

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
EPİKARDİYAL YAĞ DOKU KALINLIĞI İLE KORONER
ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI VE KOMPLEKSİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. MURAT AKÇAY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MAHMUT ŞAHİN

SAMSUN

2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Kapak	I
İçindekiler.....	II
Tablo Dizini.....	V
Şekil Dizini.....	VI
Kısaltmalar	VII
Özet	IX
Anahtar Kelimeler	XI
Abstract	XII
Key Words.....	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2 Aterosklerozun Histopatolojisi	3
2.1.2.1 Erken Dönem Aterogenez	3
2.1.2.2 İleri Dönem Aterotromboz	5
2.1.3 Ateroskleroz Risk Faktörleri	9
2.2. Akut Koroner Sendromlar	10
2.2.1 Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması.....	10
2.2.2 Israrlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar (NSTE-AKS, NSTEMI)	12
2.2.3 Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)	12

2.4.4 Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	13
2.2.5 Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım	14
2.2.5.1. Klinik Başvuru ve Hikaye	14
2.2.5.2. Fizik Muayene	15
2.2.5.3. Elektrokardiyografi.....	16
2.2.5.4. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	17
2.2.5.5. Diğer Biyobelirteçler	17
2.2.5.6. Ekokardiyografi	17
2.2.5.7. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi	18
2.2.6 Akut Koroner Sendromlarda Risk Değerlendirmesi	18
2.2.7 Koroner Arter Hastalığının Yaygınlık ve Ciddiyetini Belirlemede Kullanılan Skorlar	22
2.2.7.1. Damar Skorlaması	22
2.2.7.2. Syntax Skorlama Sistemi	22
2.2.7.3. Gensini Skoru	26
2.2.8 Akut Koroner Sendromlarda Tedavi Stratejisi	27
2.3. Epikardiyal Yağ Doku.....	29
2.3.1 Obezite ve Viseral Yağ Doku.....	29
2.3.2 Epikardiyal Yağ Doku	31
2.3.3 Epikardiyal Yağ Dokunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi	33
3. METOD.....	36
3.1 Hasta Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	36
3.2 Hastaların Risk Sınıfının Belirlenmesi	37
3.3 Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi	37

3.3.1. Koroner Anjiyografi	37
3.3.2. Syntax Skorlaması	38
3.3.3. Gensini Skorlaması	38
3.4 Antropometrik Ölçümler	38
3.5 Ekokardiyografik İnceleme	39
3.6 Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü	41
3.7 İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri	19
Tablo 2: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)	21
Tablo 3: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri	22
Tablo 4: SYNTAX skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)	26
Tablo 5: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.....	27
Tablo 6: STEMI ve NSTEMI gruplarının temel klinik, demografik, antropometrik, EYD ölçümlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 7: STEMI ve NSTEMI gruplarında KAH risk faktörlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 8: STEMI ve NSTEMI gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 9: STEMI ve NSTEMI gruplarında risk skorlarının karşılaştırılması	47
Tablo 10: NSTEMI (n=75) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle TIMI, SYNTAX, GRACE, GENSİNİ risk skorları arasındaki korelasyon analizi	49
Tablo 11: STEMI (n=75) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle TIMI, SYNTAX, GENSİNİ risk skorları arasındaki korelasyon analizi	49
Tablo 12: Tüm AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle klinik ve anjiyografik risk skorları arasındaki korelasyon analizi	50
Tablo 13: AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığıyla antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi	51
Tablo 14: AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığıyla KAH risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi.....	52

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Transvers damar kesitinde aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi	4
Şekil 2: Aterom plak oluşumu ve büyümesi	5
Şekil 3: AHA sınıflamasına göre aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi	9
Şekil 4: Akut koroner sendromların sınıflandırılması	11
Şekil 5: Syntax skorlama sistemi (segment baskınlık durumu)	24
Şekil 6: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri	28
Şekil 7: Ektopik yağ dokusu, lokal ve sistemik etkileri.....	30
Şekil 8: Epikardiyal yağ dokunun makroskobik görüntüsü.....	31
Şekil 9: Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığının ve volümünün ölçülmesi	35
Şekil 10: Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığı ölçülmesi.....	40
Şekil 11: Epikardiyal yağ volümü ölçülmesi	40
Şekil 12: NSTEMI ve STEMI'li hastaların EYD kalınlığı ve volümü açısından karşılaştırılması	44
Şekil 13: AKS'li (n=150) hastaların SYNTAX ve GENSİNİ risk skorlarına göre gruplandırılması	48
Şekil 14: NSTEMI (n=75) hastalarının GRACE risk skoruna göre gruplandırılması.....	48

KISALTMALAR

AHA	Amerika Kalp Cemiyeti
AKS	Akut koroner sendrom
AMI	Akut miyokard infarktüsü
BMI	Vücut kitle indeksi
CABG	Koroner arteriyel bypass greft cerrahisi
CRP	C reaktif protein
DM	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EYD	Epikardiyal yağ doku
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HgA1c	Hemoglobin A1c
HT	Hipertansiyon
ICD	Uluslararası hastalık sınıflandırması
IVUS	İntravasküler ultrasonografi
KAH	Koroner arter hastalığı
KBYÜ	Koroner yoğun bakım ünitesi
LAD	Sol inen arter
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LBBB	Sol dal bloğu
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
MACE	Major kardiyovasküler yan etkiler
MI	Miyokard infarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz

MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MSCT	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
MYD	Mediastinal yağ doku
NYHA	New York kalp cemiyeti
PKG (PCI)	Perkütan koroner girişim
RV	Sağ ventrikül
STYME (STEMI)	ST yükselmeli miyokart enfarktüsü
STYzME (NSTEMI)	ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü
VSD	Ventriküler septal defekt
VYD	Viseral yağ doku
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
Tn	Troponin
TNF	Tümör nekroz faktör
TTE	Transtorasik ekokardiyografi

ÖZET

GİRİŞ: Koroner arter hastalığı, tüm dünyada ve ülkemizde en önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. KAH'a neden olan ateroskleroz kronik bir süreçtir. Sessiz bir dönemin ardından kararlı veya kararsız bir klinik tabloyla ortaya çıkabilir. “Akut Koroner Sendrom” olarak adlandırılan alevlenme dönemlerini tetikleyici birçok risk faktörü bulunmaktadır. Risk faktörü olarak obezitenin değerlendirilmesinde, viseral yağ doku (VYD)' nun özellikle metabolik sendromlu hastalarda anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Viseral yağ dokunun eşdeğeri olarak kabul edilen epikardiyal yağ doku (EYD), salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile lokal olarak kalbin morfolojisi ve fonksiyonları üzerine etkilidir. EYD'nun KAH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği, KAH varlığının, şiddetinin, aktivitesinin tayininde, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kullanılabilirliği araştırılmakta olup veriler kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı, daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olmayan ve akut koroner sendrom ile hastaneye başvuran, koroner görüntüleme yapılan hastalarda, yatış döneminde yapılan rutin ekokardiyografide saptanan epikardiyal yağ doku kalınlığıyla, KAH'ın yaygınlığı ve kompleksitesi, bilinen KAH risk faktörleri ve antropometrik ölçümlerle ilişkisini saptamaktır.

METOD: Çalışma, önceden KAH öyküsü olmayan AKS tanısıyla kliniğimize yatırılan 150 hasta (125 erkek, 25 kadın) ile yapıldı. Klinik, EKG, laboratuvar bulgularına göre 150 AKS hastası 75'i STEMI, 75'i NSTEMI olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların yatışından itibaren yaş, cinsiyet, Killip ve NYHA sınıfları, ortalama nabız ve arteriyel kan basınçları, HT, DM, sigara, heredite, dislipidemi, sedanter yaşam, tuz kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri; tam kan sayımı, troponin, lipid paneli, glukoz, HgA1c, kreatinin gibi gerekli biyokimya parametreleri kaydedildi. Hastaların, Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 cihazı ile kiloları, vücut yağ kitleleri, mezurayla boy, bel çevresi ve kalça çevresi ölçüldü,

BMİ hesaplandı. Hastaların KAH yaygınlık ve ciddiyetini değerlendirmek amaçlı klinik ve anjiyografik risk skorları (TIMI, GRACE, SYNTAX, Gensini skorları) hesaplandı. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ doku kalınlığı ve volümü, mediastinal yağ doku kalınlığı ölçümleri yapıldı.

BULGULAR: Tüm hastaların vücut kitle indeksi (ortalama $28,1\pm 3,7$) ve bel/kalça oranı (ortalama $0,999\pm 0,04$) yüksek olup, genel olarak hastalar fazla kiloluydu. Gruplar arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, yağ kitlesi, mediastinal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark yoktu. NSTEMI ve STEMI'li hastalar, KAH risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında sigara her iki grupta da anlamlı derecede yüksek saptandı. Tüm grupta risk faktörleri değerlendirilirken bilinen diyabet öyküsü oldukça azken [31 DM (+), 119 DM (-)], laboratuvar bulgularında tüm grupta glukoz (ortalama $129\pm 51,2$) ve HgA1c (ortalama $6,4\pm 1,23$) değerleri yüksek saptandı. NSTEMI grubunda EYD kalınlığı ile SYNTAX ($r=0,243$, $p= 0,035$) ve GENSİNİ ($r=0,394$, $p<0,001$) skorları arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı. STEMI grubunda ise EYD kalınlığı ve volümüyle, TIMI, SYNTAX, GENSİNİ skorları arasında korelasyon saptanmadı. Tüm AKS hastaları gruplandırılmadan korelasyon analizine dahil edildiğinde EYD kalınlığı ve volümüyle risk skorları arasında korelasyon saptanmadı. Beklendiği üzere EYD kalınlığı ile, EYD volümü arasında ve klinik risk skorları ile anjiyografik risk skorları arasında anlamlı derecede korelasyon izlendi.

SONUÇ: Bu çalışma, normal koronerli hastalarla karşılaştırmanın yapılmayıp sadece AKS hastalarını içeren, ekokardiyografik olarak ölçülen EYD ile, klavuzlarda belirlenen klinik ve anjiyografik risk skorlarıyla korelasyonun araştırıldığı ilk çalışmadır. Aterosklerotik kalp hastalıklarında ve akut koroner sendromlarda da epikardiyal yağ doku artmaktadır. AKS hastalarında, 2 boyutlu ekokardiyografiyle ölçülen EYD kalınlığı ve volümü, SYNTAX, Gensini, TIMI, GRACE risk skorlarıyla direkt korelasyon göstermemektedir. Israrlı ST

yüksekliği olmayan akut koroner sendromda, EYD ile Gensini ve SYNTAX skorları arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon mevcutken, ısrarlı ST yüksekliği olanlarda izlenmemiştir. EYD ölçümü, basit bir yöntem olmasına rağmen, KAH yaygınlığı ve kompleksitesini değerlendirmede kullanılan birçok parametreyi içeren skollama sistemlerinin yerini alamaz.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, epikardiyal yağ doku, klinik risk skorları, anjiyografik risk skorları

ABSTRACT

BACKGROUND: Coronary artery disease is one of the most important morbidity and mortality reason, whole world and our country. Atherosclerosis leads to CAD, is a chronic process and after a silent period it reveals stable and unstable clinical conduction. There are many risk factors trigger 'Acute Coronary Syndrome'. In the assessment of obesity as a risk factor, especially patients with metabolic syndrome visceral adipose tissue (VAT) is known to play a key role. Epicardial adipose tissue (EAT), accepted a synonym of visceral adipose tissue, secretes proatherogenic and proinflammatory cytokines and effects cardiac morphology and functions locally. EAT will be an independent risk factor for CAD, CAD presence, severity, activity in the determination, in determining the availability of treatment options is being investigated, are limited data. The purpose of this study, without previous known coronary artery disease and admitted to our hospital with ACS, coronary imaging in patients undergoing hospitalization during routine echocardiography detected in the epicardial adipose tissue thickness with determined of the relationship between to CAD severity and complexity, CAD risk factors and anthropometric measurements.

METHODS: Study includes 150 patients (125 men, 25 female) without previous known CAD, admitted our clinic with acute coronary syndrome. 150 ACS patients were divided into two group, 75 NSTEMI and 75 STEMI according to clinic properties, ECG and laboratory analyzes. Patients data collected during hospitalized. Cardiovascular risk factors such as age, sex, Killip and NYHA class, mean heart rate and mean arterial blood pressure; history of DM, HT, heredity, smoking status, dislipemia, salt intake and laboratory analyzes such as CBC, glucose, troponin, lipid profile, creatinine were recorded. Patients weight and body fat mass were measured with Tanita Body Composition Analyzer TBF-300. Height, waist circumference and hip circumference were measured with mezura and BMI was calculated. For determination of the prevalence and severity of CAD in patients clinical and

angiographic risk scores (TIMI, GRACE, SYNTAX, Gensini scores) were calculated. Thickness and volume of EAT and mediastinal fat tissue thickness were measured with echocardiography.

RESULTS: All the patients in general were overweighted and body mass index (mean 28.1 ± 3.7) and waist / hip ratio (average 0.999 ± 0.04) were higher. Between two groups association, there isn't differences in terms of age, weight, height, body mass index, waist circumference, hip circumference, waist / hip ratio, fat mass, mediastinal fat tissue thickness. Smoking is high both of STEMI and NSTEMI patients. Known history of diabetes, which is quite scarce at [31 DM (+), 119 DM (-)], laboratory findings glucose in all groups (mean 129 ± 51.2) and HgA1c (mean 6.4 ± 1.23) values were higher. There was positive and significant correlation between thickness of EAT and SYNTAX ($r = 0.243$, $p = 0.035$) and GENSINI ($r = 0.394$, $p < 0.001$) risk scores in NSTEMI group. But, in the STEMI group there was no correlation between thickness and volume of EAT and TIMI, SYNTAX, Gensini risk scores. When all ACS patients included in the correlation analyze, there was no correlation between EAT thickness and volume with the risk scores. As expected, there was correlation between EAT thickness and EAT volume, also there was correlation between clinic risk scores and angiographic risk scores.

CONCLUSION: This study includes only ACS patient. There is no comparison with normal coronary patients and the first study whether there is a correlation between measured by echocardiographically EAT and clinical and angiographic risk scores in ACS patients. EAT increased in atherosclerotic heart disease and acute coronary syndromes. In patients with ACS, there was no directly correlation between EAT thickness, volume measured 2-dimensional echocardiographically and TIMI, GRACE, SYNTAX, Gensini risk scores. There was positive and significant correlation between thickness of EAT and SYNTAX ($r = 0.243$, $p = 0.035$) and GENSINI ($r = 0.394$, $p < 0.001$) risk scores in only NSTEMI subgroup. EAT

measurement, although it is a simple method can not replace in the assessment of CAD prevalence and complexity instead of scoring systems containing many parameters.

Key Words: Acute coronary syndrome, Epicardial adipose tissue, Clinic risk scores, angiographic risk scores

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı, tüm dünyada ve ülkemizde en önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun ICD 10 ana tanı kodlarına göre dolaşım sistemi hastalıkları % 39.9 ile (kadınlarda % 44.4, erkeklerde % 36.2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır. İkinci sıradaki neoplazmalara bağlı ölüm oranı % 21.1'dir (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda % 120; erkeklerde %137 artacağını öngörülmektedir (2). TEKHARF 2012 verilerinden elde edilen bilgilere göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmekte, bunların 120.000'i KAH'yi bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı olarak ise yıllık yaklaşık 95.000 ölüm yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ki Avrupadaki oranlarından oldukça yüksektir (3). Kronik bir hastalık olan KAH hem ciddi bir ekonomik yük, hem de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır.

KAH'a neden olan ateroskleroz kronik bir süreçtir. Sessiz bir dönem ardından kararlı veya kararsız bir klinik tabloyla ortaya çıkabilir. "Akut Koroner Sendrom" (AKS) olarak adlandırılan alevlenme dönemlerini; kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (STYzME) ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsünü (STYME) içeren geniş bir yelpaze oluşturur.

Alta yatan fizyopatolojilerin farklı olduğunun anlaşılması AKS'lerin ST yükselmeli ve ST yükselmesiz olmak üzere iki ayrı grupta incelenmesine yol açmıştır. Bu grupların fizyopatolojileri gibi prevalans, etiyoloji, klinik ve biyokimyasal özellikleri, tedavileri ve klinik sonuçları da önemli farklılıklar göstermektedir. Uzun bir inkübasyon dönemine sahip olan ateroskleroz; kronik ve akut olarak çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkar ki, risk faktörlerinin tanınması, tespiti ve tedavisi daha büyük önem kazanmaktadır. Sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom ve genetik faktörler gibi son derece

önemli olan risk faktörleri primer tedavide önemli hedefler olarak belirlense de bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda da ateroskleroz ve komplikasyonlarının görülebilmesi, primer ve sekonder tedavi açısından yeni risk faktörlerinin tanımlanması gerektiğini göstermektedir. Akut koroner sendrom ve katastrofik sonuçlarını engellemek amacıyla tetikleyici faktörler, bilinmeyen risk faktörleri, yeni biyobelirteçler, tedavi için yeni moleküller, kardiyolojinin temel araştırma konuları arasındadır.

Endotel hasarı ile başlayan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalık olan KAH sürecinde, risk faktörlerinden obezitenin değerlendirilmesinde özellikle metabolik sendromlu hastalarda visseral yağ doku (VYD)' nun anahtar rol oynadığı bilinmektedir. İç organları çevreleyen mezenterik ve omental viseral yağ doku ile aynı embriyolojik-mezoderm kökene sahip lokalize kardiyak yağlanma olarak bilinen epikardiyal yağ doku (EYD), VYD eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. EYD, salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile lokal olarak kalbin morfolojisi ve fonksiyonları üzerine etkili endokrin ve inflamatuvar bir organ olarak tanımlanmaktadır (4-7). Epikardiyal yağ doku ile altındaki koroner arterler ve miyokard arasında ayırıcı bir tabaka bulunmamaktadır (8). EYD artıkça koroner arterlerin üzerini sarar, salgıladıkları proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinler ile doğrudan veya vasa vasorum vasıtasıyla damar duvarı üzerinde etkili olurlar (8). Böylece koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif rol oynamaktadırlar. Epikardiyal yağ dokunun KAH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği, KAH varlığının, şiddetinin, aktivitesinin tayininde, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kullanılabilirliği klinik çalışmalarca araştırılmaktadır (9-11).

Bu çalışmanın amacı, daha önceden bilinen koroner hastalığı olmayan ve akut koroner sendrom ile hastaneye başvuran, koroner görüntüleme yapılan hastalarda, yatış döneminde yapılan rutin ekokardiyografide epikardiyal yağ doku kalınlığını ölçerek, KAH yaygınlığı ve kompleksitesiyle ilişkisini, bilinen KAH risk faktörleri, antropometrik ölçümler ile ilişkisini

araştırmaktır. Ayrıca rutin ekokardiyografide kolaylıkla ölçülebilen EYD kalınlığının klinik KAH riskini öngörecek bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1 Tanım

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarından başlayan, her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı, risk faktörlerinin inflamasyonu hızlandırarak sürece katkıda bulunduğu, klinik sonuçları orta ve ileri yaşlarda görülen progressif bir hastalıktır (12). Aterosklerozun büyüme hızı tahmin edilememektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz kaldığı risk faktörleri, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir. Herşeye rağmen bu sürecin klinik olarak anlam teşkil etmesi için uzun yıllara ihtiyaç vardır. Yıllar içerisinde ateroskleroz damar lümeninde daralmaya yol açarak kan akımında azalma ve iskemik sendromlara ya da plağın yırtılması, pıhtı oluşumu ve lümeninde tam tıkanmaya yol açarak akut koroner sendromlar gibi hayatı tehdit edici katastrofik sonuçlara yol açar. En sık aorta, koroner, karotid ve alt ekstremitte arterlerini tutar (13).

2.1.2 Aterosklerozun Histopatolojisi

2.1.2.1 Erken Dönem Aterogenez

Normal endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, antitrombotik, enflamasyonu önleyici görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogeneğinde ilk olay endotel hasarıdır. Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik

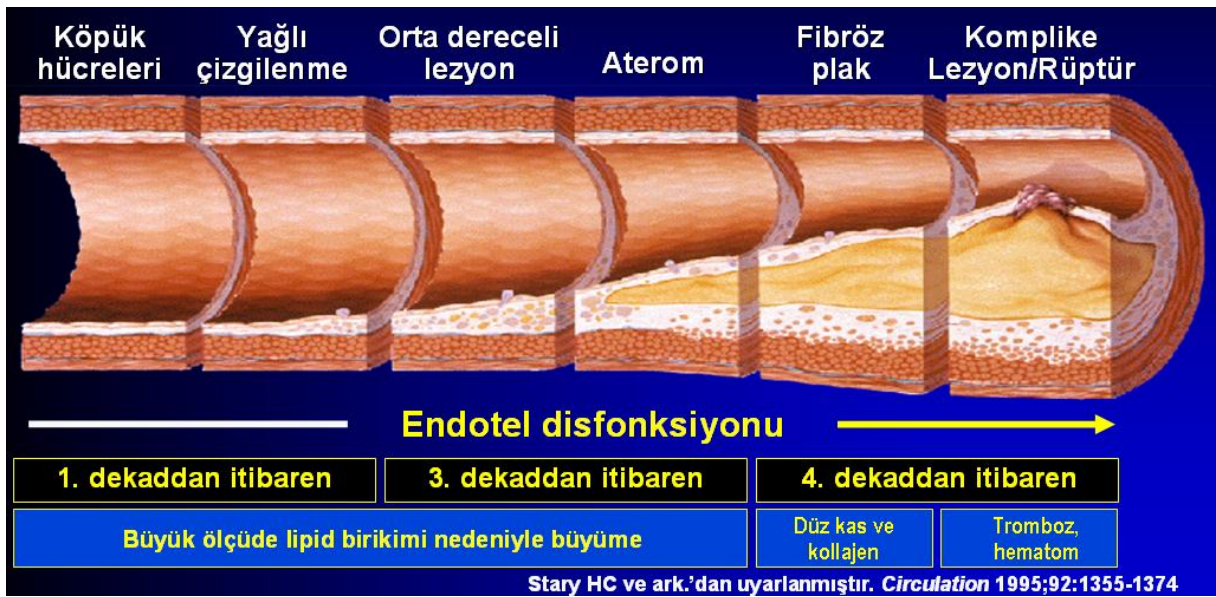
fonksiyonlar, büyüme faktörleri/inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişir. Bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir (13,14).

Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonları olarak karşımıza çıkan asimetrik intimal kalınlaşma oluşur. Disfonksiyone endotelden LDL transportu ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmalardan biridir. Aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından çok önemlidir. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. Okside hale gelen LDL'yi alan makrofajlar, köpüksü hücre olarak adlandırılırlar (13,15). Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur. Otopsi çalışmalarında, 10-14 yaş arası çocukların yaklaşık % 50'sinin koroner arterlerinde bu lezyonların saptandığı bildirilmiştir. Birçok çalışma, yağlı çizgilenmelerin geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (16).



Şekil 1: Transvers damar kesitinde aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi

Ortama salınan inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın ilerlemesinde görev alırlar. Aterosklerozun erken dönemlerinde düz kas hücreleri plak bölgesine göç eder ve çoğalmaya başlar. Düz kas hücreleri, fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini artırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonun progresyonunda görev alırlar. Rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur (12,15,16).



Şekil 2: Aterom plak oluşumu ve büyümesi (17)

2.1.2.2 İleri Dönem Aterotromboz

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plağın büyümesi, apoptoz ve trombogenez ileri evre aterotrombozda gözlenmektedir. Aterom plağının olduğu bölgede plağın damar lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tanımlanır (18).

Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışı doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenir. Tunika medya ve adventisyada sekonder inflamatuvar değişiklikler histolojik çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle medyal düz kas tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisyayla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikleriyle pozitif remodelinge uğrayan plakların, yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından daha yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple anjiyografik olarak darlık yapmayan, önemsiz olarak değerlendirilen plaklar da koroner olay açısından yüksek riskli olabilmektedir. Negatif remodelinge uğrayarak gelişen plaklar ise, lüminal daralmayla daha çok kararlı anjina pektoris ile ilişkilidir (12,18).

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur. Böylece stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma yol açma ihtimali yüksek plaklar meydana gelir. Bu plaklar hassas plak olarak adlandırılmaktadır (19,20,23).

Hassas plakların histopatolojik özellikleri;

1. Büyük ve frajil lipid çekirdek (plağın % 40'dan büyük olması)
2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık (65 µm 'den büyük olması)
3. Makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artışı
4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
5. Matriks yıkımının artmış olması (artmış MMP aktivitesi, düşük doku metalloproteinaz inhibitörü aktivitesi)

6.Pozitif remodeling, neovaskularizasyon, adventisyal inflamasyon

Nedenini tam olarak bilmediğimiz tetikleyiciler sonrasında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Plak, en zayıf bölge olarak kabul edilen omuz bölgesinden en sık yırtılır. Bu bölgede yüksek hemodinamik stresin yanısıra incelmış fibröz kapsül, yüksek düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve az sayıda düz kas hücresi bulunmaktadır. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip plak içeriği, pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek lümenal tıkaçıcı olan ya da olmayan trombüs oluşumuna neden olur. Ancak plak rüptürlerinin sadece % 1-5'i akut koroner sendroma neden olmaktadır (22). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber intrinsik fibrinolitik/antikoagulan sistem ile sistemik ve lokal trombojenik faktörler arasındaki denge sorumlu gösterilmektedir. AKS'a neden olan koroner trombüslerin % 75'i plak rüptürüne bağlı gelişmektedir. Plak rüptürü izlenmeyen durumlarda en önemli mekanizma plak erozyonudur. Plak erozyonu özellikle premenapozal kadınlarda sık olarak izlenmiştir. Plak erozyonunda altta yatan bir plak rüptürü olmayıp, plak ile trombüs arasındaki endotel devamlılığı kaybolmuş olmasına rağmen plak yüzeyi intaktır. Plak erozyonları daha az darlık, daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre ve neredeyse hiç kalsifikasyon olmayan darlıklarla ilişkili bulunmuştur. Erozyona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin rol oynadığı tahmin edilmektedir (20,21).

AHA Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecini patolojik/klinik ilişkili sekiz değişik safhaya ayıran bir sınıflama sistemi kullanmaktadır (17,24) .

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

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

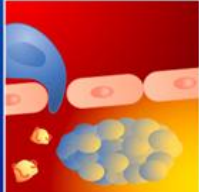
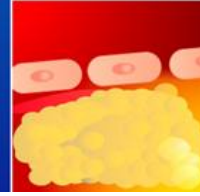


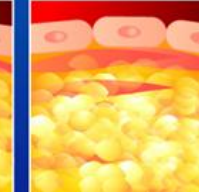
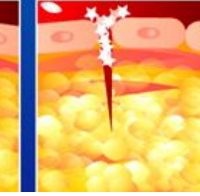
Tip III lezyon: Tip II ve Tip IV arasında ara lezyondur. Tip II'den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyon: Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol deposu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen İVUS, MRG, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır.

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

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

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

Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Evre V	Evre VI
					
Köpük hücreler	Yağlı çizgilenme	Ekstrasellüler yağ birikimi	Lipid kor	Stabil aterosklerotik plak	Komplike aterosklerotik plak
Asemptomatik				Klinik olaylar	

Şekil 3: AHA sınıflamasına göre aterosklerozun zaman içinde ilerlemesi

2.1.3 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Bugüne dek yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda KAH'na yol açan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini değiştirmenin başta yüksek risk altındakiler olmak üzere kalp ve damar hastalıkları mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Koroner kalp hastalığı çok faktörlü olduğundan bireyin bütün risk faktörlerinin birlikte değerlendirilmesi önem taşır (13,25).

Koroner kalp hastalığının kabul edilen önemli risk faktörleri şunlardır:

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara kullanımı
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç alıyor olmak)
5. Dislipidemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl, HDL- kolesterol < 40 mg/dl)

6. Diabetes mellitus
7. Obezite
8. Sedanter yaşam
9. Yeni risk faktörleri: Homosistein yüksekliği, hsCRP yüksekliği, Lipoprotein(a) yüksekliği, fibrinojen/ doku tipi plazminojen aktivatörü/ plazminojen aktivatör inhibitörü-1 yüksekliği, protrombotik faktörler, sCD40L yüksekliği, karotis intima-media kalınlığı, epikardiyal yağ doku artışı ? .

2.2. AKUT KORONER SENDROMLAR

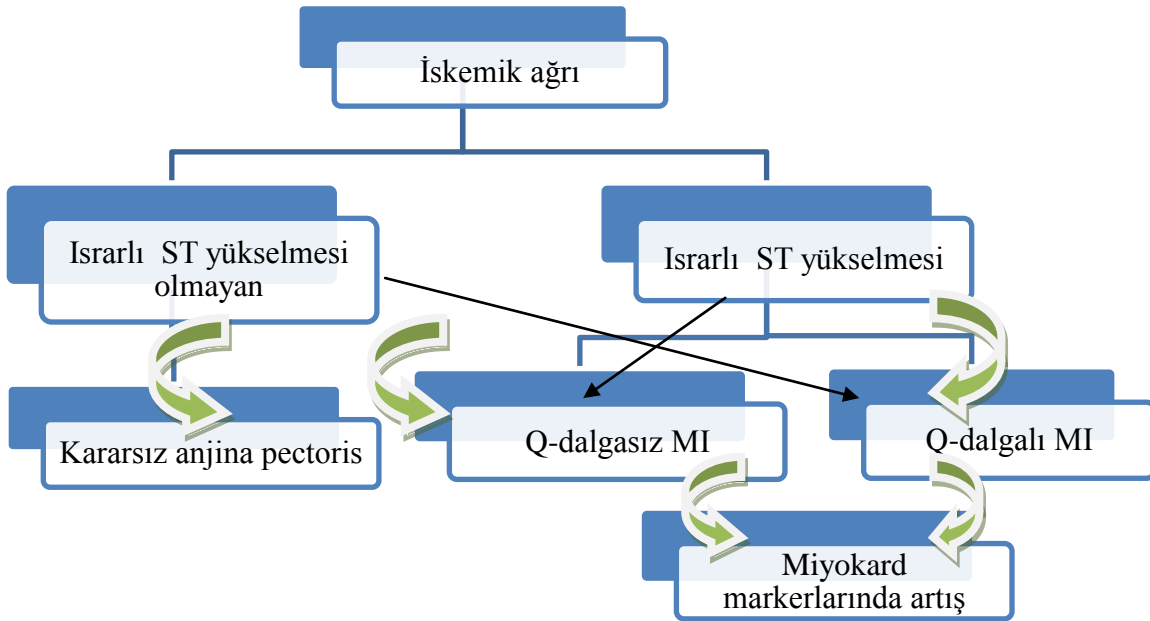
2.2.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu; sessiz iskemiden stabil angina pectoris, anstabil angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumların genel adı “akut koroner sendromlar (AKS)” başlığında altında toplanmaktadır (13,26). Hastaların klinik bulguları, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak sınıflandırılan kararsız angina pectoristen, ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI’ye (STEMI) kadar değişen klinik durumlar genel olarak AKS altında incelenmektedir (28). AKS’li hastalar EKG’ de ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir (Şekil 4).

1. Tipik akut göğüs ağrısı olup ısrarlı (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar; Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut tam tıkalı koroneri yansıtır. ST elevasyonu lokalizasyonuna göre anteriyor, inferiyor, posteriyor,

septal vb şekilde sınıflandırılır. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı ilk tıbbi temas sonrası erken antitrombotik, antikoagulan tedavinin başlanarak primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur.

2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar; Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken, bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da Anstabil angina olarak sınıflandırılabilir.



Şekil 4: Akut koroner sendromların sınıflandırılması

2.2.2. Israrlı ST Yüksekliği Olmayan Akut Koroner Sendromlar (NSTE-AKS, NSTEMI)

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödonormalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar da (sessiz iskemi) dahil edilebilir. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI). Kararsız angina ise minor miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombus oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastanın başvurusunda ya da takibinde miyokardiyal nekroz belirteçlerinin yükselmesiyle hasta ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüne dönüşür (26,27,28).

2.2.3. Israrlı ST Yüksekliği Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ilgili miyokard segmentinde nekrozun tama yakın geliştiği transmural bir infarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG'de birbiriyle ilişkili en az 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür. STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz (29).

Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI'de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde

perikardit daha sıktır. Nekrozun daha fazla olması papiller adele rüptürü, VSD, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonlar STEMI'de daha sık görülürken, reinfarktüs ve postinfarktüs angina riski NSTEMI'de daha fazladır.

2.2.4. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Endotelyal hasarla başlayan, lipid birikimi, enflamasyonla tetiklenen ateroskleroz, dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açarak Stabil AP'den, dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ya da önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm) yol açan AKS tablosuna yol açabilmektedir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, aterosklerotik plakların üzerine binen trombotik lezyonlar, AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (22,30).

Akut koroner sendromda rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan, vazokonstrüksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden durum meydana gelir. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyon anahtar patofizyolojik rol almaktadır. Nadir olgularda ise AKS etyolojisinde arteritis, travma, diseksiyon, tromboembolizm, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir (31).

Bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yol açıp koroner darlığı olsun veya olmasın AKS tablosuna yol açabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan başlıca mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yüküdür (hipertansiyon, aort darlığı vb). Miyokardiyal oksijen dağılımında azalma ile ilişkili olan faktörler de (anemi, methemoglobinemi, hipoksemi vb) koroner olaya yol açar. Emosyonel

bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyicilerin de AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (31,32).

2.2.5 Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

Tanı ve risk değerlendirilmesi AKS'ye doğru yaklaşımda önemlidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.2.5.1. Klinik Başvuru ve Hikaye

AKS'de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir. Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilirler (29,31):

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması
- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması
- Daha önceki stabil anginanın istirahat de olacak şekilde alevlenmesi (kreşendo angina)
- Miyokard infarktüsü sonrası angina.

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı gözlenirken, vakaların sadece % 20'sinde de novo ya da akselere ağrı gözlenir. AKS hastalarında tipik başvuru şikayeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize ağrıdır. Bu şikayete bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. AKS'de atipik şikayetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikayetler gençlerde (25-40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür. Ağrının olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar (31,32).

Hastaların öyküsünde aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı, ayrıca KAH eşdeğeri kabul edilen diabetes mellitus, böbrek yetersizliği tesbiti, geçirilmiş MI, PKG, koroner arter bypass greft cerrahisi (CABG) varlığı hastayı koroner olay gelişmesi açısından yüksek risk sınıfına sokmaktadır.

2.2.5.2. Fizik Muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği bulguları kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir.

Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir (29,31).

2.2.5.3. Elektrokardiografi

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk tanı aracıdır. İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. Standart çekime ilave olarak V3R, V4R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikayetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsün tanısı koymak için EKG temel değer taşır. EKG, atipik şikayetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiopati gibi alternatif tanılara ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle

karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG varlığı, sol ventrikül hipertrofisi veya eski bir miyokard infarktüsü varlığını göstermesi açısından değer taşıyabilir. ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (29,31,33).

Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) yokluğunda ardışık 2 derivasyonda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0,05 mV'dan fazla ST depresyonu ve/veya 0,1 mV'dan fazla T dalga inversiyonu NSTEMI'de kabul gören EKG anormallikleridir (31,35).

STEMI'de ise yeni gelişen LBBB, yeni ST segment elevasyonu, V2-V3'de 40 yaşın üstündeki erkeklerde $\geq 0,2$ mV, 40 yaşın altındakilerde $\geq 0,25$ mV, bayanlarda $\geq 0,15$ mV ve diğer derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV olması anlamlı kabul edilir. Başvuru sırasında saptanan ST segment elevasyonu koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiye gösterir. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'de ve vazospastik anginada gözlenebilir (29,35).

Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır. Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (34).

2.2.5.4 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (CK-MB) daha spesifik ve sensitiftir. Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki trombositlerden zengin trombüsten kaynaklanan distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığına inanılmaktadır. Miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST segment değişiklikleri) troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentilini aşan değerler MI olarak kabul edilir (35).

Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12-24 saatler arasında görülürken, CK-MB pik değerine 10-18 saatlerde ulaşır. Troponin I ve T, miyokard nekrozu sonrası 3–12 saatte yükselir ve kontraktıl aparatın yıkımı nedeniyle 10–14 gün pozitif değerlerde kalabilir. Troponinde minör artış ancak 48-72 saatte tespit edilebilir (13).

2.2.5.5. Diğer Biyobelirteçler

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP); istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkili en önemli enflamatuvar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeylerinin AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar, bir inflamatuvar stimulus olduğundan, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen kronik inflamatuvar süreçte yükseldiği düşünülmektedir. Yüksek hsCRP seviyeleri ile uzun dönem mortalite arasında ilişki saptanmasına rağmen, hsCRP'nin AKS tanısında yeri yoktur (36).

Bozulmuş böbrek fonksiyonları; AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesi olan biyobelirteçlerdendir (37).

Hastaneye kabulde saptanan hiperglisemi, diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngördürücüsüdür. Hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye yatışta saptanan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği saptanmıştır. Sürekli anormal açlık kan şekeri, özellikle kötü bir prognoz taşımaktadır (39).

Birçok rutin hematolojik değişken de kötü prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında yüksek eritrosit sayıları veya düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir (39).

2.2.5.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, koroner arter hastalığında sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirerek önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket

bozukluklarını tespit edilebilmekte, MI komplikasyonlarının tanı ve takibinde, özellikle aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Deneyimli kişilerce iskemi sırasında duvarlarda lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzelince ise normal duvar hareketleri saptanabilir. Bu yüzden AKS tanı ve tedavi sürecinde ekokardiyografi acil ünitelerinde rutin kullanılmalıdır (29,31).

2.2.5.8. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında invaziv koroner anjiyografi hala altın standarttır. Tanıda, lezyonların özelliklerini belirlemede (kompleks, uzun, kalsifiye, açılı, tortuyöz, trombotik vb) ve tedavi yöntemini belirlemede temel basamaktır. Revaskülarizasyon düşünüldüğünde hedef lezyonun yeri ve karakteristik özelliklerinin ve diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır.

2.2.6. Akut Koroner Sendromlarda Risk Değerlendirmesi

Akut Koroner Sendromlar'ın hepsinde ortak en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın Anstabil Angina, NSTEMI ve STEMI'nün herbirinin klinik gidişleri, tedavi şekilleri, morbidite ve mortaliteleri farklılık göstermektedir. AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma rehber olması nedeniyle risk değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk belirlenmesi yapılmalıdır. Bu skorların farklı parametreleri içeren birçok çeşidi olmasına rağmen, GRACE risk skoru, TIMI risk skoru ve TIMI-STEMI risk skoru daha pratik olmaları ve klinik pratikte kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. TIMI risk skorunun avantajı pratik olması iken, diğer risk skora yöntemlerine göre güvenilirliği daha azdır (Tablo 1) (29,31, 40, 41).

Tablo 1: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri

NSTEMI için TIMI risk skoru (0-7 puan)		
Faktörler		Puan
Yaş \geq 65		1
KAH açısından \geq 3 risk faktörü varlığı		1
Son 7 günde ASA kullanımı		1
Bilinen KAH (\geq %50 darlık)		1
Son 24 saatte \geq 2 angina epizodu		1
ST segment sapması (\geq 0.5 mm dep. ya da elevasyon)		1
Kardiyak enzimlerde artma		1
STEMI için TIMI risk skoru (0-14 puan)		
Faktörler		Puan
Yaş	65-74 yaş	2
	>75 yaş	3
DM, HT ya da angina hikayesi olması		1
Sistolik kan basıncı < 100 mmHg		3
Kalp hızı > 100 atım/dk		2
Killip Sınıfı II-IV		2
Kilo < 67 kg		1
Anterior ST elevasyonu veya LBBB		1
Tedaviye kadar geçen süre > 4 saat		1

GRACE risk skoru, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtları temel alan hastane içinde ve taburculuk sonrası 6. ayda olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahiptir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki Killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dahil edilen parametrelerdir (Tablo 2) (29,31,40,41).

GRACE risk skoru, risk kategorilerine göre, hastaların hastane içi ve taburculuk sonrası 6. aydaki mortaliteleri hakkında da prediktif değere sahiptir (Tablo 3).

Tablo 2: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Faktörler	Puan düzeyi
Yaş <40 40 - 49 50 - 59 60 - 69 70 - 79 ≥ 80	0 18 36 55 73 91
Sistolik kan basıncı (mmHg) <80 80 - 89 100 - 119 120 - 139 140 - 159 160 - 199 >200	63 58 47 37 26 22 0
Kreatinin (mg/dl) 0 -0.39 0.4 -0.79 0.8 -1.19 1.2 -1.59 1.6 -1.99 1 - 3.99 >4	2 5 8 11 14 23 31
Kalp hızı <70 70 - 89 90 - 109 110 - 149 150 - 199 >200	0 7 13 23 36 46
Killip sınıfı Sınıf I Sınıf II Sınıf III Sınıf IV	0 21 43 64
Başvuruda kardiyak arrest	43
Kardiyak enzim artışı	15
ST segment değişikliği	30

Tablo 3: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Hastane içi ölüm</i>
Düşük Orta Yüksek	≤ 108 109- 140 >140	<1 1- 3 >3
Risk kategorisi	GRACE skoru	Taburculuk sonrası 6. ayda ölüm
Düşük Orta Yüksek	≤ 88 89- 118 >118	<3 3- 8 >8

2.2.7. Koroner Arter Hastalığının Yaygınlık ve Ciddiyetini Belirlemede Kullanılan Skorlar

Koroner arter hastalığı olan bireylerde, tedavi stratejisini belirlemek için klinik risk skorlarının yanında, anjiyografik olarak koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini belirlemek için skorlar geliştirilmiştir. SYNTAX ve GENSİNİ risk skorları kullanılan başlıca skorlama sistemleridir. SYNTAX risk skorunun, perkütan koroner girişim (PKG) ile tedavi edilen hastalarda, MACE' in bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (40,42,43).

2.2.7.1. Damar skorlaması

Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde % 70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter, % 50'den fazla daralması 2 puan olarak alınır. Koroner arter hastalığı damar sayısı belirlenir.

2.2.7.2. Syntax Skorlama Sistemi

Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler göz önünde bulundurularak hazırlanan Syntax skorlama sistemi, koroner arter

yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (Şekil 5, Tablo 4) (42). Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “*SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*” (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (42). Bu çalışmada, tüm hastalar hiçbir dışlama kriteri olmadan çalışmaya alınmış, uygulanacak tedavi stratejisi kalp cerrahı ve kardiyoloji doktorları tarafından ortaklaşa belirlenmiş ve koroner arter hastalığının ciddiyeti, her bir lezyonun özellikleri ayrı ayrı değerlendirilerek belirlenmiştir. Syntax skoru aşğıdaki değerlendirme ölçütleri temel alınarak hazırlanmıştır:

1. *AHA koroner damar segment sınıflama sisteminin, “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenmiş şekli*

2. *Leaman skoru*

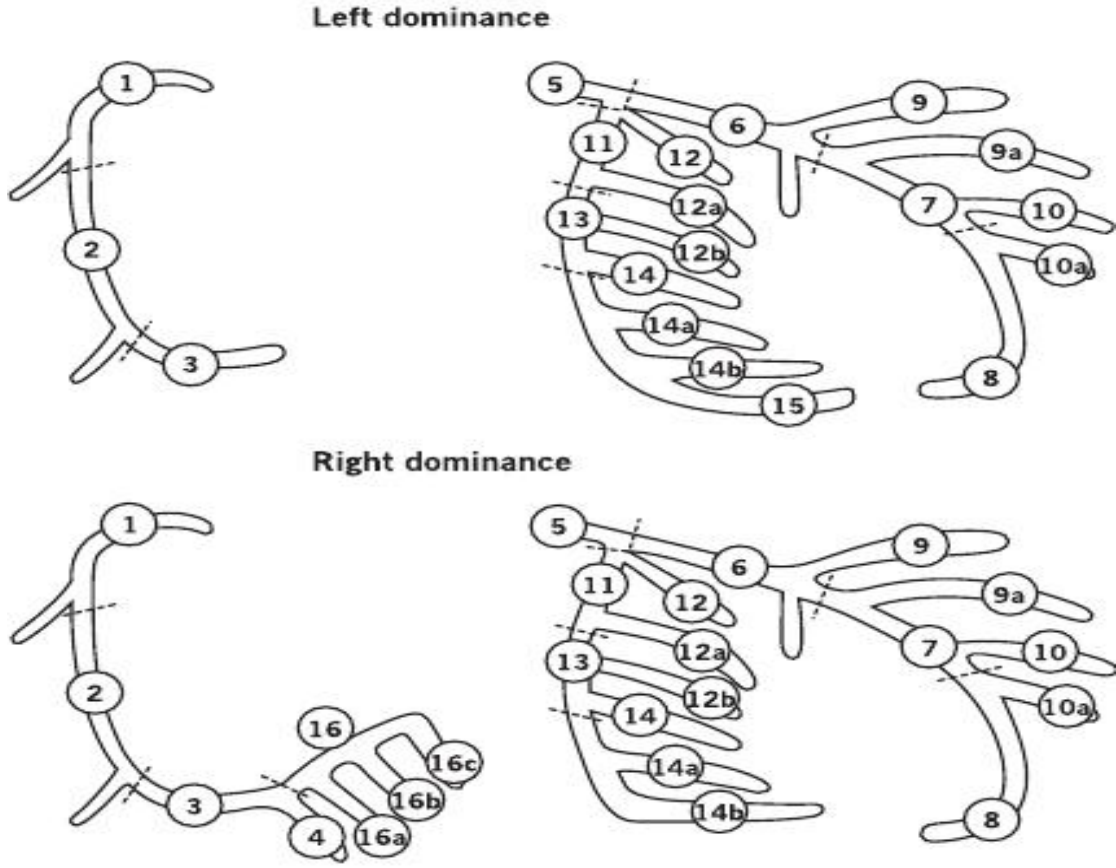
3. *ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi*

4. *Tam tıkanıklık sınıflama sistemi*

5. *Duke ve ICPS bifurkasyon sınıflama sistemi*

6. *Uzman görüşleri*

Şekil 5: Syntax skorlama sistemi (segment baskınlık durumu) (42)



Segment no ve koroner arter	Sağ baskın	Sol baskın
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA mid	1	0
3 RCA distal	1	0
4 Posterior desending arter (PDA)	1	n.a
16 RCA'nın Posterolateral dalı	0,5	n.a
16a RCA'nın Posterolateral dalı	0,5	n.a
16b RCA'nın Posterolateral dalı	0,5	n.a
16c RCA'nın Posterolateral dalı	0,5	n.a
5 LMCA	5	6
6 LAD proksimal	3.5	3.5
7 LAD mid	2.5	2.5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal	1	1
10 İkinci diagonal	0,5	0,5
10a İkinci diagonal	0,5	0,5
11 Proksimal circumflex arter	1,5	1,5
12 Intermediate/ anterolateral arter	1	1
12a Obtuse marginal	1	1
12b Obtuse marginal	1	1
13 Distal circumflex arter	0,5	1,5
14 Sol posterolateral	0,5	1
14a Sol posterolateral	0,5	1
14b Sol posterolateral	0,5	1
15 Posterior desending	n.a	1

Tablo 4: Syntax skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

Lezyon'un karakteristik özelliği

Lezyon ölçümleri

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

Total tıkanıklık (TO)

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

Trifukasyon

- 1 hasta segment +3
- 2 hasta segment +4
- 3 hasta segment +5
- 4 hasta segment +6

Bifurkasyon

- Tip A, B, C +1
- Tip D, E, F, G +2
- Açılanma <70° +1

Aorto osteal darlık +1

Ciddi tortiyoze +2

Lezyon uzunluğu > 20mm +1

Ciddi kalsifikasyon +2

Trombüs +1

“Diffüz hasta”/küçük damarlar +1/ her segment için

x: çoklu

+: eklenen





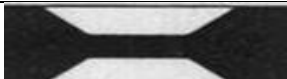






* SYNTAX algoritminde yüzde olarak tıkanıklık sorusu yoktur, %50-99 ve tam tıkanıklık göz önüne alınmıştır. (42)

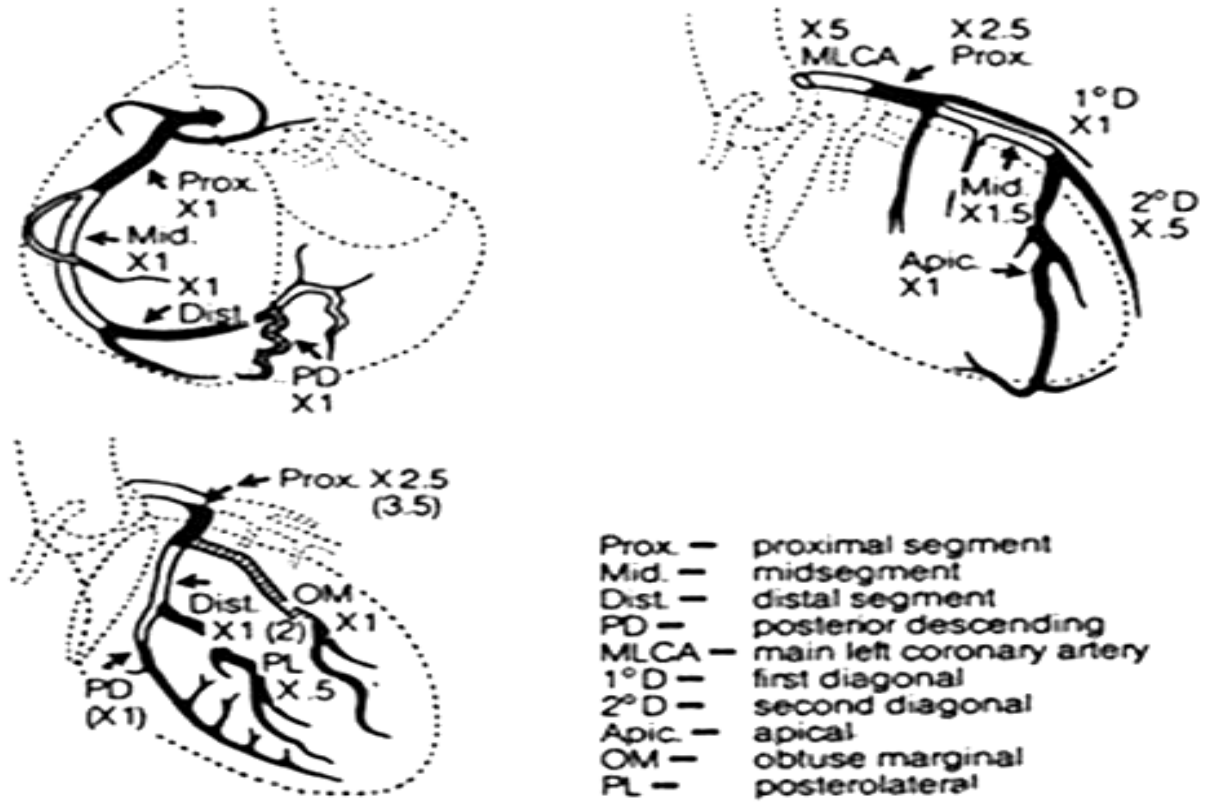
2.2.7.3. Gensini Skoru

Stenoz skorlaması olarak bilinen Gensini skoru, anjiyografik darlık derecesine göre puan verilir. Buna göre; % 0-25 arası darlık için 1 puan, % 25-50 arası darlık için 2 puan, %

50-75 arası darlık için 4 puan, % 75-90 arası darlık için 8 puan, % 90-99 arası darlık için 16 puan, % 100 total lezyon için 32 puan verilir (Tablo 5). Daha sonra, her bir darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokardiyal alanın fonksiyonel önemine göre tanımlanmış katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 6). Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri ise 0.5 ile çarpılır (43).

Tablo 5: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri (43)

Konsantrik daralma	Ekzantrik daralma	Darlık derecesi (%)	Ciddiyet skoru
		%25	1
		%50	2
		%75	4
		%90	8
		%99	16
		%100	32



Şekil 6: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri (43).

2.2.8. Akut Koroner Sendromlarda Tedavi Stratejisi Seçimi

Klinik başvuru şekli, fizik muayene, EKG, biyokimyasal belirteçler, ekokardiyografi ile değerlendirme sonrası risk durumuna göre yapılmalıdır. İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. Kardiyak belirteçler (TnT ve TnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 4-6 saat içinde tekrarlanmalıdır. Başlangıç ve sonraki risk değerlendirilmesi için risk skorları hesaplanmalıdır. Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir. Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi indüklenbilir iskemi açısından stres testlerinden biri yapılabilir (29,31,41).

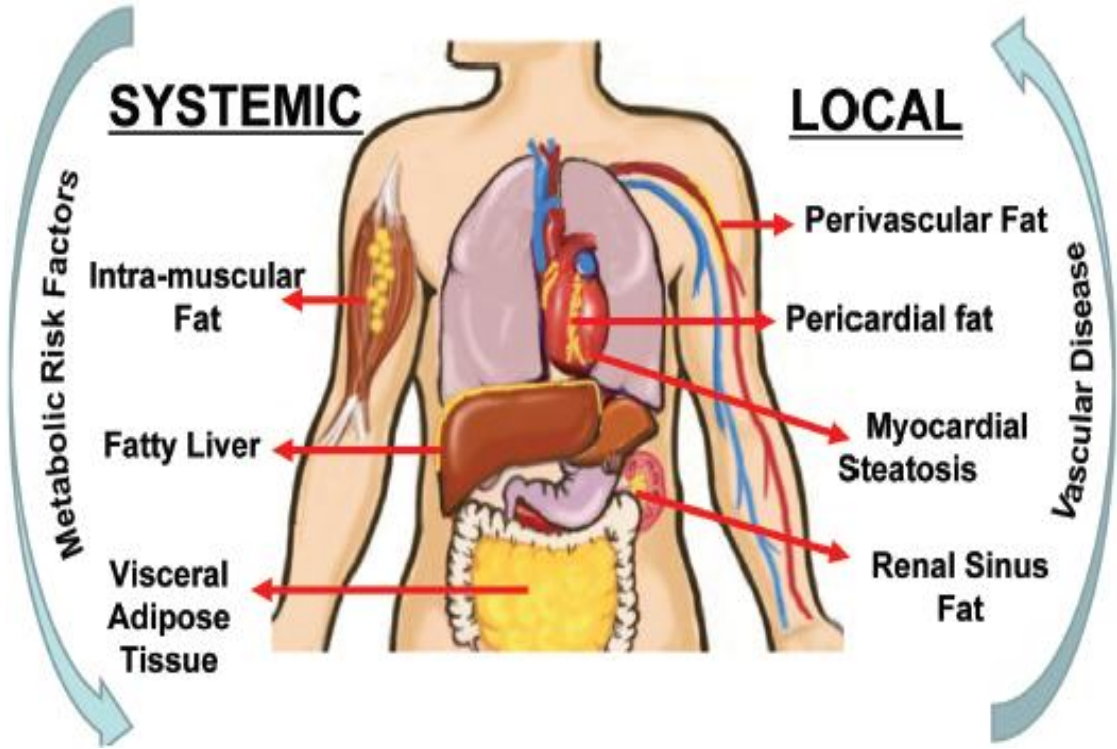
İlk tıbbi tedavi sonrası, genel terapötik yaklaşım hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak, acil ya da erken koroner anjiyografi ve revaskularizasyon yapılacağı belirlenmesidir. STEMI hasta grubunda erken dönemde revaskularizasyon planlanmalıdır. Refrakter angina, yoğun anti anginal tedaviye rağmen >2 mm ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği ile ilişkili tekrarlayan angina, hemodinamik instabilite ya da kalp yetersizliği bulguları, hayatı tehdit eden aritmi vb durumlarda acil invaziv stratejiler düşünülmelidir (29,31).

2.3. EPİKARDİYAL YAĞ DOKU

2.3.1. Obezite ve Viseral Yağ Doku

Obezite, kardiyovasküler hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan vücut kitle indeksi (BMI), patofizyolojisinde yağ dokunun olduğu hastalıklardaki kompleks biyolojiyi yansıtmamaktadır. Doku ve organların etrafını saran ektopik yağ dokusu olarak adlandırılan viseral yağ dokunun lokal ve sistemik etkileriyle bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları gösterilmiştir. Özellikle metabolik sendromda visseral yağ doku (VYD)' nun anahtar rol oynadığı bilinmektedir (44,45).

Viseral yağ dokunun metabolik sendromun patofizyolojisindeki öneminin anlaşılmasıyla, bel çevresi ile viseral yağlanmanın değerlendirilmesi yaygın şekilde kullanılmaya ve kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olarak kabul edilmeye başlanmıştır (44,46). Ancak, abdominal yağlanmanın kafa karıştırıcı etkisi, ölçümler arasında değişkenlik, ölçüm yerinin değişkenliği, yaşlılarda güvenilirliğinin azalması bel çevresi ölçümünün viseral yağlanmayı değerlendirmeden daha çok, santral obezite ve subkutan yağın değerlendirilmesinde önemli olduğu ortaya çıkmıştır (46,47).



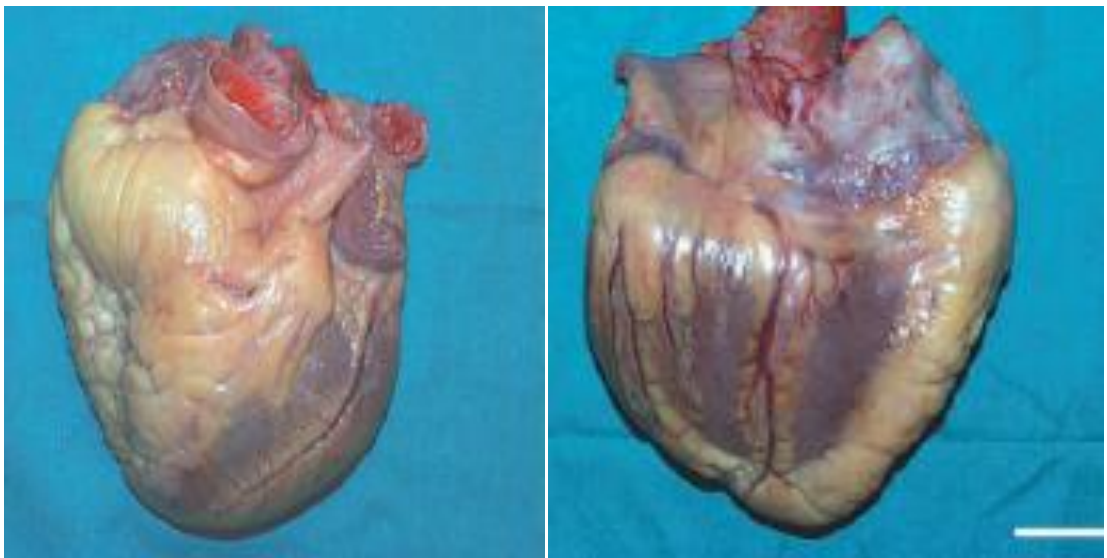
Şekil 7: Ektopik yağ dokunun lokal ve sistemik etkileri (45)

Viseral obeziteyi daha güvenilir şekilde değerlendirebilecek ölçütler geliştirmek için araştırmalar artmıştır. İlk olarak Iacobellis ve arkadaşları (48) artmış *epikardiyal yağ* miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncıyla anlamlı ilişkiler göstermişlerdir. Bu metod artmış abdominal subkutan yağ kalınlığının akıl karıştırıcı etkisinden kaçınılmasını sağlayabilir. Kardiyak hastalarda ekokardiyografi rutin olarak yapıldığından, bu objektif ölçümün kolay ve ekstra maliyeti olmaksızın yapılabileceği anlamına gelmektedir. Yine de, epikardiyal yağ miktarındaki değişikliklerin ekokardiyografik ölçümlerinin intraabdominal yağ değişikliklerini tam olarak yansıttığını gösteren ve viseral yağlanmayı görüntülemeye bu ölçütü kullanmanın tüm potansiyel etkilerini irdelemek için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Epikardiyal yağ ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (7,8,49).

2.3.2. Epikardiyal Yağ Doku

İç organları çevreleyen mezenterik ve omental viseral yağ dokusu ile aynı embriyolojik kökene sahip kahverengi yağ dokusundan gelişen, lokalize kardiyak yağlanma olarak bilinen epikardiyal yağ dokusu (EYD), VYD eşdeğeri olarak kabul edilmektedir.

EYD, salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile lokal olarak kalbin morfolojisi ve fonksiyonları üzerine etkili endokrin ve inflamatuvar bir organ olarak tanımlanmaktadır (4-7). Epikardiyal yağ doku ile altındaki koroner arterler ve miyokard arasında ayırıcı bir tabaka bulunmamaktadır (Şekil 8) (8). EYD artıkça koroner arterlerin üzerini sarar, salgıladıkları proaterojenik ve proinflamatuvar sitokinler ile doğrudan veya *vasa vasorum* vasıtasıyla damar duvarı üzerinde etkili olurlar. Böylece koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif rol oynamaktadırlar (8). Epikardiyal yağ dokunun KAH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği, KAH varlığının, şiddetinin, aktivitesinin tayininde, tedavi seçeneklerinin epikardiyal yağ doku belirlenmesinde kullanılabilirliği klinik çalışmalarca araştırılmaktadır (9-11).



Şekil 8: Epikardiyal yağ dokunun makroskobik görüntüsü (50).

Birçok çalışmada CABG yapılan hastaların epikardiyal yağ dokusunda, inflamatuvar marker mRNA ekspresyonu, IL-1, IL-6, MCP-1, TNF düzeyi arttığı gösterilmiştir (7,8). Lokal ve sistemik etkilerle ateroskleroz oluşumu ve gelişiminde önemli rol oynarlar. Epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar hücre varlığı, ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olabilir. Epikardiyal yağ dokusundan elde edilen inflamatuvar reaksiyonun diğer potansiyel sonuçları faydalı da olabilir; örneğin obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda anjiyojenik cevabın uyarılmasını ve kollateral dolaşımın gelişmesini sağlayabilir (54). Yine de, epikardiyal yağ dokusunda inflamatuvar faktör artışı sadece koroner arter bypass grefti uygulanmış hastalarda gözlemlendiği için, bu bulguların sağlıklı bireylerde de doğrulanması gerekmektedir (7,52,54).

Hayvan çalışmalarında EYD'de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre iki kat daha hızlı olduğu gösterilmiştir. EYD koroner arterlerden dallar alır, aşırı yağ asitlerini depolayarak kardiyomiyositler üzerine toksik etkilerinden korur, acil ihtiyaç durumunda da kardiyomiyositlere serbest yağ asidi sağlar (53).

Epikardiyal yağ doku ortalama volümü 68-124 cm³'dür. BMİ yüksek olanlarda volüm artar. RV serbest duvardan dik ölçüldüğünde kalınlığı ortalama 5.3±1.6 mm'dir. Total vücut yağ kitlesinin yaklaşık % 1'ini oluşturur (51,52). Epikardiyal yağ dikey kalınlığı; total epikardiyal yağ volümüyle uyumludur. Ölçümü kolaydır, indirekt viseral adipositeyi gösteren ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde önemli bir metoddur (51).

Marchington ve arkadaşları (53) çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır. Bu bulgu epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade viseral yağlanmayla ilişkisi olduğunu akla getirmektedir. Epikardiyal yağların önemi bilinmesine

rağmen, insanlarda yapılan tanımlayıcı çalışmalar ve epikardiyal yağların normal ve patolojik kalp anatomisiyle arasındaki ilişkiye dair bilgi sınırlıdır. Corradi ve arkadaşlarının (55) 117 insan kalbinde yaptıkları otopsi çalışmasında, 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, fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

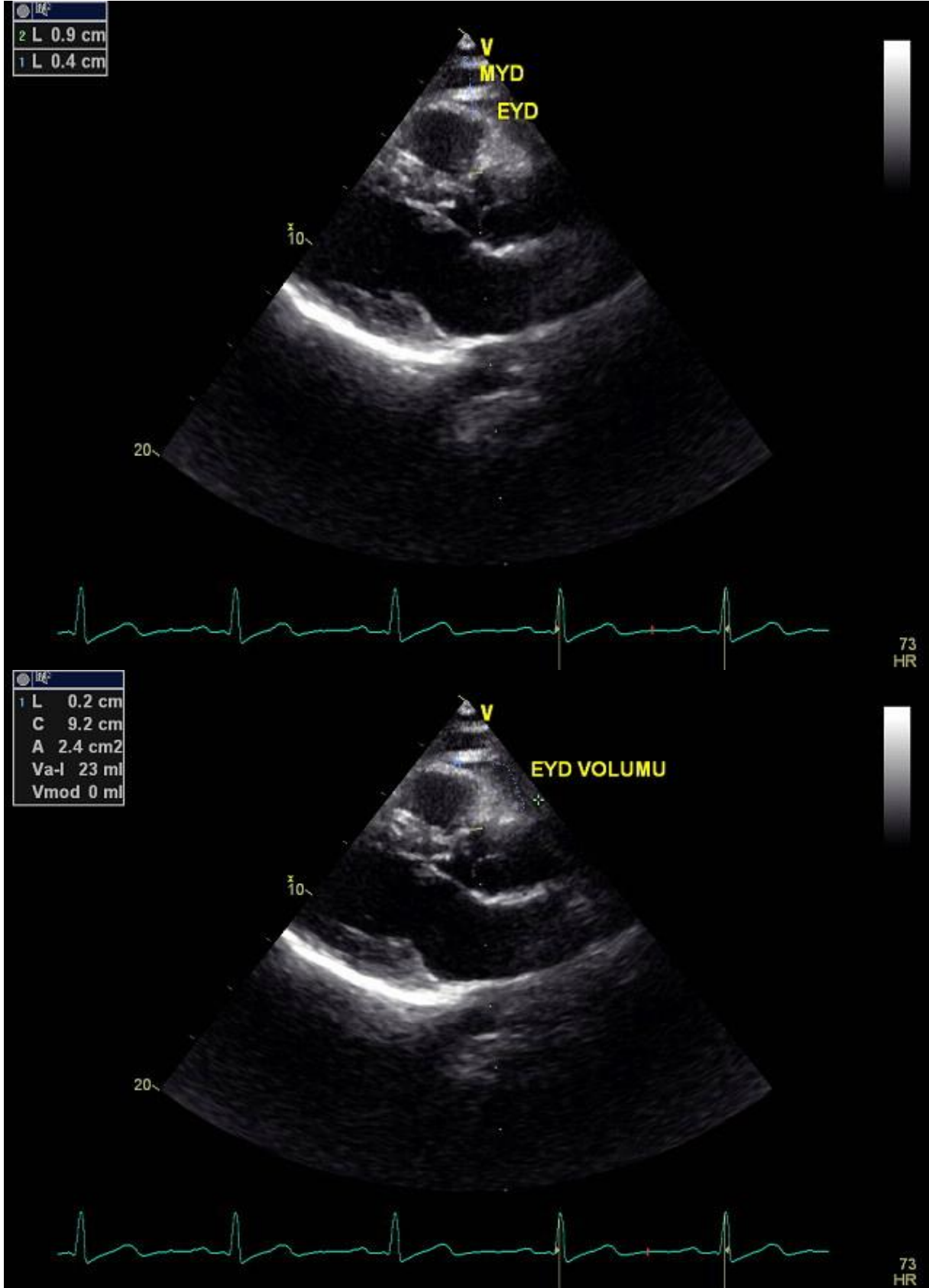
Mazurek ve arkadaşları (54) elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastalarda epikardiyal ve ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusunu karşılaştırmışlar, epikardiyal yağ dokusunun pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, epikardiyal yağ dokusu subkutan yağ dokusuna oranla inflamatuvar sitokinleri (interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve TNF- α , vb) çok daha fazla miktarda üretir. Bu gözlemlere dayanarak, Mazurek ve arkadaşları adiposit kaynaklı TNF- α 'nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal göndermesini bozarak ve lipolizi arttırarak otokrin etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Takiben oluşan esterlenmemiş yağ asiti salınımı periferik dokulardaki (örneğin yağ ve kas dokusu, karaciğer ve kalp) insülin rezistansına katkıda bulunuyor olabilir. Ancak bu hipoteze tezat olarak, bu popülasyonda epikardiyal yağ dokusu inflamasyonu ile diyabet, obezite, plazma LDL seviyeleri, statin, ACE-inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanımı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (6,7,54).

2.3.3. Epikardiyal Yağ Dokunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Epikardiyal yağ doku, transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilir. Ancak, bu metodların yağı görüntülemeye

kullanımı yaygın ve pratik değildir. TTE ile epikardiyal yağ dokusunu görüntüleme diğer görüntüleme yöntemlerine göre VYD'yu göstermede kolay uygulanabilir bir metoddur. İlk olarak 2003'te Iacobellis ve ark. (48) tarafından EKO ile epikardiyal yağ kalınlığı ölçümüyle, MRI epikardiyal ve abdominal yağ ölçümü, antropometrik ve metabolik parametrelerle yakın korelasyon olduğu gösterilmiştir (49).

Iacobellis ve arkadaşları (48), epikardiyal yağ dokusunun direk ölçümü için ekokardiyografi kullanılmasını önermişlerdir. Epikardiyal yağ doku kalınlığı her iki parasternal uzun ve kısa aks görüntülerinden sağ ventrikül serbest duvarı üzerinde ölçülür. Epikardiyal yağ kalınlığının oblik olarak ölçülmediğini garanti etmek için görüntüleme sınırlamaları kullanılır. Ölçümlerde aortik anülüs anatomik işaret kabul edilerek RV serbest duvarına dik olarak düşen perikardiyal tabaka arasındaki düşük ekodansiteli alan iki boyutlu ve M-mod olarak ölçülür. Üç kardiyak siklusta ölçümler alınır. Herhangi bir bölgedeki maksimum değerler ölçülür ve ortalama değerler dikkate alınır. Parietal perikardın dışında izlenen ekolüsen alan mediastinal yağ doku kabul edilir. (Şekil 9). Her iki yağ dokunun da insülin rezistansı ile ilişkisi gösterilmiştir (56). Değişik görüntülerden alınan epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin güvenilirliği uyumlu çıkmaktadır. Sağ ventrikül serbest duvarının parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinden en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesi ve epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla RV önünde olması nedeniyle ölçümlerin alınması buradan tercih edilmektedir. Sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri epikardiyal yağ dokusunun MRI ölçümleri ile de yüksek benzerlik göstermiştir. Bu çalışmalarla, epikardiyal yağ dokusunun klinik uygulamalar ve araştırmalarda ekokardiyografik olarak saptanmasının, basit ve daha pratik bir değerlendirme olabileceği öne sürülmüştür (50,51,52).



Şekil 9: Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığının ve volümünün ölçülmesi

3. METOD

3.1. Hasta Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışma, Ocak 2013 ile Eylül 2013 tarihleri arasında 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümü'nde yapıldı. Göğüs ağrısıyla 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Departmanına başvuran, önceden koroner arter hastalığı öyküsü olmayan, klinik, elektrokardiyografik, laboratuvar ve görüntüleme metodlarıyla incelemeler sonucunda akut koroner sendrom (STEMI 75 hasta, NSTEMI 75 hasta) tanısıyla KYBÜ'ye yatırılan 150 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan bireylere gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Hasta rızasının olmaması, daha önceden bilinen koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati öyküsü, perikardiyal efüzyonu, önemli kalp kapak hastalığı veya kapak cerrahisi öyküsü olanlar, kronik böbrek yetmezliği olan, koroner arter bypass greftleme operasyonu geçiren hastalar, gebe ve ekokardiyografik görüntü kalitesi kötü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kardiyak ve sistemik anamnezleri alındı, fizik bakıları yapıldı. Hastaların yatıştan itibaren yaş, cinsiyet, Killip ve NYHA sınıfları, ortalama nabız ve arteriyel kan basınçları kaydedildi. HT, DM, sigara, heredite, dislipidemi, sedanter yaşam, tuz kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerin varlığı ya da yokluğu sorgulanarak kaydedildi. Tuz kullanımının varlığı, yemeklere ekstra tuz katılmasıyla değerlendirildi.

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No:2013/386). Çalışmaya dahil edilen gönüllülere sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı, onayları alındı.

3.2. Hastaların risk sınıfının belirlenmesi

Akut koroner sendrom tanısıyla KYBÜ'ye yatırılan çalışma kriterlerine uyan hastaların klinik risk faktörlerini değerlendirmek için tüm hastalar, ST elevasyonu olan (STEMI) (n=75) ve ST elevasyonu olmayan AKS (NSTEMI) (n=75) hastaları olarak ikiye ayrıldı. ST elevasyonu olmayan hastalardaki (NSTEMI) klinik risk değerlendirmesi GRACE risk skorlamasına göre yapılırken, STEMI hastalarında ise TIMI risk skorlaması kullanıldı.

ST elevasyonlu olmayan akut koroner sendromlu hastalar, GRACE risk skoru 108 ve küçük olan hastalar, düşük, 108-140 arası olanlar orta, 140 ve daha yüksek olan hastalar yüksek risk grubu olarak kaydedildi. STEMI hastaları ise TIMI risk skoru 4'ten küçük olanlar düşük, 4 ve üzeri olanlar yüksek risk grubu olarak kaydedildi.

3.3. Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ve Ciddiyetinin Değerlendirilmesi

3.3.1. Koroner Anjiyografi

Selektif koroner anjiyografi, lokal anestezi altında femoral arter veya radyal arter kullanılarak Seldinger yöntemiyle Judkins tekniği ile yapıldı. Anjiyografik olarak darlıkların değerlendirmesi deneyimli ve çalışmaya kör iki kardiyolog tarafından görsel olarak yapıldı. Yorumlamadaki karar ayrılığı fikir birliği sağlanarak çözüldü. Hastaların koroner anjiyografi sırasında kaydedilen sine filmleri en az iki kardiyolog ve bir kardiyovasküler cerrahın bulunduğu ortak toplantıda incelendi ve sol ana koroner arter (LMCA), sol ön inen arter (LAD), sirkumfleks arter (CX) ve sağ koroner arter (RCA) gövdesindeki ve de bu arterlerin yan dallarındaki darlıklar % olarak belirlendi. Anjiyografik olarak % 70 ve üzerindeki darlıklar ciddi KAH olarak değerlendirildi.

3.3.2. Syntax Skorlaması

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti Syntax skorlamasıyla değerlendirildi. Anjiyografi kayıtları incelenerek standart puanlama yapıldı (Şekil 5, Tablo 4) (www.syntaxscore.com). Syntax skoru 22'den küçük olanlar düşük riskli, 22-33 arası olanlar orta riskli, 33 ve büyük olanlar yüksek riskli olarak değerlendirildi (40,42).

3.3.3. Gensini Skorlaması

Koroner arter hastalığı, yaygınlığı ve ciddiyeti Gensini skorlamasıyla da değerlendirildi. Anjiyografik darlık derecesine göre; % 0-25 arası darlık için 1 puan, % 25-50 arası darlık için 2 puan, % 50-75 arası darlık için 4 puan, % 75-90 arası darlık için 8 puan, % 90-99 arası darlık için 16 puan, % 100 total lezyon için 32 puan verildi (Tablo 5).

Daha sonra her bir darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokardiyal alanın fonksiyonel önemine göre tanımlanmış olan katsayıyla çarpılıp, sonuçlar toplandı (Şekil 6). Sol ana koroner arter 5, proksimal LAD 2.5, proksimal sirkumfleks arter 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter, distal LAD, posterolateral arter, obtus marjinal arter 1; diğerleri ise 0.5 ile çarpıldı (43). Gensini skoru <20 hafif KAH, >20 ciddi KAH olarak değerlendirildi (43).

3.4. Antropometrik Ölçümler

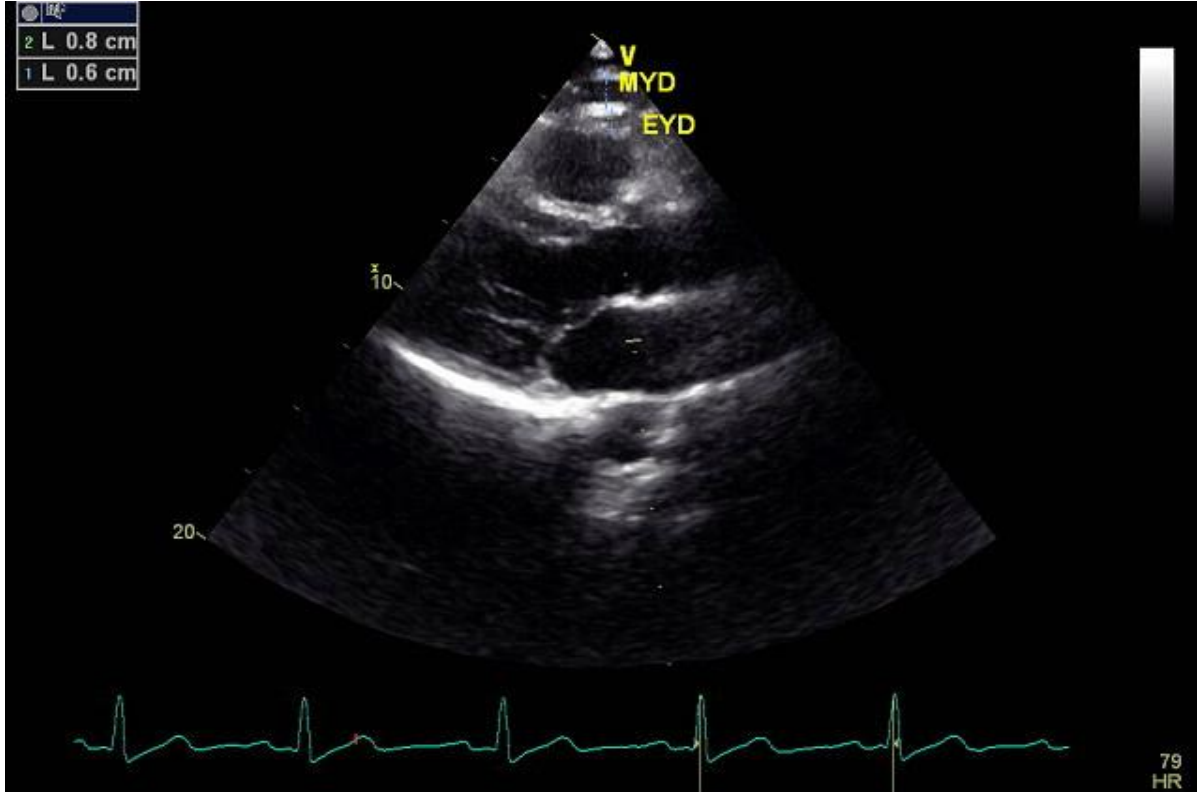
Hastalar yemekten en az 2 saat sonra olacak şekilde çıplak ayakla Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 cihazı üzerine çıkarılarak kiloları, vücut yağ kütleleri hesaplandı. Beden kitle indeksleri [ağırlık (kg)/boy(m)²] hesaplandı. BMİ; 25 ile 29,9 kg/m² arası olanlar fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² olanlar obez olarak değerlendirildi. Esnemeyen mezurayla en alt kostayla crista iliakalar arası orta noktadan umbilikusa denk gelecek şekilde ekspiryum sonunda bel çevresi ölçüldü. Erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm eşik değer olarak kabul

edildi. Hasta dik konumdayken mezura gluteal bölgede en geniş yerden geçecek şekilde kalça çevresi ölçüldü. Bel/kalça oranı hesaplandı. Erkeklerde ≥ 0.9 , kadınlarda ise ≥ 0.8 eşik değerler kabul edildi (44).

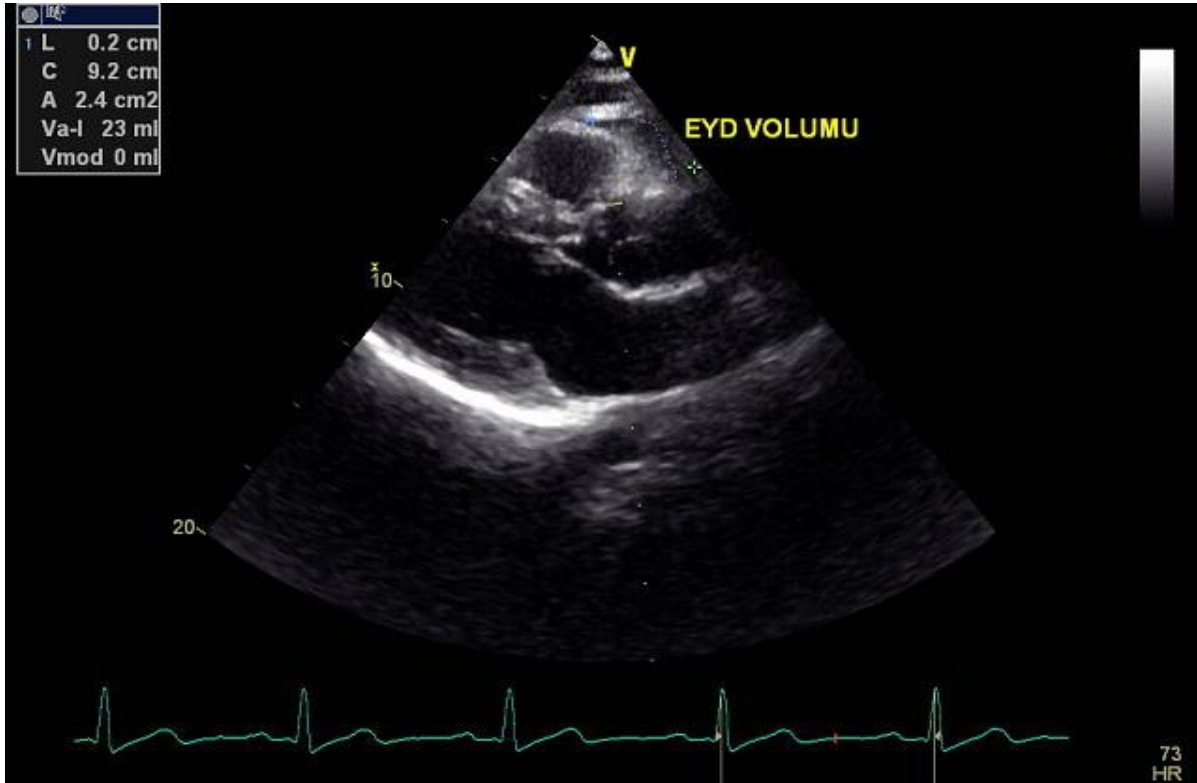
3.5. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalara yatıştan itibaren ilk 24 saat içinde 2,5– 3,5 MHz transduserle GE Vingmed Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı kullanılarak ekokardiyografi yapıldı.

Epikardiyal yağ dokusu ölçümünde parasternal uzun akstan ve kısa akstan aortik anülüs anatomik işaret kabul edilerek RV serbest duvarına dik olarak düşen perikardiyal tabaka arasındaki düşük ekodansiteli alan olan epikardiyal yağ kalınlığı sağ ventrikül duvarına doğru dikey olarak ölçüldü ve volümetrik ölçümle düşük ekodansiteli alanın hacmi kaydedildi (Şekil 10-11). Parietal perikardın dışında izlenen ekolüsen alan mediastinal yağ doku kabul edildi ve aynı görüntü penceresinde kalınlığı ölçüldü (Şekil 10). Ölçümde 3 kardiyak siklus atımda enddiastol esnasında ölçülen değerlerin ortalaması kaydedildi.



Şekil 10: Epikardiyal ve mediastinal yağ doku kalınlığı ölçülmesi



Şekil 11: Epikardiyal yağ volümü ölçülmesi

3.6. Biyokimyasal Belirteçlerin Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan ilk 24 saat içinde rutin görülen tam kan sayımı, troponin, biyokimya parametreleri, lipid paneli, kreatinin değerleri görüldü ve gerekli veriler kaydedildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya katılan bireylerin verileri önceden hazırlanan çalışma formlarına kaydedildi. Ardından çalışmada kullanılacak olan analizlerin yapılabilmesi amacıyla veriler SPSS v. 15.0 software for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) veri tabanına kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Nominal dağılıma uymayan verilerde Kruskal Wallis varyans analizi Man-Witney U testi kullanıldı. Veriler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama± standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student-t ve Ki-kare testleri, değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmede ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya daha önce KAH öyküsü olmayan AKS tanısıyla kliniğimize yatırılan 150 hasta (125 erkek, 25 kadın) prospektif olarak alındı. Klinik, EKG, laboratuvar bulgularına göre 150 AKS hastası 75'i STEMI, 75'i NSTEMI olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Gruplar arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, yağ kitlesi, mediastinal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 6). Erkek cinsiyet, kadın cinsiyete göre her iki grupta da anlamlı olarak fazlaydı. EYD kalınlığı açısından gruplar arasında fark yokken, EYD volümü STEMI'li grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Şekil 12). Sistolik ve diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu STEMI'li hastalarda anlamlı derecede daha düşük saptandı (Tablo 6).

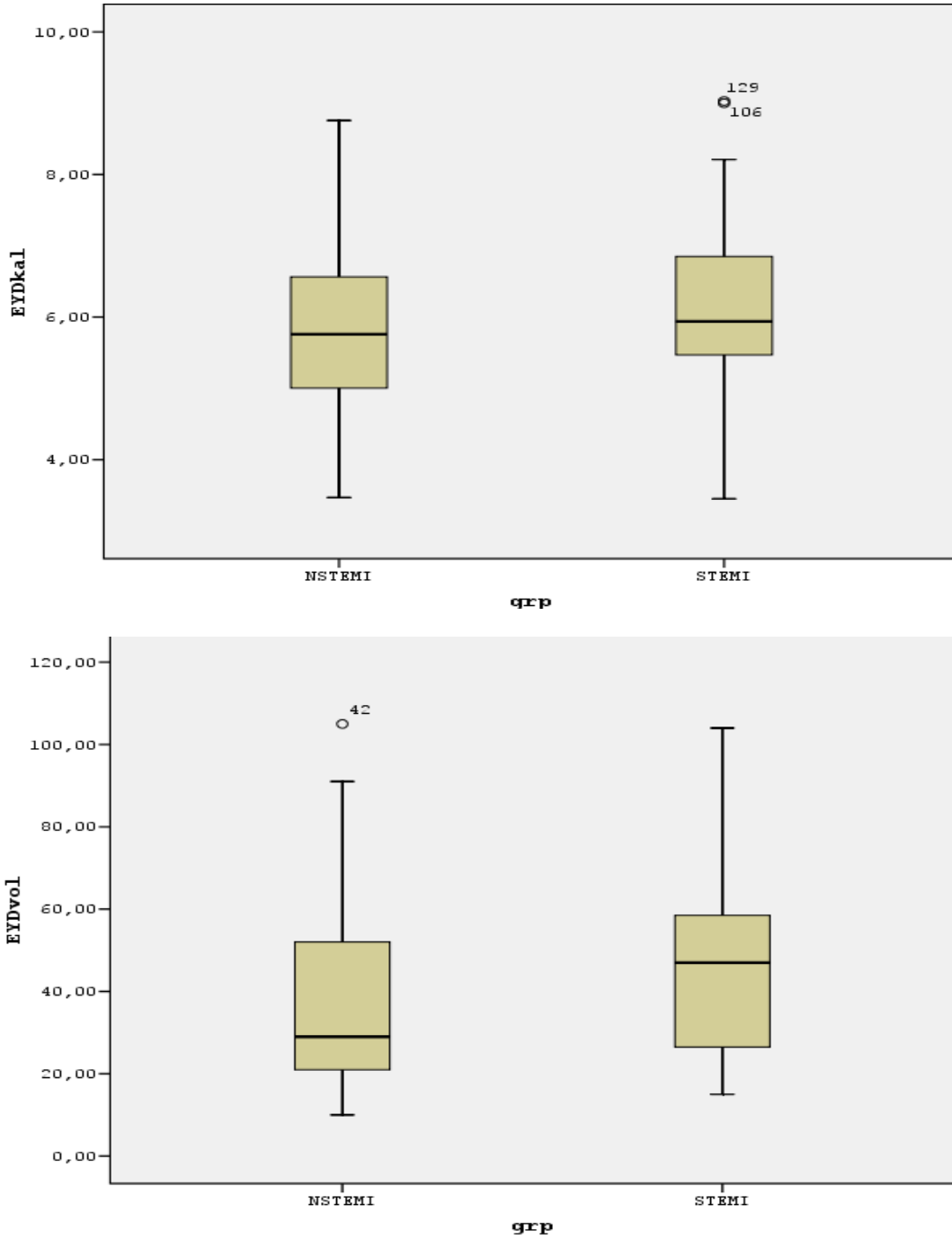
AKS'lu tüm hastalar (n=150) değerlendirildiğinde BMI (ortalama $28,1\pm 3,7$) ve bel/kalça oranı (ortalama $0,999\pm 0,04$) yüksek olup, genel olarak hastalar fazla kiloluydu (Tablo 6).

Tablo 6: STEMI ve NSTEMI gruplarının temel klinik, demografik, antropometrik, EYD ölçümlerinin karşılaştırılması

		NSTEMI (n=75)	STEMI (n=75)	p değeri	AKS (n=150)
Yaş (yıl)		60,56±10,9	58,91±11,4	AD	59,7±11,1
Cinsiyet	Erkek	58 (%77,3)	67 (%89,3)	p<0,05	125
	Kadın	17 (%22,7)	8 (%10,7)		25
Kilo (kg)		77,9±10,1	77,9±13,5	AD	77,96±11,9
Boy (cm)		165,2±9,3	167,6±7,94	AD	166,4±8,7
Vücut kitle indeksi (BMI) (kg/m²)		28,6±3,59	27,6±3,8	AD	28,1±3,7
Bel çevresi (cm)		100,9±8,5	98,4±9,7	AD	99,6±9,2
Kalça çevresi (cm)		101,1±7,1	98±7,2	AD	99,6±7,3
Bel/kalça oranı		0,99±0,04	1±0,04	AD	0,999±0,04
Yağ kitlesi (kg)		24,3±7,9	21,9±8,1	AD	23,1±8,1
EYD kalınlığı (mm)		5,7±1,1	6,09±1,2	AD	5,94±1,17
EYD volümü (ml)		37,7±20,96	47,5±22,8	P=0,007	42,6±22,3
Mediastinal YD kalınlığı (mm)		7,52±1,49	7,88±1,49	AD	7,7±1,5
Sistolik KB (mmHg)		120,53±15,9	109,83±14,8	P<0,001	
Diyastolik KB (mmHg)		69,4±10,1	65,7±8,9	P=0,021	
Nabız (atım/dk)		71,68±9,5	74,6±11,6	AD	
Ejeksiyon fraksiyonu (%)		54±6,5	47,4±6,8	P<0,001	

P<0,01 ileri derece anlamlı

P<0.05 anlamlı, **P>0.05** Anlamlı değil (AD)



Şekil 12: NSTEMI ve STEMI'li hastaların EYD kalınlığı ve volümü açısından karşılaştırılması

NSTEMI ve STEMI'li hastalar, KAH risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında HT, DM, Dislipidemi, Heredite, Sedanter yaşam, Tuz tüketiminde gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Sigara ise STEMI grubunda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7: STEMI ve NSTEMI gruplarında KAH risk faktörlerinin karşılaştırılması

		NSTEMI (n=75)	STEMI (n=75)	P değeri P<0.05	AKS (n=150)
HT	(+)	39 (%52)	27 (%36)	AD	66 (%44)
	(-)	36 (%48)	48 (%64)		84 (%56)
DM	(+)	17 (%22,7)	14 (%18,7)	AD	31 (%20,7)
	(-)	58 (%77,3)	61 (%81,3)		119 (%79,3)
Sigara	(+)	42 (%56)	57 (%76)	0,01	99 (%66)
	(-)	33 (%44)	18 (%24)		51 (%34)
Aile öyküsü	(+)	34 (%45,3)	31 (%41,3)	AD	65 (%43,3)
	(-)	41 (%54,7)	44 (%58,7)		85 (%56,7)
Dislipidemi	(+)	14 (%18,7)	13 (%17,3)	AD	27 (%18)
	(-)	61 (%81,3)	62 (%82,7)		123 (%82)
Sedanter yaşam	(+)	28 (%37,3)	27 (%36)	AD	55 (%36,7)
	(-)	47 (%62,7)	48 (%64)		95 (%63,3)
Tuz tüketimi	(+)	36 (%48)	46 (%61,3)	AD	82 (%54,7)
	(-)	39 (%52)	29 (%38,7)		68 (%45,3)

Hastalar laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında Total kolesterol, LDL, HDL, Hemoglobin, Kreatinin, Glukoz, HgA1c, Sedimentasyon açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Trigliserid, NSTEMI grubunda anlamlı yüksek saptanırken, CRP STEMI grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 8).

Tüm grupta (n=150) risk faktörleri değerlendirilirken bilinen diyabet öyküsü azken [31 DM (+), 119 DM(-)], laboratuvar bulgularında tüm grupta glukoz (ortalama 129±51,2) ve HgA1c (ortalama 6,4±1,23) değerleri anlamlı yüksekti.

Tablo 8: STEMI ve NSTEMI gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	NSTEMI (n=75)	STEMI (n=75)	p değeri
T. Kolesterol (mg/dl)	189,8±35,3	181,4±33,7	AD
LDL (mg/dl)	122,1±31	119,7±28,7	AD
HDL (mg/dl)	38,4±8,8	40,6±9,7	AD
Trigliserid (mg/dl)	162,9±76,1	133,5±72,1	P=0,017
Glukoz (mg/dl)	128,6±46,3	130±56	AD
HgA1c (%)	6,53±1,21	6,3±1,25	AD
Sedim	30,9±19,5	30,7±22,99	AD
CRP	20,8±22,9	29,3±28,8	P=0,047
Hemoglobin(gr/dl)	13,9±1,68	13,96±1,79	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,98±0,3	0,94±0,18	AD

P<0,01 ileri derece anlamlı

P<0.05 anlamlı

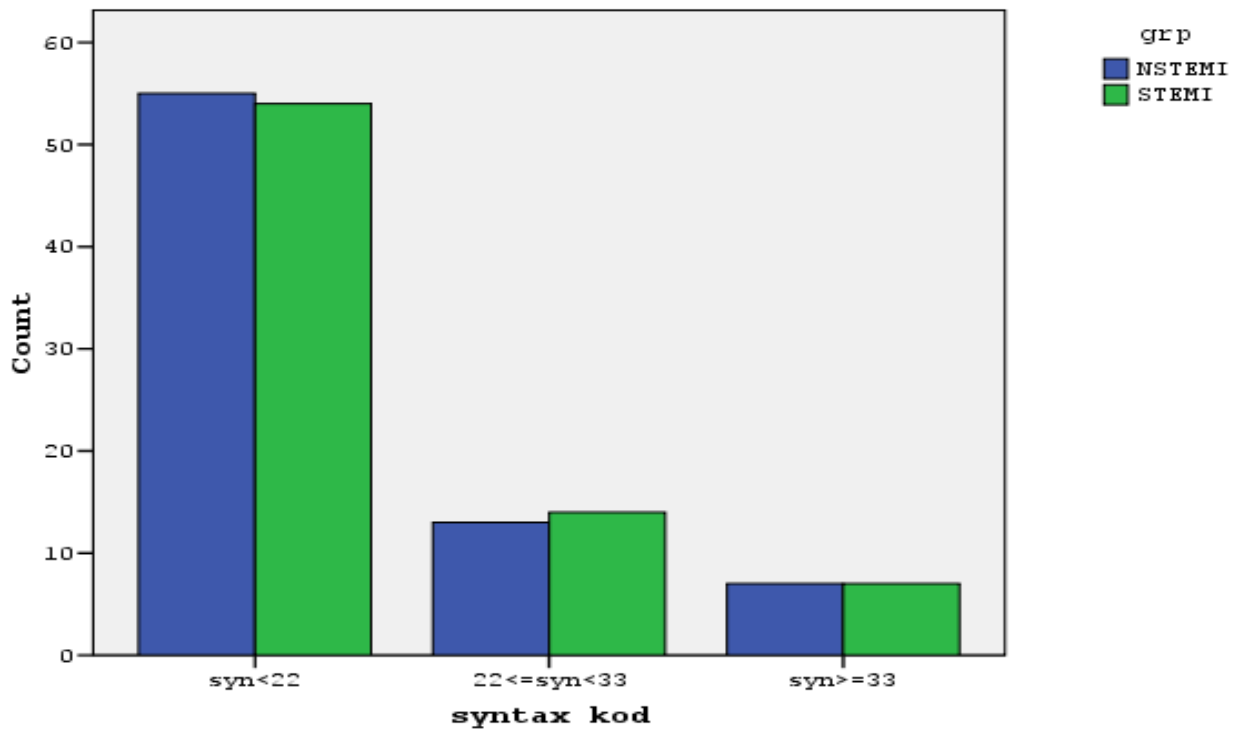
P>0.05 Anlamlı değil (AD)

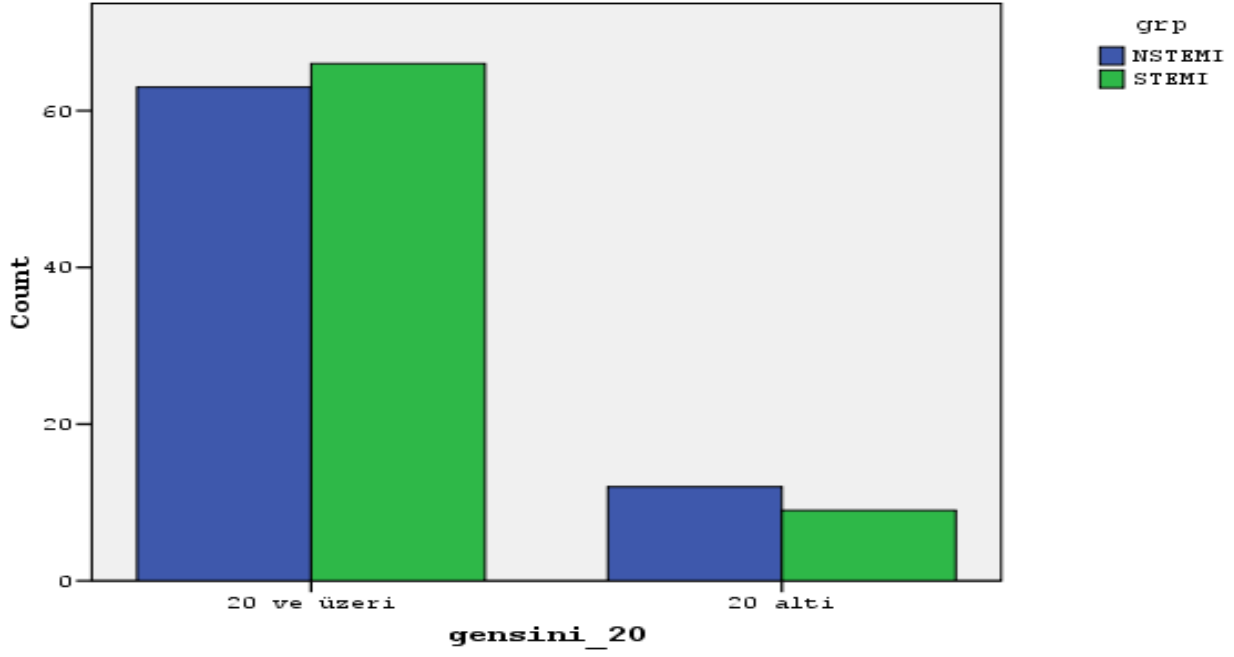
Hastalar risk skorları açısından karşılaştırıldığında NSTEMI ve STEMI grupları arasında SYNTAX, GENSİNİ skorları ve hasta damar sayısı açısından anlamlı fark yoktu; Killip I ve NYHA Klass I olan hastalar NSTEMI grubunda anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 8).

Tüm AKS (n=150) hastaları değerlendirildiğinde; NYHA sınıfı I (% 66) ve II (% 30,7), Killip I (% 89,3), Syntax skoru <22 (% 72,7) , Gensini skoru ≥20 (% 86), hasta damar sayısı 1 (% 52,7) olan hastalar anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 9, Şekil 13). NSTEMI (n=75) grubunda GRACE ≥140 olan hastalar (% 46,7) daha fazlaydı (Şekil 14).

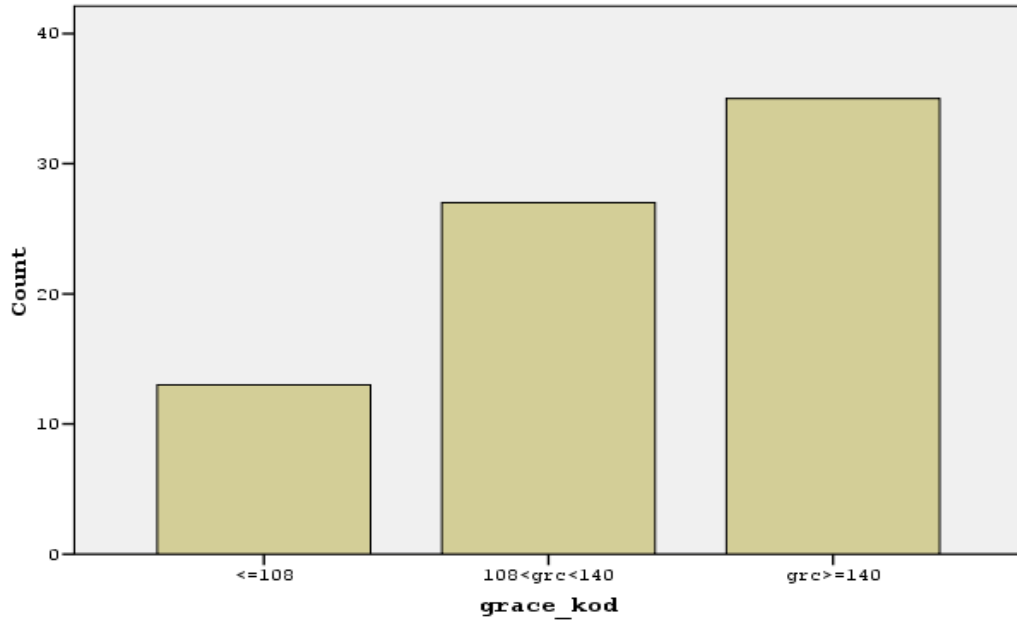
Tablo 9: STEMI ve NSTEMI gruplarında risk skorlarının karşılaştırılması

		NSTEMI (n=75)	STEMI (n=75)	p değeri	AKS (n=150)
Killip sınıfı	I	73 (%97,3)	61(%81,3)	0,006	134 (%89,3)
	II	2 (%2,7)	12 (%16)		
	III	0	2 (%2,7)		
NYHA sınıfı	I	51 (%68)	48 (%64)	0,04	99 (%66)
	II	22 (%29,3)	24 (%32)		
	III	2 (%2,7)	3 (%4)		
TIMI	<4	-	45 (%60)		
	≥4	-	30 (%40)		
GRACE	<108	13 (%17,3)	-	-	
	108-140	27 (%36)	-		
	≥140	35 (%46,7)	-		
SYNTAX	<22	55 (%73,3)	54 (%72)	AD	109 (%72,7)
	22-33	13 (%17,3)	14(%18,7)		
	≥33	7 (%9,3)	7 (%9,3)		
GENSİNİ	<20	12 (%16)	9 (%12)	AD	21 (%14)
	≥20	63 (%84)	66 (%88)		
KAH damar sayısı	1	36 (%48)	43 (%57,3)	AD	79 (%52,7)
	2	24 (%32)	19 (%25,3)		
	3	15 (%20)	13 (%17,3)		





Şekil 13: AKS’li (n=150) hastaların SYNTAX ve GENSİNİ risk skorlarına göre gruplandırılması



Şekil 14: NSTEMI (n=75) hastalarının GRACE risk skoruna göre gruplandırılması

NSTEMI (n=75) hasta grubunda EYD kalınlığı ve volümüyle klinik ve anjiyografik risk skorları olan TIMI, GRACE, SYNTAX, GENSİNİ skorları arasında korelasyon analizi yapıldığında, SYNTAX (r=0,243 p= 0,035) ve GENSİNİ (r=0,394, p<0,001) skoruyla pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: NSTEMI (n=75) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle TIMI, SYNTAX, GRACE, GENSİNİ risk skorları arasındaki korelasyon analizi

		TIMI	SYNTAX	GENSINI	GRACE
EYD Kalınlığı	r	0,052	0,243*	0,394**	0,125
	p	0,659	0,035	P<0,001	0,285
EYD Volümü	r	0,029	-0,002	-0,066	0,008
	p	0,807	0,989	0,571	0,945

** **P<0,01** ileri derece anlamlı

* **P<0.05** anlamlı

STEMI (n=75) hasta grubunda ise EYD kalınlığı ve volümüyle, TIMI, SYNTAX, GENSİNİ skorları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11: STEMI (n=75) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle TIMI, SYNTAX, GENSİNİ risk skorları arasındaki korelasyon analizi

		TIMI	SYNTAX	GENSINI
EYD Kalınlığı	r	0,122	0,132	0,078
	p	0,297	0,258	0,504
EYD Volümü	r	0,034	0,183	0,068
	p	0,771	0,115	0,562

P<0.05 anlamlı

Tüm AKS (n=150) hastaları gruplandırılmadan korelasyon analizine dahil edildiğinde EYD kalınlığı ve volümüyle risk skorları arasında korelasyon saptanmadı. EYD kalınlığıyla, volümü arasında ve klinik, anjiyografik risk skorları da kendi aralarında anlamlı derecede korele bulundu (Tablo 12).

Tablo 12: Tüm AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığı ve volümüyle klinik ve anjiyografik risk skorları arasındaki korelasyon analizi

		EYD volümü	TIMI	GRACE	SYNTAX	GENSINI	KAH damar sayısı
EYD kalınlığı	r	0,523**	0,090	0,075	0,088	0,081	0,055
	P	P<0,001	0,273	0,523	0,284	0,327	0,506
EYD volümü	r	1	0,022	0,016	0,104	0,020	-0,026
	p		0,793	0,891	0,204	0,810	0,751
TIMI	r	0,022	1	0,614**	0,268**	0,311**	0,222**
	p	0,793		P<0,001	0,001	P<0,001	0,006
GRACE	r	0,016	0,614**	1	0,413**	0,398**	0,387**
	p	0,891	P<0,001		P<0,001	P<0,001	0,001
SYNTAX	r	0,104	0,268**	0,413**	1	0,814**	0,758**
	p	0,204	0,001	P<0,001		P<0,001	P<0,001
GENSINI	r	0,020	0,311**	0,398**	0,814**	1	,619**
	p	0,810	P<0,001	P<0,001	P<0,001		P<0,001
KAH damar sayısı	r	-0,026	0,222**	0,387**	0,758**	0,619**	1
	p	0,751	0,006	0,001	P<0,001	P<0,001	

** **P<0,01** ileri derece anlamlı

* **P<0.05** anlamlı

Tüm AKS (n=150) hastalarında antropometrik ölçümler incelendiğinde EYD kalınlığıyla, EYD volümü ve mediastinal yağ doku kalınlığı arasında korelasyon izlendi (Tablo 13).

Tablo 13: AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığıyla antropometrik ölçümler arasındaki korelasyon analizi

		EYD volümü	Mediasten YD kalınlığı	Bel Çevresi	BMI	Bel/kalça oranı	Yağ kitlesi
EYD kalınlığı	r	0,523(**)	0,376(**)	0,134	0,089	0,101	0,082
	p	P<0,001	P<0,001	0,101	0,279	0,218	0,319
EYD volümü	r	1	0,409(**)	0,174(*)	0,210(**)	0,165(*)	0,151
	p		P<0,001	0,033	0,010	0,044	0,065
Mediastinal YD kalınlığı	r	0,409(**)	1	0,254(**)	0,246(**)	0,278(**)	0,178(*)
	p	P<0,001		0,002	0,002	0,001	0,030
Bel Çevresi	r	0,174(*)	0,254(**)	1	0,877(**)	0,639(**)	0,875(**)
	p	0,033	0,002		P<0,001	P<0,001	P<0,001
BMI	r	0,210(**)	0,246(**)	0,877(**)	1	0,456(**)	0,879(**)
	p	0,010	0,002	P<0,001		P<0,001	P<0,001
Bel/kalça oranı	r	0,165(*)	0,278(**)	0,639(**)	0,456(**)	1	0,382(**)
	p	0,044	0,001	P<0,001	P<0,001		P<0,001
Yağ kitlesi	r	0,151	0,178(*)	0,875(**)	0,879(**)	0,382(**)	1
	p	0,065	0,030	P<0,001	P<0,001	P<0,001	

** P<0,01 ileri derece anlamlı

* P<0,05 anlamlı

Tüm grupta (n=150) EYD kalınlığı ve volümüyle, KAH risk faktörleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14: AKS (n=150) hastalarında EYD kalınlığıyla KAH risk faktörleri arasındaki korelasyon analizi

		HT	DM	Sigara	Aile öyküsü	Dislipidemi	Tuz tüketimi	Sedanter yaşam
EYD kalınlığı	r	-0,049	-0,002	0,011	-0,049	0,121	-0,035	-0,128
	p	0,549	0,983	0,893	0,552	0,139	0,672	0,118
EYD volümü	r	0,016	0,070	0,106	-0,077	0,022	0,015	-0,092
	p	0,843	0,398	0,198	0,346	0,787	0,852	0,264

* **P<0.05** anlamlı

5. TARTIŞMA

AKS tedavisinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen ölüm, hastaneye yeniden yatış ve reenfarktüs oranları hala yüksektir (31). AKS'lerin hepsinde en yaygın ortak patoloji plak rüptürü olmasına karşın, Anstabil Angina, NSTEMI ve STEMI'nin herbirinin klinik gidişleri, tedavi şekilleri, morbidite ve mortaliteleri farklılık göstermektedir. Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk tayini yapılmalıdır. Akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik ve anjiyografik risk skorları oluşturulmuş ve kullanılmaları kılavuzlarda önemle tavsiye edilmiştir. (29,31).

AKS'ye yol açan kronik inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerozun oluşumu ve ilerlemesinde birçok risk faktörü tetikleyici rol oynamaktadır. Akut koroner sendrom ve katastrofik sonuçlarını engellemek amacıyla, tetikleyici faktörler, bilinmeyen risk faktörleri, yeni biyobelirteçler, tedavi için yeni moleküller kardiyolojinin temel araştırma konuları arasındadır. KAH sürecinde yer alan risk faktörlerine sahip olgularda, özellikle metabolik sendromda, visseral yağ dokusu (VYD) rol oynamaktadır. VYD eşdeğeri kabul edilen epikardiyal yağ dokusunun, salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile lokal olarak kalbin morfolojisi ve fonksiyonları üzerine etkili endokrin ve inflamatuvar bir organ gibi davranması araştırmacılar da heyecan uyandırmıştır. İlk olarak Iacobellis ve arkadaşları (48), artmış epikardiyal yağ miktarı ile metabolik sendromun bazı özellikleri, LDL kolesterol, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncı arasında anlamlı ilişkiler göstermişlerdir. Iacobellis ve arkadaşları (48), EKO ve MRI ile ölçülen epikardiyal yağ kalınlığı arasında ve bunların da abdominal yağ ölçümü, antropometrik ve metabolik parametrelerle yakın korelasyonu olduğunu göstermişlerdir (49).

Bizim çalışmamızda, daha önceden bilinen koroner hastalığı olmayan ve akut koroner sendrom ile hastaneye başvurarak koroner anjiyografi yapılan hastaları aldık. Yaptığımız rutin

ekokardiyografide ölçtüğümüz epikardiyal yağ doku kalınlığıyla, KAH yaygınlığı, kompleksitesi, bilinen KAH risk faktörleri ve antropometrik ölçümlerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

75'i STEMI, 75'i NSTEMI olmak üzere aldığımız 150 AKS hastasının BMI (ortalama $28,1\pm 3,7$) ve bel/kalça oranı (ortalama $0,999\pm 0,04$) yüksek, hastalar fazla kiloluydu. Gruplar arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, yağ kitlesi, mediastinal yağ doku kalınlığı açısından anlamlı fark yoktu.

Hastaların ortalama EYD kalınlığı $5.94\pm 1,17$ mm olup, normal koroneri olan sağlıklı toplumda kabul edilen (ortalama 5.3 ± 1.6 mm) ortalamadan yüksekti (51,52). Tüm AKS hastaları gruplandırılmadan korelasyon analizine dahil edildiğinde EYD kalınlığı ve volümüyle risk skorları arasında korelasyon saptanmadı. Beklenen bir sonuç olarak ise, EYD kalınlığıyla volümü arasında ve klinik, anjiyografik risk skorları da kendi aralarında anlamlı derecede korelasyonu saptandı (Tablo 12).

S. Eroğlu ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada KAH'lı olanlar ile normal koronerli hastalar karşılaştırılmış, KAH'lı hastalarda EYD kalınlığını artmış ve Gensini skoruyla korele bulmuşlardır. Shemirani ve arkadaşları (57), anjiyografi yapılan hastaları (n=315) normal ve KAH olarak gruplandırmış, KAH olan grupta EYD kalınlığını daha yüksek bulmuşlardır ($5.4\pm 1,9$ mm vs $4.4\pm 1,8$ mm). Xu ve arkadaşlarının (58) yaptığı, 2872 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde KAH olan grupta olmayanlara göre EYD kalınlığı ve volümünde artış bulmuşlardır. Harada K. ve arkadaşlarının (59) 64 kesitli CT ile yaptıkları çalışmada 80 AKS hastası ile 90 CT'si normal olanda, EYD volümünün AKS grubunda arttığını göstermişlerdir. Bachar ve arkadaşları (60) yaptığı çalışmada 190 asemptomatik kişide yaptıkları multislice CT'de koroner ateroskleroz ile EYD ve metabolik sendrom arasında korelasyon saptamışlardır. Sironi ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada 113 hastanın MRI incelemesinde EYD ile KAH

arasında ilişkisi saptanmamış; buna karşılık, ekstra-perikardiyal mediastinal yağ dokusu ile kardiyovasküler risk profili arasında pozitif ilişkisi saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda, tüm hastalar önceden gösterilmiş koroner arter hastalığı olmayıp akut koroner sendrom ile gelen hastalardı. Normal koroneri olan kontrol grubu yoktu. Aterosklerozla EYD kalınlığı arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmayla gösterilmiş olup, bizim çalışmamızda ilk defa akut koroner sendrom ile gelen hastalardaki koroner arter hastalığının yaygınlık ve kompleksitesi ile EYD ilişkisini araştırdık.

NSTEMI grubunda korelasyon analizi yapıldığında SYNTAX ($r=0,243$ $p= 0,035$) ve GENSİNİ ($r=0,394$, $p<0,001$) skorlarıyla EYD arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon saptandı. Buna karşılık, STEMI grubunda ise EYD kalınlığı ve volümüyle, TIMI, SYNTAX, GENSİNİ skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. EYD salgıladığı proaterojen ve proinflamatuvar sitokinler ile kronik bir inflamasyona yol açarken (4-7), NSTEMI patofizyolojisinde STEMI'ye göre lümenin kısmi tıkanıp açılması, inflamatuvar olayların daha uzun süreli var olması, anjiyografik yaygınlık ve kompleksitenin NSTEMI'da korelasyonunu açıklayabilir.

Epikardiyal yağ dokusu viseral yağ dokusunun göstergesi olup, obeziteyi ölçen antropometrik ölçümlerden (BMI, bel çevresi, yağ oranı, vb) bağımsızdır (44). Bizim çalışmamızda da EYD ile BMI, bel çevresi, bel/kalça oranı, total vücut yağ kitlesi ile arasında korelasyon saptanmazken, antropometrik ölçümlerin kendi aralarında anlamlı korelasyonu görülmektedir (Tablo 13). Bizim bulgularımız da EYD, obeziteyi gösteren bir antropometrik parametreden bağımsız, viseral yağın göstergesi, metabolik aktif inflamatuvar bir organ olduğunu desteklemektedir.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların, genel olarak bilinen KAH risk faktörleri azdı. Sigara dışında özellikle EYD ile ilişkisi gösterilen metabolik sendromun komponentleri olan HT, DM, dislipidemi gibi KAH risk faktörleri azdı. Hastaların büyük çoğunluğunun NYHA

Killip sınıfı I'di. Yine çoğu hasta (%52) akut koroner olayı yaşadığı tek damar hastasıydı. KAH yaygınlığı ve kompleksitesini değerlendiren SYNTAX ve Gensini skorları birçok parametreyi barındırıp çok yönlü değerlendirme yapılmaktadır. Tüm hastalarda EYD artmış olmasına rağmen, risk skorlarıyla korelasyonun saptanamaması, risk skorlarındaki çok yönlü değerlendirme ve AKS patofizyolojisindeki bilinmeyen birçok faktörün de etkisiyle olabilir.

Bizim çalışmamızda, EYD kalınlığı ve volümü, ucuz ve basit bir yöntem olan iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi ile ölçülmüştür. Üç boyutlu olarak dağılım gösteren epikardiyal yağ doku kalınlığı ve volümü, daha maliyetli olan üç boyutlu ekokardiyografi, kardiyak MRI gibi diğer görüntüleme metodlarıyla değerlendirilerek risk skorlarıyla daha objektif ilişkisi araştırılabilir.

Ekokardiyografik ölçümlerin operatör bağımlı olması, çalışmaya dahil edilen hastaların düşük riskli olarak seçilmesi, hasta sayısının sınırlı olması, diğer görüntüleme yöntemlerinin dahil edilmemesi çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇ

1. AKS hastalarında, 2 boyutlu ekokardiyografiyle ölçülen EYD kalınlığı ve volümü, SYNTAX, Gensini, TIMI, GRACE risk skorlarıyla direkt korelasyon göstermemektedir.
2. Israrlı ST Yüksekliği olmayan akut koroner sendromda, EYD ile Gensini ve SYNTAX skorları arasında pozitif yönlü ve anlamlı korelasyon mevcutken, ısrarlı ST yüksekliği olanlarda izlenmemiştir.
3. Transtorasik ekokardiyografi ile EYD ölçümü, basit bir yöntem olmasına rağmen, KAH yaygınlığı ve kompleksitesini değerlendirmede kullanılan birçok parametreyi içeren skorlama sistemlerinin yerini alamaz.
4. Klinikte sıklıkla başvurduğumuz, ekokardiyografide değerlendirdiğimiz parametrelere EYD eklemek ve KAH yaygınlığı ve kompleksitesiyle ilgili çıkarımlarda bulunmak mevcut bulgularla mümkün değildir.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. <http://www.tuik.gov.tr>
2. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004
3. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş. 2013;41.
4. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004 89. 2548-2556.
5. Trayhurn P.: Endocrine and signalling role of adipose tissue; new perspectives on fat. Acta Physiol Scand 2005 184. 285-293.
6. Scherer P.: Adipose tissue. From lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes 2006 55. 1537-1545.
7. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M.: Epicardial adipose tissue : anatomic, biomolecular and clinical relationship with the heart. Nature clinical practice. Cardiovas Med 2005 2. 536-543.
8. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Trends Endocrinol Metab 2011; 22: 450-7.
9. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circ J. 2007;71(4):536-9.

10. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94(3):e7.
11. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(3):211-7.
12. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695.
13. Libby P, Braunwald E. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia, Pa.; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008.
14. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
15. Libby P.: Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002); 868–874.
16. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
17. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 ;92(5):1355-74.
18. Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.

19. Kolodgie F.D., Burke A.P. et al: The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes, *Curr Opin Cardiol* 2001 16; 285–292.
20. Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A.: Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 2002 15;439–446.
21. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In:Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. 1123-1139.
22. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
23. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*.1995;91(11):2844
24. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20;1177-8.
25. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M., Maron D.J., Mackey S.F., Superko R.,Williams P.T Johnstone I.M., Champagne M.A., Krauss R.M.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*, 1994; 89:975-90.
26. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97;1195-1206.
27. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007;28:1598-1660

28. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.
29. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *European Heart Journal* (2012)33, 2569–2619.
30. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
31. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2011, Suppl 3.
32. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012–1017.
33. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11
34. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.
35. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567.
36. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.

37. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
38. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB,
39. Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:e356–e375.
40. ESC Miyokardiyal Revaskularizasyon Kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010, Suppl 3
41. Akut Koroner Sendrom. Ed. Ali Oto, Lale Tokgözoğlu, Erdoğan İlkay, Kudret Aytemir. Erkem Tıbbi Yayıncılık, 2009.
42. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. Georgios Sianos, MD, PhD; Marie-Angèle Morel, BSc; Arie Pieter Kappetein, MD, PhD; Marie-Claude Morice, MD; Antonio Colombo, MD; Keith Dawkins, MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patrick W Serruys* MD, PhD. *EuroInterv.* 2005;1:219-227
43. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 13;51:606-98.
44. Marc-Andre Cornier, Jean-Pierre Després, Nichola Davis, Daurice A. Grossniklaus, Samuel Klein, Benoit Lamarche, Francisco Lopez-Jimenez, Goutham Rao, Marie-Pierre St-Onge, Amytis Towfighi and Paul Poirier. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124:1996-2019.

45. Kathryn A. Britton and Caroline S. Fox. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;124:e837-e841.
46. Wei M et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study. *Obes Res* (1997), 5: 16–23.
47. Bonora E et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 44:(1995), 1617–1625.
48. Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: (2003), 304–310.
49. Iacobellis G 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* 88: (2003), 5163–51-68.
50. Navneet Singh, Harleen Singh, Harleen K Khanijoun, Gianluca Iacobellis. Echocardiographic Assessment of Epicardial Adipose Tissue - A Marker of Visceral Adiposity. *McGill Journal of Medicine*. 2007 10(1):26-30.
51. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*, Volume 22, Issue 12, Pages 1311-1319.
52. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 2007;153:907–917.
53. Marchington J.M., Pond C.M. 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 on vitro. *Int J Obes* 1990. 14: 1013-1022.

54. Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 108 (2003): 2460–2466.
55. Corradi D et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13 (2004): 313–316.
56. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004; 44: 127-33.
57. Shemirani H, Khoshavi M. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease-an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012 May;12(3):200-5.
58. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2012; 23: 227-33.
59. Harada K, Amano T, Uetani T, Tokuda Y, Kitagawa K, Shimbo Y, Kunimura A, Kumagai S, Yoshida T, Kato B, Kato M, Marui N, Ishii H, Matsubara T, Murohara T. Cardiac 64-multislice computed tomography reveals increased epicardial fat volume in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 15;108(8):1119-23.
60. Bachar GN, Dicker D, Kornowski R, Atar E. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. *Am J Cardiol* 2012; 110: 534-8.
61. Sironi AM, Petz R, De Marchi D, Buzzigoli E, Ciociaro D, Positano V, Lombardi M, Ferrannini E, Gastaldelli A. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med.* 2012 May;29(5):622-7.