızda da koroner kalsiyum skoru pozitif hastalarda epikardiyal yağ doku alanının anlamlı derecede artmıştı.

Yapılmış olan çalışma sonuçları epikardiyal yağ dokunun inflamatuvar aktivitesi sonucu aterojenik etki gösterdiğini düşündürmektedir. Epikardiyal yağ dokudan salgılanan adiponektin ve adrenomedullin gibi koruyucu faktörlerin koroner arter hastalığı bulunan hastalarda bulunmayanlara göre daha düşük bulunmuştur(74-81). Koroner arter hastalığı bulunanlarda subkutan yağ dokuya kıyasla, epikardiyal yağ dokudan daha yüksek seviyede inflamatuvar mediatörler (IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1 ve TNF- $\alpha$ )

salgılanmaktadır(73-82). Ayrıca obez hastalarda inflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerinin epikardiyal yağ doku miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(83).

Literatüre baktığımızda çeşitli çalışmalarda KAH ile epikardiyal yağ doku ilişkisine BKİ'nin de etkili olabileceği ile ilgili tartışmalı görüşler yer almaktadır. Yong H.S. ve ark. ve Gorter P.M. ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda parametreler arasında BKİ' de eklenmiş ve sonuç olarak yüksek kilolu hastalar dışlandığında, perikardiyal yağ doku miktarının aterosklerotik değişiklikleri bulunanlarda bulunmayanlara göre belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir(76,77). Ancak abdominal yağ doku alanı ile epikardiyal yağ doku hacminin kıyaslandığı bir başka çalışmada epikardiyal yağ dokudaki artışın, abdominal viseral yağ dokudan bağımsız bir şekilde koroner kalsiyum plak gelişimiyle ilişkisi olduğu düşünülmüştür(78). Bu bulgular BKİ'nin epikardiyal yağ doku artışına ve KAH gelişimine etkisinin daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Literatürde epikardiyal yağ doku miktarındaki artış, koroner ateroskleroz ile ilişkili olarak bulunmuş ve epikardiyal yağ doku patofizyolojisinin koroner arter hastalığı şiddetini, koroner arter kalsifikasyonunu, sistemik inflamasyonun biyokimyasal belirteçlerini ve kardiyovasküler olay gelişimindeki risk artışını etkilediği öne sürülmüştür(84-95).

Biz de çalışmamızda koroner kalsiyum plak oluşumunun ve koroner arter stenoz gelişiminin epikardiyal yağ doku ile ilişkisini ve epikardiyal yağ doku alanının ölçülerek koroner arter hastalığının öngörülebilirliğini araştırdık.

Çalışmamızda Ca skor pozitifliği ve koroner arter stenozu bulunan hastaların epikardiyal yağ doku alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Epikardiyal yağ doku alanını ölçerek elde ettiğimiz bulgular ile total yağ doku hacmini ölçerek yapılmış olan çalışmaların sonuçları tutarlılık göstermektedir. Bulgularımız, literatürde de olduğu gibi epikardiyal yağ doku artışının koroner arterlerde kalsiyum plak gelişimi ve koroner arter hastalığı gelişimini arttırdığını desteklemektedir.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlamalar bulunmaktadır. Aldığımız vakaların rutin klinik takipleri yapılmamakla birlikte aile anamnezi, diabet ve HT gibi geleneksel aterosklerotik risk faktörleri ve BKİ gibi antropometrik parametrelerle ilişkisi

değerlendirilmemiştir. Bu risk faktörlerinin ve parametrelerin bulunması kardiyovasküler risk profilini ve epikardiyal yağ doku miktarını etkilemiş olabilir. Çalışmamızda sadece BT bulguları değerlendirilmiştir.

## 6. SONUÇLAR

Sonuç olarak epikardiyal yağ doku ile koroner kalsiyum skoru pozitifliği arasında bağımsız ilişki tespit edilmiştir. Koroner arter stenozu ve koroner kalsiyum skoru pozitifliği bulunanlarda epikardiyal yağ doku alanı belirgin yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ışığında epikardiyal yağ doku artışının koroner arter stenozu ve koroner arterlerde kalsifik-aterosklerotik değişikliklerin gelişiminde etkili olduğu sonucuna varılabilir.

Ayrıca epikardiyal yağ doku miktarının hesaplanmasında sol ana koroner arter düzeyinden tek kesit alan ölçümünün, daha kolay ölçüm yapılabilmesi nedeniyle total epikardiyal yağ doku hacim hesaplamalarına iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hennekens C.H. Increasing Burden of Cardiovascular Disease : Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998, 97:1095-1102.
2. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer M. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. *Van Tıp Dergisi*: 18 (3):147-154, 2011.
3. M. De Vos A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal Women. *European Heart Journal* (2008) 29, 777–783.
4. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. 67th Annual Scientific Sessions of the American Heart Association, Dallas, Tex, November 14-17, 1994.
5. Verhagen SN, Visseren FLJ. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 214 (2011) 3–10.
6. Goldschmidt-Clermont PJ, et al. Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 2005, 112:3348-3353.
7. Grundy SM. et al. Definition of metabolic syndrome: report of The National Heart,Lung,and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433–438.
8. Djaberi R, Schuijf JD, et al. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008;102:1602-1607.

9. Kershaw EE *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* (2004) 89:2548–2556.
10. Sharma AM Mediastinal fat, insulin resistance, and hypertension. *Hypertension* (2004) 44: 117–11849.
11. Yun CH, Lin TY, Wu YJ, Liu CC, Kuo JY, et al. Pericardial and thoracic peri-aortic adipose tissues contribute to systemic inflammation and calcified coronary atherosclerosis independent of body fat composition, anthropometric measures and traditional cardiovascular risks. *Eur J Radiol* (2011), doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.035.
12. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Jo Y, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J* 2009; 73:1927-1933.
13. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:1.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–809.
15. Carr DB, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* (2004) 53: 2087–2094.
16. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherosclerosis. *Am J. Pathol*, 1999; 155: 1- 5.

17. Iacobellis G et al. Epicardial fat fromechocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* (2003) 11: 304–310.
18. O’Leary DH. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N engl J Med*, 1999; 340: 14-22.
19. Mayo clinic Cardiology review Joseph G. Murphy , MD second edition, the Endothelium sayfa: 99-106.
20. Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, Furukawa H Samukawa M. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease. *Clin. Cardiol.* 34, 3, 166–171 (2011).
21. Ahn SG, Lim HS, Joe DY et al: Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): e7.
22. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J.* 1999; (supp T): T19-T26.
23. Silver M. (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone.
24. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook , Joseph G. Murphy , MD; Margarer A. Lloyd, MD. Üçüncü baskı, 2005 sayfa 687-781.
25. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart.  
doi:10.1038/ncpcardio0319.

26. Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94: 225–232.
27. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Elsevier Ltd. All rights reserved. doi:10.1016/j.tem.2011.07.003.
28. Ross R., Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1976 295;369–377.
29. Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168.
30. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS et al. Plasma adiponectin concentrations associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002 51 1884-1888.
31. Sironi AM et al. (2004) Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and  $\beta$ -cell function. *Hypertension* 44: 127–133.
32. Sacs HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: A review. *Am Heart J* 2007;153:907217.
33. Corradi D et al. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13: 313–316.



34. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409 - 15.
35. D'adamo M, Consoli C, Guglielmi V, et al. Role of macrophage infiltration in inflammatory changes of obese subjects' adipose tissue. *Diabetes* 2006;55(Suppl 1):371-OR.
36. Malavazos AE, Corsi MM, Ermetici F, et al. Proinflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition. *NutrMetab Cardiovasc Dis* 2007;17:294–302.
37. Ergün A., 1999, Leptin (ob Protein), *Türkiye Klinikleri J Med Sei.*, 19, 130-6 s.
38. Fernández-López J.A., Remesar X., Foz M., Alemany M., Pharmacological approaches for the treatment of obesity, *Drugs*, 2002, 62 (6), 915-44 p.
39. Schling P, Löffler G., Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology, *News Physiol Sei*, 2002, 17, 99-104 p.
40. Stepan C.M., Lazar M.A., Resistin and obesity-associated insulin resistance, *Tren Endoc & Metab.*, 2002, 13, 18-23 p.
41. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Cardoso Alonso-Vale M.I., Lima F.B., Adipose tissue as an endocrin organ: from theory to practice, *J Pediatr (Rio J)*, 2007, 83 (Suppl 5), 192-203 p.
42. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785 -8.
43. Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* (2003) 108: 2460–2466.

44. Laine P et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* (1999) 99: 361–369.
45. LiFeng Z et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* (2003) 108: 472–478.
46. Iacobellis G., Ribando M.C., Assal F., et al: Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88. 5163-5168.
47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Macda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 100 2473-2476.
48. Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, Nishikai K, Saito L, Taniyama M et al. PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin in the Japanese population. *Metabolism* 2002 51 1407-1409.
49. Iacobellis G et al. Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity. *Clin Cardiol* (2003) 26: 237.
50. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T & Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than that with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 2002 25 971-976.
51. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Macda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipocyte specific protein, Adiponectin in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999 257 79- 83.

52. Iacobellis G., Leonetti F.: Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90. 6300-6302.
53. Ishii T., Asuwa N., Masuda S., et al: The effects of a myocardial bridge on coronary atherosclerosis and ischemia. *J Pathol* 1998 185. 4-9.
54. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature*, 1993; 362: 801- 9.
55. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segments covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. *Virchows Arch* 1997;430: 163- 71.
56. Iacobellis, G. and Willens, H. (2009) Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 23, 1311–1319.
57. Oyama N, Goto D, et al. Single-slice epicardial fat area measurement: do we need to measure the total epicardial fat volume? *Jpn J Radiol* (2011) 29:104–109.
58. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11:304–10.
59. Koing W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J.* 1999; (supp T): T19-T26.
60. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. S: 1377- 87. 2001.

61. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs FM, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2007; 197:896-903.
62. Chaowalit N, Somers VK, Pellikka PA, et al. Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006;186:354–359.
63. Jeong JW, JeongMH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71: 536–539.
64. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:e7.
65. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, et al. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care* 2003;26:372–9.
66. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10.Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık. 1. Basım. S: 2002; 1065- 109.
67. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffmann U, MacNeill B, et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography: A segment-based comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 109: 14 – 17.

68. Hara T, Yamada S, Hayashi T, Ikeda Y, Yamashiro K, Mizutani K, et al. Accuracy of nonstenotic coronary atherosclerosis assessment by multi-detector computed tomography. *Circ J* 2007; 71: 911 – 914.
69. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 842 – 847.
70. Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, Yamada M, Kohno T, Kawamura A, et al. Diagnostic capacity of 64-slice multidetector computed tomography for acute coronary syndrome in patients presenting with acute chest pain. *Cardiology* 2008; 112: 211 – 218.
71. Jinzaki M, Yamada M, Sato K, Tanami Y, Anzai T, Sasaki K, et al. Overview image of the lumen and vessel wall in coronary CT angiography. *Circ J* 2008; 72: 671 – 673.
72. Jinzaki M, Sato K, Tanami Y, Yamada M, Anzai T, Kawamura A, et al. Diagnostic accuracy of angiographic view image for the detection of coronary artery stenoses by 64-detector row CT. *Circ J* 2009; 73: 691 – 698.
73. 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 – 2466.
74. 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 – 255.

- 75.** 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; 5: 1.
- 76.** Gorter PM, de Vos AM, 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.
- 77.** 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.
- 78.** Bettencourt N, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *IJCA-13203*; No of Pages 7.
- 79.** Harada K, Amano T, Uetani T, Tokuda Y, et al. Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. Doi : 10.1016/ j.amjcard. 2011.06.012.
- 80.** Nakanishi R, et al. Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: A serial study using non-contrast cardiac CT. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.093.
- 81.** Cheng KH, Chu CS, Lee KT, 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.

- 82.** Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine* 2008;43:174–80.
- 83.** Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163–8.
- 84.** Nakazato R, et al. Interscan reproducibility of computer-aided epicardial and thoracic fat measurement from noncontrast cardiac CT. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* (2011) 5, 172–179.
- 85.** Dey D, Wong N, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng V, Ramesh A, Kakadiaris I, Germano G, Slomka P, Berman D. Computer-aided non-contrast ct-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010; 209:136–141. [PubMed: 19748623].
- 86.** Cheng V, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, Ramesh A, Wong N, Shaw L, Slomka P, Berman D. Pericardial fat burden on ecg-gated noncontrast ct in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3:352–360. [PubMed: 20394896].
- 87.** Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, Masuda Y. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2001; 157:203– 209. [PubMed: 11427222].

88. Wheeler G, Shi R, Beck S, Langefeld C, Lenchik L, Wagenknecht L, Freedman B, Rich S, Bowden D, Chen M, Carr J. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol.* 2005; 40:97–101. [PubMed: 15654254].
89. Fox C, Massaro J, Hoffmann U, Pou K, Maurovich-Horvat P, Liu C, Vasan R, Murabito J, Meigs J, Cupples L, D'Agostino RS, O'Donnell C. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation.* 2007; 116:39–48. [PubMed: 17576866].
90. Pou K, Massaro J, Hoffmann U, Vasan R, Maurovich-Horvat P, Larson M, Keaney JJ, Meigs J, Lipinska I, Kathiresan S, Murabito J, O'Donnell C, Benjamin E, Fox C. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The framingham heart study. *Circulation.* 2007; 116:1234–1241. [PubMed: 17709633].
91. Ding J, Kritchevsky S, Hsu F, Harris T, Burke G, Detrano R, Szklo M, Criqui M, Allison M, Ouyang P, Brown E, Carr J. Association between non-subcutaneous adiposity and calcified coronary plaque: A substudy of the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:645–650. [PubMed: 18779279].
92. Rosito G, Massaro J, Hoffmann U, Ruberg F, Mahabadi A, Vasan R, O'Donnell C, Fox C. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: The framingham heart study. *Circulation.* 2008; 117:605–613. [PubMed: 18212276].



93. Mahabadi A, Massaro J, Rosito G, Levy D, Murabito J, Wolf P, O'Donnell C, Fox C, Hoffmann U. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: The framingham heart study. *Eur Heart J.* 2009; 30:850–856. [PubMed: 19136488].
  
94. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go B, Woomert C, Clark K, Nassef L, Shirani J. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol.* 2008; 102:767–771. [PubMed: 18774004].
  
95. Greif M, Becker A, von Ziegler F, Lebherz C, Lehrke M, Broedl U, Tittus J, Parhofer K, Becker C, Reiser M, Knez A, Leber A. Pericardial adipose tissue determined by dual source ct is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29:781–786. [PubMed: 19229071].